T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA FARKLI KAFA TRAVMASI MODELLERİNİN HİPOTALAMO-HİPOFİZİER AKSTA HASAR OLUŞTURMA ETKİNLİĞİNİN HİSTOLOJİK, BİYOKİMYASAL VERİLERLE VE DAVRANIŞ TESTLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail Şamil GERGİN

KAYSERİ-2015

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA FARKLI KAFA TRAVMASI MODELLERİNİN HİPOTALAMO-HİPOFİZİER AKSTA HASAR OLUŞTURMA ETKİNLİĞİNİN HİSTOLOJİK, BİYOKİMYASAL VERİLERLE VE DAVRANIŞ TESTLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail Şamil GERGİN

Danışman
Prof. Dr. Ahmet SELÇUKLU

Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından TTU-2014-4715 No'lu Kod ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve erdemleriyle bugünlere gelmemde büyük emeği olan saygıdeğer hocalarım: Prof. Dr. Ahmet SELÇUKLU, Prof. Dr. İ. Suat ÖKTEM, Prof. Dr. Ali KURTSOY, Prof. Dr. Kemal KOÇ, Prof. Dr. Ahmet MENKÜ, Doç. Dr. Bülent TUCER, Yrd. Doç. Dr. Abdulfettah TÜMTÜRK, Yrd. Doç. Dr. Halil ULUTABANCA, Öğr. Gör. Dr. Ahmet KÜÇÜK'e sonsuz teşekkürler.

Bu projenin planlanması ve uygulanmasında emiği geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet BİLGEN, Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ, Doç. Dr. M. Fatih SÖNMEZ, Yrd. Doç. Dr. Ferhan ELMALI, Öğr. Gr. Dr. Duygu YÜCEL, Dr. Erdem BAŞARAN, Dr. Derya AKKUŞ sağolun, var olun.

Bu uzun ve zorlu yolda desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Özlem, yavrularım Türkmen, Gökçe sabrınız için teşekkürler.

"Vatanı, Milleti üçbeş soysuzun insiyatifine bırakmayın, çalışın" sözü kulağımda küpe olan sevgili babam ve annem teşekkürler.

"Varlığım Türk varlığına armağan olsun"

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR v

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ vii

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ viii

ÖZET x

ABSTRACT xii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. KAFA TRAVMALARI 3

2.1.1. Tarihçe 3

2.1.2. Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi 4

2.1.3. Kafa Travmalarının Biyomekaniği 6

2.1.4. Lokal Kafatası Yaralanmaları 8

2.1.5. Uzak Kafatası Yaralanmaları 9

2.1.6. Atalet Yaralanmaları 9

2.1.7. Sekonder beyin hasarı 11

2.2. TRAVMATİK BEYİN HASARINDA HÜCRE ÖLÜMÜ MEKANİZMALARI ... 13

2.3. HİPOFİZ 16

2.3.1. Hipofiz Bezinin Anatomisi 17

2.3.2. Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlar 18

2.3.3. Hipofiz hormon eksikliği ve semptomları 20

2.3.3.1. Büyüme Hormonu Yetersizliği (BHY) 20

2.3.3.2. Gonodotropin (FSH, LH) Yetersizliği 21

2.3.3.3. TSH Yetersizliği 21

2.3.3.4 ACTH Yetersizliği 22

2.3.3.5. Arginin Vazopresin Yetersizliği 22
2.4. TRAVMATİK BEYİN HASARI SONRASI HİPOFİZER YETMEZLİK (TBH-HY) 22
2.4.1. Travmatik beyin hasarı sonrası hipofizer (TBH-HY) patofizyolojisi 24
2.4.2. Travma Sonrası Hipofizer Yetmezliğin İzlenmesi 25
2.5. TRAVMATIK BEYIN HASARINDA DENEY HAYVANI MODELLERİ 27
2.5.1 Ağırlık düşürme TBH modelleri 29
2.5.2 Kontrollü kortikal darbe modeli (KKD) 31
2.5.3 Sıvı perküsyon yaralanma modelleri 33
2.5.4. Penetran, Balistik TBH modelleri 34
2.5.5. Patlama TBH Modelleri 34
2.5.6. Rotasyonel kapalı kafa travması (KKT) modeli 34
2.5.7. Kriyojenik yaralanma modeli 35
2.6. TBH SONASINDA DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI 35
2.6.1. Öğrenme ve Bellek 35
2.6.2. Davranış Testleri 37
3. MATERYAL – METOD 38
3.1. Marmarau Metoduyla Kapalı Kafa Travması 39
3.2 Feeney Metoduyla Kafa Travması 40
3.3. Mehmet BİLGEN kontrollü kortikal darbe modeli 41
3.4 Sham (yalancı cerrahi) kontrol grubu 42
3.5. Kontrol grubu 42
3.6. Histolojik takip 43
3.6.1 İmmunohistokimya 43
3.6.2. Elisa 44
3.7. Nörolojik Muayene 44
3.8. Morris Su Tankı (Morris Water Maze) 45
3.9. İstatistiksel analiz 47

4. BULGULAR 49
4.1. Hipofiz Hormonları ELISA sonuçları gruplara göre dağılımı 49
4.2 Histolojik bulgular 53
4.3. Davranış Testleri 59
4.3.1. Platformu bulma hızı 59
4.3.2. Yüzme hızı 60
4.3.3. Tymotaxis 61
4.3.4 Katedilen Mesafe 62
4.3.5. Hedef kadranda geçirilen süre 63
5. TARTIŞMA 64
6. SONUÇ 76
KAYNAKLAR 77
TEZ ONAY SAYFASI 91

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

AKT : Ağır Kafa Travması

BBT : Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

BH : Büyüme Hormonu (Growth hormon)

BHY : Büyüme Hormonu Yetersizliği

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BPB : Beyin Perfüzyon Basıncı

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay test

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

GKS : Glaskow Koma Skalası

Gr : Gram

HHA : Hipotolamo-Hipofizer Aks

HSP : (Heat shock proteins),Isı şok proteinleri

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

KBB : Kan-Beyin Bariyeri

KİB : Kafa İçi Basınç

KİBA : Kafa İçi Basınç Artısı

KKD : Kontrollü Kortikal Darbe (Kontrollü Kortikal İmpact hasar)

KKT : Kapalı Kafa Travması

LH : Lüteinize edici hormon

Ml : Mililitre

MST : Moris Su Tankı (Morris Water Mase)

OAB : Ortalama Arteriyel Basınç

SAK : Subaraknoid Kanama

SKA : Serebral Kan Akımı

SPB : Serebral Perfüzyon Basıncı

SSS **:** Santral Sinir Sistem

TBH **:** Travmatik Beyin Hasarı

TBH-HY **:** Travmatik Beyin Hasarı sonrası Hipofizer Yetmezlik

TSH **:** Tiroid Uyarıcı Hormon

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1: Deney grupları 38
Tablo 2. Grup ortalamaları istatistik sonuçları 49
Grafik 1. Kortikosteron sonuçları ortalamaya göre güven aralığı grafiği 50
Grafik 2. FSH sonuçları ortalamaya göre güven aralığı grafiği 50
Grafik 3. LH sonuçları ortalamaya göre güven aralığı grafiği 51
Grafik 4. IGF-1 sonuçları mediana dayalı çubuk grafik 51
Grafik 5. Testesterone sonuçları medyana dayalı çubuk grafik 52
Grafik 6. Tiroksin sonuçları medyana dayalı çubuk grafik 52
Grafik 7. Grupların platformu bulma süreleri grafiği 59
Grafik 8: Grupların yüzme hızları grafiği 60
Grafik 9: Grupların tymotaxis grafiği 61
Grafik 10: Grupların kateddiği mesafe grafiği 62
Grafik 11: Hedef kadranda geçirilen sürenin gruplara dağılımı 63

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil 1. Sekonder hücre hasarında gelişen biyolojik mekanizmaların özeti 13

Şekil 2: Hücre içi Ca girişi ve Endoplazmik retikulum aracılı apopitozis 15

Şekil 3. Hipofiz bezi ve beslenmesi 18

Şekil 4. Kafa travması deney hayvanı modelleri 28

Şekil 5: Sıçan beyni sterotaktik koordinatları 29

Şekil 6: Marmarau travma aleti 30

Resim 1. Dr. Mehmet Bilgen tarafından tasarlanan travma aleti 33

Resim 2: Marmarau travması 40

Resim 3: Feeney travması 41

Resim 4: M. Bilgen travması 42

Resim 5: Tüm deney gruplarına ait hipofiz dokusu 53

Resim 5.1: Morris Su Tankı 46

Resim 5.2. Morris su tankının günlere göre uygulama şeması 47

Resim 7: Tüm deney gruplarına ait hipofiz dokusunda HSP-70 ekspresyonu 54

Resim 8: Tüm deney gruplarına ait hipofiz dokusunda Kaspaz-3 ekspresyonu 55

Resim 9: Travma gruplarına ait beyin dokusunun ışık mikroskobu görüntüsü 56

Resim 10: Tüm deney gruplarına ait beyin dokusunda HSP-70 eskpresyonu 57

Resim 11: Tüm deney gruplarına ait beyin dokusunda Kaspaz-3 ekspresyonu 58

"Hiçbir kafa travması yoktur ki

Umut sızdıran çiğlaa cciddi, kadar

Ya da önemsenmeyecek kadar hafif olsun."

Hipokrat

SIÇANLARDA FARKLI KAFA TRAVMASI MODELLERİNİN HİPOTALAMO-HİPOFİZİER AKSTA HASAR OLUŞTURMA ETKİNLİĞİNİN HİSTOLOJİK, BİYOKİMYASAL VERİLERLE VE DAVRANIŞ TESTLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Klinik ortamda yapılamayan insan travmatik beyin hasarını üç farklı travma modelinde taklit ve karakterize etmek, gelecekte yapılacak nöroprotektif ajanlarla hipofizier disfonksiyonu önlemeye yönelik deneysel modellere temel oluşturacak ideal travma modelini literatüre kazandırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada (84 adet, 10-12 haftalık, 280 – 360 gr) Spraque Dawnley cinsi sıçan kullanıldı.Travma, cerrahi işlemler ve kan alımı İzofloran genel anestezisi altında yapıldı. Marmarau (250 gr ağırlığı 1 mt den serbest düşmeyle kafatası üzerine bırakıldı); Feeney (Bregma-lambda arasında, Koronal sütür 2 mm posterioru, Sagittal sütür 2 mm lateralinde olacak şekilde 6 mm çaplı kraniektomi yapıldı, sağlam dura üzerine 3mm çelik disk konulup 50 gr. ağırlık 1 mt.den serbest düşmeyle bırakıldı), M Bilgen KKD (5mm çaplı vurucu uç, 1,5 m/s vurucu hız, 85 ms temas süresi, 3 mm derinlik değerleriyle sağlam dura üzerine darbe uygulandı) travmatik beyin hasarları oluşturuldu. Akut grup (24. saat) Sham ve Kontrol grubundan hormon ölçümü (LH, FSH, Testosteron, IGF1, Kortikosteron, T4) için kan örnekleri alındıktan sonra sakrifiye edilerek beyin ve hipofiz histopatolojisine bakıldı. Kronik gruplar travma sonrası 25-30 günlerde Moris Su Tankında davranış testleri yapılıp, sakrifiye edilerek, kan ve doku örnekleri aynı işlemlere tabi tutuldu.

Beyin ve hipofiz kesitlerinde hücresel hasar ve HSP-70, Kaspaze 3’ le apopitozise, serumda ELİSA yöntemiyle hormonlara bakılarak grupların hipotalamo-hipofizier aksta hasar oluşturma etkinliği karşılaştırıldı.Kontrol gurubunun ELISA sonuçları baz alındı.

Bulgular: Marmarau travmasıyla kortikosteron 24 saat sonra yükseldi, 30 günlük takipte düşerek kontrol grubuna yakın değerlere geldi. Işık mikroskobunda, beyin tabanında kontüzyon, hipofizde asidofil hücre dejenerasyonu ve konjesyon görüldü. Bu bulgular diğer gruplardan anlamlı farklıydı ($p<0,001$). Bu grubun posttravmatik 30.

günde anksiyetesi diğer gruplara göre anlamlı fazla idi ($p<0,05$). Feeney travması Moris Su Tankında gösterilen motor performans defisitine neden oldu ($p< 0,05$). Tüm travma gruplarına hipofiz dokusunda HSP-70 ekspresyonu özellikle damar endotelinde belirgin gösterildi. Kaspaz 3 ekspresyonuysa pars distaliste ve pars intermediyada görüldü, apopitoz incelemelerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. M Bilgen grubunda defisitler minimaldi.

Sonuç: Marmarau, Feeney, M Bilgen kafa travması modelleri karşılaştırıldığında: Marmarau ağırlık düşürme modeli, insanlardaki hafif orta kafa travması sonrası hipofizier yetmezliği taklit eden deneysel araştırmalara daha elverişli olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Disfonksiyon, Hipotalomo hipofizier aks, Travmatik beyin hasarı, Travma model

CHARACTERIZATION HYPOTHALAMIC-HYPOPHYSIAL AXIS INJURY MODELS IN RATS USING HISTOLOGY, BIOCHEMICAL ANALYSIS AND BEHAVIOR TESTS

ABSTRACT

Objectives: Dysfunction of hypothalamic-hypophysial axis is a common event following a traumatic brain injury. But, the current understanding of the postraumatic events is limited due to a lack of appropriate animal models. Our aim was therefore to develop injury models with rats for use in experimental research and demonstrate the characteristic differences in the underlying pathophsiological mechanisms.

Methods: Rats (n=84, 10-12 weeks old, 280-360 g) were subjected to head injuries under general isoflurone anesthesia using three methods; Marmarau (250 g of weight was dropped from 1 m height on closed head), Feeney (250 g of weight was dropped from 1 m height on 3 mm steel disk placed on exposed brain) and Bilgen (controlled cortical impact of exposed brain with 5 mm injury tip, 15 m/s velecity, 85 ms duration and 3 mm penetration depth). After 4 weeks postinjury, bloods samples were collected and the levels of LH, FSH, Testosterone, IGF1, Cortikosteron and T4 were measured. The rats were tested for behavior and the Morris water maze performance, and then sacrificed for histopathological analysis.

Results: The rats injured with Marmarau model exhibited greater anxiety and increased neuronal tissue damage and degeneration. Those in the Feeney group performed lower in swimming task, likely due to the TBH deficiency as measured. The effects in the Bilgen group were minimal. In conclusion, Marmarau injury model appears to be better suited for use in experimenal studies as it closely simulates the basic clinial symtoms of hypothalamic-hypophysial axis injury in humans.

Keywords: Dysfunction, Traumatic brain injury, hypothalamic-hypophysial axis, injury model

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kafa travması öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren bir patoloji olup, ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. Her gün biraz daha hızlanan sosyal ve teknolojik yaşam koşullarında kafa travma insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski giderek artmaktadır. Kafa travmasına maruz kalanlarda ilk anda skalp yaralanması, kafatası kırığı, kontüzyon, beyin laserasyonu, diffüz aksonal hasar ve intrakranial kanama (epidural, subdural, intraserebral) oluşur ve primer hasar olarak adlandırılır. Ancak kafa travması sonuçlarından sadece primer hasar sorumlu değildir. Primer beyin hasarını takiben ortaya çıkan bir çok karmaşık fizyopatolojik olaylara bağlı olarak sekonder beyin hasarı oluşmaktadır (1).

Kafa travması fiziksel sakatlık ile uzun süreli kognitif, davranış, psikolojik ve sosyal defektler arasında değişen sonuçlar gösterir. Klinik sonuçlardan biri olan travma sonrası hipofizer yetmezlik (TBH-HY) uzun süredir bilinmektedir. Fakat bu olguların çok sık görülmediği düşünülmekteydi. Son zamanlardaki klinik kanıtlar ise, kafa travmasının sıklıkla hipotalamik- hipofizer aksta (HHA) akut ve kronik disfonksiyona sebep olabileceğini göstermektedir (2). Gerek primer gerekse sekonder hasarla TBH-HY oluşabilir. Bölgesel hasara, genellikle kafatasına temas eden güç sonucu; yaygın yaralanmaya ise kafatasına temas olmadan, akselerasyın-deselerasyon ve rotasyonel güçler neden olmaktadır. Atalet kuvvetleri beyaz cevherin muhtemelen vazojenik olarak bozulması ve geniş çaplı hasar görmesiyle aksonları kesen injüriye neden olabilir. Kesici injüri, genellikle beynin orta bölgesindeki yapılarında görülür ve TBH'daki hipotalamik, hipofiz disfonksiyonun olası mekanizmalarını açıklayabilir (3).

Deneysel hayvan modelleri TBH'da ikincil yaralanma süreçleri araştırmak ve olası tedavi edici yaklaşımlar için klinik öncesi veri sağlamak için kullanılır. Tek bir model ile insanlarda gözlenen TBH patoloji karmaşıklığı yeniden oluşturulamaz, ancak, birkaç büyük ve küçük hayvan modelleri belirli bileşenleri taklit için geliştirilmiştir ve her modelin geçerliliği ve sınırları vardır.

Deneysel model seçimi araştırmanın amacına göre olmalıdır. Modellerin temel amacı nekrotik ve apopitotik nöronal hücre ölümünü ortaya koymak ve travmaya sekonder gelişen davranış değişikliği, fizyolojik, metabolik, kan doku değişiklikleri, kan beyin bariyeri geçirgenliği, inflamatuar ve immunolojik cevaplar hakkında bilgi sahibi olmaktır. Genelde, ağır hasarlı travma modelleri dokuda oluşan mekanik, morfolojik, patolojik, biyokimyasal ve nörolojik gelişmelerin patofizyolojisini anlama veya kök hücre tedavisini etkinligini görmek amacıyla kullanılırken; hafif travma modelleri ise koruma ve tedavi maksadıyla geliştirilen potansiyel ilaçları test etmek için yapılan çalışmalarda kullanılmaktadır (4).

Litaratürde birçok çalışmada insanlarda travmatik beyin hasarı sonrasında akut ve kronik hipofizer yetmezlik geliştiği gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde TBH sonrası oluşan hipofizer yetmezliği önleyecek ya da azaltacak nöroprotektif ajanlarla araştırmalar sınırlıdır. Araştırmaların çoğu benzer modellerle yapılarak kısıtlı parametreler değerlendirilmiş; hangi modelin bu tip çalışmalarda kullanılacağına ilişkin literatüre kazandırılmış bir veritabanı oluşturulamamıştır. Standardize edilmeyen modellerle yapılan nöroprotektif ajan ve kök hücre çalışmalarından anlamlı sonuçlar elde edilemeyeceği gibi kaynak ve zaman israfına neden olacaktır.

Çalışmamızda bupivakain, ropivakain ve levobupivakainin çizgili kasta neden oldukları ultrastrüktürel değişikliklerin yanı sıra apoptotik değişiklikleri de amaçladık

Çalışmamızda Mevcut literatür bilgilerinin ışığında, ratlarda oluşturulan üç farklı TBH modelinin hipotolamo hipofizier aksta hasar oluşturma etkinliğini biyokimyasal, histopatolojik değişiklikler ve davranış testleriyle karşılaştırarak literatürdeki en geniş kapsamlı araştırmayı yapıp HHA da en belirgin travma oluşturan modeli araştırmayı tanımlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAFA TRAVMALARI

Kafa travması: Hareket halindeki bir cismin duran kafaya, hareket halindeki kafanın duran bir cisme çarpması veya değişik hızlarda hareket eden kafa ile cisimlerin çarpışmaları sonucu oluşan kinetik enerjinin kafatası ve içindekileri ilgilendiren bir hasara dönüşmesidir.

Travma sonrası bu durum bizim çalışmamızda da tüm dünyada yaygın kullanılan terim olan "travmatik beyin hasarı" (TBH) olarak adlandırılacaktır.

2.1.1. Tarihçe

Kafa travmaları ile ilgili ilk rapor M.Ö. 2800 yıllarında yaşayan Mısırlı hekim İmhotep'e aittir ve kafa travmalarını tedavi edilir, edilebilir, edilemez olarak üç gruba ayırmıştır. Yüzyıllar sonra bugünde, bu gruplandırma geçerlidir, ancak tedavi edilemez kafa travmaları oranı çok daha aza inmiştir (5,6).

İnka imparatorluğu mezarlarında bulunan kafataslarının incelenmesi trepenasyonların başlangıçta batıl nedenler daha sonra tedavi amaçlı kullanıldığını düşündürmektedir. Avusturya ve Fransa'da cilalı taş devrine ait mezarda bulunan kafataslarının %10'unda trepanasyon belirtileri görülmüştür. Avrupada tedavi amacı ile ilk trepanasyonlar Hipokrat (M.Ö.460-355), Cornecius Celcus (M.S.1.yüzyıl), Galen (M.S.131-201) gibi eski Roma doktorları tarafından kullanılmıştır. İbni Sina (Avicenna) M.S. 9. yüzyılda trepanasyonu önermiştir. Abulcasis M.S. 11.yüzyılda özellikle çökme kırıkları ve birleşik kırıklarını trepanasyonla tedavi etmiştir.Anadolu'da erken bronz çağında

Kültepe yöresinde yaşamış Asurların trepenasyon yaptıkları arkeolojik çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır (7).

Capri'li Jacop, 1518'de kafa travmaları üzerine ilk kitabını yazmıştır. Bu kitap sadece nöroşirurji konuları üzerine yazılmış ilk kitapdı. 16. yüzyılda Fransız Jean L.Petit kommazyon, kontüzyon ve kompresyon ayrımını yaparken, İngiliz Pervical Pott kranyoserebral travmalarda, kap değil onun içinin önemli olduğunu yani kafatasının değil beynin önemini vurgulamıştır. Tönnis ve Lcew Kafa Travması patofizyolojisi 19 y.y. da yazmışlardır. Russell Symond, Cairs KT sonrası kafa içi basınç artışını (KİBA) gözlemleyerek tedavi amacıyla dekompresyon fikrini ortaya atmışlardır. 20 y.y da Tuebber ve Luria'nin nörofizyolojik TBH nın, Teasdale ve Jenet 1974'de Glaskow Koma Skorunu tanımladılar (6).

Hipofiz bezinin varlığı en az 2000 yıldır bilinmektedir. Aristo'ya göre hipofiz, vücudun dört asıl sıvısından birini beyinden vücuda salgılayan bir bezdir. 19. Yüzyılda Rathke'nin gelişimsel çalışmaları bezin ön (adenohipofiz) ve arka (nörohipofiz) olmak üzere morfolojik ve işlevsel olarak iki bölümü olduğunu göstermiştir. Pierre Marie ve Cushing' in öncü çalışmaları ile hipofiz hormonları izole edilmiştir (8).

2.1.2. Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi

Kafa travmaları; sık karşılaşılan, adli, tıbbi ve cerrahi yönleri ile bugün için hala önemli sağlık ve sosyo-ekonomik sorunlarla dolu bir konudur. Çocuklarda ve 45 yaş altındaki bireylerde önde gelen mortalite ve morbidite sebebidir (9). Bütün yaş grupları gözden geçirildiğinde 45 yaş altındaki erkeklerin travmadan daha çok etkilendiği görülmüştür. Ortalama ölüm yaşı düşünüldüğünde bu olguların kaybı daha çok yaşanacak yıl ve iş gücü kaybına yol açmaktadır. Yaşayanların önemli bir kısmı sakat kalmakta, bu da yaşanabilecek birçok yılın kaybedilmesi ya da sakat geçirilmesi anlamına gelmektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre travmalara bağlı ölüm oranı tüm dünya için 100,000'de 83,7 iken, ülkemizde 100,000'de 120 olup kafa travmaları sonucu ölüm, tüm travmalar içinde 1/3 oranında bildirilmektedir (10). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2 milyon kafa travması meydana gelmekte ve her 100 bin kişiden 175-200'ünde ağır kafa travması (AKT) görülmektedir. Her yıl en az 75 bin kişi bu nedenle hayatını kaybetmektedir. ABD de genç yaş popülasyondaki ölümlerde travma birinci neden olarak gösterilmiştir. Tüm yaş gruplarında ise, kardiovasküler

hastalıklar ve kanserden sonra ölüm nedenleri içinde üçüncü sırada yer almaktadır (11,12). ABD nörolojik cerrahi birliğinin 2007 sonuçlarında kontakt sporlar boks (en fazla), Amerikan futbolu, buz hokeyi, ragby gibi sporlar çocuk ve adelosan TBH ların % 21 ini oluşturmaktadır (13).

Kafa travmalarının insidansı sosyo-ekonomik seviye farklılıklarına, yaş, ırk ve cinsiyete göre değişim göstermektedir. Yapılan araştırmalarda 15-25 yaş grubunun risk yüzdesinin fazla olduğu görülürken, insidans 25-60 yaş grubunda düşme eğilimine girmekte, 60 yaşından sonra ise tekrar yükselmektedir. Kadın/erkek oranı 1/2-1/2.8 oranında değişmektedir. Gelişmekte olan toplumlarda kafa travması görülme oranı daha sıktır (11).

Ülkemizde yapılan Işık ve ark. epidemiyolojik çalışmasında 5 yılda Nöroşirurji kliniğinde yatarak tedavi edilen 15 yaş ve üstü 954 hasta retrospektif olarak incelemiş. Hastaların %75,5 erkek,%24,5 kadın ve %52,5'i 15-40 yaş arası genç nüfustu. Trafik kazaları (%75) en sık nedeniydi. Giriş Glasgow Koma Skoruna (GKS) göre hastaların %48'inde hafif, %31'inde orta ve %21'inde ise ağır kafa travması mevcutmuş. Hastaların %18,5 opere (en sık subdural- epidural hematom) edilmiş ve seride mortalite %19,4 (n=185) olarak bildirildi (14).

TBH 'nın %42 'sinden ve TBH sonucu ölümlerin %60-75'inden trafik kazaları sorumludur. Çocukluklarda TBH bisikletten veya yüksekten düşme seklinde karşımıza çıkmaktadır. Büyük bir bölümü ev çevresinde meydana gelen hafif şiddetteki yaralanmalar genellikle yüksekten düşmelere bağlıdır, çocuk ve yaşlılarda sıktır. Spor yaralanmaları ise genellikle gençlerde olmakta ve daha az ciddi komplikasyonlar gelişmektedir. Futbol, hokey, binicilik, dağcılık ve motor sporlarında ciddi kafa travması sıklığı artmaktadır (15).

Kafa travmalarında mortalite hızı, travmayı takip eden erken dönemde en yüksektir. Ölümcül seyreden kafa travmalarının yarısı hastaneye ulaştırılamadan ölümle sonuçlanmaktadır. Travmaya bağlı olup hastanede gerçekleşen ölümlerin 2/3'si ilk 24 saat içerisinde ve bir hekim tarafından değerlendirilmesine rağmen meydana gelmektedir. Kafa travması sonrası kaybedilen hastaların otopsilerinde; yaklaşık %70'inde kafa içi basınç artışı bulguları saptanırken %60'ında intrakranial hematom mevcuttur. Son yıllarda, kafa travmalarının fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerde artış, yoğun bakımdaki hasta izleme ve bakım tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak

mortalite oranı %20 düzeylerine kadar azalmış ve prognozda belirgin düzelmeler gözlenmiştir(1).

Genç insanlarda TBH insidansının yüksek olmasının verimli çağlarında ölüm ve sakatlığa neden olmakta bunun derin sosyoekonomik sonuçları olmaktadır. Hafif kafa travmasının neden olduğu fonksiyon kaybına artan farkındalık, beyin hasarının akut ve kronik sonuçlarının anlaşılması gerekliliğini öne çıkarmıştır.

2.1.3. Kafa Travmalarının Biyomekaniği

İnsan vücudunun günlük hayatta maruz kaldığı mekanik güçlerin şiddeti dokuların adapte olma ya da karşı koyma kapasitesini aşarsa yara oluşur. Dokular üzerindeki aşırı mekanik gücün etkisiyle kompresyon, traksiyon, torsiyon oluşur, oluşan hasar mekanik güce ve hedef dokunun yapısına bağlıdır. Kafa travmalı hastalarda ortaya çıkan karmaşık patofizyolojik fenomen beyin ve beyni çevreleyen yapıların dışarıdan uygulanan mekanik güce verdiği cevap olarak değerlendirilebilir. Mekanik gücün yönü, büyüklüğü, uygulanım hızı, süresi ve yeri kafa travmasının tipinin ve ağırlığının belirlenmesini sağlar. Kafa travmasına yol açan mekanik faktörlerin anlaşılması hem etkin önlem stratejilerinin kurulması ve hem de kafa travmalarının kısa ve uzun dönem olumsuz sonuçlarının azaltılması için gereklidir (16).

Kafaya yönelik mekanik güçler çok sayıda ve karmaşık olmakla birlikte iki ana başlıkta incelenebilir.

A-Statik Yüklenme

Nadiren görülür. Kafatasının 200 msn ya da daha uzun bir sürede bir yere sıkışması ve etki altında kalması sonucu oluşur. Çığ, deprem gibi doğal afetler ile kafayı sert yapılara karşı sıkıştıran, yavaş hareket eden araçlarla bu tür güç yüklenmesi ortaya çıkabilir. Skalpte ezilme olur, bu kuvvet derin beyin bölgelerine genellikle ulaşamaz bu esnada bilinç genellikle korunur. Eğer olay devam ederse (200 ms ve üzeri) statik güç yüklenmesi sonucu kubbe ve kaide kemiklerinde çok sayıda kırıklar oluşabilir. Beyin deformasyonuna yeterli olacak statik güç seviyesine ulaşıncaya kadar nörolojik defisit ortaya çıkmaz. Bu noktadan sonra ölüme kadar varabilen ciddi beyin hasarları oluşur (6,9,17).

B- Dinamik Yüklenme

Kafaya mekanik enerjinin en sık giriş biçimi dinamik güç şeklindedir. Enerji transferinin süresi kafada ne çeşit bir lezyon oluşacağını belirleyen kritik bir faktördür. Burada kuvvetler 50 msn altındaki bir süre içerisinde etki ederler.

Dinamik güç aktarımı impulsive, impact olmak üzere iki şekilde görülebilir.

a- İmpulsive (Dalga) Yüklenme

Hareket halindeki kafanın durması ya da duran kafanın hareket etmesi ile yüklenen güç olup, olay kafa herhangi bir yere çarpmaksızın oluşur. Omuzlarından tutulan bir çocuğun ileri, geri şiddetli şekilde sarsılması örnek olarak verilebilir. Bu şekilde kafaya bir darbe olmamakla birlikte başın akselerasyon ve deselarasyonu ile beyin hasarı oluşmaktadır (9).

b- İmpakt (Darbe) Yüklenme

Dinamik yüklenmenin daha sık görülen şeklidir.

b.1-Kontakt Yaralanma: Temas yerinde ya da uzağında oluşan bir grup mekanik olaylar kompleksi olan kontakt fenomenle birlikte atalet gücünün birleşimidir. Kafa darbe esnasında hareket etmezse atalet gücünün etkisi minimal olur. Kontakt fenomenin büyüklük ve önemi darbe aygıtının şekli ve darbe için kullanılan gücün büyüklüğüne göre değişmekle birlikte darbe aygıtının kütlesi, yüzey alanı, hızı ve sertliği de önemlidir. Bu faktörler enerjinin kafaya hangi yolla transfer edildiğinin tespiti için önemlidir (9). Kafatası deformasyonunun derecesi kafatasının toleransını aşarsa kırık oluşur. Penetre, perfore, ya da lokalize depresyon kırıkları genellikle yüzey alanı **2** inç ^{2} ‘den küçük olan objelerle söz konusudur (16).

Darbe ve dalga gücü arasındaki etiyolojik farklılıklara rağmen kafatası ve beyin hasarı oluşumunda esas mekanizma aynıdır. Bu mekanizma kemik ve yumuşak dokuların fonksiyonel ve yapısal toleranslarının aşılmasıdır. Atalet (akselerasyon-deselerasyon) ve darbe (kafatası eğilmesi-şok dalgaları) güçlerine bağlı olarak gelişen gerilim olayı doku yaralanmasının temel nedenidir.

b-2 Gerilim:

Mekanik güç yüklenmesi sonucunda dokuda ortaya çıkan deformasyon miktarı olarak tanımlanabilir.

2.1.4. Lokal Kafatası Yaralanmaları

Kontakt güçlerin lokal etkilerine lineer (çizgisel), deprese (çökme) kafatası kırıkları, kafa tabanı fraktürleri, epidural hematom ve kontüzyonlar örnek olarak verilebilir.

Lineer kafatası kırığı darbe etrafındaki gerilimin kemik dokunun dayanma gücünü aşması sonucunda oluşur. Kafatası kırığının oluşumu, yapısal özelliklere, darbenin büyüklüğü ve yönüne, darbe alanının boyutlarına, kafatasının çeşitli bölgelerdeki kalınlık ve kuvvetine bağlıdır. Bir cisim kafaya çarptığında darbe alanında dış laminada kompresyona, iç laminada ise gerilmeye bağlı bir esneme oluşur. Kemik kompresyona karşı gerilmeden daha dirençli olduğundan yeterli bir gerilme ile iç laminadan başlayan bir kırık ortaya çıkar. Bu kırık daha sonra darbe etrafında daha az direnç gösteren alana doğru çizgisel olarak yayılır. Kırık oluşumu esnasında darbe aletinin enerjisi kafatasına kırık yolu ile transfer edilir. Enerji tamamen tükendiğinde lineer kırık tamamlanmış olur.Darbe enerjisini darbe alanında odaklayacak yeterli küçüklükte aletler **depresyon fraktürü** oluştururlar. Lineer fraktürlerden farklı olarak enerji kırık hattı boyunca yayılmaz, lokalize olarak absorbe edilir. Yüksek yoğunluklu kontakt güçler sonucunda kafatasını penetre eden kırıklar görülebilir.

Kafa tabanı fraktürleri, doğrudan ya da yakınındaki bölgelere darbe sonucunda oluşabilir. Oksipital bölge ya da mastoide direkt darbeler, yüz kemikleri yoluyla kafa kaidesine enerji transferi bu tip kırıkların oluşturabilir (1,9,16).

Epidural hematom, dural arter ve venleri çaprazlayan bir kırık hattının damarı yırtması ile oluşabileceği gibi kafatasında kırık olmaksızın damarda zedelenme oluşturacak yeterli bir esneme sonucunda da ortaya çıkabilir.

Kontüzyonlar, kafatasının darbe neticesinde esnemesine bağlı olarak altındaki beyin dokusunun direkt yaralanması ya da esnemiş kafatasının hızla normal hale dönmesi sırasında ortaya çıkan yüksek negatif basınca bağlı olarak oluşurlar. Birinci mekanizma kompresyona, ikincisi ise beyindeki gerilmeye bağlıdır. Bu kuvvetler pial ve kortikal damarlar ile beyin dokusunda hasar oluşturmaya yeterlidir. Lokalize kontüzyon, vasküler doku ile beyin hasarının kombinasyonu sonucunda oluşur (1,9,16,17).

Beyin laserasyonu da piayı ve beyin dokusunu perfore edebilecek yeterli bir kafatası esnemesi sonucunda aynı mekanizma ile oluşur. Ses hızındaki şok dalgaları etki yerinden itibaren tüm kafatasına yayıldığı gibi beyin dokusuna da iletilir. Şok dalgaları

doku basıncında lokal değişikliklere neden olur ve eğer yeterli oranda ise küçük hemorajiler şeklinde lokal intraparenkimal beyin hasarı oluşturabilir.(6,17) Ciddi ve ölümcül yaralanmaların %15-20'sinde kırık yoktur. Skalp laserasyonları, yetişkin ve çocukların %40'ında görülür Skalp bol damarlıdır ve yaralandığında kanayarak hemorajik şoka neden olabilir (9).

2.1.5. Uzak Kafatası Yaralanmaları

Darbe alanının uzağında meydana gelen yaralanmalar iki mekanizma ile oluşur

a- Lokal ve global kafatası şekil değişikliği

Her iki mekanizma darbe noktasının uzağında kubbe ve kaide kırıkları ile kontur kup ve orta (intermediate) kup kontüzyonları oluşturabilir (1,9,16,17).

b-**Stres (şok) Dalgaları:** Merkezi darbe noktası olan stres dalgaları tüm yönlere yayılarak lokal kafatası distorsiyonu ve sonuçta da baziller ve uzak kubbe kırıkları oluştururlar (1,9,16,17).

2.1.6. Atalet Yaralanmaları

Darbe ya da dalga gücü yüklenmesinde ortaya çıkan, kafanın hızlı hareketi sonucu oluşan atalet yaralanmaları genellikle akselerasyon-deselerasyon yaralanmaları olarak adlandırılır. Mekanik olarak akselerasyon ve deselerasyon aynı fiziksel fenomen olup sadece yön açısından farklıdırlar. Kafanın sagital planda **posteriordan anteriora devinimi olan akselerasyon** ile **anteriordan posteriora devinimi olan deselerasyon** arasındaki etkiler aynıdır. Kontakt yaralanmalara benzer şekilde atalet yaralanmaları da beyin dokusunda fonksiyonel ve yapısal hasarı iki mekanizma ile oluşturur.

Birinci mekanizma: Kafatası ve beynin farklı hareketidir. Bu fenomen beynin kafatası içerisinde serbest hareketi ve kafatasının arkasından bir müddet geriden başlayarak akselerasyon başladıktan sonra harekete başlamasıdır. Beynin kafatasına göre rölatif olarak önce hareket etmesi, beyin ve duramater arasındaki parasagital köprü venlerinde gerilime ve gerilimin vasküler toleransı aşması halinde yırtılmaya ve **subdural hematoma** neden olur.

Bununla birlikte beynin kafatasından uzaktaki hareketi alçak basınç bölgeleri yaratır ve eğer yeterince yoğunsa **kontur kup kontüzyonlar** oluşumu söz konusu olur.

İkinci mekanizma: Başın hareketinin beyin parankimi üzerinde gerilim oluşturması ve beyin fonksiyonu ya da yapısında geniş bozukluklar meydana getirmesi ve serebral

konküzyon, diffüz aksonal yaralanma, derin peteşiyal yaralanma ve intermediate kup kotüzyonlar ortaya çıkarmasıdır.

Her iki tip yaralanma da kafanın akselerasyonu nöral ya da vasküler yapıların fonksiyonel ya da yapısal bozukluğuna sebep olabilir. Burada hasarın şiddeti ya da büyüklüğü, akselerasyonun büyüklüğü, hızı, süresi, yönü ve tipi ile ilgilidir (1,9,16,17).

Yukarıda da belirtildiği üzere **primer beyin hasarı**, travma anında ya da travmanın direkt etkisi sonucu beyin parankiminde, akselerasyon ve deselerasyon kuvvetlerine bağlı uzun beyaz cevher traktuslarında meydana gelir.

Diffüz Aksonal Hasar (DAH)

Beynin beyaz cevherinde oluşan geniş kapsamlı yaygın harabiyettir. Yüksek hıza bağlı akselerasyon ve deselerasyon esnasında başın lateral hareketine bağlı falks ve tentoriumdaki aşırı esneme ve hipoksik iskemi bu tip yaralanmaya yol açabilir (1). İnsanda klinikopatolojik çalışmalar ve primatlarda yapılan deneysel çalışlmalarda aksonal hasarda yırtıcı ve gerici kuvvetlerin etkisinden çok aksondaki iletimin bozulması, nörofilaman ve membranöz organellerin anormal birikimi sonucu deformasyona uğrayarak zarar gördükleri gösterilmiştir. 6-12 saat gibi sürelerde proksimal aksonal segmentin distal aksonal segmentle bağlantısı koparak wallerien dejenerasyon oluşur. Erken yapısal değişiklikler aksonun en zayıf bölgesi olan Ranvier düğümlerinde görülür. Genellikle nodal ve paranodal bölgelerde bulunan küçük aksonlar aksonal parçalanmaya daha uygundur. Bunlarda akson zararı primer aksotomi şeklinde gerçekleşir. Diğer aksonlar ise organel birikimi ile şişer, hasardan 6-12 saat sonra akson ayrışmaları başlar. Bu durumda sekonder aksotomi süreci başlamıştır. Bütün kafa travmalarında aksotomi iskelet zararına ikincil gelişen bir süreçtir (18).

Son yıllarda kafa travmaları kaynaklı ölüm oranları büyük oranda düşme göstermiştir. Bu ilerleme kafa travmalarının fizyopatolojisinin anlaşılması ve bunun temel alınarak oluşturulan konseptlerin gelişmesi sayesinde olmuştur. 1975 yılında yazılmış olan ‘patients with head ınjury who talk and die’ makalesi darbe anında primer hasarlanma ile etkisi sonradan oluşan sekonder hasarlanma arasındaki ayırımı dramatik olarak göstermiştir. 1975 yılında primer darbe kaynaklı yaralanma genel olarak anlık ve geri dönüşsüz olarak kabul edilirdi. Ancak bu görüş daha sonra kısmen değişmeye başladı (19).

Yukarıdaki bilgilerden anlaşılacağı üzere primer beyin yaralanmasından saatler sonra bile hücre ölümlerinin başlayabildiği ve hatta darbenin etkisinin geri dönüşümsüz olmadığını söylenebilir. Sonuç olarak TBH tek başına darbenin sonucu olmayıp, sekonder hasrar mekanizmalarınında bunlar üzerine eklenerek sürecin başladığı kabul edilmiştir.

2.1.7. Sekonder beyin hasarı

Travmayı takiben ilerleyen dakikalar, saatler hatta günler içerisinde ortaya çıkan ve başlangıçtaki darbeye karşı vücudun sistemik fizyolojik cevabı sonucunda oluşan vasküler ve nöronal hasardır. Sekonder hasarın patofizyolojisinde oto regülasyon kaybı, KİBA, sistemik hipotansiyon, hemoraji, tromboz, ödem, inflamasyon, vazospazm oluşarak hipoperfüzyon ve beyin ödemi gelişimi, yani önlenebilen ve tedavi edilebilen komplikasyonlardır (9). TBH'nı takiben nöronal hasarın yayılmasında rol oynadığı düşünülen birçok biyokimyasal madde mevcuttur. Bu maddelerin salınımı hücrelerin membran bütünlüğünü bozarak ve iyon değişikliklerine yol açarak hasar görmüş olan beynin daha da kötüleşmesine yol açacak bir süreci başlatmaktadır. Bu maddeler glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler, serbest oksijen radikalleri, endotel adezyon molekülleri ve proinflamatuar sitokinlerdir. Glutamat reseptörlerine bağlanır ve büyük bir, kalsiyum akınına neden olur. Kalsiyum,kalsiyum bağımlı fosfolipazları, proteazları ve endonükleazlar harekete geçirir. Mitokondride kalsiyum bozukluğu, enerji açıkları, serbest radikal oluşumu ve apopitoz başlamasına neden olur. İkincil hücre hasarında nöroinflamasyonun rolü tanımlanmıştır. Farklı hücre tipleri ve moleküler beyin hasarını etkilemektedir. Nöroinflamasyon doku hasarının tamirinde etkili olabildiği gibi, nörotoksik ve proapopitotik özellik göstererek hücre ölümünü artırabilir. Ayrıca bu süreçte mikrovasküler oklüzyon, serbest oksijen radikalleri ve sitolitik proteaz aktivitesi de rol oynamaktadır (20).

Bu olaylarda iki gurup moleküller rol almaktadır: bunlardan birincisi proinflamatuar sitokinler (interlokin-1(IL-1), TNF-α ve nitrikoksit) ve ikincisi de endotel adezyon molekülleridir (intraselüler adezyon molekülü (ICAM-1), E-selectin, P-selectin). Zararlı sitokinler ve kemokinlerin artan ekspresyonu, beyin ödemi, kan-beyin bariyeri hasarı ve hücre ölümüne yol açar (21). Kafa travmalarında tedavinin amacı sekonder beyin yaralanmalarını önlemeye ya da minimale indirmeye yöneliktir.Dolayısıyla nöroprotektif ajanların hedefi bu basamaklardan (Şekil 1) biri olmalıdır.

Sekonder beyin hasarının oluşmasında majör üç neden olarak **hipoksi** %30 (PaO2<65mmHg), **hipotansiyon** %13 (sistolik kan basıncı<90mmHg) ve **anemi** (hemotokrit<%30) gösterilmiştir.Diğer sistemik ve intrakranial patolojiler: Hiperkapni, şiddetli hipokapni,ateş, hiponatremi, anemi, diffüz intravasküler koagülopati, hematom (ekstradural, subdural, intraparankimal), beyin ödemi, intrakranial hipertansiyon, serebral vazospazm intrakranial enfeksiyon, epilepsidir (1).

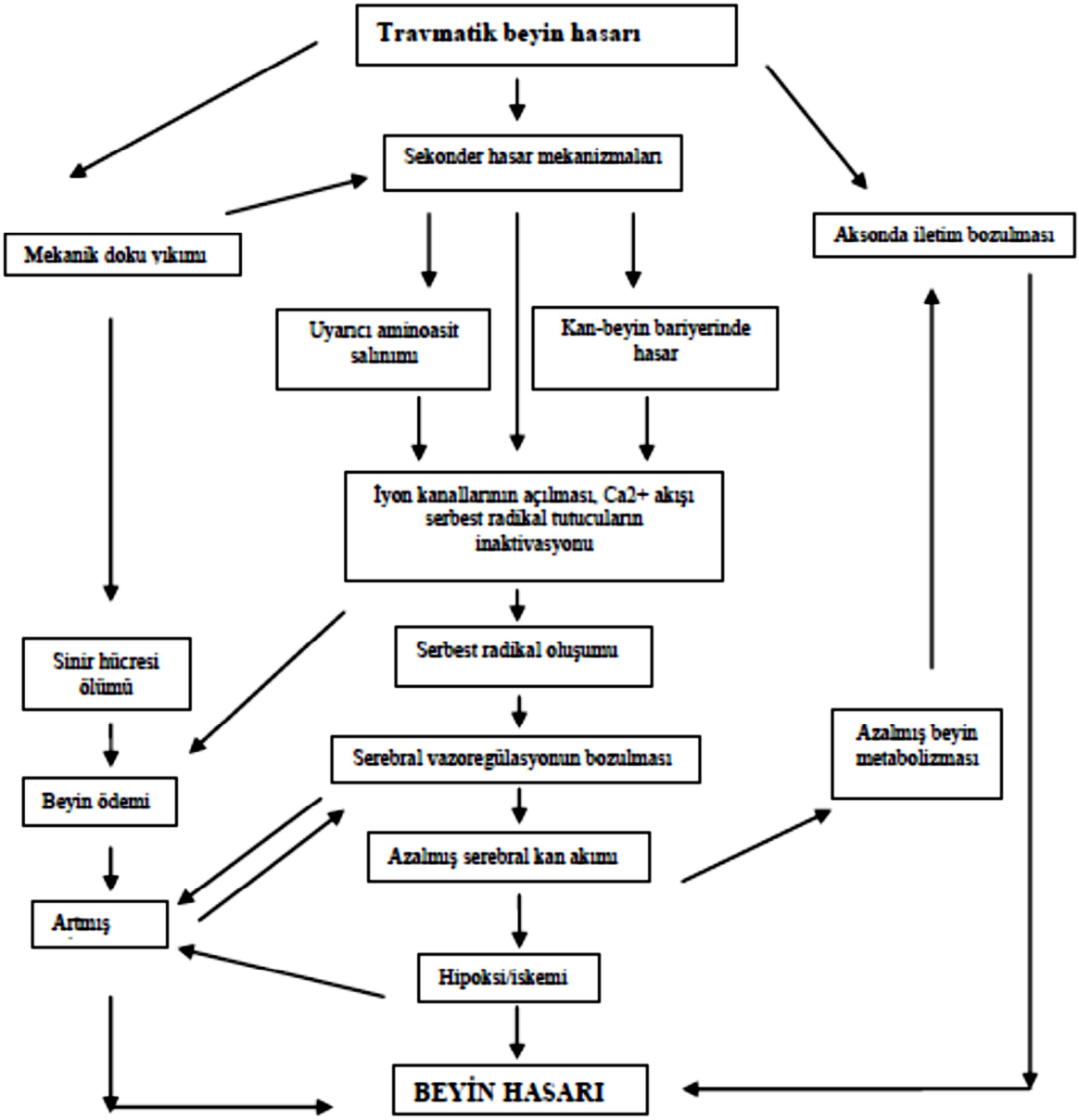
Serebral kan akımı, 100 gram beyin dokusundan 1 dk'da geçen mililitre cinsinden kan miktarıdır ve beyinde bölgesel olarak değişmekle beraber, ortalama 50 ml/100 g/dk'dır. Serebral kan akımı 18 ml/100 g/dk'nın altına düşerse geri dönüşümsüz nöronal hasar ortaya çıkar. Serebral perfüzyon basıncı, kanı beyine iten güç olup, ortalama arteryel kan basıncı ve kafa içi basıncı arasındaki farktan oluşur.

[Serebral perfüzyon basıncı = ortalama arteryel kan basıncı - kafa içi basınç (KİB)]

Serebral vasküler direnç ise, kanın serebral arterlerden venlere doğru akımına karşı koyan güçtür. Bu da başlıca kan viskozitesine ve vasküler faktörlere bağlıdır Travmadan sonraki ilk 24 saat içinde serebral kan akımı normal bireylerdekinin yarısına kadar inmekte ve iskemik sınırlara varmaktadır. Yapılan otopsilerde %80 oranında posttravmatik iskemik lezyonlara rastlanmıştır (22,23).

Akut kafa travmasında KİB'ın artması serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucu olarak beyine gitmek üzere arkus aorta ve karotid arterlerden geçen kan miktarı azalır ve aortik ark ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerden kalkan impulslar bulbusta bulunan vazomotor refleksi uyararak kalpten pompalanan kanı artırır. Böylece sistemik arteryel kan basıncını artırarak serebral kan akımının artmasına neden olur ve beyin dokusunun beslenmesi için gerekli olan perfüzyon basıncını sağlamaya çalışır. "**Cushing refleksi cevabı**" olarak bilinen bu koruyucu mekanizma klinikte ani tansiyon yükselmesi ile kendini gösterir (24).

Kafa travmalı hastalarda, serebral dokuların kanlanması için gerekli olan perfüzyon basıncı 70 mmHg'nın üzerinde olmalıdır 50 mmHg'nın altına indiğinde **hipoksi,** 40 mmHg'nın altına indiğinde **iskemi** oluşur ve beyinde otoregülasyon bozularak irreversibl değişiklikler başlar (25). Nöronal oksijenin eşik seviyede olduğu durumlarda, epilepsi gibi O2 kullanımını artıran olaylar ortaya çıkarsa, nöron, hayatiyetini devam ettirmek için gerekli olan O2'den yoksun kalır (26).



Şekil 1. Sekonder hücre hasarında gelişen biyolojik mekanizmaların özeti(27)

2.2. TRAVMATİK BEYİN HASARINDA HÜCRE ÖLÜMÜ MEKANİZMALARI

Nöronal hücre ölümü,travma gibi patolojik şartlarda disfonksiyone hücrelerin çıkarılmasının yanı sıra SSS'nin normal gelişimi için gereklidir. Ancak aşırı hücre kaybı akut ve kronik nörodejeneratatif hastalıkların temelini oluşturmaktadır.TBH sonrası nekroz ve programlanmış hücre ölümü (apopitozis) olarak iki tür hücre ölümü meydana

gelir. Apopitozis,TBH sonrası nöronal hücre ölümünde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (28).

i-Nekroz

Ekstitatuar aminoasid nörotransmitterlerin aşırı salınımı ve metobolik yetersizlikle birlikte, şiddetli mekanik veya iskemik -hipoksik doku harabiyetine yanıt olarak oluşur. Takiben fosfolipazlar, proteazlar ve lipidperoksidazlar biyolojik zarı otoliz ederler. Geriye kalan hücre artıkları antijen olarak bilinip enflamatuar işlemlerle uzaklaştırılır, yerine skar dokusu bırakır (28)

ii-Apopitoz

Normalde fizyolojik bir süreçtir. Embriyonik gelişim safhalarında çeşitli doku ve organların oluşumu sırasında o dokuyu veya organı oluşturacak hücrelerin moleküler temelleri olan bir uyarıyla yaşamsal faaliyetlerine son vermelerine, yani programlanmış hücre ölümüne verilen isimdir. Apopitozisde bir hücrenin erimesi kendi içerisinde oluşan bir durumdur (29).

Fosfatidilserinin translokasyonu, nükleer zarların lizisi, kromatin yoğunluğu ve DNA parçalanması ile seyreden olaylar ilerleyici zar bütünlüğünün bozulmasını tetikler. Nekroza benzer şekilde yoğunlaşmış intrasellüler materyaller (apoptotik cisimler) büzülen küçülen hücreden eksitotik mekanizmalarla uzaklaştırılırlar. TBH' da nekrotik ve apoptotik hücre ölümü kontuze alanlarda yaralanma sınır bölgesi ve subkortikal bölgelerde tespit edilmiştir (30,31).

TBH da apopitoza giden astrositik hücreler erken postravmatik dönemde, yeterli ATP yapımının sağlandığı fizyolojik membran potansiyelli ortamında morfolojik olarak sağlamdır. Primer travmayı takip eden saatler veya günler içerisinde apopitoz belirgin hale gelir. İnterlökin çevirici ailesinin spesifik proteazını temsil eden kaspazların ardışık aktivasyonu ve etkisizleştirilmesi programlanmış hücre ölümünün en önemli mediatörleridir (32).

Kaspazlar apopitotik hücre ölümü esnasında önemli rol oynayan multigen ailesinden oluşan sistein-proteaz grubu enzimlerdir. Kelime olarak "**Cysteine Aspartate Specific ProteASEs- CASPASE**" dan türetilmiştir. Hücre ölümü sırasında meydana gelen pek çok sellüler ve morfolojik değişimler, bu enzimlerin rol oynadığı birtakım süreçler neticesinde gelişir (33). Apoptozun işaretleri olan morfolojik değişiklikler (membran

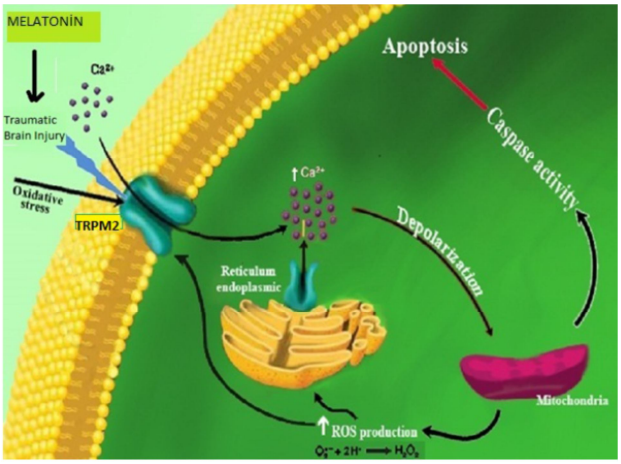
tomurcuklanması, kromatinde yoğunlaşma, nükleer parçalanma) spesifik substratları kaspaz bağımlı hücre bölünmesine gerektirir (28).

Kaspaz aracılı apopitozisin aktivasyonunda üç ayrı yolun varlığı bilinmektedir;

1. Mitokondri/Sitokrom-C aracılı apopitozis

2. Hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile tetiklenen apopitozis

3. Endoplazmik retikulum aracılı apopitozis



Şekil 2:Hücre içi Ca girişi ve Endoplazmik retikulum aracılı apopitozis

Apoptoz embriyonik gelişim, doku homeostazisi, ya da bağışıklık,savunma gibi hayatın temel süreçler içinde yer almaktadır. Kanser ve dejeneratif bozukluklara katkıda bulunurlar.Adenohipofizin ekdodermden (Ratkhe Kesesi) farklılaşması tamamen bir apoptotik süreç sonucudur. Gelişimin erken evrelerinde adenohipofizdeki apoptotik faaliyetler aktif **Kaspas -3** ile gösterilmiştir (34). Apopitozis, beyin ve omurilik zedelenmesi modellerinde programlanmış hücre ölümü temel bir mekanizması olarak karakterize edilmiştir. Nekrozun aksine, apoptotik hücre ölümü yaygın gecikmeli ve daha uzun süreli olduğu TBH hastaların plazma ve BOS örneklerinde pro-apopitotik proteinlerle gösterilmiştir. Oligodentrositlerdeki gecikmiş apoptotik hasar immünohistokimyasal analizlerlede gösterilmiştir (35).

Ağır TBH sonrası BOS'nda pro-apoptotik (sFas, kaspaz-3) ve anti-apoptotik (bcl-2), proteinlerinin uzun bir süre aktive olduğu, özellikle Kaspaz-3 aktivasyonu derecesinin, yaralanmanın ciddiyetine bağlı olabileceği gösterilmiştir. Bu üç moleküldeki paralel artışlar, post-travmatik beyin ödemi, ikincil hücre yıkımı ve kronik hücre kaybı patofizyolojisinde apopitozda rolü gösterilmiş ve post-travmatik tedavi edici

müdahaleler için yeni hedef olarak önerilmiştir (36). Son zamanlarında TBH mağdurlarında yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıkarın sıklığında artış görülmüş; patogenezinde eksitoksitite, apoptozis, inflamatuar olaylar, demiyelinizasyon, beyaz cevher patolojilerinin yanı sıra azalmış nörogenez sorumlu tutulmuştur (35).

Isı şok proteinleri (HSP); adları "ısı" ile anılmakla birlikte sentezlenmeleri soğuk ve sıcak şoku, travma, hiperosmotik basınç, kimyasal maddeler, pestisitler, ağır metaller, oksijen azlığı veya yokluğu, besin azlığı veya yokluğu gibi stres faktörlerinde de artmaktadır. Bu yüzden HSP 'ler "**stres proteinleri**" olarak da bilinmektedir. Belirtilen stres faktörlerin etkisinin moleküler seviyede belirlenmesinde işaretleyici olarak genellikle bu proteinler kullanılır (37). Merkezi sinir sistemindeki inflamasyon genellikle iskemi, travma, enfeksiyon ve diğer nöronal yaralanmalara eşlik eder. Artık bağışıklık sisteminin mikroglia aktivasyonu, lökosit iyileştirme ve sitokin salgılanmasına bağlı nöronal hücre ölümünde majör bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Beyin hasarını takiben immün yanıttaki HSP'lerin katılımı inflamatuar durumu düzeltmek için bir girişim olarak görülebilir.

HSP'ler, molekül büyüklüğüne göre çeşitli aileleri kapsamaktadır. En çok çalışılanlardan biri Hsp-70'dir. **Hsp70**'nin çoğunlukla intrasellüler kompartmanda mevcut olduğu ve tekrar katlanan veya toplanan proteinler olarak işlev gören bir moleküler şaperon olarak etki gösterdiği düşünülmektedir (28,38).

Zhang ve ark tavşan ağır kafa travması modelinde, travmadan 4 saat sonra lezyon çevresinde belirgin lezyondan uzakta daha az kontrol gurubuna göre anlamlı Kaspaz-3 ve Hsp70 pozitif immünohistokimya boyamayı göstermişler; ağır travma sonrası erken aşamasının bir özelliği ve yaralanma zamanını tahmin etmek için uygulanabilir olduğunu bildirmişlerdir (39). Wang ve ark. sıçan düffüz aksonal injury modelinde hipokampus HSP-70 mRNA'sının, RT-PCR amplifikasyonu daha sonra agaroz jel elektroforezi ile DAH sonrası 4. saatte saptanmış, 24 saatte maksimuma ulaşmış ve 48 saat sonra düşmüştür (40).

2.3. HİPOFİZ

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aks birbiri ile hormonal olarak ilişkili olan üç organın ve bunların birbirleriyle etkileşimlerinin oluşturduğu dinamik bir yapıdır. Organizmanın yaşamsal işlevlerini yerine getirebilmesi ve sürdürebilmesinde orkestra şefi görevi yapar. Bu aksın ilk bileşeni olan hipotalamus, talamusun altında yer alır ve

hipofizle bağlantısı hipofiz sapıyla sağlanır. Beyin limbik sistemini oluşturan nöronlarla hipotalamik nöronlar sinaps oluşturur. Böylece hipotalamusun beynin diğer bölgelerinden gelen uyaranlarla çalışması sağlanır.

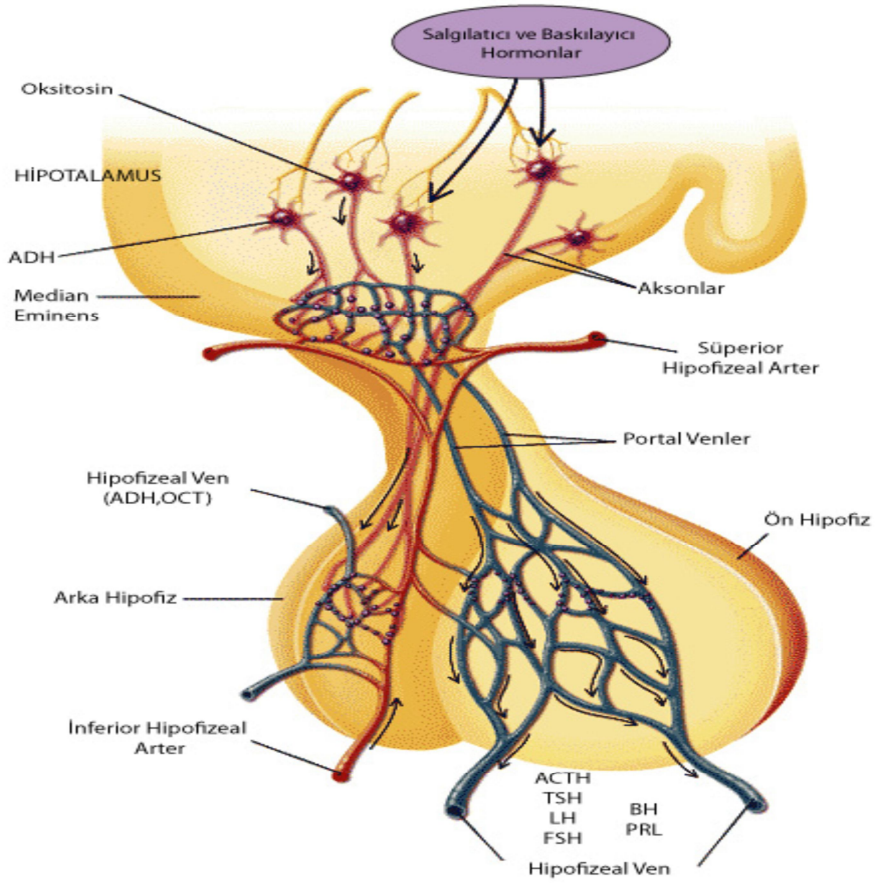
Anterior ve posterior lob olmak üzere iki lobu bulunan hipofizin % 80 kadarını anterior lob oluşturur. Embriyolojik olarak hipofiz bezinin arka lobu ventral hipotalamustan, ön lobu Rathke kesesinden gelişmiştir. Hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler nükleuslardan çıkan aksonlar arka lob hücrelerinde sonlanır. Ön hipofizin salgı kontrolü portal-hipofizeal damar sistemi ile iletilen hipotalamustan salgılanarak hipofiz hormon salınımını etkileyen tropik hormonlar aracılığıyla düzenlenir (41).

2.3.1. Hipofiz Bezinin Anatomisi

Hipofiz bezi, kırmızımsı gri renkte ve fasulye seklinde bir yapıdır. Ortalama 12 mm genişlikliğinde ve ön-arka çapı 8 mm, ağırlığı 500 mg'dır. Hipofiz bezi beyin tabanında sfenoid kemiğin üst yüzeyindeki Sella Tursikada bulunur ve hipofizyel stalk ya da infundibulum olarak bilinen yapı ile hipotalamusa bağlıdır. İçi boş konik bir uzantı olan stalk Tuber Sinereum alt yüzünden başlar. Hipofiz bezi dura tabakasıyla örtülüdür ve Selle Tursikanın üst kısmında dura tabakası, hipofiz sapı için süngerimsi diyafram sellayı oluşturur (42).

Arteriyel kanlanması, inferior ve süperior hipofizer arterler tarafından sağlanır. İnferior hipofizer arter tektir. Süperior hipofizer arter ise birden fazladır. Superior hipofizer arter hipotalamusta kapiller damar ağını meydana getirir. Bu kapiller damar ağı, anterior hipofize ulaşmak için hipofiz sapından aşağı inen uzun portal venleri besler.Venöz drenajı, kavernöz ve inferior petrozal sinüslerin içine doğrudur (41).

Hipofiz bezi, küçük damarsız bir bölge olan pars intermedia ile ayrılan iki loba sahiptir. Anterior lob; hipofizin %80'ini oluşturur ve embriyolojik olarak farinks epitelinin embriyolojik bir çöküntüsü olan Rathke kesesinden meydana gelmiştir. Arka lob, nörohipofiz olarak adlandırılan işlevsel bir birimdir ve hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden; hipofiz sapını oluşturan nöronal aksonlardan ve median eminens veya arka loptaki nöronal uçlardan oluşur (43). (Şekil 3)



Şekil 3. Hipofiz bezi ve beslenmesi

2.3.2. Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlar

2.3.2-a Anterior hipofiz hormonları

Hipotalamik nöronlar tarafından üretilip, median eminens kapillerine salgılanan ve portal venler ile ön hipofize taşınan salgılayıcı-baskılayıcı ve nöropeptid-salgılatıcı hormonlar ile kendi kendilerini kontrol ederler. Ön hipofizden toplam 6 adet peptid hormon salgılanır

1. Büyüme hormonu (BH): Üç hipotalamik hormonun kontrolü altında hipofizer somatotroplarda yapılır. Hipotalamik BHRH, BH salınımını uyarır, somatostatin ise baskılar. BH ritmik salınımından BHRH ve somatostatinin değişken salınımı sorumludur ve en yüksek pikini uykuda yapar. BH'nun mitojenik etkisi insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) artışı ile kontrol edilir. IGF-I başlıca karaciğerde yapılır ve etkisini parakrin ve otokrin mekanizmalarla gösterir. Özellikle çocukların büyüme plaklarındaki mezodermal ve ektodermal hücrelerde lokal olarak oluşur. Kandaki IGF-1

düzeyi büyük oranda fetal ve yenidoğan dönemi haricinde, BH düzeyi ile uyumludur (44).

Puberteden sonra salgılanmaya devam eden BH; yağ, karbonhidrat, nitrojen ve mineral metobolizması, adipozitlerin farklılaşması, bağışıklık sisteminin gelişmesi, beyin ve kalp işlevlerinin düzenlenmesi gibi görevlerini sürdürebilir. Özellikle lineer büyümeyi artırıcı etkisi vardır (8).

2. Adrenokortikotropik hormon (ACTH): Pro-opiomelanokortin olarak adlandırılan hipofiz bezinin büyük bir öncü glikoprotein ürününün proteolitik olarak parçalanmasından ACTH oluşur. ACTH öncelikli olarak adrenal kortekste etki gösterir. Kortikosteroid hormonların salınımı, yapısı, kimyasal birleşimi ve enzimatik aktiviteleri üzerinde değişikliklere neden olur. Salınımın diürnal ritmi vardır ve en düşük düzeyine 22.00-02.00 saatleri arasında, pik düzeyine ise saat 08.00 dolaylarında ulaşır. Salınımı hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından düzenlenir ancak bu hormon, fizyolojik strese bağlı olarak da uyarılabilir. Kortizol (insanlarda) veya **kortikosteron** (kemirgenlerde) fiziksel ve psikolojik strese yanıt olarak adrenallerden salgılar. Serum ve tükürük kortizol düzeylerinin anksiyete bozukluklarında arttığı bulunmuştur (45).

3. Tiroid uyarıcı hormon (TSH): İyodun tiroid dokusu tarafından tutulmasını, plazmadan iyod klirensini, iyodotirozin ve iyodotironin oluşumunu, tiroglobulin proteolizisi ve tiroid bezinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salınımını uyarır (44).

4. Prolaktin (PRL): Meme dokusunun gelişiminin uyarılmasında ve gebelik sırasında görülen hiperplazide görev alır.Böylece meme bezleri laktasyon için hazırlanır ve postpartum dönemde laktojenez ve süt verme işlevlerini sürdürebilir. Hipotalamustan salgılanan dopamin, hipofiz mamatrop hücrelerdeki D2 reseptörlerine bağlanarak prolaktin salgısını baskılar. Normal pulsatil salgı kalıbının bozulması kadınlarda ovulasyonu ve erkeklerde sperm üretimini baskılar. İmmünoendokrin ağın bir parçası olan prolaktin bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevlerini düzenler (8).

5. Lutenize edici hormon (LH) ve Folikül uyarıcı hormon (FSH): Bir dekapeptid olan luteinizan hormon-salgılatıcı hormon (LHRH) aynı gonadotropik hücrelerden LH ve FSH salınımına neden olur. Over granüloza hücreleri ve testiküler sertoli hücreleri üzerindeki FSH reseptörleri, overdeki foliküler gelişimi ve testisteki gametogenezi

kontrol eder. Overde teka hücrelerine ve testislerde leyding hücrelerinde kendine özgü reseptörlere bağlanan LH overin lüteinizasyonunu ve leyding hücrelerinden testosteron yapımını uyarır (44).

Hedef organlar üzerindeki etkileri aracılığıyla bu hormonlar, neredeyse vücuttaki bütün metabolik süreçleri düzenlerler. Ancak BH reseptörleri çoğu dokuda mevcuttur ve tek bir hedef organa sahip olmaması bakımından diğer hipofiz hormonlarından ayrılır (43).

2.3.2-b Arka hipofiz (nörohipofiz) hormonları

Arginin vazopressin (AVP; antidiüretik hormon) ve oksitosinin kaynağıdır. Bu hormonlar hipotalamik çekirdeklerden nörosekresyon ile üretilirler. Bu hormonlar sentezlendiklerinde nörofizin adlı taşıyıcı proteinle arka hipofizde nörosekretuar veziküllere taşınır. AVP nörofizin II, oksitosin nörofizin I ile taşınır (43).

1. Arginin Vazopressin (AVP; antidiüretik hormon): Antidiüretik etki fizyolojik olarak önemli bir işlevdir. Kan basıncını, bağırsak hareketlerini, karaciğerde glikogenolizi, trombosit agregasyonunu ve Faktör VIII salınımını etkiler. AVP salınımı için uyaranlar, arkus aortanın karotid sinüsündeki baroreseptörler tarafından uyarılan artmış plazma ozmolalitesidir. Siklik adenozin monofosfat aracılığıyla renal tübüler membran geçirgenliğini artırır, böylece su tutarak kan volümünü ve serum ozmoleritesini kontrol eder (44).

2. Oksitosin: Genellikle paraventriküler çekirdekte üretilir. Uterusun düz kasları ve meme bezleri üzerinde etkilidir. Bu hormon fetusun doğumuna ve emzirme sırasında süt salınımına yardım eder(43). SSS de nörotransmitter olarak da etkilidir. Annelik davranışının gelişmesine ve hipokampusu etkileyip amnezi yaparak doğum ağrısının hatırlanmasını engeller (8).

2.3.3. Hipofiz hormon eksikliği ve semptomları

2.3.3.1. Büyüme Hormonu Yetersizliği (BHY)

Klinik belirtileri, bu hastalığın çocuklukta mı yoksa erişkinlikte mi görüldüğüne bağlıdır. Eskiden büyüme tamamlandıktan sonra BH'nun artık çok fazla bir önemi olmadığına inanılırdı. Ancak BH replasmanı almayan hipopituitarizmli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, bu olguların artan kardiovasküler mortaliteye eşlik ettiğini ortaya çıkarmıştır. BHY ile azalmış kardiovasküler performans ve kardiovasküler

hastalığa yol açan artmış risk faktörleri (örneğin armış LDL-kolesterol) arasındaki ilişki, net bir biçimde belgelenmiştir (46,47).

Klinikte erişkin BHY'nin açık semptomları, genellikle yüksek yağ kitlesi, düşük enerji ve canlılık ile sosyal izolasyondur (48). Çocuklarda BH yetersizliğinin en açık sonucu büyümenin yavaşlaması olmasına rağmen, BHY'li çocukların metabolizmasında da bazı bozukluğa bağlı, iskelet olgunlaşmasında gecikme, artan yağ kitlesi, azalan kas kitlesi, genç çocuklarda hipoglisemi, mikro penis, ince ses, diş gelişiminde gecikme görülebilir (49). BH karaciğerden IGF-1 üretimini düzenlemekte ve IGF 1, BH düzeyinin güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Fakat BH eksikliğinde serum IGF-1 düzeyinin güvenilirliği tartışmalıdır özellikle GH eksikliği tanı ve tedavi kılavuzları işaret etmektedir ki düşük IGF-1 hipopituitarizm varlığında BH eksikliğinin güvenilir bir tanı göstergesidir, ancak normal IGF-1, BH eksikliğini ekarte etmez (50).

2.3.3.2. Gonodotropin (FSH, LH) Yetersizliği

Gonodotropin yetersizliği semptomları; hastanın cinsiyetine, yaşına ve kadınlarda eksikliğin menopoz öncesi veya sonrasında başlamasına bağlıdır. Çocuklardaki gonodotropin yetersizliği; pubertenin başlamasında gecikmeye neden olur. Sağlıklı çocukların %0,6'sı, büyüme ve olgunlaşmada yapısal gecikmeler gösterir ve kazanılmış hormonal defisiti nedeniyle pubertesi geciken hastalardan ayrılması güçtür. Premenopozal kadınlarda gonodotropin eksikliği sonucu menstrüel siklüs bozukluğu (genellikle amenore, ancak nadiren oligomenore, hatta düzenli anovulatuar siklüsler), libido azalması, vajinal kuruluk, disparanüi, infertilite görülebilir. Erkeklerdeki semptomları; erektil disfonksiyon, infertilite ve libido kaybıdır (8,41).

2.3.3.3. TSH Yetersizliği

Santral hipotiroidizme neden olur. Klinik bulgular hastalığın şiddetine ve başlangıç yaşına göre değişkenlik gösterir. Klinik bulgular; soğuk intoleransı, kabızlık, halsizlik, yorgunluk, bradikardi, hipotermi,derin tendon reflekslerinde gevşeme fazının uzaması özgündür. Bu olgularda guatr gözlenmez. Çocuklarda büyüme geriliği ve kemik olgunlaşmasında gecikme önemli bulgulardandır. TSH yetersizliğinde inatçı nörolojik defisitler olması ihtimaline rağmen, bu özellikler tiroksin replasman tedavisiyle ortadan kalkar. Cerrahi, travma, hipoksi durumlarında TSH salgısında geçici bir azalma görülür. Bu etkiler kortizol salıverilmesi, adrenejik uyarılma ve TRH azalması ile oluşmaktadır (8).

2.3.3.4 ACTH Yetersizliği

ACTH eksikliği adrenal yetmezliğe neden olur. Sorun adrenal bez kaynaklı ise primer adrenal yetmezlik, ACTH eksikliğine bağlı ise sekonder adrenal yetmezlik, CRH eksikliğine bağlı ise tersiyer adrenal yetmezlik olarak adlandırılır. ACTH yetersizliği bulguları, uzun süre tespit edilemeyebilir ve bulgular sadece stres altında belirgin hale gelebilir. En sık görülen klinik bulgular; halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Diğer bulgular arasında bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya kabızlık, postural hipotansiyon, senkop sayılabilir. BH eksikliği ile birlikte ACTH eksikliği olanlarda hipoglisemi belirgindir. TSH eksikliği ile ACTH eksikliği santral hipotiroidizm nedeniyle metabolik hız yavaşladığı için düşük kortizol düzeyi organizma için yeterlidir. Ancak ACTH eksikliğinden önce eşlik eden hipotiroidi tedavi edildiği zaman adrenal yetmezlik bulgularında belirginleşme gözlenir (41,51).

2.3.3.5. Arginin Vazopresin Yetersizliği

Klinikte 300 nmol/kg'dan düşük ozmolarite ile birlikte asırı idrar üretimi Diabetes İnsipudus'u düşündürür. Arginin vazopresin yetersizliğinin teşhisi, vazopresin ya da dezmopresin asetat stimülasyonu sonrası sıvı kısıtlama testiyle doğrulanabilir. Bu testde; sağlıklı bir birey plazmadakinin 2 katı ozmalite ile birlikte idrar miktarını 0.5 ml/dk'ya düşürür. Diabetes insibituslu bir hasta ise fazla miktarda dilüe idrar çıkarmaya devam eder (41).

2.4. TRAVMATİK BEYİN HASARI SONRASI HİPOFİZER YETMEZLİK (TBH-HY)

İlk defa 1918 yılında Cyran tanımlamış, ilk sayısal veri 1942 yılında Escamilla ve Lisser tarafından sunulmuştur. Bu çalışmada 595 vakanın 4'ünde (%0.7) hipofizer yetmezlik nedeni olarak kafa travması gösterilmiştir (52). Her ne kadar ilk zamanlarda bu olgular ender görülse de TBH'nın hipotalamus ve hipofiz fonksiyon bozukluğunun en sık rastlanan nedenlerinden biri olduğu gösterilmiştir (2,53). Bondanelli ve ark TBH-HY ile ilgili çalışmalarında 1 ay ile 23 yıl arası geriye dönük herhangi bir sürede TBH geçiren toplam 344 hastayı incelenmiş, hipofizer yetmezlik sıklığı TBH'nın erken dönemini atlatan hastalarda %28 ile %68.5 arasında görülmüştür (54). 1015 yetişkin TBH hastasının dahil edildiği meta-analizde TBH den sonraki kronik fazda hipopituitarizm toplam prerevelansı %27.5 olarak bulunmuş (55). Başka bir çalışmada ölümcül kapalı kafa travmasına maruz kalmış 66 hastanın adli otopsi bulguları analiz

edilmiş 27 vakada hipofiz lezyonu, 10 vakada nörohipofiz kanaması, 21 inde adenohipofiz kanaması, 7 vakada adenohipofiz enfarktı görülmüş ve hipofizer lezyonların düşme ve subdural hematom olan hastalarda anlamlı sık olduğunu bildirilmiştir (56). Son yıllarda TBH değerlendirildiği meta-analizde 66 çalışma (5386 hasta) anterior hipofizer yetmezlik prevalanısı yaklaşık hastaların üçte biri olduğu ve ileri yaş, travmanın şiddeti, kafatası kırığı ve anterior hipofizer yetmezlik TBH dan yoğun bakımda yatan hastaların mortalitesini artırdığı bildirilmiştir (57).TBH-HY genç erkeklerde daha sık görülmektedir. Benvenga'nın serilerinde 11-29 yaş arası hastalarda yaklasık %60 oranında görülür, en yüksek risk otuzlu yaşlardır (58).

Spesifik hormon eksikliğini araştıran çalışmalarda: Bondanelli ve ark 50 TBH'lı hastadan hafif TBH'da % 37,5, orta TBH'da %57,1 ve ağır TBH'da % 59,3 hipofizer yetmezlik bulmuştur. Bu serideki 50 hastanın %30,1'inde BH yetersizliği, %28,8'inde gonadotropin (FSH-LH) yetersizliği, %18,5'inde ACTH yetersizliği ve %18,5'inde TSH yetersizliği bulunmuştur(54).Tanrıverdi ve ark TBH mağdurlarını 3 yıl takip etmişler ve en sık BH,ikinci Kortizol eksikliği tesbit edilmiştir (59). Prospektif bir çalışmada 164 TBH 'lı hastanın yaralanma sonrası 1-7-14-21-28. günlerde hormon ölçümü yapılmış. Ağır TBH da %63, orta şiddetli TBH da %58, hafif TBH da %30 hipofizer yetmezlik görülmüş ve 28. günde grup ortalama prevelansı %51 bulunmuş. Özellikle FSH, testosteron, BH, FT3, FT4 ve şiddetli TBH da azalmıştır ve kötü nörolojik sonuç ile ilişkili bulunmuş. Hafif ve orta derecede TBH, kortizol seviyesi zamanla nispeten sabit kalmıştır. Ancak, şiddetli TBH olan hastalarda, kortizol düzeyi başlangıçta artmış ve giderek azalmıştır ama bir ay sonrası düşük kalmaya devam etmiştir (60).

Hipofiz hariç herhangi bir nedenle kranial operasyon geçiren 51 hastanın taranmasında %51 ACTH, %33 BH, %7 hipogonodizm görülmüştür. Beyin cerrahisi hastalarında intrakranial patolojilerle açıklanamayan yorgunluk, halsizlik gibi belirtiler, zihinsel aktivite değişikliği ve egzersiz toleransını azalma mevcuttsa rutin hipofiz testleri önerilmiştir (61).

Kafa travmasının bir diğer tipi orta şiddette TBH kabul edilebilecek sporlara (boks, kickboks, futbol ve buz-hokey) bağlı kronik tekrarlayıcı kafa travmasıdır. Amatör boks ve kickboks sporcularının TBH-HY açısından risk altında oldukları (en sık izole BH eksikliği) net olarak gösterilmiştir (62,63).

19 çalışmada1137 hastanın değerlendirildiği başka bir meta analizde: travmatik beyin hasarı ve anevrizmal subaraknoid kanama sonrasında kronik dönemde hipopitüitarizm toplanmış prevalansı % 27.5 olarak bulunmuştur. SAK mağdurlarında en sık BH eksikliği, TBH da ACTH eksikliği önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (64). İngiltere'de savaştan dönen, patlamaya maruz kalmış ve orta şiddette TBH oluşan askerlerde %32 hipofizer disfonksiyon görülmüş, en yaygın hipopitutarizm sırayla; hiperprolaktinemi, ACTH, FSH-LH ve BH eksikliği olarak bildirilmiştir (65).Savaş gazilerinde yapılan başka bir araştırmada, son 8-72 ayda hafif TBH mağdurlarında dinamik testlerde BH eksikliği prevelansı %25 bulunmuş. BH eksikliği olanlarda yürüme defisitleri ve psikiyatrik defisitleri raporlanmıştır (66).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 30 nöroşirurji yoğun bakım hastasında TBH-HY oranları sırayla, BH eksikliği %36,6,Gonadotropin eksikliği %20, ACTH eksikliği %20 ve TSH eksikliği %6,4 bulunmuştur (67). Ulutabanca ve ark çalışmasında 30 pediatrik hastada TBH'nın ilk 24 saatinde %23,3'ünde ACTH, %13,3 TSH eksikliği ve %36,6 hasta ötiroid sendromu tespit edilmiştir (68). Pediatrik hastalarda böyle bir sonucu doğrulamak için çalışma sayısı yetersiz olmakla birlikte var olan literatür özellikle kronik fazda TBH-HY çocuklarda yetişkinlerden daha az sıklıkta olduğunu göstermektedir (69).

TBH sonrası hipopitüitarizm sıklığı farklı çalışmalarda %15-50 arasında değişmektedir.

Son zamanlarda yapılan iki derlemedeki sonuçlara göre; Masel ve ark, TBH-HY kronik dönemde yaklaşık % 35 görüldüğü ve en yaygın eksikliğin gonadotropin, kortizol ve tiroid ardından bu büyüme hormonunun olduğunu bildirmiştir (70). Tanrıverdi ve ark derlemesindeyse Tekrarlanan test uygulandığı takdirde kalıcı hipopitüitarizm tahminleri % 12 oranındadır. En sık BH olmakla birlikte, sırayla ACTH, FSH, LH, TSH eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (71).

Tedavi edilmeyen hipopituitarizm, tıbbi, psikolojik ve psikiyatrik sonuçları geniş ve yıkıcı olabilir. Bu da, pek çok TBH'lı olgunun neden geç ve zor iyileştiğini açıklar.

2.4.1. Travmatik beyin hasarı sonrası hipofizer (TBH-HY) patofizyolojisi

TBH-HY etyolojisinde; doğrudan travma ile hipofiz bezinin hızlı yer değiştirmesi,kısmi ya da tam sap kesisi, portal damarların hasarı ve sonrasında venöz enfarktı, besleyici arteriel hasara bağlı enfarktüse, ayrıca hipofiz bezinde iskemiye sebep olabilecek

hipotansiyon, hipoksi, anemi, ve beyin ödemi ve son araştırmalarda gösterilen otoimmünite suçlanmaktadır (72,73).

TBH-HY genellikle nonspesifik belirtiler ile seyretmektedir ve bu nedenle tanı gecikebilir. Hipofiz hormon sekresyonundaki değişiklikler, hasara uyum sağlayıcı bir tepki olarak TBH'nın akut dönemi sırasında görülebilir. Ayrıca hipofiz veya hipotalamusta gelişen hasar sonrası hipofiz hormon sekresyonunun azalması TBH'dan sonraki herhangi bir zamanda da görülebilir (74).

Hipofiz bezi, akut travmatik olaylara şu şekilde cevap verir: ACTH ve kortizol, PRL ve BH düzeyleri artarken gonadotropin, gonadal steroid ve tiroid hormon konsantrasyonları azalır. Ritmik hormon düzeylerindeki değişiklikler, travmadan sonra ilk birkaç saat ya da en fazla 1 ila 4 gün içinde belirgin hale gelir ve akut kritik hastalık boyunca devam edebilir. Hiperprolaktinemi varlığında muhtemelen hipotalamus ta hasarlanmıştır (75).

Tanrıverdi ve ark TBH'lı 25 hastayı 5 yıl takip edip, bir, üç, beşinci yılda posttravmatik hipofizer yermezlik açıssından değerlendirdiler. Büyüme hormonu (BH) eksikliğini bir, üç ve beş yılda en sık hipofiz hormon eksikliği olarak gösterdiler. En ilginç sonuçlar beşinci yılda görüldü % 28 BH, % 4 ACTH, ve % 4 gonadotropin eksiklikleri görüldü. Beşinci yıl da hipofiz disfonksiyonlu hastaların serumlarında **anti-hipotalamus antikor (AHA) ve anti-pitüter antikorları(APA) pozitif** (titreleri ≥1 / 16), anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hafif ve orta TBH olan hastalarda, ACTH ve BH eksiklikleri, hastaların önemli bir kısmında zaman içinde iyileşebildiğini, ancak şiddetli TBH'nda ilk yıl değerlendirilen hastaların ACTH ve BH defisitlerinin beşinci yıl devam ettiğini gösterdiler ve bu hastalarda uzun süre takibin önemini bildirdiler (76).TBH sonrası hipofiz disfonksiyonunun altında yatan mekanizmaları tamamen net olmamakla birlikte, en son kanıtlar, genetik yatkınlık ve otoimmünitenin rolünün de olabileceğini göstermiştir (71).

2.4.2. Travma Sonrası Hipofizer Yetmezliğin İzlenmesi

Güncel bilgilerde orta ve ağır TBH olan hastaların izlenmesini desteklerken hafif TBH olanların semptom ve bulgulara dayanan klinik tabloya bağlı olarak gerekli olduğunda izlenmesini önerilir. TBH sonrası potansiyel hipopituitarizm gelişebilecek hastaların dahil medildiği bir tarama programı ve mordibiditeyi azaltacak yerine koyma tedavisi önerilmektedir (77). Yaygın akson yaralanması, kafa tabanı kırığı ve yaşlı hastaları

TBH-HY açısından daha büyük risk altındadır ve öncelikli olarak değerlendirilmelidirler (78).

Hipofiz hormon eksikliğinin bulgu ve semptomları gizli olduğundan hipopituitarizm klinisyen tarafından kolayca gözden kaçırılabilir. TBH'nın akut ve kronik fazındaki hipopituitarizme bağlı olarak hasta mordbidite ve mortalitesi artabilir. Çünkü bu hastalarda fizyolojik stres cevabı sağlam hipotalamo-pituiter –adrenal aksa bağlıdır. Hormanal eksiklikler tanınabilirlerse kolayca tedavi edilebilir. Bu sebeple klinisyenlerin kafa travmasının hipofizer hormon sonuçları hakkındaki dikkatliliği kritik öneme sahiptir. TBH ye bağlı kritik hastaları takip ederken ACTH eksikliği açısında uyanık olmalıdır (72). TBH sonrası akut dönemde kortizol, prolaktin ve vazopresin gibi stres hormonları artar. Kortizol TBH sonrası akut fazında artmış olsa da, düşük veya düşük-normal bazal serbest kortizol hala kafa travmalı hastalarda kronik ACTH eksikliğinin gelişimi için potansiyel bir erken gösterge olarak öne sürülebilir (73).

Su dengesi bozuklukları (Santral Diabetes İnsibitus ve uygunsuz Antidiüretik Hormon salınımı) TBH sonrasında akut dönemde en sık gözlenen bozukluklardır, birkaç gün veya hafta sonra gelişir ve çoğunlukla geçicidir. Bu sorunlar beyin cerrahi girişimler ve subaraknoidal kanama (SAK) sonrasında da ortaya çıkar (64).

Büyüme hormonunun, gonadotropinlerin ve tiroid hormonlarının akut fazda yerine konmasının yararını gösteren kanıtlar olmadığından, akut fazda bu aksların değerlendirilmesi önerilmemiştir. BH eksikliği tanısı dinamik uyarı testleri gerektirdiği için ve en azından önemli bilişsel ve/veya nöropsikiyatrik işlev bozukluğu devam eden veya ek hipofiz hormon eksikliği kanıtı olan hastalar birinci yılda değerlendirilmesi önerilmiştir (75). Ancak TBH-HY semptomları, akut dönemde postkonküzyon semptomlarıyla karıştırılabilir ve böylece hipofiz yetmezliği ile ilgili sonuçlar klinik pratikte fark edilmeyebilir (79).

Hem retrospektif ve prospektif çalışmalar göstermektedir ki ağır kafa travmasında ve özellikle, kafa tabanı kırığı olanlar, erken diabetes insipidus, elektrolit bozuklukları ve endokrin disfonksiyon semptomları açısından yakın takip edilmelidir. Postravmatik hipofizer yetmezliğin yaygınlığı ve hormon replasmanın tedaviye katkısını ilgili doktorlara hatırlatmalı ve bu hastalarda nöroendokrin değerlendirme zorunlu olmalıdır (80).

Hafif –orta travma öyküsü olan hastalar kontrollerde gonodotropin defisiti yönüyle erkeklerde libido kaybı, kadınlarda menstruel siklüs, sorgulanmalı. Büyüme hormonu defisitlerinin sonucu oluşan ‘sekonder metabolik sendrom’ açısından ağırlık artışı, lipid anomalilikleri, insülün direnci araştırılmalıdır. Çocuk hastalar puberteden önce teşhis ve tedavi edilmelidir.

2.5. TRAVMATIK BEYIN HASARINDA DENEY HAYVANI MODELLERİ

Deneysel kafa travması ile TBH oluşturulmasının amacı, klinik travmadaki fazların veya patolojik olayların aynısının patoloji ve/veya tedaviyi gösterecek şekilde oluşturulmasıdır.

Özel bir modelin seçilmesi çalışmanın hedefine göre belirlenmelidir.

Hedefe bakmaksızın, seçilen model aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır.

1) Hasarı oluşturacak mekanik etki kontrol edilebilir, tekrarlanabilir ve ölçülebilir olmalıdır.

2) Oluşturulan hasar kontrol edilebilir, tekrarlanabilir ve insanda oluşan hasara benzer olmalıdır.

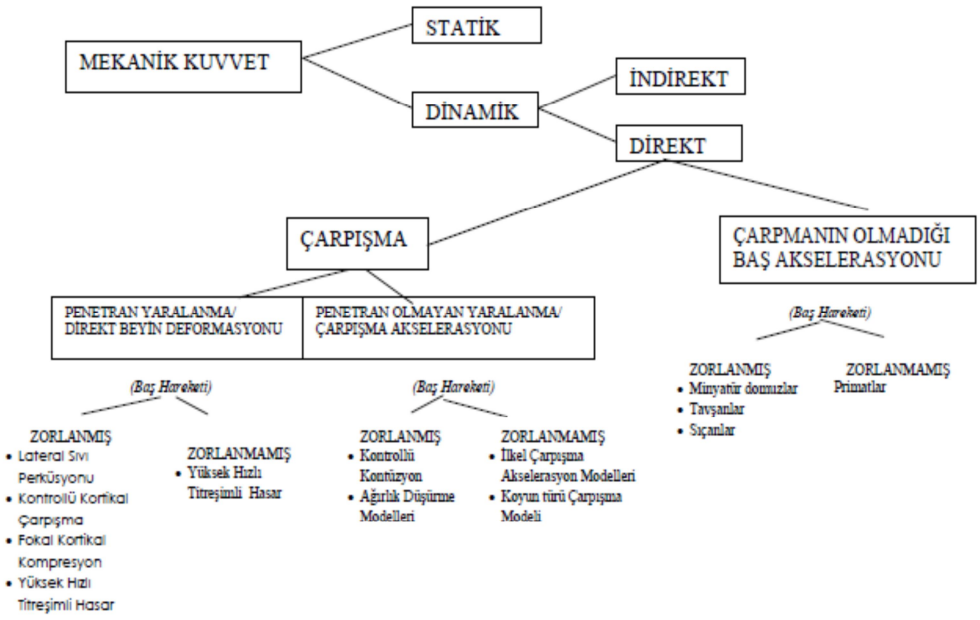
3) Hasarın sonuçları mekanik kuvvetle ilişkili olarak morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal olarak veya davranış parametreleri ile ölçülebilmelidir.

4) Hasarı oluşturan mekanik kuvvetin yoğunluğu ile sonucun şiddeti tahmin edilebilmelidir.

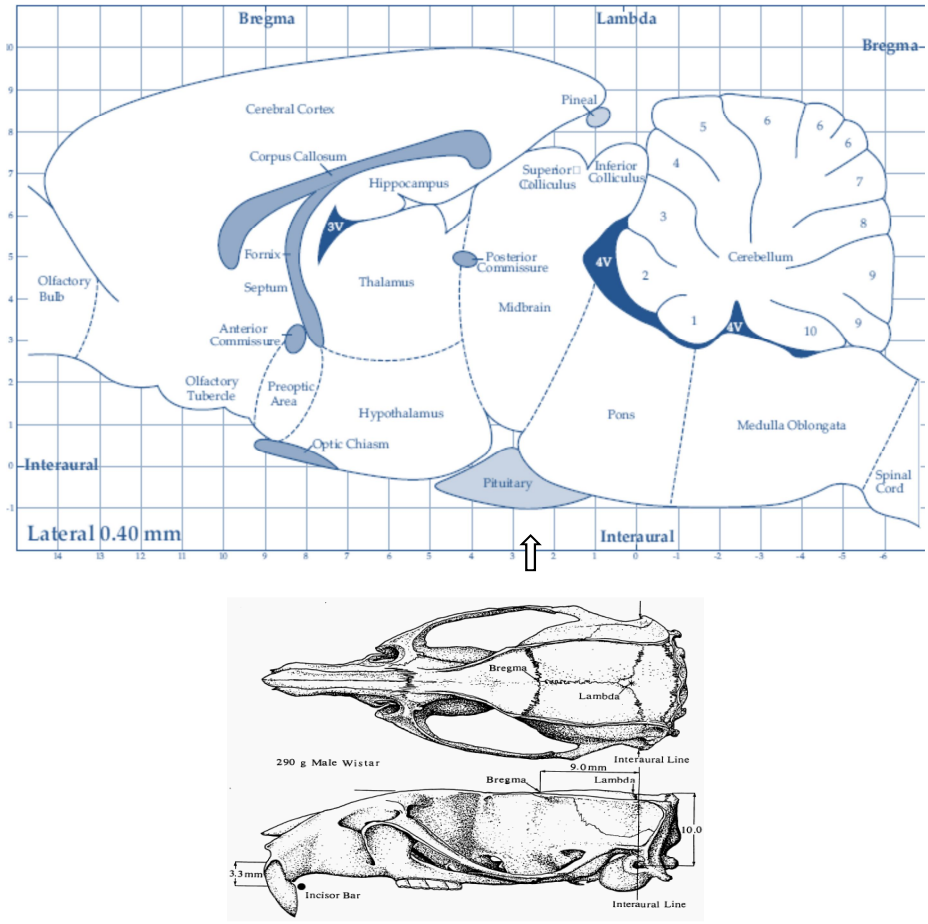
Hayvan modellerinin geliştirilmesi yeni tedavi girişimlerin karakterizasyonu yanı sıra, klinik ortamda yapılamayan insan TBH, biyomekanik hücresel ve moleküler yönlerini incelemek için gereklidir.Tek bir model ile insanlarda gözlenen TBH patolojik karmaşıklığı yeniden oluşturulamaz. Birkaç büyük ve küçük hayvan modelleri belirli bileşenleri taklit için geliştirilmiştir ve her modelin geçerliliğini ve sınırlamaları vardır.TBH hayvan modelleri yaş, cinsiyet, genetik köken ve tüm iyi kontrol yaralanma parametreleri ile yaralanma nispeten homojen tip üretmek için tasarlanmıştır. Fakat herhangi bir hayvan modeli tamamen insan TBH gözlenen ikincil yaralanma geliştirmenin tüm yönleriyle özetlemek mümkün olmayabilir ve klinik öncesi çalışmalarda etkinliği gösterilen ilaçların klinik çalışmalarda neden başarısız olduğunu açıklayabilir (81,82,83,84).

Ancak, tekrarlanabilir ve standart hale getirilmiş deneysel çalışmalarda yapılan travmalarda, örneğin gerçek hayatta sık rastladığımız araç içi trafik kazasında veya yüksekten düşmede oluşan kafa travması dışı omurga, batın, toraks travması gibi diğer travmalar ve kan kaybı gibi etmenler deneye katılamamakta, bu durum da deneyin gerçeklerle olan benzerliğini tartışılır hale getirmektedir.

Deneysel kafa travmaları akselerasyon- konküzyon ve perküsyon-konküzyon olmak üzere iki kategoriye ayırmıştır(Şekil 4). Mekanik kuvvet amplitüdüne, süresine ve hızına bağlı olarak hem dinamik hem de statik beyin travmasına neden olurlar. **Statik modellerdeki** mekanik kuvvet belirlenmiş amplitüd ve süreye sahipken, hız önemli değildir. Statik modeller doğal olarak genellikle yaralanmada yer alan morfolojik ve fonksiyonel süreçlere odaklanır. Diğer taraftan ise amplitüd, süre ve hız iyi belirlenmiş mekanik kuvvet, **dinamik beyin yaralanmasına** neden olur. Dinamik beyin yaralanması direkt ve indirekt beyin yaralanması olarak alt gruplara ayrılır. İndirekt dinamik beyin yaralanmasında mekanik kuvvet genellikle tüm vücuda yöneliktir, salınım basınç dalgalarının kinetik enerjisi vücudu geçerek etkilerini beyin dokusu üzerinde açığa çıkarırlar (85).



Şekil 4. Kafa travması deney hayvanı modelleri (85)



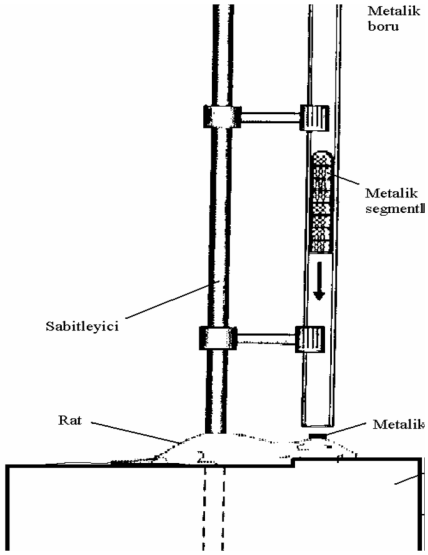
Şekil 5: Sıçan beyni sterotaktik koordinatları (86)

2.5.1. Ağırlık düşürme TBH modelleri

Ağırlık düşürme modellerinde, sağlam veya bir kraniotomi yapılmış kafatası, serbest düşme ile bir ağırlığa maruz kalır. Bu modellerde yaralanma şiddeti ağırlığı kütlesini ve düşme yüksekliğini ayarlayarak değiştirilebilir (87).

Marmarou ve ark. insanlarda yaygın görülen, düşme ya da motorlu taşıt kazalarından kaynaklanan TBH ve DAH taklit etmek için bir model geliştirdi. Marmarou'nun impakt akselerasyon modeli, diğer modellere göre uygulanması kolay, ucuz, kontrol edilebilir olması nedeniyle popülerdir. Hem apopitotik hem de nekrotik hücre ölüm hasarı ortaya çıkarır. Travma aletinin ana prensibi metallerden yapılmış 450 gram ağırlığın yer çekiminin etkisi ile metal boru içerisinden sıçanların kafatasındaki metal diske düşürülmesinden ibarettir. Travma aleti 2.15 m boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan metal bir boru, bu boruya ait vertikal bir sabitleyici, sıçanların yerleştirildiği

12x12x43 cm ebatlarında metal muhafaza ile korunmuş köpük madde, 3 mm yüksekliğinde, 10 mm çapında paslanmaz çelikten metal disk ve 50 gram ağırlığında 18 mm çapında 5 adet metalik segment içermektedir (Şekil 6).



Şekil 6: Marmarau travma aleti

Histopatolojik yaygın bilateral nöron, akson, dentrit ve mikrovasküler hasarı oluşturur. Özellikle korpus kallozum, internal kapsülde, optik traktusta, serebral ve serebellar pedinkülde ve beyin sapında diffüz aksonal yaralanma olur. İlk 4 saatte serebral kan akımında azalma ve intrakranyal basınçta artma ile sekonder otoregülasyon bozukluğu oluşur. İlk saatlerde vazojenik ödem daha sonra yaygın hücresel şişme meydana gelir. İlk 20 dakikada başlayan ve 24 saate kadar devam eden beyin ödemi oluşur. İlk 4 saat den sonra ise ödemle ilişkili olarak kan beyin bariyeri geçirgenliğinin bozulduğu gösterilmiştir. Bu modelde 2 mt yükseklikten bir 450 gr ağırlık serbest düşmeyle bırakıldığı zaman % 12,5 kafatası kırığına ve % 44 mortaliteye neden olmuştur. Yöntemlerde esnek platformlar kullanarak kafatasına gelen enerjiyi dağıtmak ve darbeyle kafa hareketine izin vererek fokal veya diffüz hasar oluşturulabilir. Marmarau yönteminde rodent başı köpük veya jelle desteklenir böylece kısmi kafa akselerasyonu sağlanır (88).

Uçar ve ark. Marmarau modelini tüp içerisindeki sürtünmeyi kayganlaştırıcı ile azaltıp modifiye ettiler. Farklı ağırlıklar kullanarak orta şiddetli travma oluşturacak ağırlığı önerdiler. Sıçanlarda 450 gr 1 mt yükseklikten bırakılarak oluşturulan TBH da ölüm oranı %78, 350 gr 1 mt ise %42,8 oldu. Diğer grup 300 gram ağırlık 1 mt serbest bırakıldı ölüm oranı %7 idi ve beyin makroskobisinde ılımlı SAK ışık mikroskopta

vaskuler konjesyon, kırmızı nöronlar ve perinöral vakuolizason görüldü.EEG de anlamlı bozulma olmadı. Tanımlanan (300 gram ağırlık 1 mt serbest bırakılması) şiddetteki travmayı ılımlı (mild) TBH araştıracak çalışmalarda önermişlerdir (89).

Kane ve arkadaşları tamamen serbest baş ve gövde ile karakterize yeni bir kemirgen ağırlık düşürme kapalı kafa travması modeli tamımlamıştır. Bu modelde, hayvanlar tabanında boş bir durum üzerinde asılı duran bir alüminyum folyo ve altında kalın ped tabaka ile desteklenir. Alüminyum folyo yırtılarak olarak hayvanın serbest baş ve gövde hareket etmesine izin verir, yazarlar bu tekniğin tekrarlanan hafif darbeler için kullanımını önermiştir (90).

Maryland önden darbe senaryoların araştırmak için, Marmarou darbe modeli modifikasyonla geliştirmiştir. Bu modelde, darbe kuvveti kafatasının ön kısmına uygulanır ve sağlam kafatası içindeki beyinin anterior–posterior – sagittal planda rotasyonel akselerasyonuna neden olarak TBH oluşturulur (91).

Feeney ağırlığı düşürme modelinde, bir kraniotomi yoluyla sağlam dura üzerine belirli ağırlıklık serbest düşmeyle bırakılır ve kortikal kontüzyona neden olur. Bu yaralanma sonrası ilk saatlerde kontuze korteks altında ve beyaz cevherde kanamalar, ilerleyen 24 saat bir nekrotik boşluk gelişir ve sonraki iki hafta boyunca kavitasyonun genişlediği görülür. En iyi fonksiyonel iyileşme sıçanlarda travma sonrası ilk iki hafta içinde meydana gelmesine rağmen, şiddetli kontüzyon sonrası defisitler 90 günden fazla devam edebilir (92,93). Bu modelde enflamatuar süreçler, mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu, nötrofiller ve makrofajların invazyonu gösterilmiştir (94). Geç dönemde mikro dolaşım bozuklukları ve kortikal yayılan depresyon bu modelde, bildirilmiştir (95).

Ağırlık düşürme modellerinin çeşitli sınırlamaları vardır: Bunlar yüksek hızlı video çekmenin zorluğu, kötü kontrol sonucu ribaunt darbeyle oluşan ikinci hasar ve darbeyle kafanın yer değiştirmesinin bağımsız değişken olmasıdır. Bununla birlikte, pahalı olmayan, uygulaması kolay ve insan TBH görülen özellikle DAH yakından taklit eden kademeli hasar üretilmesi özelliğine sahiptir.

2.5.2. Kontrollü kortikal darbe modeli (KKD)

Yaralanmanın şiddeti mükemmel hassasiyet ve tekrarlanabilirlik ile değişen derecelerde hasar üretmek üzere ayarlanabilir; çarpma boyutu, darbe hızı, derinliği ve beyin sıkıştırma- bekleme zamanı kontrol edilebilir olarak tasarlanmıştır. KKD modelinde

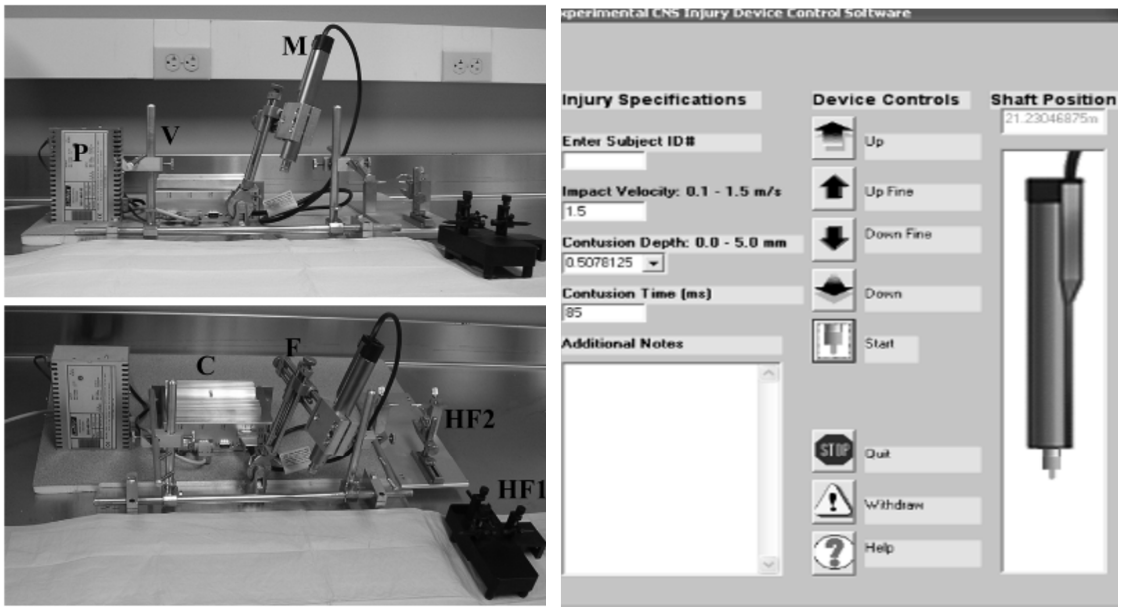
kraniektomi yapılmış hayvanlarda sağlam dura üzerine sert bir impaktörü götürmek için bir pnomatik veya elektromanyetik darbe cihazı kullanır. Kortikal doku kaybı, akut subdural hematom, aksonal yaralanma, kontüzyon, kan-beyin bariyeri (KBB) disfonksiyonu ve hatta koma taklit edilir (96).

KKD farelerde ve sıçanlarda bir yıl sonrası kadar devam ve beyin atrofisi ve serebral kan akımında azalma ile ilişkili olabilen, bilişsel bozukluklar (Morris su labirenti testinde ölçülebilen), fonksiyon kaybı, deformasyon derinliği gibi etki hızının yüksek derecede önemli olan araştırmalarda önemlidir (97). Bu yöntem öncelikle fokal fasara yol açmakta geniş bir kortikal kayıp, hipokampus ve talamik hasar, sitotoksik ve vazojenik beyin ödemi ve yüksek KİB oluşturmakta böylece insan ağır kafa travması modellerini taklit etmektedir (98). KKD modelleri ağırlıklı olarak fokal beyin hasarı ve fokal hasar ile indüklenen ikincil süreçler özellikle postravmatik epilepsi patolojik mekanizmalar çalışma için özellikle uygundur (99).

Dr.Mehmet Bilgen tarafından tasarlanan travma aleti, sinir dokusunda kontüzyon oluşturma prensibine dayanır. Bilgisayar kontrollü mekatronik parçalardan inşa edilen alet, sıçan, fare ve diğer deney hayvanlarında beyin ve omurilik travmalarını modelleme özelliğine sahiptir. Sinir dokusuna hasar vermek amacıyla tasarlanmış metal uçları vardır. Uçlar, beyin veya omurilik hasarına veya hayvanın cinsine göre değişik ölçülerde yapılabilir. Uç'un sinir dokusuna çarpma anındaki hızı ve doku yüzeyinde yapmış olduğu penetrasyonun derinliği ve süresi travmanın şiddetini belirleyici başlıca parametrelerdir. Bu parametrelerin değerleri, dokuda oluşturulmak istenen hasarın derecesine göre ayarlanabilir (100). Fare modelinde M Bilgen KKD travma aparatı sensorimotor kortekse 3mm çaplı vurucu uç,1,5 m/s vurucu hız,80 ms temas süresince 1 mm derinlikte kullanılmıştır. MRG da 24. saat de T2 hiperintensite, ödem ve 7. günde nekrotik alan, 14 gün kortikal ve subkortikal doku kayıpları ve kavite görülmüştür. MRG ve histolojik kesitler körele iken, kavite ölçümlerinde MRG da histolojik ölçüme göre %25 yüksek bulunmuştur. Davranış testlerinde sensorimotor fonksiyonlardaki kaybı, rotarod da hafif hasar, silindir testinde 7 günde, gridwolk test 14 günde inatçı defisitler görülmüştür. Sensorimotor kortekse elektromekanik aletle güvenli bir KKD hasar yapılmış ve MR ile lezyon kavite ölçümü, histolojik hasar gösterilmiştir (101).

Ağırlık düşürme modelleri ile karşılaştırıldığında KKD modelinin üstünlüğü 'geri tepme yaralanması' yaralanma riski olmamasıdır (102). Diğer TBH modellere göre bu yaralanma modelin avantajı, zaman, hız ve darbe derinliği gibi mekanik faktörlerin,

kontrol edilebilirliğidir. Bu model TBH biyomekanik çalışmalar için sıvı perküzyon modelinden daha yararlı olabileceği öne sürülmüştür(103).



MSS yaralanma cihazın görüş ve bileşenleri: **M** =Motor, **S** = mil, **C** = elektronik servo kontrol / sürücü, **p** = güç kaynağı, **F** =xyz çerçeve, **V** = omurilik omurga desteklemek için dikey direkleri yaralanma çalışmaları vetravmatik için stereotaksik baş çerçeveleri (HF1 ve HF2)
Travma orderi için grafiksel arabirimi yazılımı, mekanik yaralanma parametreleri (darbe hızı, kontüzyon derinliği, süresi) ve doku yüzeyine göre yaralanma ucunun konumunun kontrol edilebilmektedir.

Resim 1. Dr. Mehmet Bilgen tarafından tasarlanan travma aleti

2.5.3 Sıvı perküsyon yaralanma modelleri

Sıvı perküsyon (SP) modellerinde, merkezi bregmaya ve lambda arasında orta hat veya yanal olarak parietal yapılmış olan bir kranyotomi vasıtasıyla sağlam dura üzerine sıvı itici bir sıvı rezervuar üzerine bir sarkaç bırakarak yönlendirilen sıvının basınç impulsiv travma oluşturulur. Sıvısının basıncı daha fazla veya daha az ciddi yaralanmaların üretilmesi için değiştirilebilir. SP modeliyle peteşial ve subaraknoidal hemoraji, vasküler hasar, gri beyaz cevher yüzeyinde diffüz aksonal hasar fokal nekroz ve hücre kaybı oluşabilir ve yaralanma şiddeti basıncı darbesinin gücüne bağlıdır (104). İnsanlarda ciddi TBH kafatası kırığı ve kontüzyon ile ilişkilidir bu özellikler SP modelde taklit edilemez. İnsan TBH tüm patofizyolojik işaretlerinden, ancak, intrakranial kanama, beyin şişmesi ve ilerleyici gri cevher hasarı taklit edebilir.

Lateral sıvı perküzyon modeli orta hattan 3,5 mm laterale uygulanan türüdür en yaygın kullanılan hayvan modellerinden biridir. TBH'lılarda görülen hareket, bellek gibi

sensorimotor defisitler üretir. Ancak diğer modeller ile karşılaştırıldığında muhtemel beyin sapı hasarı ve uzamış apne nedeniyle yüksek mortaliteye sahiptir (83,105).

2.5.4. Penetran, Balistik TBH modelleri

Balistik beyin hasarı ve delici merminin kendisinin pek çok kat daha büyük olan, beyinde geçici boşluğu ürettiği yüksek enerji ve önde gelen bir şok dalgası ile mermilerin iletim kaynaklanır. Bu modelde sonuç merminin anatomik yolu ve enerji transferi derecesi ile doğrudan orantılıdır. Delici beyin hasarı modelinde beyaz ve gri cevher hasarı, beyin ödemi, nöbetler, EEG de kortikal yayılan depresyon ve nöro-inflamasyon, ve motor, kognitif bozukluklar görülür. Orta ve şiddetli TBH ve tedavi protokolü deneylerinde kullanılabilir (106,107).

2.5.5. Patlama TBH Modelleri

Patlamaya maruz kalmış, gözle görülür yaralanması olmayan, fakat TBH tanısı almış travmaları taklit için geliştirilmiştir. Merkezi sinir sistemi üzerinde birincil patlama dalgaları etkilerini aydınlatmak için, ağırlıklı olarak kemirgenlerde ve domuzlarda çeşitli hayvan modelleri tasarlanmıştır. Bu model diffüz serebral beyin ödemi, aşırı hiperemi, hayvan ve insan patlama beyin hasarında görülen bir gecikmeli vazospazm ile karakterize ilginç patofizyolojisi sergiler.(108) Modelde sıkıştırılmış hava veya gaz veya patlayıcı madde kullanılarak patlama yaralanma taklit edilir Patlamadan sonra baş hareketinin rodentlerde önemli davranışsal ve nöropatolojik sonuçları üzerinde önemli bir etkiye sahip görünüyor (109).

2.5.6. Rotasyonel kapalı kafa travması (KKT) modeli

Birçok laboratuvar dönme kuvvetleri hızlı bir akselerasyon fazı ardından uzun bir yavaşlama fazıyla hayvanın başının hızlı ivme neden olan atalet yükleme KKT modelleri geliştirdi. Bu modeller, tavşan, domuz dahil olmak üzere, daha büyük hayvanlar için geliştirilmiştir. Hayvanın kafası genellikle burun kelepçe veya bir kafatası tespit plakası ile mekanik sistem üzerine sabitlenir. Bir piston tarafından uyarılan doğrusal hareket cihazın dönme hareketine dönüştürülür ve kafatası koronal planda hareket eder. Travma derecesi dönme ya da darbe süresi açısını değiştirerek ayarlanabilir. Bu modelle, derin koma, DAH, gliozis, subaraknoid kanama, artan KİB ve S100b proteini ilişkisi gibi çeşitli araştırmalarda kullanılmıştır (110,111).

2.5.7. Kriyojenik yaralanma modeli

Bu modelde beyin hasarı, genel (aseton ve kuru buz -78 ° C) karışımı ile doldurulmuş bir bakır silindir, sıvı azotla dolu bir bakır silindir (-183 ° C), veya kuru buz kullanılarak parietal kortekse, dura üzerine soğuk uygulanmasıyla oluşturulur. Farklı yaralanma şiddeti için, kortekse temas süresi değiştirilerek elde edilebilir (112).

Fokal kortikal yaralanma oluşturmak için için tasarlanmış diğer modeller; inflamatuar yanıta yol açan sıvı enjekte edip ilerici bir kavitasyon oluşturma, sağlam dura aracılığıyla mekanik vakum kuvveti uygulama veya bir bıçak yarası ile hasar oluşturan modeller farazi tedavi değerlendiren çalışmalarda faydalı olabilir. Klinik TBH sıklıkla hipoksik ölüm ve sepsis gibi komplikasyonlar eşlik eder. Bu klinik durumlar taklit etmek amacıyla, bu çalışma tasarımılarına hipoksi entegre edilebilir (99).

2.6. TBH SONASINDA DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI

2.6.1. Öğrenme ve Bellek

Öğrenme, insanın doğduğu günden ölünceye kadar devam eden, gelişim düzeyine ve bireysel özelliklerine göre gerçekleşen kapsamlı ve karmaşık süreçler zinciridir. Bilişsel gelişim bebeklikten yetişkinliğe kadar bireyin çevreyi, dünyayı anlama ve düşünme yollarının daha kompleks ve etkili hale gelme sürecidir. Bellek bilgilerin depolanması ve geri çağırılması ile ilgili özel bir bilişsel fonksiyondur. Bu bağlamda bellek, öğrenmenin birinci koşuludur (113). İnsanlarda hafif-orta kafa travmasında prognoz genellikle post-travmatik amnezi düzeyi ile ilişkilidir. Beyin hasarı ile ilişkili olabilen **anterograd amnezi** bir yaralanmayı takip eden olayları hatırlamak başarısızlık, **retrograd amnez**i yaralanma ve öncesi olayları hatırlamak için başarısızlıktır, yaralanma şiddeti ile değişir (114,115). TBH mağdurları duyusal ve motor defisitleri yanında bellek, öğrenme ve dikkat problemleri, depresyon, anksiyete, sinirlilik, saldırganlık, ve intihar gibi nöropsikiyatrik semptomlar da dahil olmak üzere kronik bilişsel bozukluklardan muzdarip olabilir.

Hafif yaralanmalar böyle uzun vadeli sonuçlarıyla ilgili az kanıt varken, nörodejeneratif hastalıklar, orta ve şiddetli TBH ile ilişkilendirilmiştir (116). Görünüşte önemsiz spor aktiviteleri ve patlama maruz kalanlarda görülen hafif kafa travması öyküsü olanlarda Alzheimer hastalığı insidansının daha yüksek olduğu ve kronik travmatik ensefalopati ilişkili olduğu kabul edilmiştir(117).

TBH mağdurlarının yaklaşık % 40, iki veya daha fazla psikiyatrik bozukluklardan muzdariptir. Hafif TBH'lılarda en sık görülen psikiyatrik şikayet (%10-77) depresyondur ve ilk yılda en yüksektir. Anksiyete bozuklukları, hafif TBH hastaların % 10-70'inde gelişmektedir. Post-travmatik stres bozukluğu ise TBH mağdurlarının yaygın yaşadıkları travmayı yeniden yaşama, çekingen davranış, ve tetikte olma duygusal uyuşukluk gibi şikayetlerin olduğu anksiyete halidir(118).TBH sonrasında umutsuzluk (% 35), intihar düşüncesi (% 23), ve intihar girişimi (% 18) görülmektedir (119).

Gelişme çağındaki çocuklarda hafif beyin hasarı bile uzun dönemde dil gelişimi, kognitif fonksiyonlar ve öğrenmeyi etkileyebilir. Beyin hasarının çocukluk çağında da yaygın olduğu hipotalamik ve hipofizer hasarın hafif travmadan sonra bile ortaya çıkabileceği bilinmektedir ve travma şiddeti hafif olduğu için hastaneye yatış yapılmayan hastalar gözden kaçabilir (120).

Normal bilişsel işlevler için normal BH gerekir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bilişsel işlevleri zedelenen ve aynı zamanda BHY olan hastalarda yerine koyma tedavisi sonrasında bilişsel işlevlerde düzelme sağlanmıştır. Pubertal gelişimde duraklama ve anormallik endokrin işlev bozukluğu için iyi bir göstergedir (121). Somatik büyüme ve metabolik süreçleri düzenlediği bilinen BH ve IGF-1 beyin büyümesi, gelişmesi ve miyelinasyonun düzenlenmesinde rol almaktadır.GH ve IGF-1 in nöroprotektif etkisi TBH farklı deneysel modellerinde kanıtlanmış, IGF-I hipokampusun dentat girus progenitör hücre çoğalmasını ve yeni nöronları, oligodendrositlerin ve kan damarlarını artırdığı tespit edilmiştir (122).

BIOSAP çalışmasında orta şiddetle TBH mağduru hipofiz disfonksiyonu olan askerler, hipofiz disfonksiyonu olmayanlara kıyasla duygusal ve sosyal işlevsellik, yorgunluk, ve ruh ile ilgili çeşitli alanlarda yaşam kalitesi ve semptom skorları kötü bulunmuştur (65). TBH'lı 104 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada, travma sonrası hipopitüitarizm olanlarda anormal vücut kompozisyonu ve olumsuz metabolik profili; özellikle günlük enerji ve fiziksel aktivitede azalmanın neden olduğu,uyku puanlarında bozulma,ve yaşam kalitesinde kötüleşme görülmüştür (123). Bir klinikte yaşayan 22 ağır TBH hastaya (GKS <8) 6 ay sonrasında nöropsikolojik ve hormonal değerlendirme yapılmış, % 50 sinde BH eksikliği görülmüş ve BH eksikliği olanlarda olmayanlara göre yürüme, hafıza ve dikkat bozukluğu gösterilmiştir (124).

BH ve IGF-1 varolan plastite hafıza ve kognitif performanstaki rolünden yola çıkarak travma sonrası serum BH düşüşünün uzun dönem hafıza fonksiyonlarındaki defisitlere ve beyinde nöron kaybına yol açtığı söylenebilir.

2.6.2. Davranış Testleri

Deneysel TBH araştırmanın önemli amaçlarından biri; gözlenen davranışsal bozuklukları; post-travmatik hücresel disfonksiyon ve ölüme yol açan hücresel mekanizmalara bağlamaktır. Kafa travmalı hastaya başarılı rehabilitasyon için belirlenen histolojik hasarın davranışsal sonuçlarını bilmek önemlidir.Ancak, bilişsel ve motor fonksiyon ile ilişkili anatomik yolların karmaşıklığı nedeniyle küçük hayvan modelleriyle insanlardaki davranış bozukluklarını korelasyon yapmak zordur. Araştırmacılar sözel cevabı olmayan hayvanlarda öğrenme ve bellek için özel olarak tasarlanmış labirent ve kutularda bazı davranış görevlerini, tamamlanması ile dolaylı ölçüm yapmışlardır (125). TBH psikofarmakolojisinde kemirgen modelleri öğrenme, hafıza mekanizmalarının aydınlatılması ve tedavisinde yaygın kullanıma sahiptir (126).

Deney hayvanlarında kullanılan öğrenme testleri; T-labirent, kompleks labirent, sıçanlarda ayak şoku testi, şartlı zıtlaşma testi, dört levha testi, merdiven testi, sıçanlarda pasif sakınma testi, Skiner kutusu, Morris yüzme testi, açık alan testi ve delikli tahtadır.Anksiyete gözlemleri için kullanılan yükseltilmiş artı labirent, ve açık alan testleri duygusal ve keşif faaliyetleri içerir. Depresyon gibi davranışlarını değerlendirmede yüzme testi kullanılarak birkaç rapor olmasına rağmen, hayvan modellerinde tam çalışılmamıştır (83).

Ciddi travmatik beyin hasarı takiben, klinik olarak en sık görülen kognitif bozukluk yeni anıları oluşturma ve koruma yeteneği olan bellek bozukluğudur. Morris su labirenti (MST) beyin hasarı deneysel modellerinde ya bellek (retrograd amnezi) ya da öğrenme (anterograde amnezi) üzerine beyin hasarının etkilerinin ve kavramsal denkliğini değerlendirmek için bir araç olarak geliştirilmiştir. Morris yüzme testinde spasyal öğrenme ve hafızanın incelenmesinde kullanılan yöntem hem referans hem de çalışan hafızanın test edilmesini sağlar (127,128). Özdemir ve ark. immatür sıçanlarda TBH'nın dolaşımdaki IGF-1 düzeyleri ve hipokampal nöron yoğunluğu azalttığını, bunun bozulmuş öğrenme ve bellek ile ilişkisini göstermişlerdir (129).

TBH'na sekonder gelişen bilişsel bozukluklar klinik ortamda gözlenen en sıkıntılı komplikasyonlarından biri olduğu için, preklinikte geliştirilen yeni tedavi stratejileri ve klinikle korelasyonu oldukça önemlidir.

3. MATERYAL – METOD

Her biri 10-12 haftalık, ortalama ağırlıkları 280 – 360 gram olan, Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Arastırma Merkezi (DEKAM) laboratuvarından temin edilen, iç besleme ile yetiştirilen, 84 adet Spraque Dawnley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar çalışma süresince oda ısısında (20 ± 2 ºC) ve 12'şer saatlik aydınlık / karanlık ortamında tutulup, standart pelet sıçan yemi ile beslenerek, suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar bir hafta süreyle bu ortamda izlendi ve ortama uyum sağlamaları gözlendi.

Bu deneysel çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (Proje No:4715) desteklenmiştir.

Deneyler Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul' un 10.07.2013 tarih ve 13/102 karar no' lu izni ile DEKAM ve GENKÖK'de yapılmıştır.

Tablo 1: Deney grupları

GRUPLAR	**SAYI VE ORT. TARTI**	**TRAVMA MODELİ**
A	n=10, ort 333 gr.	Marmarau KKT
B	n=10, ort 321 gr.	Feeney KT
C	n=10, ort 339 gr.	Sham1,Akut
D	n=10, ort 353 gr.	M.Bilgen KKD
E	n=10, ort 342 gr.	KONTROL
F	n=9, ort 327 gr.	Sham2,Kronik
G	n=9, ort 337 gr.	Marmarau,Kronik
H	n=9, ort 333 gr.	Feeney,Kronik
K	n=7, ort 315 gr.	M.Bilgen KKD,Kronik

Gruplar rastgele belirlenmiş, kontrol grubu dışındaki sıçanlarda cerrahi uygulanmıştır. Bütün gruplara cerrahi işlem öncesi profilaktik antibiyotik Sefazolin 50 mg/kg (Sefazol, M.Nevzat) inraperitoneal yapıldı. Sıçanlar İzofloran (Forane-Abbott) genel anestezisi altında (%5 indiksiyon-%3 idame), kulak barlı Kopf stereotaxic çerçeveye alındı, scalp traş edildi. Polivinil pirolidon iyot (Drogsan, Ankara) ile saha antisepsisi sağlandıktan sonra orta hatta frontal bölgeden oksipital bölgeye kadar uzanan vertikal insizyon yapıldı. Mikroskop eşliğinde solda bregma-lambda arasında sınırları koronal sütür 2 mm posterioru, sagittal sütür 2 mm lateralinde olacak şekilde 6 mm çaplı kraniektomi dental drille (Strong 210 mikro motor) yapıldı. Sağlam dura (A ve G grupları hariç) üzerine aşağıda tarif edilen travmalar uygulandı. Travma oluşturulduktan sonra kesiler 3/0 ipekle (Doğsan) primer sütüre edildi.

10 gün süresince yara pansumanı yapıldı.

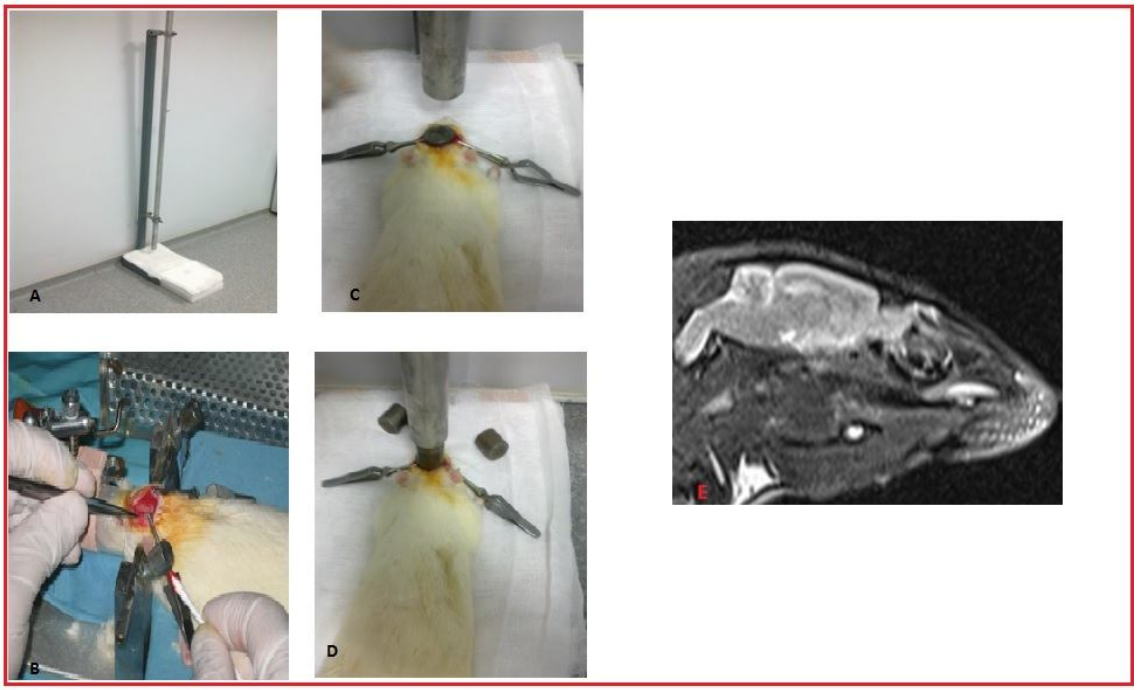
3.1. Marmarau Metoduyla Kapalı Kafa Travması

Grup **A**'da 10 sıçan ve grup **G**'de 9 sıçan orta şiddetli kafa travması modeli oluşturulurken Marmarou ve arkadaşlarının 1994 yılında tanımladıkları travma modeli kullanılmıştır (88).

Bu modelde 450 gram 2.15 cm den bırakıldığında oluşan kuvvetle %70-80 mortal seyrettiğini literatürde görüldü (88-89). Bu çalışmada kuvveti ve yüksekliği azaltıp, orta şiddette travmatik beyin hasarı oluşturmak için (Uçar ve ark ılımlı TBH için 300gr, 1mt önermişti (89). 250 gr ağırlığı 1 mt den serbest düşmeyle bırakarak travma planladı (Resim 2).

Steril şartlarda ve lokal anestezi altında orta hat skalp insizyonu yapıldı. Verteksi kaplayan periost dissektör ile sıyrıldı (Resim2b). Düşen ağırlığın diffüz kranial hasar oluşturması ve daha geniş kranial temas düzeyi sağlamak için vertekse koronal ve lombdoid sütürler arasına 3 mm yüksekliğinde, 10 mm çapında metal disk (Resim 2c) bone vaks (Ethicon) ile yapıştırıldı, sıçanlar yüzükoyun pozisyonda köpük yatağın üzerine yerleştirildi. Metal tüpün alt ucu direkt olarak hayvanın kafatasındaki metal diske gelecek şekilde konuldu (Resim 2c). 1 metre yükseklikten 250 gram ağırlığın bırakılmasıyla kapalı kafa travması oluşturuldu (Resim 2d). İlk çarpmadan sonra tekrar

çarpmayı önlemek için 50 gramlık 5 parça metal segment kullanıldı. Deney boyunca sıçanların spontan solunumu vardı, hiçbirinde nöbet olmadı. Travma sonrası sıçanın kafatasındaki metal disk çıkarılıp birkaç dakika gözlendi. Kafatasında herhangi bir kırığın olmadığı tespit edildi. Yaraya antiseptik solüsyon (%10 povidone) uygulandı. Skalp steril şartlarda 3/0 ipekle sütüre edildi.

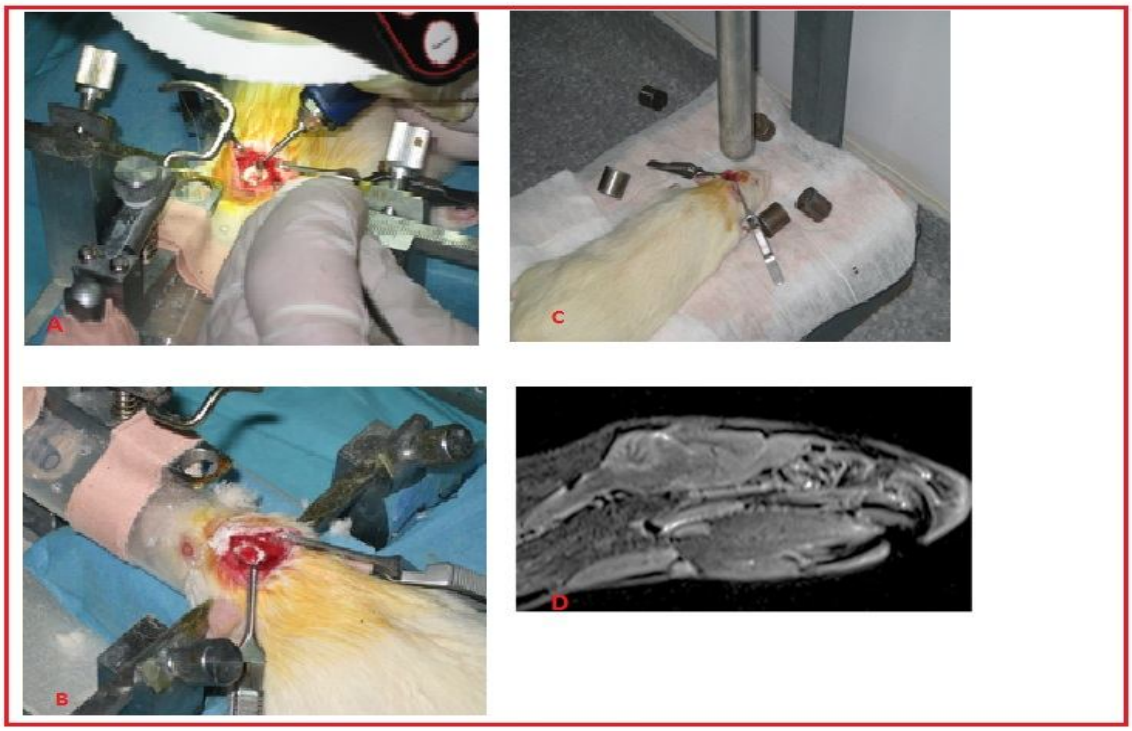


Resim 2: a- Marmarau travma aleti, b- travma scalp hazırlık, c- Travma öncesi, d- travma anı e -postravmatik 30. Gün MR

3.2 Feeney Metoduyla Kafa Travması

Grup **B**' de 10 sıçan, grup **H**'de 9 sıçan İzofloran genel anestezisi altında (%5 indiksiyon-%3 idame), kulak barlı Kopf stereotaxic çerçeveye alındı, scalp traş edildi. Polivinil pirolidon iyod (Drogsan, Ankara) ile saha antisepsisi sağlandıktan sonra orta hatta frontal bölgeden oksipital bölgeye kadar uzanan vertikal insizyon yapıldı. Solda bregma-lambda arasında sınırları koronal sütür 2 mm posterioru, sagittal sütür 2 mm lateralinde olacak şekilde 6 mm çaplı kraniektomi yapıldı (Resim 3a,b). Sağlam dura üzerine 3 mm kalınlığında 5 mm çapında paslanmaz çelik disk üzerine 250 gr. ağırlık 1 mt den yukarıda tarif edildiği gibi sağlam dura üzerine uygulandı (Resim 3c). Skalp steril şartlarda 3/0 ipekle sütüre edildi.

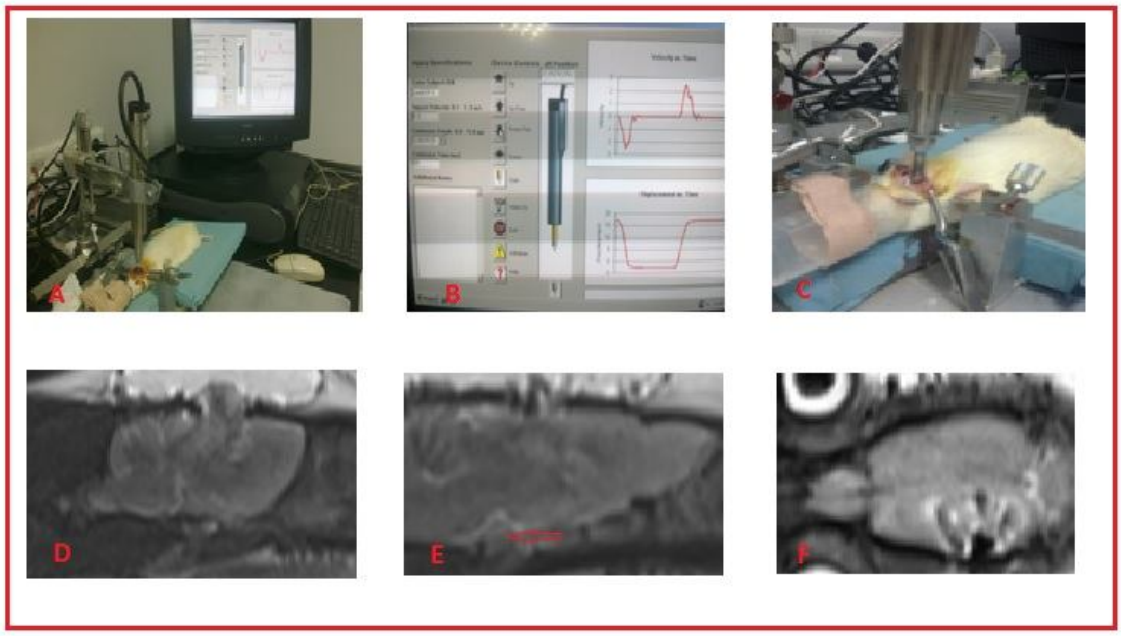
Travma sonucu 5 sıçanda dura yırtığı ikisinde beraberinde sagittal sinüs yırtığı ve kanama görüldü. Kanama okside seluloz hemostatla (Surgicel-Ethicon) kontrol edildi, bir sıçanda apne nöbeti görüldü, toraks kompresyonuyla düzeldi.



Resim 3: a,b kraniekotomi, c travma anı, d posttravmatik 30 gün sagittal MRG

3.3. Mehmet BİLGEN kontrollü kortikal darbe modeli

Grup **D** de 10 sıçan, Grup **K** da 7 sıçan İsofloran (%5 indüksiyon-%3 idame) anestezisi altında, scalp traşı, orta hat vertikal kesi, bregma lamda arasında solda 6 mm çaplı kraniektomi yapılıp sağlam durası ortaya konulan sıçanlara 5mm çaplı vurucu uç,1,5 m/s vurucu hız,85 ms temas süresince 3 mm derinlik değerleriyle KKD travmatik beyin hasarı oluşturuldu (Resim 4a,b,c). Darbe aygıtının darbeyi dik bir şekilde yapabilmesi için pistona dikey olarak 20-30 derece açılar verildi. Üç sıçanda dura-sinüs yırtığına bağlı kanama görüldü, hemostatla durduruldu. Skalp steril şartlarda 3/0 ipekle sütüre edildi.



Resim 4: a- Travma düzeneği, b -Travma şiddeti orderi, c- travma anı, d- postravmatik 24 saat T2A sagittal MRI, e -MRI Kesitte hipofiz, f- T2 aksiyal MRI da kortikal hasar

3.4 Sham (yalancı cerrahi) kontrol grubu

Grup **C** ve **F** İzofloran (Forane-Abbott) genel anestezisi altında (%5 indüksiyon-%3 idame), kulak barlı Kopf stereotaxic çerçeveye alındı, scalp traş edildi, Polivinil pirolidon iyod (Drogsan, Ankara) ile saha antisepsisi sağlandıktan sonra orta hatta frontal bölgeden oksipital bölgeye kadar uzanan vertikal insizyon yapıldı. Solda bregma-lambda arasında sınırları koronal sütür 2 mm posterioru, sagittal sütür 2 mm lateralinde olacak şekilde 6 mm çaplı kraniektomi yapıldı, sağlam dura görüldü, travma yapılmadan skalp steril şartlarda 3/0 ipekle sütüre edildi.

3.5. Kontrol grubu

Grup E'de 10 sıçana hiçbir cerrahi işlem ve travma uygulanmadan tarif edilen şekilde kanları alınıp, sakrifiye edildi,beyin ve hipofiz dokuları çıkarıldı.

Akut gruplarda (A,B,C,D) travmadan 24 saat sonra İsofloran anestezisi altında batın açıldı, Vena Kava İnferiordan 5-6 cc kan alınıp EDTA'lı tüpe konuldu. Anestezi devam

ederken dekapite edilip sakrifiye edildi. Kafada skalp ve temporal adele disseke edildi, rongerle kafa kubbesi kemikleri kaldırıldı, alt çene ayrıldı, serebellum çıkarıldı, beyin kafa kaidesiyle birlikte %10 luk formole konuldu. Diseksiyon sırasında hedef doku olan hipofize zarar verilebileceğinden %10 formolle tesbit edildikten sonra çıkarıldı.Alınan kan örnekleri 10 dakikada 10.000 RPM de santrifüj edilip serumları ayrıldı, çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı.Kronik gruplar (F,G,H,K) 25-30 günlerde Moris su tankında davranış testleri yapıldı. 30. günde yukarıda tarif edilen cerrahi ve kan alma işlemleri yapıldı.

3.6. Histolojik takip

Dokular %10'luk nötral formalin içinde 24 saat fikse edildi. Tespit edilen dokular musluk suyunda yıkandıktan sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ksilol ile şeffaflaştırılan dokular parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5–6 μm kalınlığında kesitler normal yapıyı değerlendirmek için Hematoksilen-Eozin, apoptozisi göstermek için TUNEL yöntemiyle ve HSP-70 ve Kaspaz-3 ekspresyonunu belirlemek için immunohistokimya boyamaları yapıldı ve Olympus BX–51 fotomikroskopla incelenerek fotoğraflar elde edildi.

3.6.1. İmmunohistokimya

Beyin ve hipofiz dokularındaki HSP-70 ve Kaspaz-3 ekspresyonundaki farklılıkları belirlemek için avidin-biotin-peroksidaz yöntemiyle işaretleme yapıldı. Bunun için alınan 5-6 μm lik kesitler bir gece 60°C'de tutuldu, önce ksilen sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edildi, daha sonra fosfat tampon (PBS) ile 3 defa 5'er dakika yıkandı. Daha sonra antijen geri kazanımı için %5'lik sitrat tamponu ile mikrodalga fırında 600W'de 3X5 defa kaynatılan kesitler, 20 dakika oda ısısında aynı tampon solüsyon içinde bekletildi. PBS ile tekrar yıkanan kesitler endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için 5 dakika %3 hidrojen peroksit (H_2O_2) ile muamele edildi ve sonraki aşamalar için ABC staining system (Santa Cruz, sc-2023) boyama kiti kullanıldı. Tekrar PBS ile yıkanan kesitlere antijenik alanların dışında kalan bölgelerin kapatılmasını sağlamak için oda sıcaklığında 20 dakika Blok serum uygulandı. Hemen ardından kesitler HSP-70 (sc-33575, Santa Cruz Biotechnology) ve kaspaz-3 (sc7148, Santa Cruz Biotechnology) primer antikoru ile 1 gece +4°C'de bekletildi ve ertesi gün

20 dakika oda ısısında inkübe edildi. Negatif kontrol olarak, primer antikor yerine PBS kullanıldı. Yıkama işleminden sonra kesitler biotinli sekonder antikor ile 30 dakika inkübe edildi ve ardından yıkama işlemi tekrarlandı. Daha sonra Avidin-Biotin (AB) enzim ayracı ile 30 dakika muamele edilen kesitler yıkanarak immunreaktiviteleri görünür hale getirmek için diaminobenzidin (DAB) özelliği su ile yıkandı. Gill hematoksilen ile karşıt boyanan kesitler birkaç kez deiyonize su ile yıkandı. Son aşama olarak artan alkol serileri ile su uzaklaştırılarak ksilenden geçirilen kesitler entellan ile kapatıldı. Olympus BX51 model ışık mikroskobu altında DP71 model dijital fotoğraf makinesi ile görüntüler elde edildi. İmmunohistokimya uygulanan kesitlerdeki HSP-70 ekspresyonu görülmeyen negatif (-), zayıf reaksiyon (-/+), az yoğunlukta (+), orta yoğunlukta reaksiyon (++) ve çok yoğun reaksiyon (+++) olarak değerlendirildi.

3.6.2. Elisa

ELISA analizleri için alınan serumlar analizler yapılıncaya kadar -80 ^{0}C'de saklandı. Analizlerin yapılacağı zaman oda sıcaklığına çıkarılan serumlar 15 dakika ısınmaya bırakıldı. Daha sonra **kortikosteron** (Catalog No;201-11-0497, SunRed Biotechnology), **IGF-I** (Catalog No;201-11-0710, SunRed Biotechnology), **Testosteron** (Catalog No; CK-E90243, Eastbiopharm),**FSH** (Catalog No;E-EL-R0391, Elabscience), **LH** (Catalog No;E-EL-R0026, Elabscience) ve **T_4** (Catalog No;CSB-E05082r, Cusabio) ELISA'ları için üretici firmaların prosedürüne göre çalışılarak absorbansları ölçüldü.

3.7. Nörolojik Muayene

Sıçanlar kafeslerinden ayrılmadan, TBH uygulamasından 30 dk önce (0. saat) ve operasyon sonrası 1,3,7,14,28 günlerde nörolojik değerlendirmeler yapıldı. Pinna refleksi, korneal refleks ve kuyruk refleksi basit postural somatomotor fonksiyonları değerlendirmek amacıyla, doğrulma refleksi ve kaçma yanıtı ise karmaşık postural somatomotor fonksiyonları değerlendirmek amacıyla incelendi. Elde edilen nörolojik yanıtlar 0 ile 2 arasında (0: yanıt yok, 1: zayıf yanıt, 2: güçlü yanıt) değerlendirilerek kaydedildi.

Pinna ve kornea reflekslerine sırasıyla meatus acusticus externus sivri bir cisimle, korneaya pamukla dokunulması yoluyla hayvanın verdiği kafa sallama cevabı değerlendirilerek bakıldı. Kuyruk refleksi kuyruğun distal bölümünden verilen ağrılı uyarana karşı oluşan kuyruk çekme yanıtının varlığı ile doğrulma refleksi ise sırt üstü bırakılan hayvanın normal pozisyona dönme süresi ile değerlendirildi. Kaçma reaksiyonunun değerlendirilmesi amacı ile ağrılı uyaran sonrasında hayvanın ağrılı uyaran verilen yerden uzaklaşmak için gösterdiği kaçma hareketine bakıldı. Değerlendirilen beş adet refleksin her birine ait 0 ile 2 arasındaki puanlar toplandıktan sonra en düşüğü 0 ve en yükseği 10 puan olacak şekilde nörolojik değerlendirme skoru Kadoi ve ark. tanımladığı yönteme uygun olarak hesaplandı (130). Tarif edilen muayeneler günlerinde yapıldı, travma öncesi ve sonrasında grupların muayene skorlar '' Kruskal Wallis testi" İle değerlendirildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

3.8. Morris Su Tankı (Morris Water Maze)

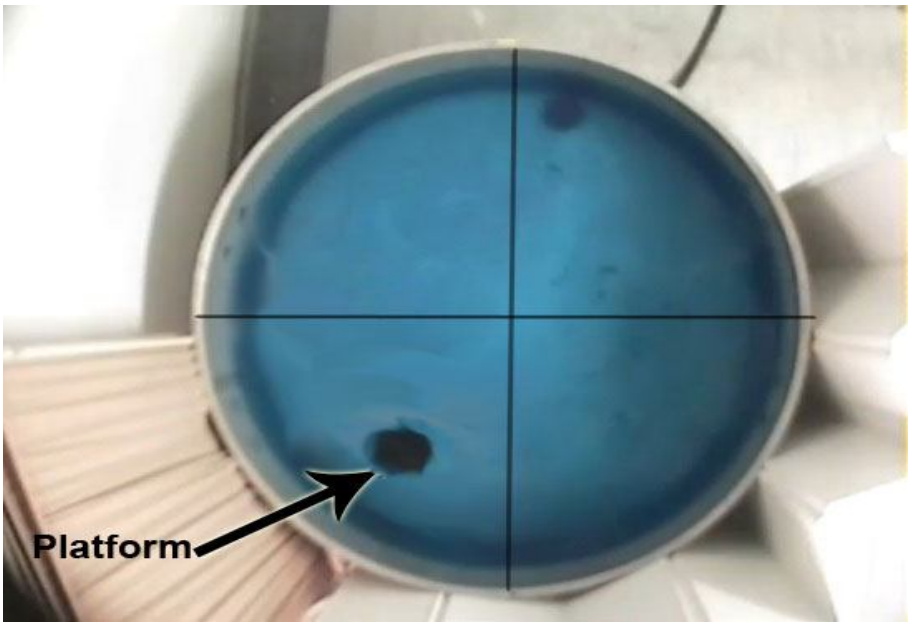
Morris Su Tankı (MST) testi hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek performansını ölçmekte sıklıkla kullanılan ve bu amaca yönelik özgüllüğü kabul edilmiş bir testtir. Protokol, tekrarlayan denemelerle, tanka yerleştirilmiş bir platformun yerinin öğrenilmesi ve daha sonra öğrenilen yerin hatırlanması esasına dayanır. Görünmez durumdaki platformun yerini öğrenmek kavramsal ilişkili fikir yürütülerek kognitif stratejiyi kullanmayı gerektiren bir performanstır. Bunun için deneyde ipuçları kullanılır. 4 gün boyunca deneklerin gösterdikleri performans çalışma belleğini "working memory" değerlendirmesini sağlar (127).

MST testi çapı 180 cm, derinliği 60 cm olan, mavi mürekkep ile boyanmış (sıçanlara zarar vermeyen bir boya seçildi) su ile dolu bir havuzda yapıldı.(Resim 5.1) Suyun sıcaklığı 22±2 °C olacak şekilde ayarlandı ve suyun kirli olmamasına özen gösterildi. Havuz hayali iki dik kesişen çap ile 4 eşit kadrana ayrıldı ve kadranlardan birine, yüksekliği suyun 1-2 cm kadar altında olacak şekilde 10 cm çapında ağır bir kaçma platformu yerleştirildi. Bu platformun havuz içinde bütün denemelerde bütün sıçanlar için aynı yerde olmasına dikkat edildi.

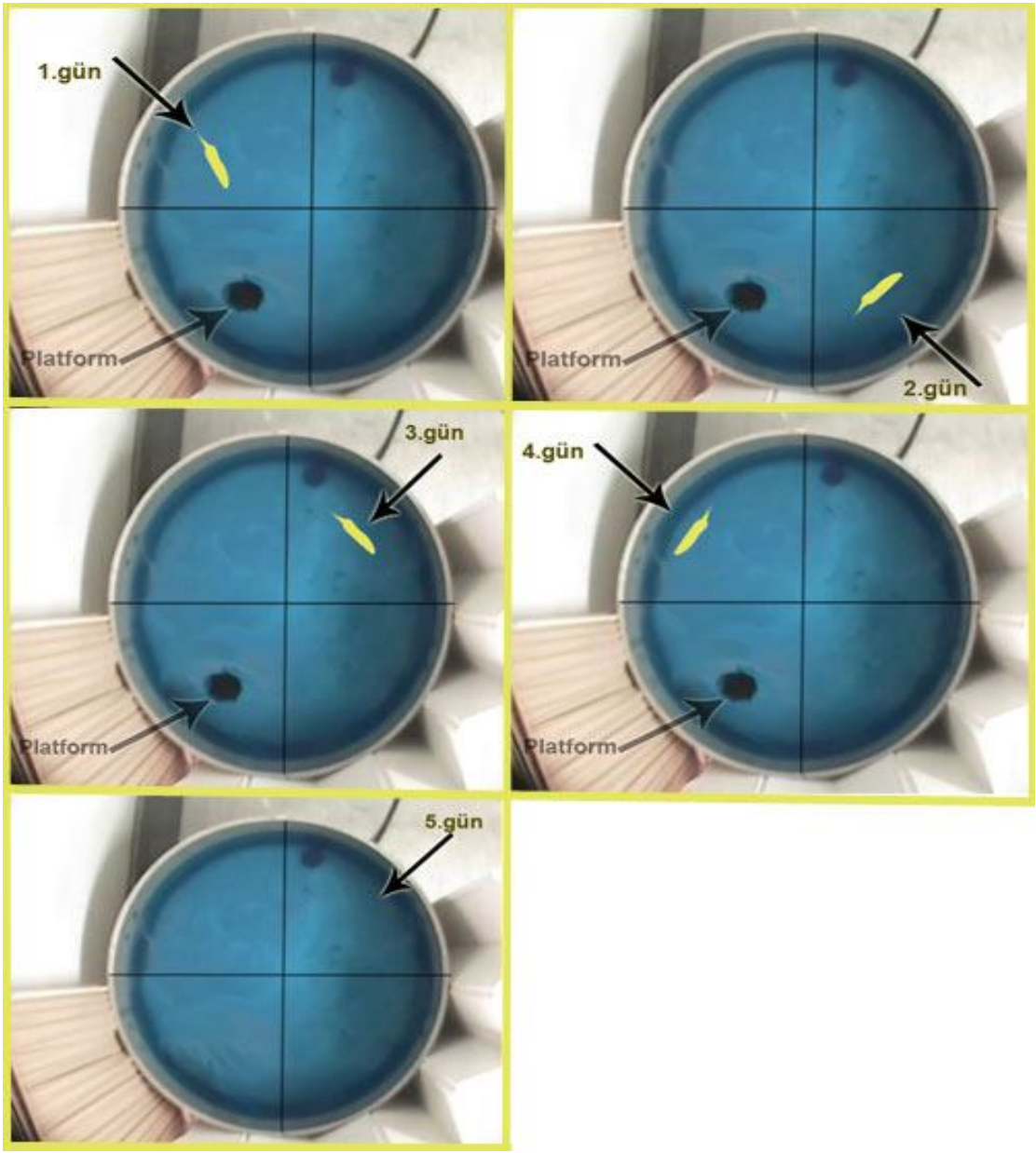
Platform lifli yapıda bir kumaş ile kaplanarak, sıçanın bu bölgede düşme tehlikesi yaşamadan, kendini güvende hissetmesi sağlandı. Sıçanın platformun yerini bulmayı öğrenmesine yardımcı olmak üzere havuzun çevresinde görsel ipuçları bırakıldı.

Sıçanlar her atışta 60 sn. süre ile yüzdürüldü, bu süre içinde platform üzerine çıkıp 5 sn. orada kalan sıçanlar deneyin bu aşamasını tamamlamış olarak kabul edildi ve 15 sn. süreyle platform üzerinde kalmalarına izin verildi. 60 sn. içinde platformu bulamayan sıçanlar elle yönlendirilerek yükseltiyi bulmaları ve 15 sn. süreyle platform üzerinde kalmaları sağlandı. Dört gün boyunca her atışta platformu bulma süreleri kaydedildi. Deneyin 5. günü platform çıkarılarak sıçanın 2 dakika süresince serbestçe yüzmesine izin verilip, kayıt alındı. Bu denemede sıçanın eskiden platformun bulunduğu kadranda diğer kadranlara göre daha fazla süre bulunması beklendi. Probe denemesi son öğrenme denemesinden 24 saat sonra yapıldı. (Resim 5.2)

Tüm denemelerde tankın tamamını görecek şekilde, bir kamera tavana monte edildi ve görüntü NOLDUS izleme ve kayıt sistemine aktarıldı. Bu sistem ve uygun yazılımı kullanılarak sıçanın platforma kaçış süreleri, yüzme mesafesi, yüzme hızı ve her kadranda bulundukları süre kayıt altına alındı. Su tankı deneylerinin bitiminde tüm grupların hayvanları anestezi edilerek kan örnekleri ve beyin dokuları alındı.



Resim 5.1: Uzak hafıza deneyinde kullanmış olduğumuz morris su tankı



Resim 5.2. Morris su tankının günlere göre uygulama şeması (oklar her günün ilk atış yapılan kadranını göstermektedir)

3.9. İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, medyan (min-max) değerleri olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenlerde Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirildi. Fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen

değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis analizi ile fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak parametrik olmayan Dunn testi ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

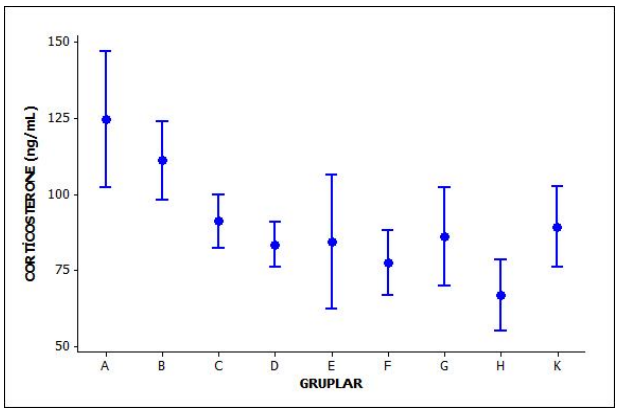
4. BULGULAR

4.1. Hipofiz Hormonları ELISA sonuçları gruplara göre dağılımı

Tablo 2. Grup ortalamalarının istatistik sonuçları

	Kortikosteron	**FSH**	**LH**	**IGF-1**	**Testosterone**	**Tiroksin(t4)**
A	124,6±31,1[a]	40,1±14,1[a]	41,2±5,4	94,1 (66,1-105,4)[a]	1,1(1,0-1,4)[a]	42,2 (38,6-54,9)
B	111,0±17,9[ab]	41,9±22,6[a]	35,0±5,1	63,0 (56,4-79,4)[ab]	1,0(0,9-1,2)[a]	47,4 (40,1-54,4)
C	91,1±12,3[bc]	45,1±23,9[a]	34,1±6,7	54,7 (50,1-72,8)[ab]	0,9(0,7-1,5)[a]	49,8 (44,9-56,8)
D	83,4±10,5[bc]	28,0±16,9[ab]	33,9±3,2	54,4 (49,0-68,2)[ab]	1,7(1,0-2,0)[ab]	47,0 (40,2-51,7)
E	84,2±30,9[bc]	21,5±15,3[ab]	42,4±14,9	46,7 (40,6-55,4)[b]	1,6(1,3-2,0)[ab]	54,8 (47,2-65,4
F	77,5±14,8[c]	18,4±11,5[ab]	37,9±1,3	47,9 (38,4-62,4)[b]	1,5(1,2-2,4)[ab]	56,8 (49,5-60,1)
G	86,0±21,1[bc]	26,4±21,1[ab]	40,0±9,1	58,1 (50,9-80,6)[ab]	1,8(1,5-2,3)[ab]	44,9 (42,1-47,6)
H	66,6±15,2[c]	22,8±19,2[ab]	32,4±4,5	44,3 (37,3-55,0)[b]	2,1(1,5-2,9)[ab]	50,5 (46,1-54,8
K	89,2±12,7[bc]	9,0±3,0[b]	33,6±6,8	53,9 (46,0-57,8)[ab]	2,4(1,5-4,1)[b]	51,2 (40,2-65,3
***p**	**<0,001**	0,008	0,055	**<0,001**	**<0,001**	0,055

Kortikosteron

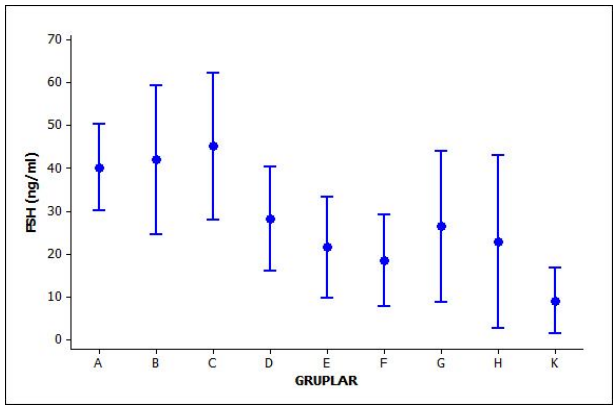


Grafik 1. Kortikosteron sonuçları ortalamaya göre güven aralığı grafiği

A grubunda kontrol, sham ve D grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001) bir yükseklik görüldü. B grubuna göre de yüksekti fakat anlamlı değildi. Kortikosteron Marmarau kapalı kafa travmasıyla (grup A) 24 saat sonra anlamlı (p<0,001) yükselmekte, 30 günlük takipte (grup G) düşerek kontrol grubuna yakın değerlere gelmektedir.

Feeney metodunda (grup B) 24. saatte kontrol gurubu ve Sham a göre yükselmekte, ama istatistiksel anlamlı değildi. Feeney travmasıyla 30 günlük takipte (grup H), kontrol (grup E) ve kronik shamdan (grup F) daha düşük değerlerde ölçülmüştür fakat istatistiksel olarak anlamlı (p>0,05) bulunmamıştır.

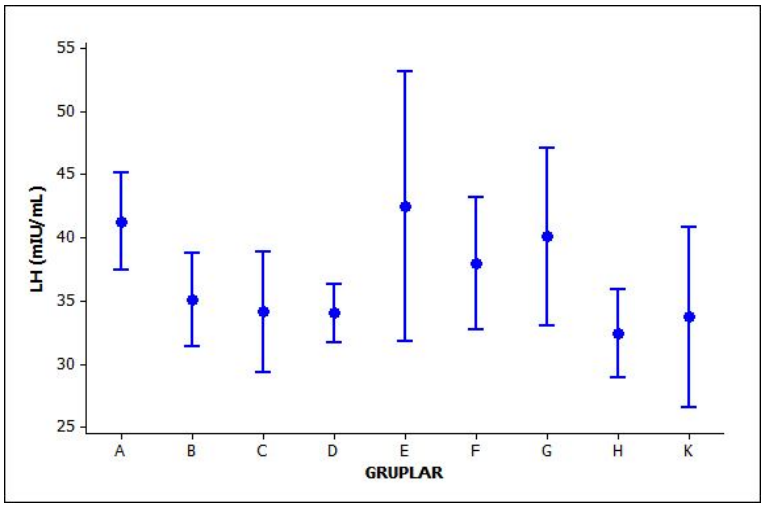
FSH



Grafik 2. FSH sonuçları ortalamaya göre güven aralığı grafiği

A-B-C gruplarında kendi aralarında anlamlı fark olmasa da K grubuna göre anlamlı(P=0,008) yüksek değerler ölçüldü. M.Bilgen TBH modelinde travma gruplarında (grup D-K) FSH değerinde 24 saat sonra Kontrol ve Sham gruplarına göre anlamlı bir fark yoktu. 30 günlük takipte de (grup K) kontrol (grup E) ve Sham (grup F) gruplarına göre anlamlı olmayan (p>0,05) düşüklük görüldü.

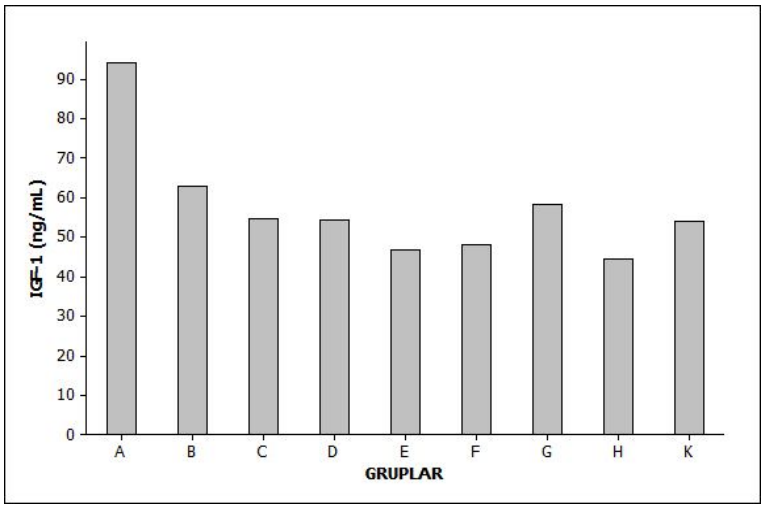
LH



Grafik 3. LH sonuçları ortalamaya göre güven aralığı grafiği

Travma grupları, kontrol, Sham grupları arasında anlamlı fark görülmedi. (p>0,05)

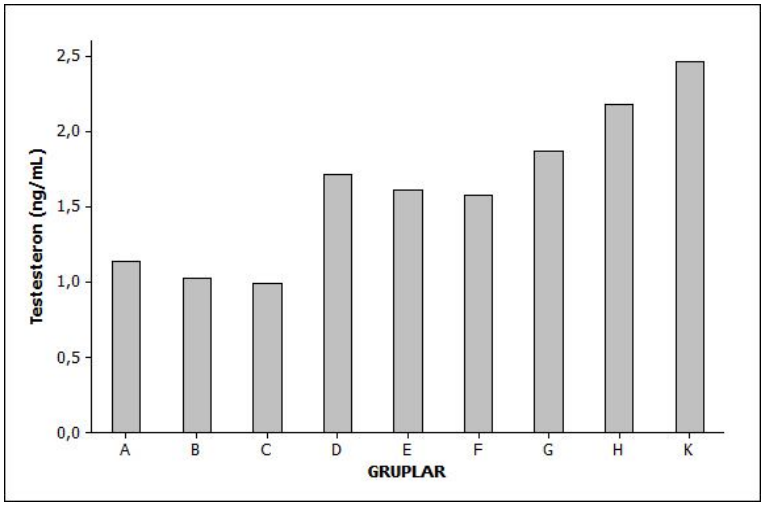
IGF-1



Grafik 4. IGF-1 sonuçları mediana dayalı çubuk grafik

A grubunda E, F, H gruplarına göre anlamlı yüksek değerler görüldü ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında fark yoktu. IGF-1 Marmarau kapalı kafa travmasıyla(grup A) kontrol (E) grubuyla karşılaştırıldığında 24 saat sonra anlamlı ($p<0,001$) yükselmekte, 30 günlük takipte (grup G) düşerek kontrol grubuna yakın değerlere gelmektedir.($p>0,05$)

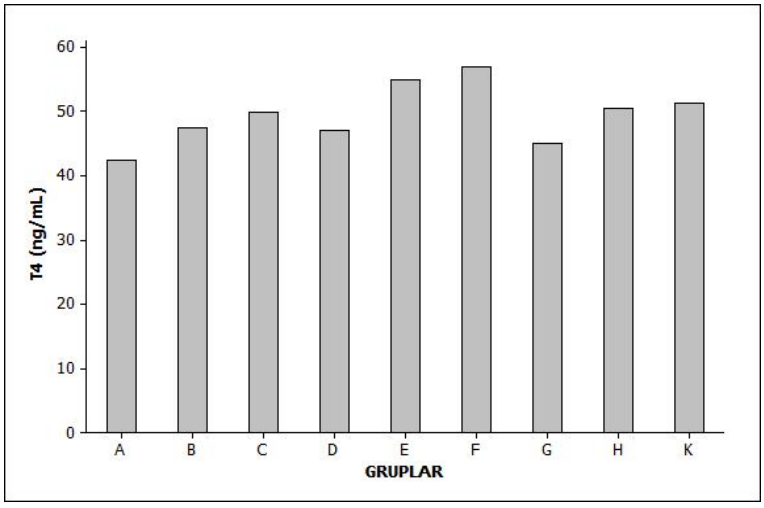
Testosteron



Grafik 5. Testesterone sonuçları medyana dayalı çubuk grafik

A-B-C gruplarında Testosteron değerinde kontrol grubuna göre düşme vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tiroksin(T4)



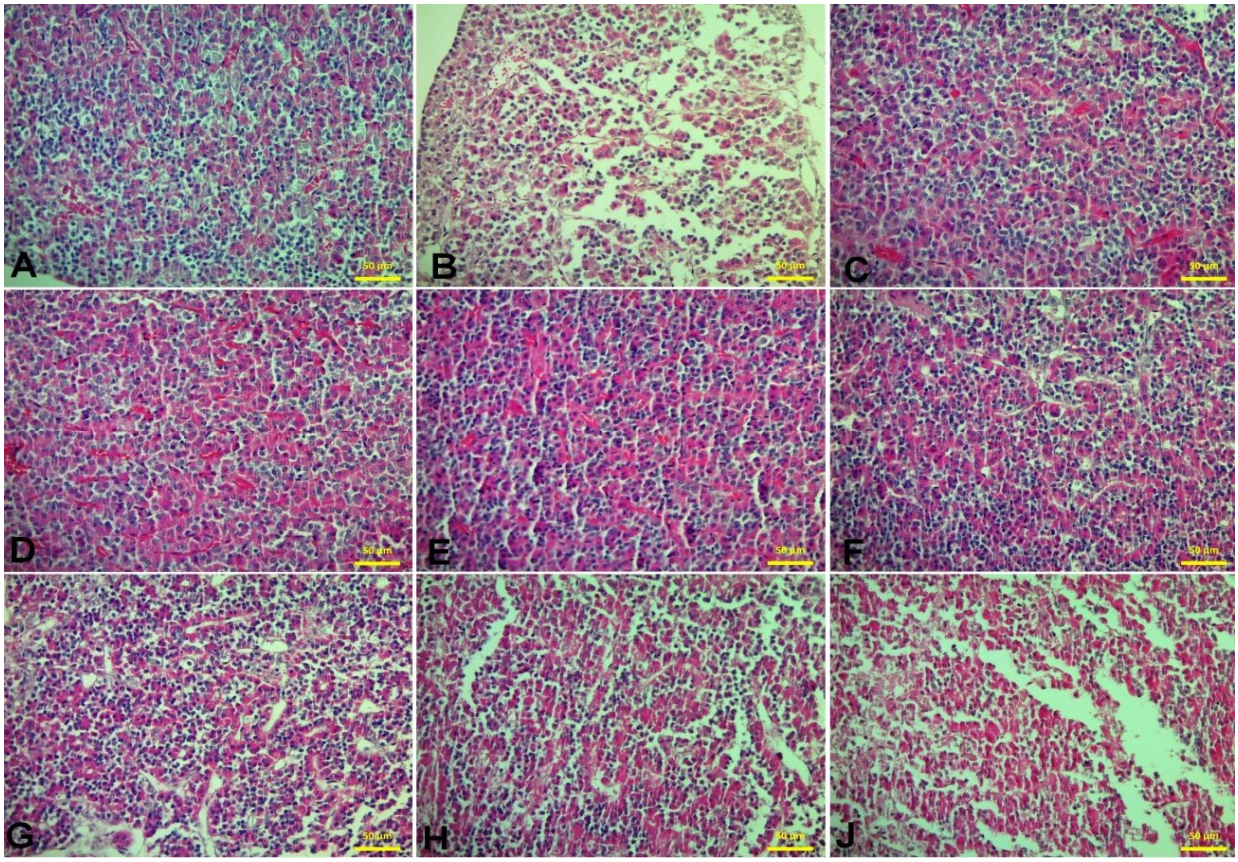
Grafik 6. Tiroksin sonuçları medyana dayalı çubuk grafik

Travma grupları, kontrol, sham grupları arasında anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

4.2 Histolojik bulgular

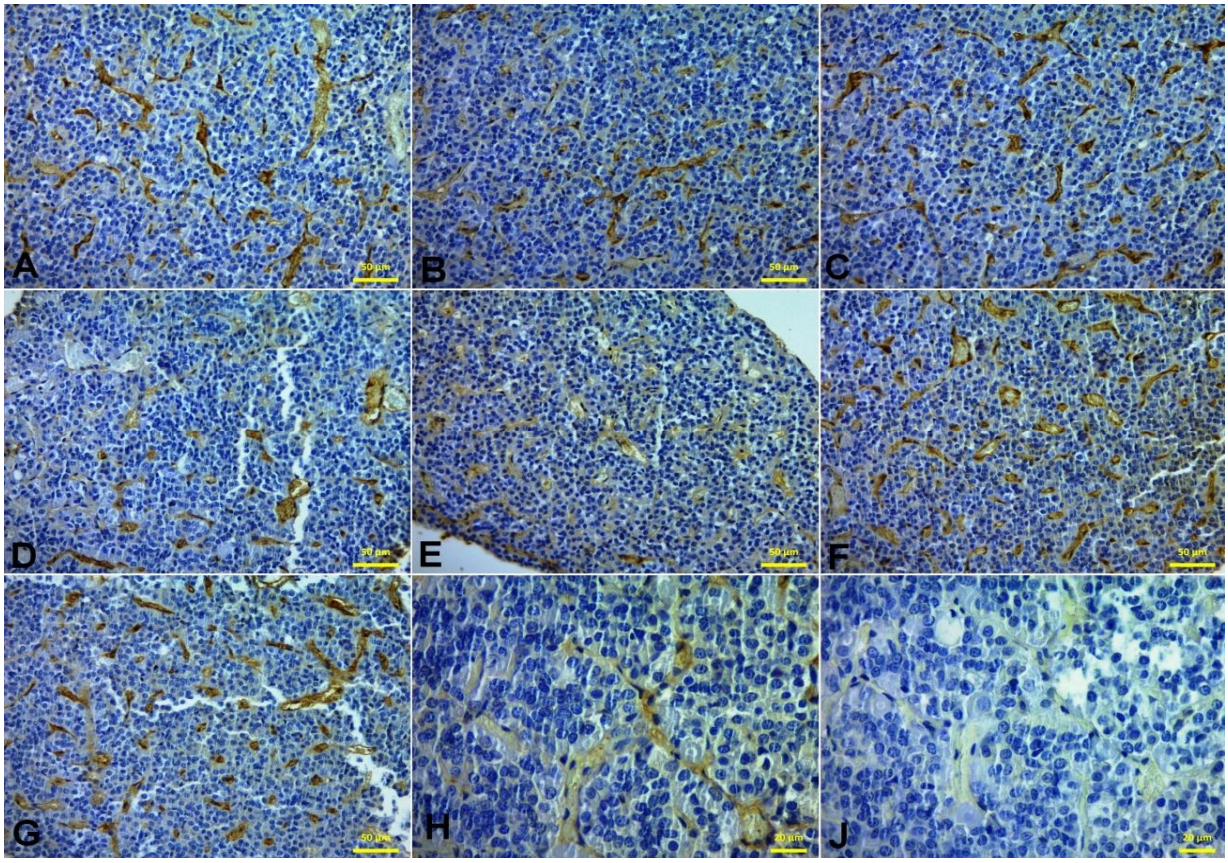
Hipofiz

Yapılan ışık mikroskobik incelemede kontrol grubuna ait hipofiz dokuları normal olarak ayırt edildi (Resim 6a). A grubundaki deneklere ait hipofiz dokularında damarlarda konjesyon, asidofil hücrelerde dejenerasyon ve yer yer doku bütünlüğünde bozulma görüldü (Resim 6b). B grubunda konjesyon (Resim 6c) ve K grubunda dejenerasyon(Resim 6J) ayırt edildi. Diğer gruplar normal olarak izlendi.



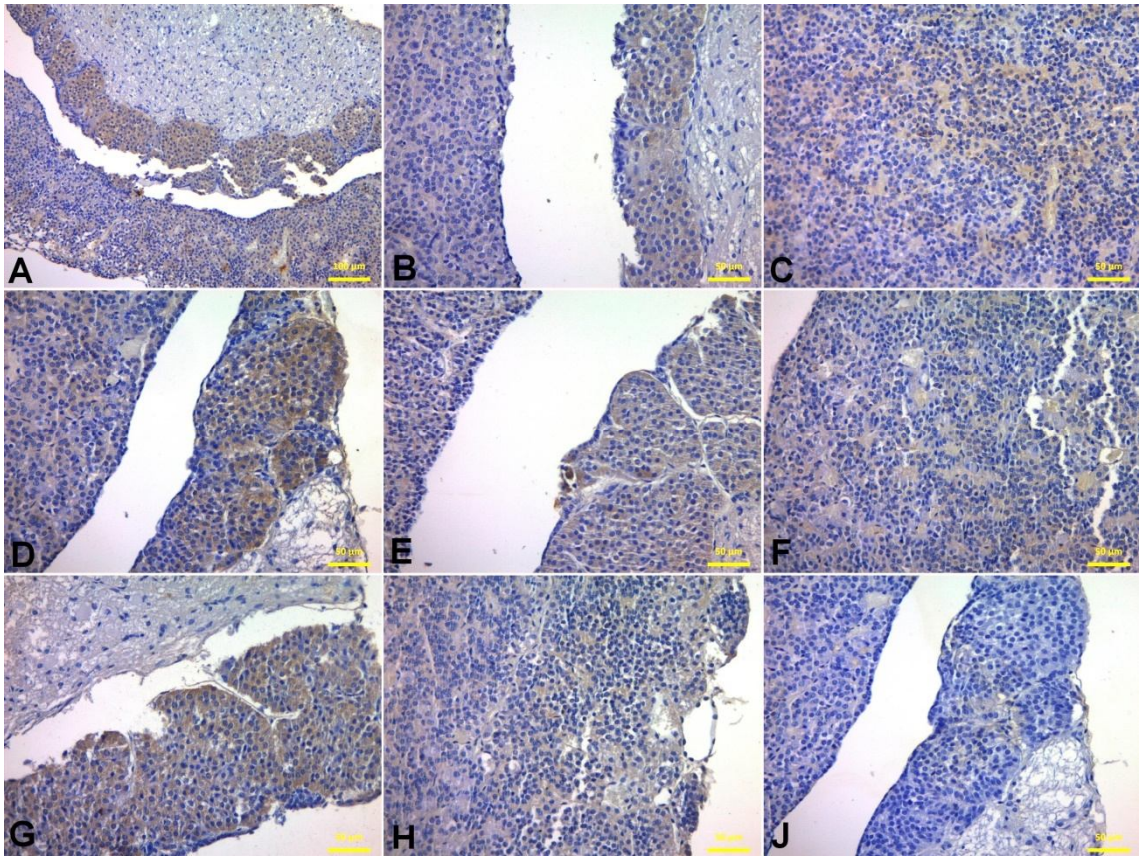
Resim 6: Tüm deney gruplarına ait hipofiz dokusu**. (a)** Kontrol grubu hipofiz dokusu normal olarak ayırt edilmekte. Deney gruplarındaki deneklere ait hipofiz dokusunda dejenere görünümlü asidofil hücreler (ok), ve konjesyone damarlar (*) gözlenmekte. **(b)** A grubu, **(c)** B grubu, **(d)** C grubu, **(e)** D grubu, **(f)** F grubu, **(g)** G grubu, **(h)** H grubu, **(j)** K grubu. Hematoksilen&Eozin boyama.(Ölçek çubuğu 50 µm).

HSP-70 ekspresyonunu belirlemek için yapılan immunohistokimyasal boyamada hipofiz dokusunda hücrelerde zayıf ancak damar endotelinde (++) HSP-70 ekspresyonu ayırt edildi. HSP-70 ekspresyonu açısından gruplar arasında belirgin farklılık yoktu. Negatif kontrol kesitlerinde herhangi bir boyanmaya rastlanmadı (Resim 7).



Resim 7: Tüm deney gruplarına ait hipofiz dokusunda HSP-70 ekspresyonu gözlenmekte. Hipofiz dokusunda HSP-70'in özellikle damar endotelinde (++) eksprese olduğu ayırt edilmekte. **(A)** Kontrol (E)grubu, **(B)** A grubu, **(C)** B grubu, **(D)** C grubu, **(E)** F grubu, **(F)** G grubu**, (G)** H grubu **(H)** K grubu, **(J)** Negatif kontrol (J grubu). İmmunoperoksidaz boyama.

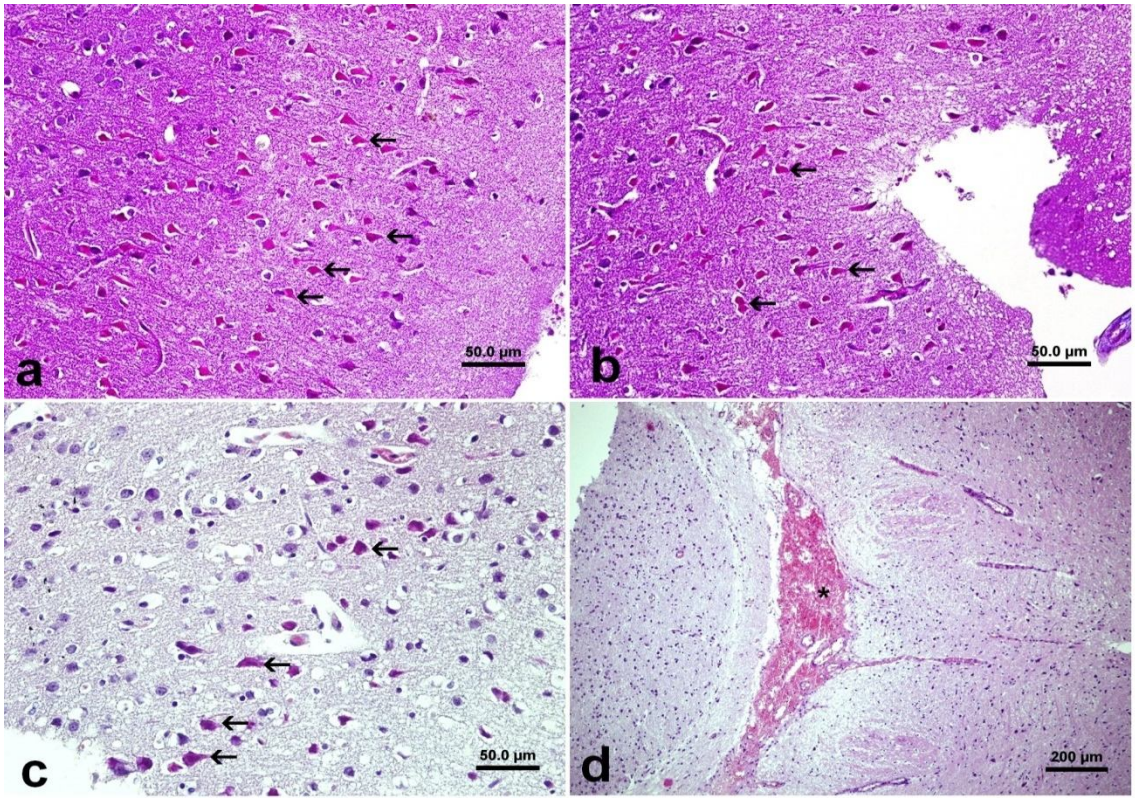
Kaspaz-3 ekspresyonunu belirlemek için yapılan immunohistokimyasal boyamada kontrol grubu hipofiz dokusunda pars distaliste (+), pars intermediyada ise (++) boyanma gözlendi (Resim 8 a,b). Kaspaz-3 ekspresyonu açısından gruplar arasında belirgin farklılık yoktu. Negatif kontrol kesitlerinde herhangi bir boyanmaya rastlanmadı.



Resim 8: Tüm deney gruplarına ait hipofiz dokusunda Kaspaz-3 ekspresyonu gözlenmekte. Kaspaz 3 ekspresyonu pars distaliste (+) ve pars intermediyada (++) olarak ayırt edilmekte. **(A)** Kontrol grubu, **(B)** A grubu, **(C)** B grubu, **(D)** C grubu, **(E)** F grubu, **(F)** G grubu**, (G)** H grubu **(H)** J grubu, **(J)** Negatif kontrol (C grubu). İmmunoperoksidaz boyama.

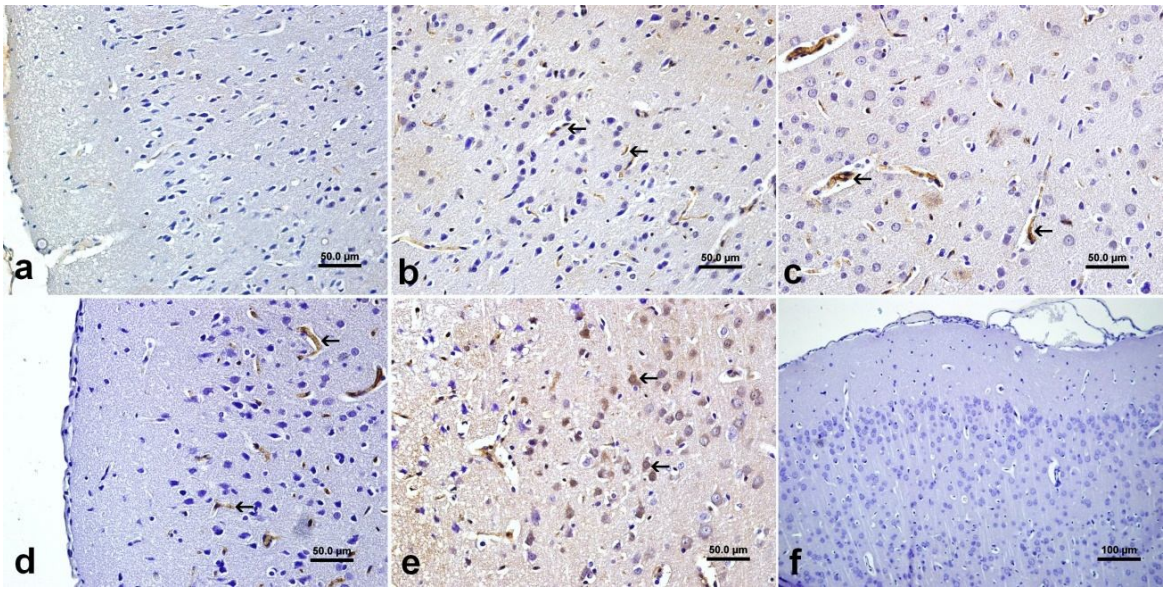
Beyin

Yapılan **ışık mikroskobik incelemede** kontrol grubuna ait beyin dokuları normal olarak ayırt edildi. Deney gruplarının hepsinde ise yaralanma bölgesine yakın korteks tabakasındaki nöronlarda dejenerasyon belirgindi. Ayrıca, A grubu deneklerde beyin tabanındaki damarlarda konjesyon ve hemoraji ayırt edildi (Resim 9d).



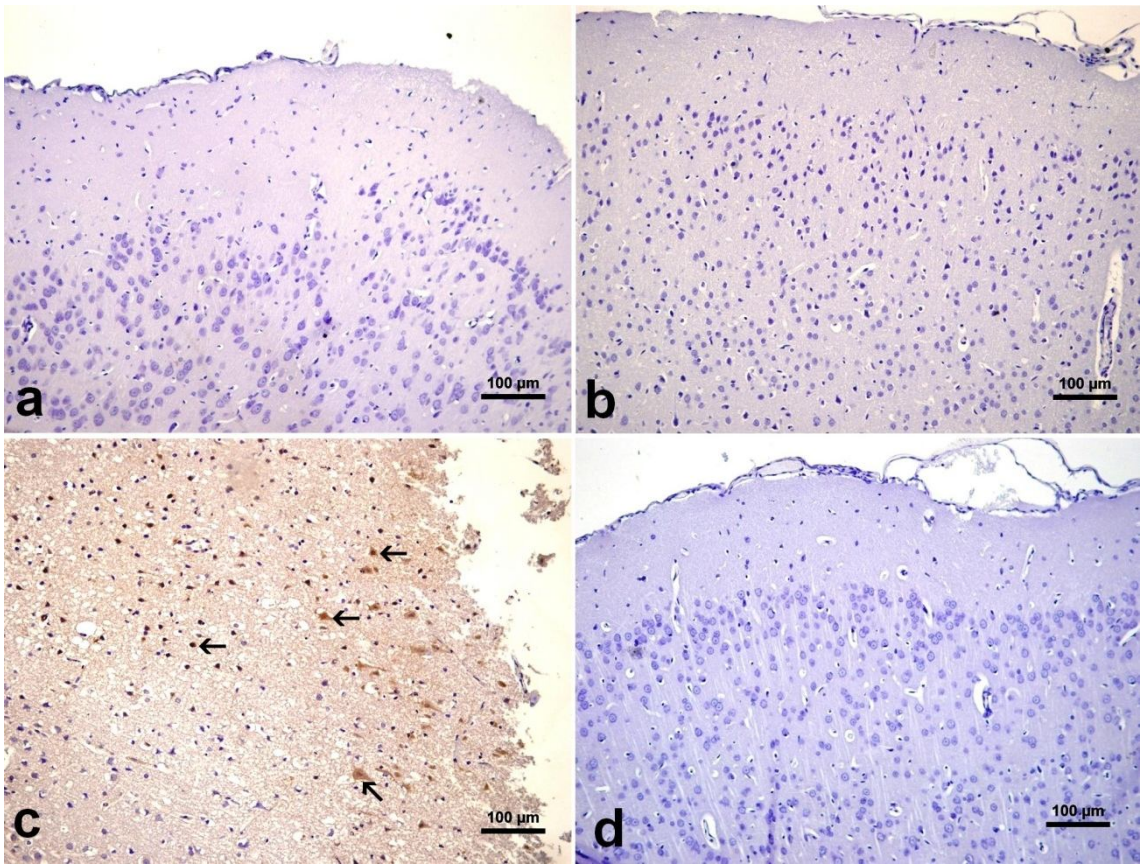
Resim 9: (a) A grubu deneklerde yaralanma bölgesine yakın dejenere nöronlar (ok) gözlenmekte, **(b)** C grubu deneklerde yaralanma bölgesine yakın dejenere nöronlar (ok), **(c)** F grubu deneklerde yaralanma bölgesine yakın dejenere nöronlar (ok), **(d)** A grubu deneklerde kafa tabanında damarlarda konjesyon ayırt edilmekte. Hematoksilen&Eozin boyama.

HSP-70 ekspresyonunu belirlemek için yapılan immunohistokimyasal boyamada kontrol grubu beyin dokusunda HSP-70 ekspresyonu ayırt edilmedi. Deney gruplarında ise damar endotelinde ve özellikle yaralanma bölgesine yakın nöronlarda artmış HSP-70 ekspresyonu gözlendi. Negatif kontrol kesitlerinde herhangi bir boyanmaya rastlanmadı (Resim 10).



Resim 10: (a) Beyin dokusunda kontrol grubunda HSP-70'in eksprese olmadığı gözlenmekte. **(b)** A grubu, **(c)** C grubu ve **(d)** F grubu özellikle damar duvarında HSP-70 eskpresyonu ayırt edilmekte **(e)** F grubunda yaralanma bölgesine yakın dejenere nöronlarda HSP-70 eskpresyonu gözlenmekte. **(f)** Negatif kontrol (k grubu). İmmunoperoksidaz boyama (Ölçek çubuğu 50 µm).

Kaspaz-3 ekspresyonunu belirlemek için yapılan immunohistokimyasal boyamada beyin dokusunda sadece deney gruplarında yaralanma bölgesindeki dejeneratif nöronlarda pozitif ekspresyon belirlendi. Negatif kontrol kesitlerinde herhangi bir boyanmaya rastlanmadı (Resim 11).

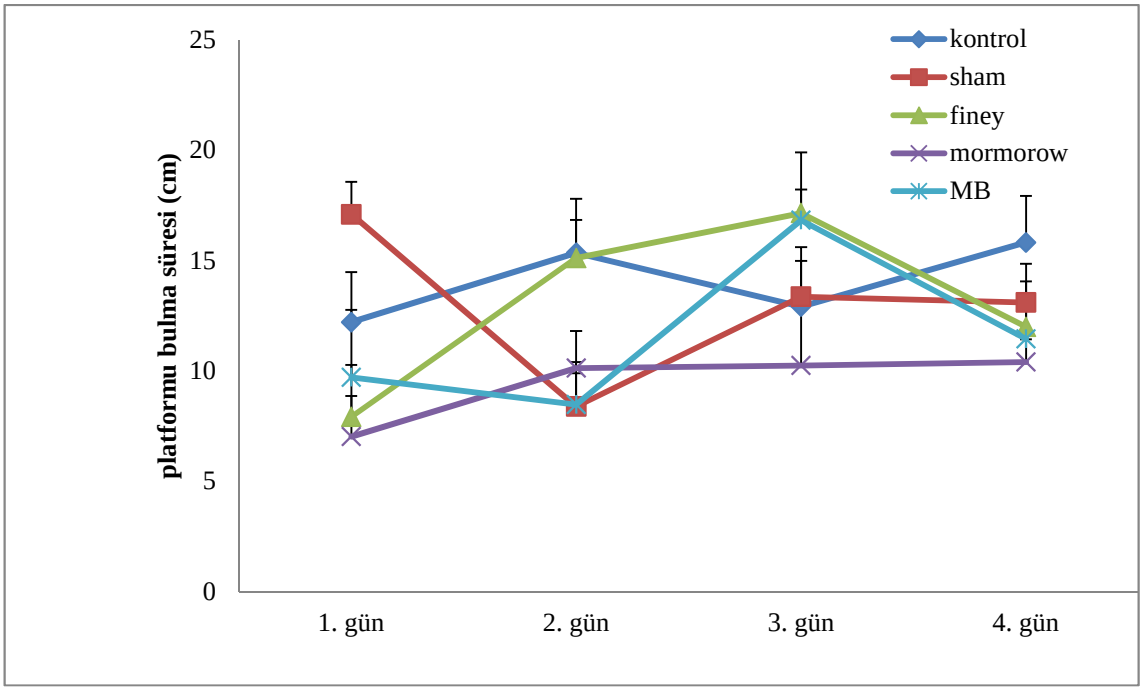


Resim 11: (a) Kontrol ve diğer grupların beyin dokusunda korteks tabakasında **(b)** (B grubu) Kaspaz-3 ekspresyonunun olmadığı gözlenmekte. Sadece yaralanma bölgesine yakın dejenere nöronlarda **(c)** (C grubu) Kaspaz-3 ekspresyonu ayırt edildi, **(d)** Negatif kontrol (J grubu). İmmunoperoksidaz boyama. (Ölçek çubuğu 50 µm).

4.3. Davranış Testleri

Moris su tankında davranış testleri sonrası veriler LSD testinde istatistiksel analizi yapıldı**.**

4.3.1. Platformu bulma hızı (İlk 4 gün öğrenme,5.gün bellek)



Grafik 7. Grupların platformu bulma süreleri grafiği

Öğrenme performansları; platformu bulma süresiyle değerlendirildi.

Grupların günlük performansları arasında Kontrol ve Sham grubuna göre fark yoktu.

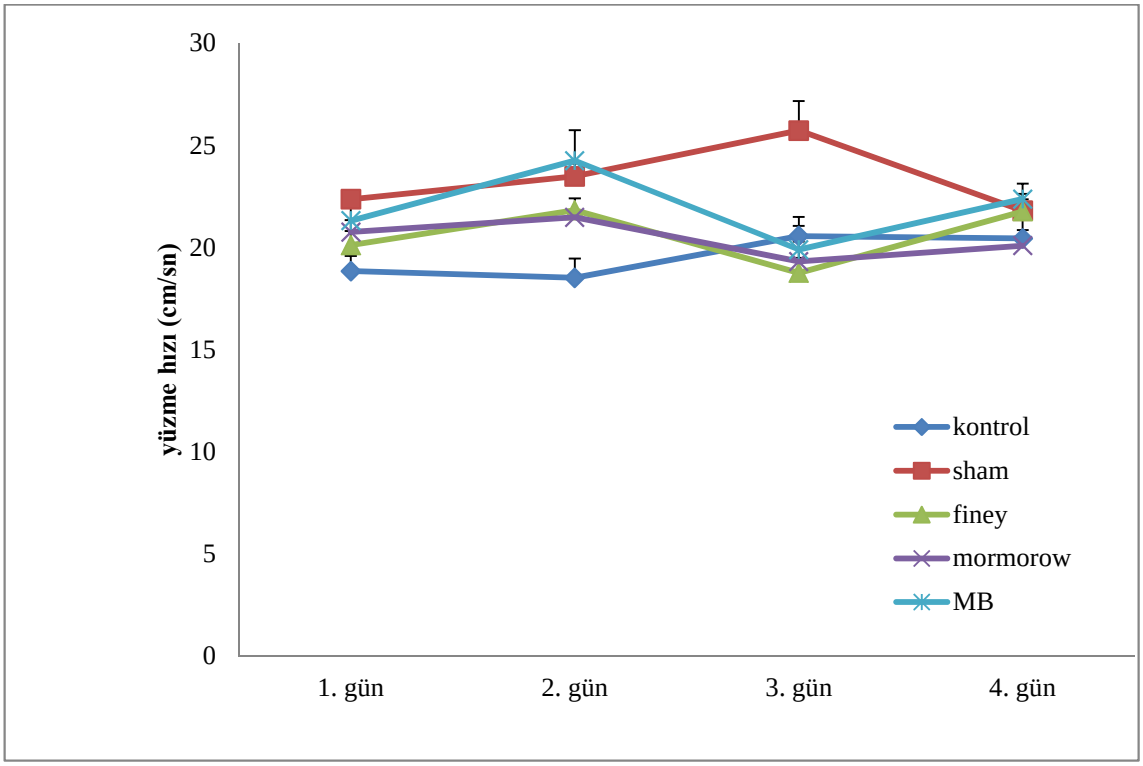
Grup G (Marmarau metoduyla TBH, kronik grup); Grup E(kontrol), grup F(sham),grup H ‘e (Feeney metoduyla TBH kronik grup) göre platformu daha kısa sürede buldu ve fark anlamlı idi ($p<0,05$).

Grup H platformu bulma süresinde Kontrol ve Sham gruplarına göre göre anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Grup K (Mehmet Bilgen metoduyla TBH) platformu bulma süresi Kontrol ve Sham gruplarına göre göre fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

4.3.2. Yüzme hızı

Motor aktivite yüzme hızıyla olarak değerlendirildi



Grafik 8: Grupların yüzme hızları grafiği

Grup G: Sham grubundan kötü, kontrol grubundan iyi (p<0,05) yüzme hızı vardı.

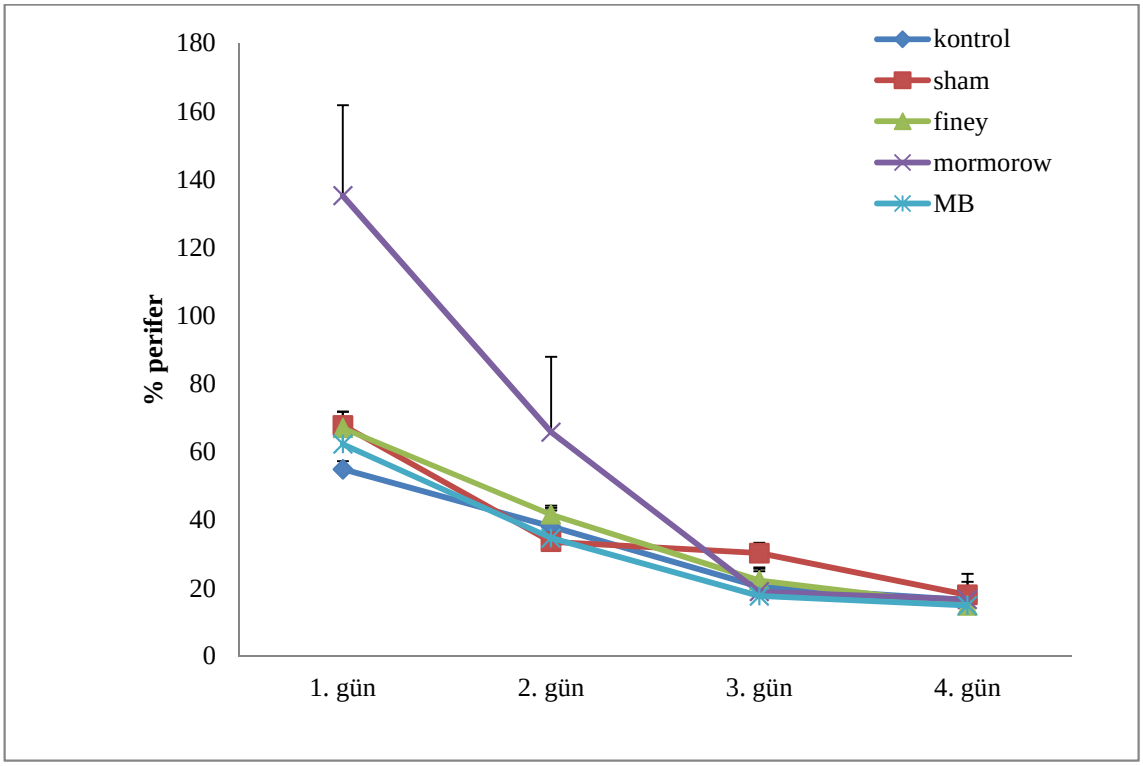
Grup H, Sham ve kontrol gurubuna göre hızı düşük idi (p< 0,05).

Grup K: Kontrol grubundan ve G grubundan daha hızlı idi (p<0,05).

Yalnız Feeney TBH motor performans defisitine neden olmuştu.

4.3.3. Tymotaxis

Anksiyeteyi değerlendirmek için tiymotaxis değerine bakıldı



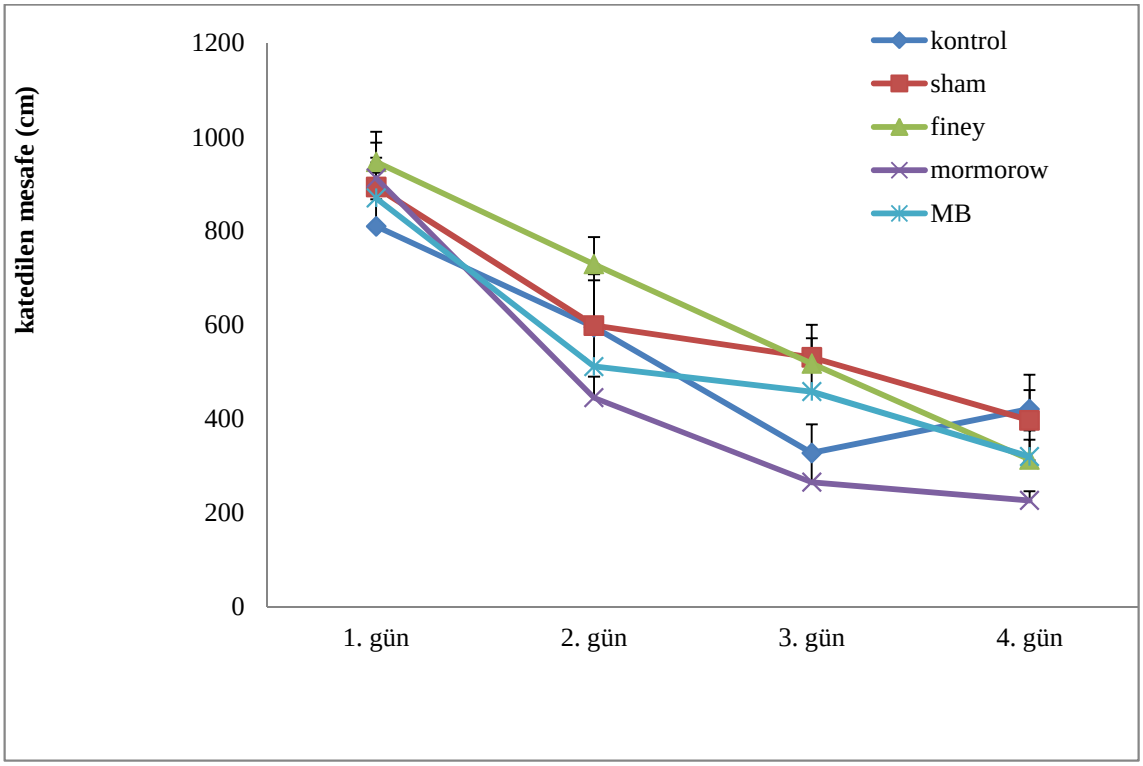
Grafik 9: Grupların tymotaxis grafiği

Grup G anksiyetesi kontrol,sham ve diğer travma gruplarıyla karşılaştırıldığı zaman anlamlı ($p<0,05$) fazla idi.

H ve K grubunun anksiyeteleri kontrol ve shama göre anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

4.3.4 Katedilen Mesafe

Öğrenme değerlendirmek için kateddiği mesafeye bakıldığı zaman;



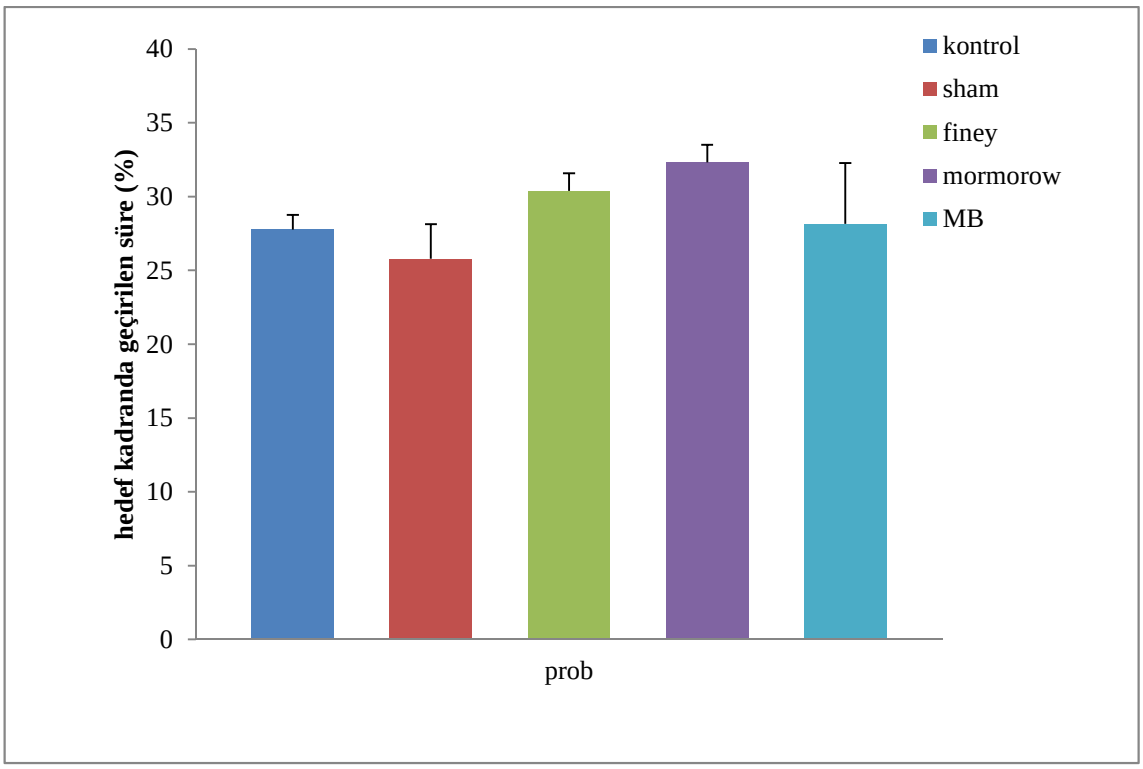
Grafik 10: Grupların kateddiği mesafe grafiği

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi

4.3.5. Hedef kadranda geçirilen süre

Platformu kaldırılmış, hedef kadranda geçirilen süre, bellek değerlendirilmesinde kullanıldı.

Post –Hoc testi, LSD yöntemiyle veriler analiz edildi.



Grafik 11: Hedef kadranda geçirilen sürenin gruplara dağılımı

Grup G'nin kadranda geçirdiği süre, sadece sham grubuna göre anlamlı ($p<0,05$), kontrol gurubuyla fark anlamlı değildi.H ve K gruplarının süreleri kontrol ve sham grupları arasındaki fark anlamlı değildi.

Bellek değerlendirmesinde guruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

5. TARTIŞMA

Kafa travması genç erişkinlerdeki sakatlık ve ölümlerin en önemli nedenlerindendir. Fiziksel sakatlık ile uzun süreli kognitif, davranışsal, psikolojik ve sosyal defektler arasında değişen sonuçlar gösterir. Son zamanlardaki klinik kanıtlar kafa travmasının sıklıkla hipotalamik- hipofizer disfonksiyona sebep olabileceğini göstermektedir. Kafa travmasına bağlı oluşan ikincil biyokimyasal hasarı ve hücre ölümünü sınırlayabilmede farmakolojik ajanlar birçok hayvan modelinde çalışılmıştır, fakat hayvan modellerinde ümit veren nöroprotektif tedavi protokolleri insanlara uygulandığında yeterince başarılı sonuçlar elde edilememiştir (1,2,20).

Primer yaralanma, travma anında hemen sonrasında meydana geldiğinden, sonuçları bireysel önlemlerle (örneğin, bir emniyet kemeri veya kask kullanımıyla) azaltılabilir. Buna karşılık, sekonder yaralanma gelişimini önlemek, azaltmak ve uzun süreli sonuçlarını iyileştirmek tıbbi bakım ve tedaviyle mümkündür. Ancak bugüne kadar kullanılan mevcut TBH tedavilerinde birkaç ajan dışında preklinik ve klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar yoktur. TBH'nın patofizyolojik heterojenitesi, optimum dozun belirlenmesi için yeterli farmakokinetik analizi yapılmamış olan hastalarda teropatik aralık dışında verilen bileşikler, klinik denemelerde başarısızlıklara yol açmış olabilir (131). Hipoksi ve hipotansiyon dahil olmak üzere birçok subletal hücresel olaylar ve sistemik bozukluk, kaza sonunda zamanında müdahale edilmezse hücre ölümüne yol açabilir. Hem akut hücre ölümü hemde gecikmiş apoptozis TBH sonrası fonksiyonel kayıplarda önemli bir role sahiptir.

TBH olan hastalarda gözlenen birincil hasar patofizyolojik heterojeniteyle sınırlı değildir. Yaş, mevcut hastalıklar, cinsiyet, ilaç, alkol ve uyuşturucu kullanımı ve genetik ve önceden var olan faktörler ve koşulların konumu, doğası ve oluşacak hasarda belirleyicidir (82).

Travmatik beyin hasarı meydana gelebilecek olayların tüm spektrumu tek bir kemirgen modeli ile karşılanması mümkün değildir. Belirli bir modelin tasarımı ve seçimi TBH araştırmaları için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Günlük hayatta sık görülen TBH klinik senaryolarını taklit için uygun modeller seçilmeli, trafik kazalarında olan akseleresyon deselerasyon kuvvetlerinin etkisindeki hasarı taklit için Marmarou modeli veya modifiye formlarını, ya da rotasyonel modeller, kafa tabanı kırığı ve derin beyin hasarı oluşturmak için Maryland modelini, Amerikan futbolu, kantakt sporları taklit için KKD modelleri (veya tekrarlanan KKD) önerilmektedir (99).

Bu çalışma da amaç hafif-orta şiddetli TBH oluşturmak, yani geçici bilinçsizlik hali ve fokal nörodefisitin olduğu ama vital fonksiyonlarda bozulmanın olmadığı spontan solunum ve beslenmenin devam ettiği bir hasarı amaçladık. Marmarau modeli ilk tanımlandığı halinde 2 m yükseklikten bir 450 gr ağırlık bırakıldığı zaman kafatası kırığı% 12,5, motralitesi % 44 bildirilmiştir (88). Uçar ve ark. Marmarau modelinde 300 gr ağırlık 1 mt yükseklik şiddetiyle bu ılımlı TBH hasarın oluşabileceğini gösterdiler (89). Bu çalışmada ağırlık ve düşme yüksekliğini değiştirmeden hem sağlam kafatası üzerine (Marmarau) hem de kraniektomi yapılmış sıçanda dura üzerine (Feeney) yapmayı ve 30 gün takip planladığımız için mevcut bilgileri ışığında, ölüm oranını azaltmak amaçlı (özellikle Feeney modelinde) ağırlığı 250 gr, yüksekliği 1 mt yapıldı.

Marmarau modelinde 450 gr 2 mt düşürüldüğünde ağır kafa travması sonucunda, histopatolojik yaygın bilateral nöron, akson, dentrit ve mikrovasküler hasar, özellikle korpus kallozum, internal kapsülde, optik traktusta, serebral ve serebellar pedinkülde ve beyin sapında diffüz aksonal yaralanma gösterilmiştir. Hem apopitotik hem de nekrotik hücre ölüm hasarı oluşmuştur (88). 300 gr ağırlık 1 mt düşürüldüğündeyse hafif-orta şiddette kafa travması sonucu beyin de ılımlı SAK ışık mikroskopta vaskuler konjesyon, kırmızı nöronlar ve perinöral vakuolizason görülmüş ve EEG de anlamlı bozulma olmamıştır (89).

Bu araştırmanında dahil olduğu hipotalamus,hipofiz gibi derin beyin yapılarındaki travmatik hasarı taklit eden çalışmalarda ağırlık düşürme modellerinin özellikle hipokampus olgunlaşmamış nöronlarında ve supraventrıküler zonda yaygın akson hasar sonuçlandığı gösterilmiş, bir sonuç değişkeni olarak aksonal yaralanma ilgilenen araştırmacılara önerilmiştir (132).

Bu çalışmada **Marmarau modeliyle** 250 gr 1 mt düşürülen deneklerde travmadan 24 saat sonra (**A grubu**) beyin dokusunda yaralanma bölgesinde kortekste dejenere nöronlar, diğer gruplardan farklı beyin tabanındaki damarlarda konjesyon ve hemoraji (Resim 9d), damar endotelinde ve özellikle yaralanma bölgesine yakın nöronlarda artmış HSP-70 ekspresyonu görüldü (Resim 10b). Kaspaz-3 ekspresyonunu belirlemek için yapılan immunohistokimyasal boyamada beyin dokusunda bütün deney gruplarında görülen yaralanma bölgesindeki dejeneratif nöronlarda pozitif ekspresyon belirlendi (Resim11). Bu çalışmada da hafif kapalı kafa travması sonucu beyin dokusunda oluşan akut hasar, benzer çalışmalardaki (88,89,132) nekrotik ve apoptotik hücre ölümü işretleri gözlemlendi. Fakat dokulardaki hasar daha az idi, örnek çalışmalardaki travmaların bu travmaya kıyasla daha şiddetli olmasına bağlı olduğunu düşünüldü.

A grubundaki deneklere ait **hipofiz dokularında** vasküler konjesyon, asidofil hücrelerde dejenerasyon ve yer yer doku bütünlüğünde bozulma görüldü (Resim 6b).Tüm deney gruplarında olduğu gibi Marmarau akut (**A**) ve kronik (**G**) gruplarda da hipofiz dokusunda yapılan imünohistokimya boyamada hipofiz dokusunda HSP-70'in özellikle damar endotelinde (++) eksprese olduğu (Resim 7b-f), Kaspaz 3 ekspresyonu pars distaliste (+) ve pars intermediyada (++) olarak eksprese olduğu görüldü (Resim 8b-f).

A grubunda hipofiz hasarı diğer guruplardan daha belirgindi**, G** grubunda hasarın daha az olmasını ölen hücrelerin kesitte kaybolmasına bağlı olacağını düşünüldü. Hipofiz dokusunda hücre sayımı yapılabilen bir yöntem daha açıklayıcı bilgi verebilirdi. Apopitoz hakkında bilgi veren HSP 70 ve Kaspaz 3 imminohistokimya boyalarının ekspresyonunda gruplar arasında fark olmamasının persistan enflamasyon (133) hipofiz dokusunun morfogenezi sırasında görev alan apopitotik mekanizmalar (34) sonucu olabileceğini düşünüldü. Bu çalışmada apopitoz incelemelerinde farklı travma modellerinin etkinliğinin karşılaştırmasında gruplar arası fark anlamlı değildi.

İnsanlarda TBH sonrası akut dönemde ACTH, kortizol, PRL ve BH düzeyleri artarken gonadotropin, gonadal steroid ve tiroid hormon konsantrasyonları azalır. Ritmik hormon düzeylerindeki değişiklikler, travmadan sonra ilk birkaç saat ya da en fazla 1 ila 4 gün içinde belirgin hale gelir ve akut kritik hastalık boyunca devam edebilir. Hiperprolaktinemi varlığında muhtemelen hipotalamus hasarı akla gelir (45). Zheng ve ark çalışmasında hafif ve orta derecede TBH mağdurlarında kortizol seviyesi zamanla nispeten sabit kalmıştır. Ancak, şiddetli TBH'da, kortizol düzeyi başlangıçta artmış ve giderek azalmıştır ama bir ay sonrası düşük kalmaya devam etmiştir. (60).Kortizol TBH sonrası akut fazında artmış olsa da, düşük veya düşük-normal bazal serbest kortizol hala kafa travmalı hastalarda kronik ACTH eksikliğinin gelişimi için potansiyel bir erken belirteç olarak öne sürülebilir (73).

Literatürde insan TBH da hipofizier yetmezlikle ilgili yeterince bilgi ve standart laboratuvar değerleri mevcuttur. Hayvan modellerindeyse çalışmaların çoğunda farklı modellerde birkaç hormon ölçülmü yapılmıştır. Sıçan modellerinde kan örneklerinden alınan hipofiz tabanlı ölçümlerin varyasyonları literatürde raporlanmadığından mevcut kısıtlı bilgilerle hormon ELISA sonuçları karşılaştırılacaktır.

Sıçanlarda sensorimotor korteks ablasyonu hasarı modelinde postravmatik, 2. 7. 14. ve 30. günlerde ACTH ölçümü yapılmış, akut dönemde hafif bir yükselme (7-14 günde belirgin) olmuş 3 günde kontrol grubuna yakın değerlere gerilemiştir. Histopatolojik incelemede 14 günde hipofiz ACTH hücre yoğunluğunda artış gösterilmiştir. Motor defisitler 14.günde düzelmeye başlamış.TBH da HHA'ın iyileştirmede görev aldığı söylenmiştir (134).

Bu çalışmada Marmarau ağırlık düşürme modelinde Kortikosteron 24 saat sonra A grubunda diğer travma grupları, Kontrol, Sham gruplarına kıyasla anlamlı ($p<0,001$) yükselmekte, 30 günlük takipte (grup G) düşerek kontrol grubuna yakın değerlere gelmektedir (Grafik 1). Bu sonuç travmaya stres cevabının bu gurupta belirgin olduğunu göstermiştir.

BH eksikliğinde serum IGF- 1 düzeyinin güvenilirliği tartışmalıdır. BH eksikliği tanı ve tedavi kılavuzlarında düşük IGF-1 hipopitüitarizm varlığında BH eksikliğinin güvenilir bir tanı göstergesi olduğunu, ancak normal IGF-1 BH eksikliğini ekarte ettirmediği

belirtilmiştir.(50) IGF-1 beyin gelişimi için gerekli olan nöroprotektif bir ajandır. Özdemir ve ark. immatür sıçanlarda TBH'ın dolaşımdaki IGF-1 düzeyleri ve hipokampal nöron yoğunluğu azalttığını, bunun bozulmuş öğrenme ve bellek ile ilişkisini göstermişlerdir (129).

Bu çalışmada da hipofizer disfonksiyon modelinde IGF-1 düzeyindeki gruplar arası farkı ve olası düşüklüğün öğrenme ve bellek defisiti ile korelasyonunu göstermeyi amaçlandı. Yapılan ölçümlerde; IGF-1, A grubunda E grubuyla karşılaştırıldığında 24 saat sonra anlamlı ($p<0,001$) yükselmekte, 30 günlük takipte (grup G) düşerek kontrol grubuna yakın değerlere gelmektedir ($p>0,05$). Diğer travma grupları ve Sham grubuyla fark anlamlı değildi (Grafik 4). IGF-1 anlamlı yüksekliğin travmaya stres cevapla (75) uyumlu olduğunu düşünüldü.

Marmarau modelinde FSH, LHT, Testosterone,T3 değerlerindeki değişiklikler diğer travma grupları, Kontrol, Sham gruplarıyla arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).(Grafik 2-3-5-6)

Literatürde birçok nöroprotektif ajanın preklinik değerlendirmesinde Marmarau modeli kullanılmasına rağmen bizim çalışmamızdaki gibi hafif –orta TBH yapan, özellikle modelin hipofiz bezi üzerine etkisini inceleyen araştırma sınırlıdır. Marmarau modelinin modifiye hali (doğrudan kafa tabanına darbe) Maryland modelinde önden şiddetli darbe sonrası TBH belirteçlerinden olan kaspaz 3 aktivitesi; frontal ve parietal korteks, hipokampus, talamus beyincik ve beyin sapının hücrelerinde bulundu. Hipokampüste, aktif kaspaz-3 ile boyanma dentat girus ve CA3 bölgelerinde özellikle belirgindi.Beyincikte kaspaz etiketleme gri-beyaz cevher kavşakta özellikle Purkinje hücrelerinde en belirgin gösterilmiştir (91).

Adölosan sıçan modelinde pnömatik darbe cihazıyla 1,2,7,30 günlerde orta şiddetle tekrarlanan kapalı TBH oluşturulmuş ve BH ve IGF 1 düzeylerinin kümülatif azaldığı, hipofizdeki evans blue ekstravazasyonunun artığı, mağdurlarda kilo alımı ve büyümenin azaldığı gösterilmiştir. Tekrarlayan hafif-orta şiddette TBH'nın normal kognitif ve fiziksel gelişimi etkilediği bildirilmiştir (135). Aynı çalışmada tekrarlanan travmalarda hipofizde vasküler hasara bağlı evans mavisi ekstravazasyonu, shama göre %160 artmış, tek hasara göre %130 artmıştır. Tek travma sonrası evans mavisi ekstravazasyonu ile

gösterilen hipofiz hasarı akut dönemde çok belirgin olmamıştır. Bizim çalışmamızda da hem akut, hem de kronik dönemde HSP70 ekspresyonu ile gösterdiğimiz (Resim:7) hipofizer vasküler hasar vardı.

Başka bir tekrarlayan kapalı kafa travması çalışmasındaysa, sıçanlara testosteron üretiminde hem akut hem kronik azalmaya ve gecikmiş puberteye sebep olmuştur. Yetişkin farelerde yaralanmadan sonra 1. ve 2. aylarda üreme organ gelişiminde, erektil fonksiyonlarda ve üreme davranışlarında önemli kayıplar gözlenmiştir (136). Bu çalışmada ise testosteron düzeyinde kontrol, sham gruplarına göre akut ve kronik dönemde anlamlı değişiklik olmadı.

İnsanlarda hafif TBH sonrası hafıza bozukluğu, baş dönmesi, baş ağrısı, dikkat eksikliği, uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete belirtileri, azaltılmış stres toleransı, ilgisizlik, farkındalık eksikliği, duygusal uyarılma dahil olmak üzere çeşitlili şikayetleri gösteren önceki çalışmalar mevcuttur (116). Anksiyete bozuklukları, hafif TBH hastaların % 10-70 görülür (118).

Deneysel TBH araştırmanın önemli amaçlarından biri gözlenen davranışsal bozuklukları post-travmatik hücresel disfonksiyon ve ölüme yol açan hücresel mekanizmalara bağlamaktır. Ancak, bilişsel ve motor fonksiyon ile ilişkili anatomik yolların karmaşıklığı nedeniyle küçük hayvan modelleriyle insanlardaki davranış bozukluklarını korelasyon yapmak zordur. Araştırmacılar sözel cevabı olmayan hayvanlarda öğrenme ve bellek için özel olarak tasarlanmış labirent ve kutularda bazı davranış görevlerini, tamamlanması ile dolaylı ölçüm yapmışlardır (125). Bunlardan Morris yüzme testi spasyal öğrenme ve hafızanın incelenmesinde kullanılan yöntem hem referans hem de çalışan hafızanın test edilmesini sağlar (127).

Ağırlık düşürmeyle kapalı kafa travması yapılan çalışmada postravmatik 1 ayda MST ile gösterilen bilişsel ve hafıza kusurlarına neden olmuştur (137). Aynı yöntemle yapılan diğer bir araştırmada da sıçanlarda yaralanma şiddeti ile ilişkili motor ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma, yürüyüş ve hafıza bozuklukları gösterilmiştir (138).Pandey ve ark. hızlandırılmış modifiye ağırlık düşürme TBH protokolünü kullanarak travma sonrası 14 günde modifiye açık alan keşif, sosyo-seksüel etkileşim ve yükseltilmiş artı

labirent ile depresyon, bilyelerin gizlenmesi testlerde anksiyete benzeri davranış sosyal etkileşim defisiti bulguları gözlemlemiştir (139).

Bu çalışmada da oluşturulan travmaların hipofizer disfonksiyon oluşturma etkinliğini ve olası hormon defisitlerinin öğrenme ve bellek ile korelasyonunu göstermek amaçlı kronik gruplarda 25-30 günlerde MST'da testlere tabi tutuldu. **Grup G (Marmarau metoduyla TBH, kronik grup)** MST ölçülen anksiyetesi Kontrol, Sham ve diğer travma gruplarıyla karşılaştırıldığı zaman anlamlı ($p<0,05$) fazla idi (Grafik 9).

B ve H gruplarına uyguladığımız **Feeney ağırlık düşürme modelinde**; benzer çalışmalarda travma sonrası ilk saatlerde kontüze korteks altında beyaz cevher kanamalar, ilerleyen 24 saatte nekrotik boşluk geliştiği, sonraki iki hafta boyunca kavitasyonun genişlediği gösterilmiştir. En iyi fonksiyonel iyileşme sıçanlarda travma sonrası ilk iki hafta içinde meydana gelmesine rağmen, şiddetli kontüzyon sonrası defisitler 90 günden fazla devam edebileceği bildirilmiştir (92,93).

Feeney travması sonrası inflamatuar süreçler mikroglia ve astrositler aktivasyonu, nötrofiller ve makrofajların invazyonu gösterilmiştir (94). Geç dönemde mikro dolaşım bozuklukları ve EEG de kortikal yayılan depresyon bildirilmiştir (95). Farelerde Feeney modeliyle yapılan çalışmada pariatal kortekse dura üzerine 20 gr ağırlık, 30 cm yükseklikten ağırlık düşürme yöntemiyle hafif TBH oluşturulmuş: TBH grubunda, yaralı beyin bölgelerinin hemotoksilen eozin boyamada ödem, kanama, iltihap hücresi infiltrasyonu, şişmiş ve dejenere nöronlar, hipokampuslardan ise, nöron diziliminde düzensizlik görülmüştür (140).

Bu çalışmada da tarif edilen kraniotomi yapıldıktan sonra serbest düşmeyle ağırlık bırakılınca, beş sıçanda dura yırtığı ikisinde beraberinde sagittal sinüs yırtığı ve kanama gördük. Fleb onarımı KİB ve hasarı artıracağından ve fleb onarımı sırasında ve cerrahi sınırdaki keskin kemiğin hernie beyin dokusuna zarar vereceğinden biz de flep onarımından kaçınıldı.

İlk gözlemimiz bu modelin fokal ağır kafa travması olduğu idi. Literatürdekine benzer (92,93) fokal kontüzyon, ödem, yırtılan duradan dışarı herniasyon gözlemledik. 250 gr.ağırlık 1 mt serbest düşmeyle sağlam dura üzerine bırakıldığında travma şiddeti bir

sıçan hariç ölümcül değildi. 24 saat sonra sakrifiye ettiğimiz gurupta nekrotik boşluğu, 30 günde dejeneratif nöronları ve kavitasyonu gözlemledik (Resim 9) Apopitoz incelemelerinde yaralanma bölgesine yakın nöronlarda HSP-70 ve Kaspaz-3 ekspresyonu bu gurupta belirgin değildi (Resim 10-11). B grubunda hipofiz de konjesyon, hipofiz dokusunda hücrelerde zayıf ancak damar endotelinde (++) HSP-70, Pars distalis (+) ve intermediyada (++) Kaspase 3 ekspresyonu ayırt edildi (Resim 7c,8c). Bu travma modelini kullanarak hipofizer hasar bakılan başka bir çalışmaya literatürde rastlamadık. MST öğrenme ve performans testinde **Grup H'**nin,sham ve kontrol gurubuna göre hızı düşük idi ($p< 0,05$). Benzer çalışmalarda sıçanlarda motor defisit prefrontal korteks hasarıyla oluşturulsa da (92,93) bizim modelimizde tanımlanan travma da motor performans defisitine neden oldu (Grafik 8).

Travma sonrası Kortikositeron 24. saatte kontrol gurubu ve sham a göre anlamlı olmayan yükseklik travmaya stres cevabı olarak değerlendirildi.30 günlük takipte **(grup H**), Kontrol (grup E) ve kronik Shamdan (grup F) daha düşük değerlerde ölçülmüştür fakat istatistiksel olarak anlamlı ($p>0,05$) bulunmamıştır (Grafik 1). Diğer gruplarla karşılaştırıldığında kortikosteronda 30 günde en fazla düşük değerler çıkan bu modeldi. Fakat grup içerisinde bireysel farklılıklar fazla (standart sapma 15,2) olduğundan sonuç anlamlı değildi.

Feeney modelinde FSH, LHT, IGF-1, Testosterone,T3 değerlerindeki değişiklikler diğer travma grupları, Kontrol, Sham gruplarıyla arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Grafik 2-3-4-5-6). Biz Feeney modelinin fokal travma oluşturmada daha etkin olduğunu gözlemlendi.

Bu çalışmada kullanılan **M.Bilgen** yönteminin de dahil olduğu KKD (kontrollü kortikal impakt, darbe) son yıllarda hayvan modellerinde, travma biyomekaniği, travmatik beyin hasarının bilinen çeşitliliğini taklit etmekte, ilaç etkinliği değerlendirmede çok sayıda çalışmada kullanılan güncel bir yöntemdir.

Sıçanlarda KKD modelinde hasardan 1 yıl sonra, ilerleyici doku kaybı genişlemiş kontüzyon hacmi ve ventriküler genişleme de dahil olmak üzere uzun vadeli gri ve beyaz cevher kronik kaybını düşündüren histopatolojik değişikliklerin 3.hafta ve 1 yıl sonrasında hasarın 3 kat arttığı gösterildi (97). Glushkova ve ark. KKD modelinde

görülen mikro kanamalar, miyelin kaybı ve glial skar gibi bulguları; vasküler hasar, kan-beyin bariyeri hasarı ve inflamatuar proçes kombinasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (141).

TBH'dan sonra mikroglia aktivasyonu ve nöro-inflamasyonu takip etmek için, KKD sonrası sıçanlarda farklı günlerde PET görüntüleme yapılan modelde 2. günde infamasyonun yükseldiği, 6. Günde zirve yaptığı, 2 günde normal değerlere geldiği gösterilmiştir (142). KKD hasarı sonrası apopitozis inceleyen çalışmalarda: 2. haftada Kaspas-3 düzeylerinde artış ile (143), yine 2. haftada hipokampal ca1,ca3 bölgelerinde apoptotik hücre ölümüyle gösterilmiştir (144).

Bu çalışmada travma uygulanınca hiperakut yaralanma bölgesinde kontüzyon, ödem, dura yırtığı, kraniektomiden dışarı herniasyon gözlemlendi. 24 saat sonra dokularda vasküler konjesyon, 30 günde nöronlarda dejenerasyon belirgindi (Resim 9). Bu grupta da yaralanma bölgesine yakın nöronlarda HSP-70 ve Kaspaz-3 ekspresyonu belirgin değildi (Resim 10-11). Literatürdekine benzer şekilde (97,141-144) fokal nekrotik hücre ölümü delillerini bizde gözlemledik.

Çalışma başlığından da anlaşılacağı üzere hipofizier disfonksiyon oluşturmayı planladığımız modellerimizde, çok küçük olan hipofiz dokusunu elde etmekte zorlandık, dokuyu tesbit etikten sonra çıkardık. Her ne kadar pilot çalışmalar yapıp tecrübemizi artırsak da hem hipofiz hemde yaralanma bölgesinini içine alan doku kesitleri elde etmekte zorlandık. Bu nedenle özelikle hipotalamus ve hipokampusle ilgili histopatolojik bulgularımız kısıtlı idi.

Literatürde KKD modeliyle hasar oluşturup hipofizier yetmezliği inceleyen çalışma birkaç adettir. Katsuri ve Stein; genç erişkin erkek ratlarda bilateral medial frontal kortekse uygulanan KKD travmasının hasar sonrası 2. ayda serum ve anterior hipofiz BH düzeylerinde supresyon yaptığını periferik IGF-1 değişmediğini ayrıca bu kronik değişikliğe hipotalamo-hipofizier aksında persistan inflamasyonun (GFAP VE IL1-b yüksekliği) neden olduğunu gösterdiler. Bildiğimiz kadarıyla travma sonrası 2 ayda BH düzeylerinde kalıcı değişiklikler ve hipotalamo-hipofizier akstaki kalıcı inflamatuar reaksiyonu gösteren ilk çalışmadır (133).

Uysal ve ark immatür sıçanlarda dominant hemisfer perküzyon travma modelinde ipsilateral ve konrolateral hemisferde akut dönemde apoptoz ve hipokampal CA1, CA2, CA3, dentat girus nöron yoğunluğunda anlamlı azalma gördüler. Mevcut travmayla ilişkili spesisyal öğrenme ve bellek bozukluğunu MST da test edip gösterdiler. Nöroprotektif ajanlar olarak bilinen Progesteron ve MgSO4 ile olgunlaşmamış sıçanlarda TBH etkilerini iyileştirilebiliceğini bildirdiler (145).

Zhang ve ark. tavşan ağır kafa travması modelinde,travmadan 4 saat sonra lezyon çevresinde belirgin lezyondan uzakta daha az kontrol gurubuna göre anlamlı apopitoz işaretleri olan Kaspaz-3 ve Hsp70 pozitif immünohistokimya boyamayı göstermişler; ağır travmanın erken aşamasının bir özelliği ve yaralanma zamanını tahmin etmek için uygulanabilir olduğunu bildirmişlerdir (39). Wang ve ark. Ratlarda düffüz aksonal injury modelinde hipokampus HSP70 mRNAsının RT-PCR amplifikasyonu daha sonra agaroz jel elektroforezi ile DAH sonra 4 saatte saptanamış, 24 saatte maksimuma ulaşmış ve 48 saat sonra düşmüştür (40).

Bu çalışmada 30 günde (K grubu) hipofizde dokusunda dejenerasyon, imminohistokimyasal boyamada hücrelerde zayıf ancak damar endotelinde (++) HSP-70 ekspresyonu gözlemledik (Resim 7h). Bu grupta da hipofizde Kaspaz 3 ekspresyonu pars distaliste (+) ve pars intermediyada (++) belirgin idi (Resim 8h). Hormon ölçümünde K grubunda FSH değerinde diğer gruplara göre belirgin fakat istatistiksel olarak anlamsız düşüklük vardı(Grafik 2).FSH değerinde en fazla düşmeye neden olan bu gruptu. Diğer hormon sonuçlarında da gruplar arası fark anlamlı değildi. Bu sonuçlarla M Bilgen KKD travmasıyla oluşan hipofizier hasarın diğer gruplara üstünlüğü yoktu, defisitler minimaldi.

Literatürde bizim araştırmamıza benzer bir çalışmada medial frontal kortekse pnömatik sistemle kontrollü kortikal hasar (KKD) (2.5 mm derinlik, 5 mm vurucu uç,1.7 psi basıncı 50 ms etki süresi ve hızı 2.25 m / s) oluşturulan sıçanlar 21 gönde moris su tankı ile test edilmiş, mekansal öğrenmenin bozulduğu ve progesteron tedavisinden fayda gördüğü rapor edilmiştir (146). Brody ve ark bu çalışmada da da kullanılan elektromekanik KKD fare modelinde 2.0, 2.5, ve 3.0 mm travma derinlikleri karşılaştırılmış. Etkileri Rotorod ve görünür bir platform su labirenti gizli platformla test edilmiş, 2.5- ve 3.0 mm derinlikte travma oluşturulan gruplarda koşullandırılmış

korku performansı defisiti tespit edildi (147).Dixon ve ark. ılımlı KKD hasarın sıçanlarda 1 yıl sonra kalıcı mekansal bellek defisitleri oluşturduğunu MST ölçümleriyle gösterdiler (97).

Literatürdeki modellerde travmalar doğrudan motor korteksi hedef aldığından ve travma kuvvetlerinin temporal loptaki hipokampusü de içine alan hasar oluşturmasıyla motor ve bilişsel fonksiyon defisitlerine neden olduğu anlaşılmaktadır,Bizim çalışmamızda ise birincil hedef doku hipofiz idi, diğer modellerle karşılaştırmada travma yerinin standardizasyonu için hipofiz izdüşümüne denk gelen noktaya travma uygulanmıştır(86). M Bilgen modelinde mevcut travma değerleri kontrol gruplarına kıyasla öğrenme, bellek ve motor performans defisitine neden olmamıştır.Benzer çalışmalardaki bilişsel defisitlerin açığa çıkmamasını travmanın fokal olması ve motor sahaya uygulanmaması nedeniyle olduğunu düşünüldü.

Dekompresif Kraniyotomi kafa içi basınç artışı tedavisinde kullanılan çok sayıda klinik çalışmada gösterilen nöroşirurjik girişimdir. TBH sonrası dekompresyon kraniyotominin etkinliğinin deneysel kanıtındaki eksikliği gidermek amaçlı farelerde sağ parietal kortekste kraniektomi ve KKD travması oluşturulmuş, travma sonrası bir grubun kranyotomisi açık bırakılmış. Kraniotomisi kapatılan farelere kıyasla ikincil beyin hasarının, post-travmatik KİB azaldığı gösterilmiştir (148). Bu çalışmada kraniektomi yapılan açık TBH modellerinde (B-H,D-K) sonuçların özellikle kortikosteron değerlerini diffüz travma oluşturan kapalı kafa travması modellerinden farklı değerler çıkmasını, TBH tedavi yöntemlerinden biri olan ‘’dekompresif kraniotomi’’ benzeri bir etkiyle kafa içi basıncı düşürüp, hasarı azalttığını düşündük. M.Bilgen travma modelinde (**grup D**) de kraniektomi ve travma yapılmasına rağmen diğer kraniotomize gruplara göre minimal defisitler çıkmasın bir diğer nedenini, deneyler sırasında bu modelle en son çalıştığımız için cerrahi tecrübemiz artmasına ve kraniektomi sırasında beyine daha az zarar verdiğimizden olabileceğini düşünüldü.

Sıvı perküzyon ve kontrollü kortikal darbe modellerinin yüksek hasara yol açmasının yanı sıra bazı dezavantajları vardır. Bu modeller insan TBH da duraya penetre olan küçük bir azınlığı (%0.8-3) temsil etiği bildirilmiştir (149).Marmarau modelinin, sıvı-çarpma modeliyle birlikte insanda oluşan serebral kontüzyonu en iyi taklit eden

modeller olduğu, yaygın hasar açısından bakıldığında ise en iyi modelin marmarau modeli olduğu bildirilmiştir (150).

TBH uzun vadeli histopatolojik ve fonksiyonel sonuçları incelemek için hayvan modelleri kullanılmasındaki nihai sınırlama yapısal ve işlevsel defisitler arasındaki ilişkinin bire-bir olmadığıdır. Herhangi bir lezyon oluşmadan da fonksiyon kaybı olması mümkündür (132).Morfolojik değişiklikler fonksiyonel defisit üretmek için yeterli, ancak gerekli değildir. Tersi de doğrudur, patofizyolojik değişiklikler fonksiyonel defisitlerin yokluğunda oluşabilir. Holmin ve ark çalışmasında da sıçanlarda ağırlık düşürme modeliyle çalışmasında fokal beyin hasarı, ve inflamasyon olmasına rağmen fonksiyon kaybı görülmemiştir (151).

6. SONUÇ

Literatürde tanımlanmış üç farklı TBH modelinin hipotalamo hipofizier aksta hasar oluşturma etkinliğini karşılaştırdığımız çalışmamızda vardığımız sonuç:

İnsan TBH patofizyolojisindeki kuvvetlerin çoğunu taklit eden Marmarau modelinin akut dönemde diğer modelere kıyasla literatüre benzer şekilde kortikosteronda akut dönemde yükselme, sonrasında düşmeye neden olmuştur. Bu durum travmaya endokrin cevapla uyumlu olduğu gibi, hipotalamo hipofizer aksta hasara da işaret edebilir. Histopatolojik sonuçlarda Marmarau gurubunda hipofizier hasar akut dönemde net gösterilmiştir. Fenney modelinde fokal nörodefisitler ön planda iken M Bilgen modelinde minimal defisit görülmüştür. Kronik dönemde üç modelin hasar etkinliği açısından histopatolojik, biyokimyasal olarak fark görülmemiştir. Marmarau modeli kronik dönemde Moris Su Tankıyla gösterilen anksiyeteye neden olmuştur.

Hafif –orta Travmatik Beyin Hasarı hayvan modelinde erken postravmatik hipotalamo-hipofizer yetmezlik konusunda çalışacak araştırmacılara Marmarau ağırlık düşürme modeli önerilir.

KAYNAKLAR

1. Ergüner F. Kafa Travmalarında PatofizyolojiTemel Nöroşirurji, Cilt 1, TND yayınları, Ankara 2010 Ankara,553-570.
2. Tanrıverdi F. Hypopituitarism Due to Head Trauma: New Insights into an Old Story. Editorial. Erciyes Med J 2013; 35(4): 187-8
3. Greenwald BD, Burnett DM& Miller MA. Congenital and acguired brain injury. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. Arch Physic Med Rehabilitıon 2003; 84:3-7.
4. Başağaç Gül T. Bilimsel Hayvan Deneyleri. "Editör: Arda B, Kahya E, Başağaç Gül T." Bilim Etiği ve Bilim Tarihi. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, Genişletilmiş İkinci Baskı 2009;189-215.
5. Gökalp Z. Nöroşirürji ders kitabı, Mars Matbaası, Ankara, 1998.
6. Paşaoğlu A. Erişkinde Kafa Travmaları. Temel Nöroşirürji Cilt I, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları 2005, Ankara; s.316-23.
7. Erbengi A. History and development of neurosurgery in Anatolia. Turkish Neurosurgery 1993;3:1-5.
8. Balkancı D, Pehlivanoğlu B. Hipotalamus-Hipofiz aksın Fizyolojisi: Hipofiz Adenomları, Ziyal Mİ, Erbaş T (eds).Hacettepe Üniversitesi yayınları,1 Baskı 2008, 22-78.
9. Öktem İS. Kafa Travmalarında Mekanizma ve Fizyopatoloji, Pediatrik Nöroşirurji TND yayınları, Ankara, 2014, 689-695.
10. Peden M, Mc Gee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Genova,WHO, 2002.
11. Kraus JF, McArthur DL, Silverman TA, Jayarama M. Epidemiology of brain injury. Narayan RK(eds), Neurotrauma. McGraw Hill Company, New York 1996; 16-17.
12. Iacoangeli M, Roselli R, Pompucci A, Scerrati M. Acute menagement of head injury. Contemp Neurosurg 2000, 22(1 l):l-8.

13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2007). Nonfatal traumatic brain injuries from sports and recreation activities—United States, 2001-2005. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 56, 733-737.

14. Işık HS, Bostancı U,Yıldız Ö, Özdemir C, Gökyar A. Kafa travması nedeniyle tedavi edilen 954 erişkin olgunun retrospektif değerlendirilmesi: Epidemiyolojik çalışma. Ulusal Travma Acil Cerrahi Derg. 2011; 17(1): 46-50.

15. Jennet B, Lindsay KW. Kafa travması sıklığı, nedenleri ve sonuçları. Özcan OE, Turgut M, Açıkgöz M (çev.) Temel Nöroşirürji'den, 5. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi., 1995; 229-240.

16. Gennarelli TA, Meaney DF. Mechanism of primary head ınjury. In: Wilkins RH, Rengachary SS,(eds). Neurosurgery. USA: Mc Graw Hill, 1996: 2611-21.

17. Öktem İS, Kamaşak K, Doğu Y. Kafa Travmaları. Sözüer E,İkizceli İ(ed), Travma El Kitabı, birinci baskı,Adana:Özyurt matbacılık 2011:451-491.

18. Geddes JF. Primary traumatic brain injury. In:Whitwell H.L (ed). Forensic Neuropathology, Oxford University Press, New York, 2005,94-107.

19. Reilly PL, Graham DI, Adams JH, Jennett B.Patients with head injury who talk and die. Lancet. 1975 Aug 30;2(7931):375-7.

20. Dr.Yurdaer Doğu, Tıpta uzmanlık tezi, Kayseri 2009.

21. Danton DJ,Dietrich WD:İnflamatory mechanisms after ischemia and stroke.J neoropathol EXP Neurol 62:127-136,2003.

22. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. Chest 2002; 122(2): 699-711.

23. Bauma GJ, Muizelar JP, Choi SC et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. J Neurosurg 1991; 75(5): 685–93.

24. Kocsis B, Fedina L, Pasztor E. Effect of preexisting brain ischemia on sympathetic nevre response to intracranial hypertension. J Appl Physiol 1991; 70(5): 2181–87.

25. Marmarou A, Eisberg. HM, Foulkes MA et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. J Neurosurg 1991; 75: 59–66.

26. Saveren M. Kafa travmalarının fizyopatolojisi. Altınörs N, Baykaner K, Sekerci Z, Özyurt E, Caner H (ed.) Temel Nörosirürji I. Türk Nörosirürji Derneği Yayını. Ankara,1997; 865-881.

27. Jain KK. Neuroprotection in traumatic brain injury. Drug Discov Today 2008; 13(23-24): 1082–9.

28. Stoica BA, Faden AI.Cell death mechanisms and modulation in traumatic brain injury. Neurotherapeutics. 2010 Jan;7(1):3-12.

29. Roy SS, Hajnoczky G. Calcium, mitochondria and apoptosis studied by fluorescence measurements. Methods. 2008 Nov;46(3):213-23.

30. Uguz AC, Naziroglu M, Espino J, Bejarano I, Gonzalez D, Rodriguez AB, et al. Selenium modulates oxidative stress-induced cell apoptosis in human myeloid HL-60 cells through regulation of calcium release and caspase-3 and -9 activities. J Membr Biol. 2009 Dec; 232(1-3):15-23.

31. Raghupathi R, Graham DI, McIntosh TK. Apoptosis after traumatic brain injury. J Neurotrauma.2000; 17:927–938.

32. Eldadah BA, Faden AI.Caspaze pathways,neuronal apoptosis,and CNS injury.J Neuorotrauma.2000; 17:811-829.

33. Nicholson DW. Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. Cell Death Differ. 1999 Nov;6(11):1028-42

34. Weingärtner J, Lotz K, Faltermeier AThe role of apoptosis in early embryonic development of the adenohypophysis in rats. Head Face Med. 2008 Jul 23;4:13

35. Osier N, Carlson SW, DeSana AJ, Dixon CE Chronic Histopathological and Behavioral Outcomes of Experimental Traumatic Brain Injury in Adult Male Animals. J Neurotrauma. 2014 Dec 9.baskıda

36. Uzan M, Erman H, Tanriverdi T, Sanus GZ, Kafadar A, Uzun H. Evaluation of apoptosis in cerebrospinal fluid of patients with severe head injury.Acta Neurochir (Wien). 2006 Nov;148(11):1157-64

37. Ritossa F. Discovery of the heat shock response. Cell stress chaperones 1996; 1: 8-97.

38. Kim JY, Yenari MA. The immune modulating properties of the heat shock proteins after brain injury Anat Cell Biol. 2013 Mar;46(1):1-7.

39. Zhang J, Tao DQ, Zhao H, Yin ZY. Expression of Hsp70 and Caspase-3 in rabbits after severe traumatic brain injury.China J Traumatol. 2012

40. Wang F, Li YH.Expression of HSP70 mRNA in hippocampus of rats after diffuse axonal injury.Pub med, PMID:21913551 (Article in Chinese) 2011 Aug;27(4):250

41. Aron DC, Findling JW, Tyrcell JB. Hypothalamus and pituitary gland. In:Gardner DG, Shoback D (eds), Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology.8th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc.,USA. 2007;101-156.

42. MooreKL, Dalley AF. In: Clinically Oriented Anatomy. 4th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 2004;p.878-950

43. Guyton AC, Hall JE. Pituitary hormones and their control by the hypothalamus. In: Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000; p.846-57.

44. Parks JS, Felner EI. Hormones of the hypothalamus and pituitary. In: Kliegman R,Berhman R, Jenson H, Stanton B (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed.Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2007;p.2291–3.

45. P.D. Woolf, C. Cox, M. Kelly, D. Nichols, J.V. McDonald, R.W. Hamill, The adrenocortical response to brain injury: correlation with the severity of neurologic dysfunction, effects of intoxication, and patient outcome.Alcoholism 1990; Volume 14, Issue 6, pages 917–921

46. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet 1990; 336:285-288.

47. Bülow B, Hagmar L, Eskilsson J, Erfurth EM. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:574-584.

48. Carrol PV, Christ ER, Bengtsson B-A, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement A review. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:382-395.

49. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocr Rev. 1998;19:203-223.

50. Ho, K.K.Y. (2007). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in Association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur. J. Endocrinol. 157, 695–700.

51. Kandemir N. Adrenal hastalıklar. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler).Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları I; 2003.s.391-5.

52. Benvenga S. Brain injury and hypopituitarism: the historical background. Pituitary.2005;8(3-4):193-5.

53. Klemenc-Ketis Z, Bacovnik-Jansa U, Ogorevc M, et al. Outcome predictors of Glasgow Outcome Scale score in patients with severe traumatic brain injury. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2011; 17: 509-15.

54. Bondanelli M, de Marinis L, Ambrosio MR, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. J Neurotrauma 2004; 21: 685-696.

55. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. JAMA 2007; 298(12): 1429-38 (8).

56. Kibayashi K, Shimada R, Nakao K, Ro A.Analysis of pituitary lesions in fatal closed head injury. Am J Forensic Med Pathol. 2012 Sep;33(3):206-10.

57. Lauzier F, Turgeon AF, Boutin A, et al Clinical outcomes, predictors, and prevalence of anterior pituitarydisorders following traumatic brain injury: a systematic review.Crit Care Med. 2014 Mar;42(3):712-21

59. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68(4): 573-9.

60. Zheng P, He B, Tong W. Dynamic pituitary hormones change after traumatic brain injury. Neurol India 2014;62.280-4

61. Fleck SK, Wallaschofski H, Rosenstengel C,et al.Prevalence of hypopituitarism after intracranial operations not directly associated with the pituitary gland. BMC Endocr Disord. 2013 Nov 4;13:5

62. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66(3): 360-6

63. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kocyigit I, Tuna IS, Karaca Z, Durak AC, et al. Brief communication: pituitary volume and function in competing and retired male boxers. Ann Intern Med 2008; 148(11): 827-31.

64. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury.J Clin Endocrinol Metab. 2004 Dec;89(12):5987-92

65. Baxter D, Sharp DJ, Feeney C, Papadopoulou D,et al Pituitary dysfunction after blast traumatic brain injury: The UK BIOSAP study. Ann Neurol. 2013;74(4):527-36

66. Ioachimescu AG, Hampstead BM, Moore A, Burgess E, Phillips LSGrowth hormone deficiency after mild combat-related traumatic brain injury. Pituitary. 2014 Sep 30

67. Doğan K, Seyithanoğlu HM, Özkan N ve ark. Kafa Travmasının Akut Döneminde Hipofiz Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. Kafkas J Med Sci 2012; 2(2):66–73

68. Ulutabanca H, Hatipoğlu N, Karaca Z, Küçük A. Evaluation of TSH and ACTH hormone levels during the acute phase after traumatic brain injury in pediatric cases. Erciyes Med J 2013; 35(3): 128-31.

69. Pinyerd B. 2010 update: consequences of hypothalamic-pituitary dysfunction following traumatic brain injury in children. J Pediatr Nurs 2010; 25(3): 231-3

70. Masel BS, Urban RJ.Chronic Endocrinopathies in TBI Disease. J Neurotrauma. 2014 17.

71. Tanriverdi F, Schneider H, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pıtuıtary dysfunctıon after traumatıc braın ınjury: a clınıcal and pathophysıologıcal approach.. Endocr Rev. 2015 May 7:er20141065. (baskıda)

72. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrage: a preliminary report. J Neurosurg 2000;93:743-52.

73. Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Kelestimur F, Casanueva FF. Hypopituitarism Following Traumatic Brain Injury: Determining Factors for Diagnosis. Frontiers in Endocrinology 2011;2:25.

74. Hannon MJ, Sherlock M, Thompson CJ. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage in "Endocrine Management in the Intensive Care Unit". Best Pract Res Clin Endocrinol Metab Review.2011; 25: 783-98.

75. Woolf PD. Hormonal responses to trauma. Crit Care Med 1992;20:216-26.

76. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H,et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? J Neurotrauma. 2013 Aug 15;30(16):1426-33

77. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury. Clin Endocrinol 2006;64:481–8.

78. Schneider M, Schneider HJ, Yassouridis A, et al. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. Clin Endocrinol 2008 Feb;68(2):206-12.

79. Daniel Agustin Godoy. Intensive Care in Neurology and Neurosurgery Book (Kindle Edition).Endocrinology of Acute Brain Injury SEEd Medical Publishers 1 edition; March; 1 2013.p.465-85

80. Gasco V, Prodam F, Pagano L. et al.Hypopituitarism following brain injury: when does it ocur and how best to test? Pituitary 2012; 15:20–24

81. Povlishock JT. Pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and man.1993;22:980–986.

82. Dhananjay R. Namjoshi, Craig Good, et al.Towards clinical management of traumatic brain injury: a review of models and mechanisms from a biomechanical perspective Disease Models & Mechanisms 2013;6, 1325-1338.

83. Ye Xiong, Asim Mahmood, and Michael Chopp.Animal models of traumatic brain injury Nat Rev Neurosci. 2013 February; 14(2): 128–142.

84. Marklund N, Bakshi A, Castelbuono DJ, Conte V, McIntosh TK. Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. Curr Pharm Des. 2006;12(13):1645-80.

85. Cernak I. Animal Models of Head Trauma,The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, July 2005;Inc Vol. 2, 410–422,

86. George Paxinos&Charles Watson. The rat brain in stereotaxik coordinates,fourth editations,,Academic Press 1998,USA

87. Morales DM, Marklund N, Lebold D et al. Experimental models of traumatic brain injury: do we really need to build a better mousetrap? Neuroscience. 2005; 136:971–989.

88. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. Anew model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. J.Neurosurg 1994;80(2): 291–300.

89. Ucar T, Tanriover G, Gurer I, Onal MZ, Kazan S Modified experimental mild traumatic brain injury model. J Trauma. 2006 Mar;60(3):558-65.

90. Kane MJ, Angoa-Pérez M, Briggs DI, Viano DC, Kreipke CW, Kuhn DM. A mouse model of human repetitive mild traumatic brain injury. J Neurosci Methods. 2012 Jan 15;203(1):41-9.

91. Kilbourne M,Kuehn R,Tosun Ç, et al. Novel model of frontal impact closed head injury in the rat. J Neurotrauma.2009; 26:2233–2243.

92. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. Responses to cortical injury: I.Methodology and local effects of contusions in the rat. Brain Res. 1981; 211:67–77. 121.

93. Gasparovic C, Arfai N, Smid N, Feeney DM. Decrease and recovery of N-acetylaspartate/creatinein rat brain remote from focal injury. J Neurotrauma. 2001; 18:241–246.

94. Holmin S, Schalling M, Hojeberg B, Nordqvist AC, Skeftruna AK, Mathiesen T: Delayed cytokine expression in rat brain following experimental contusion. J Neurosurg 1997; 86:493-504.

95. Nilsson P, Gazelius B, Carlson H, Hillered L. Continuous measurement of changes in regional cerebral blood flow following cortical compression J Neurotrauma. 1996 Apr;13(4):201-7.

96. Lighthall JW, Goshgarian HG, Pinderski CR. Characterization of axonal injury produced by controlled cortical impact. J Neurotrauma. 1990; 7:65–76.

97. Dixon CE, Kochanek PM, Yan HQ et al. One-year study of spatial memory performance, brain morphology, and cholinergic markers after moderate controlled cortical impact in rats. J Neurotrauma. 1999;. Feb;16(2):109-22.

98. Marklund, N. and Hillered, L. Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: where do we go from here? Br. J. Pharmacol. 2011; 164, 1207-1229.

99. Albert-Weissenberger and Sirén. Experimental traumatic brain injury. Experimental & Translational Stroke Medicine 2010; 2:16.

100. Bilgen M. A New Device for Experimental Modeling of Central Nervous System Injuries, Neurorehabilitation and Neural Repair 19(3); 2005

101. Onyszchuk G, Al-Hafez B, He YY, Bilgen M, Berman NE, Brooks WM. A mouse model of sensorimotor controlled cortical impact: characterization using longitudinal magnetic resonance imaging, behavioral assessments and histology. Neurosci Methods. 2007 Mar 15;160(2):187-96.

102. Goodman JC, Cherian L, Bryan RM Jr, Robertson CS. Lateral cortical impact injury in rats: pathologic effects of varying cortical compression and impact velocity. J Neurotrauma. 1994;11:587–597.

103. Mao H, Zhang L, Yang KH, King AI. Application of a finite element model of the brain to study. traumatic brain injury mechanisms in the rat. Stapp Car Crash J. 2006; 50:583–600.

104. McIntosh TK, Noble L, Andrews B, Faden AI. Traumatic brain injury in the rat: characterizationof a midline fluid-percussion model. Cent Nerv Syst Trauma. 1987; 4:119–134.

105. Thompson HJ, et al. Lateral fluid percussion brain injury: a 15-year review and evaluation. J Neurotrauma. 2005; 22:42–75.

106. Williams AJ,. Hartings JA, Lu XC, Rolli ML, Dave JR, Tortella FC. Characterization of a new rat model of penetrating ballistic brain injury. J Neurotrauma. 2005; 22:313–331.

107. Williams AJ, Ling GS, Tortella FC. Severity level and injury track determine outcome following a penetrating ballistic-like brain injury in the rat. Neurosci Lett. 2006; 408:183–188.

108. Cernak I, Noble-Haeusslein LJ. Traumatic brain injury: an overview of pathobiology with emphasis on military populations. J Cereb Blood Flow Metab. 2010 Feb;30(2):255-66.

109. Goldstein, L. E., Fisher, A. M., Tagge, C.et al. Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model. Sci. Transl. Med. 2012; 4, 134-160.

110. Davidsson, J. and Risling, M. A new model to produce sagittal plane rotational induced diffuse axonal injuries. Front Neurol. 2011 Jun 17;2:41.

111. Antona-Makoshi J, Eliasson E, Davidsson J, Ejima S, Ono K. Effect of aging on brain injury prediction in rotational head trauma-a parameter study with a rat finite element model. Traffic Inj Prev. 2015 Jun;16 Suppl 1:S91-9.

112. Eriskat J, Furst M, Stoffel M, Baethmann A: Correlation of lesion volüme and brain swelling from a focal brain trauma. Acta Neurochir Suppl 2003;86:265-266.

113. Karakaş S. Kognitif nörobilimler. Medikal-nobel yayıncılık, 2. Baskı, 2008;490-499

114. Guyton A.C., Hall J.E. Tıbbi Fizyoloji, Nobel kitapevi. 2001;672-676

115. Karakaş S. Kognitif nörobilimler. Medikal-nobel yayıncılık, 2. Baskı, 2008;73-79

116. Bazarian JJ, Cernak I, Noble-Haeusslein L, Potolicchio S, Temkin N. Long-termneurologic outcomes aftertraumaticbrain injury. J HeadTraumaRehabil 2009; 24:439–51.

117. Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-ArrastiaR Dementiaresult- ing from traumatic brain injury: what is the pathology? ArchNeurol 2012; 69:1245–51.

118. Vaishnavi S, RaoV, FannJR. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling thesilentepidemic. Psychosomatics 2009; 50:198–205.

119. Simpson G, TateR. Suici-dality aftertraumatic brain injury: Demographic,injury and clinicalcorrelates. Psychol Med. 2002 May;32(4):687-97.

120. Casanueva FF, Ghigo E, Polak M, Savage MO. The importance of investigation of pituitary function in children and adolescents following traumatic brain injury. J Endocrinol Invest 2006; 29(8): 764-6.

121. Casanueva FF, Ghigo E, Polak M, Savage MO. Hypopituitarism in adults and children following traumatic brain injury. Horm Res 2007;67(Suppl.1):208-21.

122. Aberg, ND, Brywe, KG, and Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. 2006; Sci. World J. 6, 53–80.

123. Watt T, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury.J Clin Endocrinol Metab. 2007 Oct;92(10):3861-8. Epub 2007 Jul 24.

124. León-Carrión J, Leal-Cerro A, Cabezas FM. Cognitive deterioration due to GH deficiency in patients with traumatic brain injury: a preliminary report.Brain Inj. 2007 Jul;21(8):871-5.

125. Fujimoto ST, Longhi L, Saatman KE,et al. Motor and cognitive function evaluation following experimental traumatic brain injury. Neurosci Biobehav Rev. 2004 Jul;28(4):365-78.

126. Malkesman O, Tucker LB, Ozl J, McCabe JT. Traumatic brain injury - modeling neuropsychiatric symptoms in rodents. Front Neurol. 2013 Oct 7;4:157

127. Morris R. Development of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J.Neuroscience Methods 1984;11:47–60.

128. Aungst SL, Kabadi SV, Thompson SM,et al.Repeated mild traumatic brain injury causes chronic neuroinflammation, changes in hippocampal synaptic plasticity, and associated cognitive deficits. J Cereb Blood Flow Metab. 2014 Jul;34(7):1223-32. Restor Neurol Neurosci. 2011;29(1):61-71.

129. Ozdemir D, Baykara B, Aksu I, et al. Relationship between circulating IGF-1 levels and traumatic brain injury-induced hippocampal damage and cognitive dysfunction in immature rats. Neurosci Lett. 2012 Jan 17;507(1):84-9.

130. Kadoi Y, Goto F. Selective inducible nitric oxide inhibition can restore hemodynamics, but does not improve neurological dysfunction in experimentally-induced septic shock in rats. Anesth Analg 2004;99:212-20.

131. Schouuten JW. Neuroprotection in traumatic brain injury: a complex struggle against the biology of nature.Curr Opin Crit Care. 2007 Apr;13(2):134-42.

132. Bramlett HM, Dietrich WD.Long-Term Consequences of Traumatic Brain Injury: Current Status of Potential Mechanisms of Injury and Neurological Outcomes.. J Neurotrauma. (2014) Aug 26. (Baskıda).

133. Kasturi and Donald G. Traumatic Brain Injury Causes Long-Term Reduction in Serum Growth Hormone and Persistent Astrocytosis in the Cortico-Hypothalamo-Pituitary Axis of Adult Male Rats. Journol of neurotrauma,August 2009; 26:1315–1324.

134. Lavrnja I, Trifunovic S, Ajdzanovic V, et al. Sensorimotor cortex ablation induces time-dependent response of ACTH cells in adult rats: behavioral, immunohistomorphometric and hormonal study. Physiol Behav. 2014 Feb 10;125:30-7.

135. Greco T, Hovda D, Prins M.The effects of repeat traumatic brain injury on the pituitary in adolescent rats. J Neurotrauma. 2013 Dec 1;30(23):1983-90.

136. Greco T, Hovda DA, Prins ML, Adolescent TBI-induced hypopituitarism causes sexual dysfunction in adult male rats.Dev Neurobiol. 2015 Feb;75(2):193-202.

137. Maruichi, K., Kuroda, S., Chiba, Y., Hokari, M., Shichinohe, H., Hida, K., and Iwasaki, Y. Transplanted bone marrow stromal cells improves cognitive dysfunction due to diffuse axonal injury in rats. Neuropathology,2009; 29, 422–32.

138. Schmidt RH, Scholten KJ, Maughan PH. Cognitive impairment and synaptosomal choline uptake in rats following impact acceleration injury. J Neurotrauma. 2000; 17.

139. Pandey, D.K., Yadav, S.K., Mahesh, R., and Rajkumar, R. Depression-like and anxiety-like behavioural aftermaths of impact accelerated traumatic brain injury in rats: a model of comorbid depression and anxiety? Behav. Brain Res. 2009, 205, 436–42.

140. Hua R, Mao SS, Zhang YM, et al.Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on CD4(+)/CD8(+) T cell levels after traumatic brain injury in a rat model. World J Emerg Med. 2012;3(4):294-8.

141. Glushakova OY, Johnson D, and Hayes, R.L. Delayed increases in microvascular pathology after experimental traumatic brain injury are associated with prolonged inflammation, blood-brain barrier disruption, and progressive white matter damage.. J. Neurotrauma 2014;31, 1180–93.

143. Patel, A.D., Gerzanich, V., Geng, Z., and Simard, J.M. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2010; 69, 1177–90.

144. Colicos, M.A., Dixon, C.E., and Dash, P.K. Delayed, selective neuronal death following experimental cortical impact injury in rats: possible role in memory deficits. Brain 1996; Res. 739, 111–9.

145. Uysal N, Baykara B, Kiray M,et al.Combined treatment with progesterone and magnesium sulfate positively affects traumatic brain injury in immature rats. Turk Neurosurg. 2013;23(2):129-37.

146. Wali B, Sayeed I, Stein DG.Improved behavioral outcomes after progesterone administration in aged male rats with traumatic brain injury. Restor Neurol Neurosci. 2011;29(1):61-71.

147. Brody DL, Mac Donald C, Kessens CC, et al.Electromagnetic controlled cortical impact device for precise, graded experimental traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2007 Apr;24(4):657-73.

148. Zweckberger K, Stoffel M, Baethmann A, Plesnila N. Effect of decompression craniotomy on increase of contusion volume and functional outcome after controlled cortical impact in mice.J Neurotrauma. 2003 Dec;20(12):1307-14.

149. Dhananjay R. Namjoshi, Craig Good, et al.Towards clinical management of traumatic brain injury: a review of models and mechanisms from a biomechanical perspective. Disease Models & Mechanisms 2013; 6, 1325-1338.

150. Gennarelli TA. Animate models of human head injury. J Neurotrauma 1994;11:357–368.

151. Holmin S, Mathiesen T. Long-term intracerebral inflammatory response after experimental focal brain injury in rat. Neuroreport. 1999 Jun 23;10(9):1889-91.

TUTANAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı araştırma görev görevlisi Dr. İsmail Şamil GERGİN'in 06/07/2015 tarihinde yapılan "Sıçanlarda Farklı Kafa travması Modellerinin Hipotalamo-Hipofizier Aksta Hasar Oluşturma Etkinliğinin Histolojik, Biyokimyasal Verilerle ve Davranış Testleriyle Değerlendirilmesi" Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı olmuştur. İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Başkan

Prof. Dr. İ. Suat ÖKTEM

Üye

Prof. Dr. Ahmet SELÇUKLU

Üye

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖĞDEN