

DeneySEL Kafa Travması Oluşturulan Sıçanlarda Nöronal Hasarı Belirlemede Alfa-sinüklein Protein Etkinliğinin Araştırılması

Buşra ALTINKÖK ŞENTÜRK¹, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR¹,
Vahide Aslıhan DURAK¹, Birnur AYDIN², Erol ARMAĞAN¹

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

² Bursa Şehir Hastanesi, Bursa.

ÖZET

Çalışmamızın amacı deneysel olarak hafif travmatik beyin hasarı oluşturulan kafa travması modelinde sıçanlardan alınan serum örneklerinde alfa-sinüklein (α -syn) düzeyinin akut dönemde travmatik beyin hasarını göstermede tanısal değerini araştırmaktır. Çalışmamızda toplam 40 adet erişkin Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır. Denekler kontrol grubu (n=8) ve 4 ayrı deney grubu (n=8) olarak 5 gruba ayrıldılar. Çalışmamızda Marmarou ve ark.'nın tanımladığı model modifiye edilerek uygulandı. Bu modelde farklı yüksekliklerden farklı ağırlıklarda bilyeler serbest düşme yöntemiyle bırakılarak sırayla 0,05, 0,1, 0,2 ve 0,4 Newton şiddetinde travma oluşturulması hedeflendi. Travmanın indüksiyonundan 2 saat sonra sıçanların kalbinden alınan kanlarda α -syn düzeyi araştırıldı. Kontrol grubuna göre kan α -syn düzeyleri ölçüldüğünde, 0,05 ve 0,2 Newton şiddetinde travma oluşturduğumuz gruplarda düşüş görülmüştür. Daha şiddetli travma oluşturduğumuz (0,2 Newton) grup, az şiddetli oluşturduğumuz gruba (0,05 Newton) göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak farklı şiddetlerde kafa travması oluşturduğumuz sıçanlardan ikinci saatte alınan kan örneklerinden α -syn düzeylerinde anlamlı bir yükselme görülmemiştir. Aksine iki travma grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında düşme görülmüştür. Bu sonuçlar kafa travması sonrası ikinci saatte alınan kanlardan bakılan α -syn düzeyinin TBY için erken dönemde tanısal olarak etkin olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kafa travması. Nöronal hasar. Alfa-sinüklein.

Investigating the Activity of Alpha-synuclein Protein in Determining Neuronal Damage in Rats with Experimental Head Trauma

ABSTRACT

The aim of our study was to investigate the diagnostic value of alpha-synuclein level in serum samples taken from rats in a head trauma model in which mild traumatic brain injury was created experimentally to demonstrate acute traumatic brain injury. A total of 40 adult Sprague-Dawley rats were used in our study. The subjects were divided into 5 groups; control group (n=8) and 4 separate experimental groups (n=8). The model described by Marmarou et al. was modified and applied in our study. In this model, we aimed at creating a trauma of 0,05, 0,1, 0,2 and 0,4 Newtons respectively, by releasing balls of different heights and different weights using the free fall method. The level of α -syn was investigated in blood samples taken from the heart of rats 2 hours after induction of trauma. When compared to the control group, a decrease in α -syn levels was observed in groups with trauma severity of 0,05 and 0,2 Newton. α -Syn levels in the group with more severe trauma (0,2 Newton) was found to be significantly lower than the group with least trauma (0,05 Newton). Consequently, there was no significant increase in α -syn levels in blood samples taken at the second hour from rats with different severity of head trauma. Contrarily, a decrease was observed in the two trauma groups when compared to the control group. These results suggest that α -syn levels measured from blood samples taken at the second hour after head trauma is not diagnostically effective in the early period of TBI.

Key Words: Head Trauma. Neuronal Damage. Alpha- Synuclein.

Geliş Tarihi: 09.Kasım.2021

Kabul Tarihi: 17.Aralık.2021

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

Yazarların ORCID Bilgileri:

Buşra ALTINKÖK ŞENTÜRK: 0000-0002-6077-4396
Halil İbrahim ÇIKRIKLAR: 0000-0002-6253-3350
Vahide Aslıhan DURAK: 0000-0003-0836-7862
Birnur AYDIN: 0000-0002-8193-474X
Erol ARMAĞAN: 0000-0002-4641-9873

Travma, tüm yaş gruplarında önde gelen ölüm nedenlerinden sayılmaktadır¹. Travmatik Beyin Yaralanması (TBY), travma hastalarında önde gelen ölüm ve sakatlık nedenidir².

TBY'de en uygun ve ilk tercih edilen görüntüleme testi kontrastsız Bilgisayarlı Beyin Tomografi (BBT)'dir³. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 1970'li yıllarda kullanıma girmiş olup geliştirildiği yıllardan bugüne kadar kafa travması (KT) değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kullanılmıştır. Bu tetkik ile travma sonucu oluşan intrakranial hematoma (serebral, subdural, epidural), beyin ödemi, travmatik

enfarktüs, kafatası kırıkları ve herniasyon gibi durumlara kolayca tanı konulabilmiştir⁴.

Fakat BBT radyasyona bağlı malignite riski taşır. Ayrıca hasta bakımında maliyeti yükselterek sağlık sistemine olumsuz katkıda bulunabilir⁵. 1950'li yıllardan itibaren TBY tespitinde görüntülemeye alternatif olarak nöron hasarını gösteren biyobelirteçlerin araştırılması son yıllarda hız kazanmıştır⁶.

Günümüzde S100B, laktat dehidrojenaz, CK-BB, a-II Spektin, Ubiquitin C1 hidrolaz, Nöron Spesifik Enolaz (NSE), Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP), S100b, Myelin Basic Protein (MBP), Fosforillenmiş Nörofilament Ağır Zincir (pNF-H), Tau ve benzeri proteinler beyinde nöron hasarını belirlemede biomarker olarak çalışılmaktadır⁶. Bu biyomarkerlerden biri de alfa-sinüklein (α -syn)'dir. Fosforilasyon ve diğer yollarla aktive olan, presinaptik bölgede bulunan α -syn, sinaptik veziküllerin fizyolojisinde önemli bir rol oynar. Merkezi Sinir Sisteminde ağırlıklı olarak nöronlarda eksprese edilen 140 amino asitlik protein olan α -syn, bir dizi nörodejeneratif hastalıkta ayırt edici biyobelirteç olarak kullanılmaktadır⁷.

Bu çalışmamızdaki amacımız sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan farklı şiddetteki KT modellerinde erken dönemde serum α -syn seviyelerini incelemek ve acil serviste (AS), TBY tanısında BBT'ye alternatif olup olamayacağını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma Fizyoloji Anabilim Dalı Nörovasküler Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen her grupta (4 deney gurubu 1 kontrol grubu) 8 sıçan olacak şekilde toplam 40 adet erişkin Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar Bursa Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden temin edilmiştir. Sıçanlar travmatik hasar oluşturulmadan önce standart barınak koşullarında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde, 21-23°C sıcaklıkta, %30-55 nem oranı ve su ile yiyeceğe sınırsız erişim (ad libitum) sağlanacak şekilde kafeslerde tutulmuştur. Fareler üzerinde uygulanan deney protokolü, ulusal ve uluslararası hayvan deneyleri mevzuatına ve kılavuzlarına uygun olup; üniversitemiz Tıp Fakültesi Hayvan deneyleri Etik Kurul kararıyla 06.10.2020 tarihinde 2020 – 10 / 13 karar numarasıyla onaylanmıştır.

Çalışma Grupları

Sıçanlara KT uygularken, Marmarou ve ark.'nın impekt akselerasyon modeli modifiye edilerek kullanılmıştır⁸. Buna göre sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır (n=8).

Kontrol: Sıçanlara herhangi bir işlem uygulanmamıştır.

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

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

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

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

Böylece, Newton Yasasına göre sırasıyla 0,05, 0,1, 0,2 ve 0,4 Newton (N) travma oluşturulması hedeflenmiştir.

Anestezi

Tüm sıçanlar bir kutuya konularak sedasyon için %3 sevoflurana maruz bırakıldı. Sevoflurane konsantrasyonu, sıçandaki sağırılık refleksinin kaybı doğrularak hesaplandı. Travma sonrası ölen ratlar çalışma dışı bırakıldı. Travmanın indüksiyonundan 2 saat sonra sıçanların kalbinden anestezi altında kan örneği alındı ve ardından tüm sıçanlar servikal dislokasyon yöntemiyle öldürüldü.

Kafa Travma Modeli

Anestezi uygulanmış sıçanlarda KT oluşturulurken Marmarou ve ark. tarafından 1994 yılında oluşturulan kafa travma modelinin modifiye edilmiş versiyonu kullanıldı⁸. Çalışmadaki travma aleti 2,15 metre boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan saydam sert plastik bir boru, bu boruya ait vertikal bir sabitleyici, sıçanların yerleştirildiği 12x12x43 cm ebatlarında köpük bir madde, 3 mm yüksekliğinde, 10 mm çapında metal disk, 25 mg'lık, 50 mg'lık ve 100 mg'lık 3 farklı bilyeyi içerir.

Kafa Travmasının Oluşturulması

Anestezi altındaki sıçanlar travmaya hazır olduklarında yüzükoyun pozisyonda köpük yatağın üzerine yerleştirildi. Daha sonra prone pozisyona getirilen sıçanların, kafatası üzerine koronal ve lambdoid sütürler arasına, kafatasında oluşacak çökme kırıklarını önlemesi için 10 mm çaplı, 3 mm kalınlığa sahip metal disk tam orta hatta denk gelecek şekilde konuldu. Sıçanlar, deneysel travma mekanizmasının alt ucuna denk gelecek şekilde sabitlendi. A grubundaki sıçanlara 20 cm yükseklikten 25 mg'lık bilye, B grubundaki sıçanlara 20 cm yükseklikten 50 mg'lık bilye, C grubundaki sıçanlara 80 cm yükseklikten 50 mg'lık bilye, D grubundaki sıçanlara 80 cm yükseklikten 100 mg'lık bilye vertekslerine denk gelecek şekilde borunun içerisinden serbest düşüş ile bırakıldı.

Çalışmanın Yapılması

Anestezi altında KT oluşturulan sıçanlara 2 saat sonra tekrar anestezi oluşturularak kalbinden kan örneği alındı ve ardından sıçanlar servikal dislokasyon yön-

Nöronal Hasarda Alfa-sinüklein Protein Etkinliği

temi ile sakrifiye edildi. Sıçanlardan alınan kan örnekleri +4 derecede 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerindeki düzeyleri sıçan ELISA ticari kitleri kullanılmak suretiyle kit prosedürüne uygun olarak ELISA prensibine göre spektrofotometre kullanılarak 450 nanometre dalga boyunda analiz edilmiştir.

İstatistik

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

Bulgular

Kan düzeyleri incelendiğinde α -syn açısından bazı gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo I).

Tablo I: Kontrol ve travma gruplarında α -syn kan düzeyinin (pg/ml) karşılaştırılması.

Gruplar	Medyan	Min-Maks	p değeri
KONTROL	23,57	22,66-24,97	<0,001
GRUP A	22,09	19,88-23,80	
GRUP B	22,35	18,15-24,91	
GRUP C	19,03	15,88-19,74	
GRUP D	22,24	21,23-25,47	

Tablo I'de görüldüğü gibi; A grubunda α -syn kan düzeyinin medyan değeri 22,09 (min-maks: 19,88-23,80) pg/mL iken kontrol grubunda α -syn medyan değeri 23,57 (min-max: 22,66-24,97) pg/mL olarak hesaplanmıştır. B grubunda α -syn kan düzeyinin medyan değeri 22,35 (min-maks: 18,15-24,91) pg/mL olarak hesaplanmıştır. C grubunda α -syn kan düzeyinin medyan değeri 19,03 (min-maks: 15,88-19,74) pg/mL olarak hesaplanmıştır. D grubunda α -syn kan düzeyinin medyan değeri 22,24 (min-maks: 21,23-25,47) pg/mL olarak hesaplanmıştır.

Tüm gruplar değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Bundan dolayı gruplar ikili olarak karşılaştırılmıştır. Anlamlı çıkan değişiklikler gruplar arasında ikili olarak karşılaştırılmıştır. Buna göre;

Grup A da kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,021$). Grup B ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktur. Grup C ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardır. Grup C de α -syn düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$). Kontrol ve grup D arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,152$). A ve B grupları arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,721$). B ve C grupları arasından anlamlı farklılık vardır. Grup B de Grup C'ye göre α -syn değeri anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,007$). Grup C ve D arasından anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$). Grup C de Grup D'ye göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). Grup A ve D arasından anlamlı farklılık yoktur ($p=0,442$). Grup B ve D arasından anlamlı farklılık yoktur ($p=0,878$). Grup A ve C arasında anlamlı farklılık vardır. Grup A da α -syn düzeyi Grup C'ye göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

Özetlemek gerekirse kafa travması oluşturulan ratlarda, kontrol grubuna göre kan α -syn düzeyleri ölçüldüğünde Grup A ve C'de düşüş görülmüştür. Daha şiddetli travma oluşturduğumuz C grubu da A grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak travma grubunda ve travma şiddetinin artmasıyla α -syn düzeylerinin düştüğü görülmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Günümüzde TBY hastalarının tanısı, tedavisi ve prognoz tahmininde yaygın olarak kullanılan BBT kanamayı tespit edebilse de zayıf prognostik yeteneği, serebral perfüzyonu değerlendirememesi ve beyin parankiminde altta yatan travma sonrası değişiklikleri tespit edememesi dezavantajdır⁹. TBY tanısı için biyobelirteçlerin kullanılması radyolojik tetkiklere alternatif veya tamamlayıcı olarak BBT kullanımını azaltabilir⁶. Çalışmamızda TBY olan hastaların değerlendirilmesi için biyobelirteç olarak kullandığımız α -syn proteininin BBT'ye alternatif olup olmadığını araştırdık.

İdeal bir TBY biyobelirteci, beyne özgü olmalı ve biyosıvılarda tespit edilmelidir. Aynı zamanda yaralanma sonrası süre ile ilişkili olması, yaralanmanın şiddeti ile korele bir konsantrasyona sahip olması ve kliniği desteklemesi gerekmektedir¹⁰. Rostami ve ark. deneysel TBY oluşturdukları sıçanlarda travma sonrası Tau protein, S100B, pNF-H ve MBP biyobelirteçlerinin serum seviyelerinde önemli artış olduğunu göstermiştir¹¹. Anderson ve ark.'nın çalışmasında TBY sonrası kanda pNF-H düzeyi yüksek saptamıştır ve saptanan seviyelerin yaralanmanın şiddetini yansıttığı tespit edilmiştir¹². Beyin hasarı biyobelirteçlerinden olan NSE ve GFAP kan seviyelerinin, KT sonrası önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir¹³. Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada TBY sonrası Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) pNF-H, GFAP seviyeleri

önemli ölçüde artarken, interlökin 6 ve amiloid beta'da anlamlı fark görülmemiştir¹⁴. Biz de çalışmamızda beyinde bulunan nöronal bir protein olan α -syn düzeyinin tanısal etkinliğini araştırdık.

Son yıllarda, toplumda duygudurum ve motor fonksiyon bozukluklarının artması nedeniyle nörologlar, TBY'nin patofizyolojisini ve uzun vadeli etkilerini araştırmaktadır. TBY sonrası gelişen nörodejeneratif hastalıklarda yapılan çalışmalarda, patolojinin nöron ve gliada biriken anormal α -syn kümelerinin olduğu tespit edilmiştir¹⁵. Newell ve ark.¹⁶ yaptıkları çalışmada TBY sonrası travmatik bölgenin etrafındaki nöronlarda α -syn biriktiğini tespit etmiştir. Böylece α -syn düzeyinin nörodejeneratif hastalığıdaki aksonal yaralanma için bir biyobelirteç olabileceğini desteklemiştirlerdir.

Nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde sinükleinler tipik olarak birikim eğilimindedir ancak TBY'deki rolleri, yeni ortaya çıkan bir araştırma alanıdır¹⁷. Sandra ve ark.'nın yaptığı bir deneysel çalışmada kronik TBY sonrası sıçanların beyin dokusunda belirgin anormal α -syn birikimi olduğunu tespit edilmiştir¹⁸. Bu çalışma, TBY sonrası hastaların uzun dönemde, nörodejeneratif hastalıklara (nigrostriatal nöronların dejenerasyonu ile karakterize edilen Parkinson hastalığı gibi) yatkın hale gelebileceğine kanıt sunmuştur. Uryu ve ark.'ı ise şiddetli TBY sonrası exitus olan 18 olgunun beyin dokusunu inceleyerek TBY'yi takiben, şişmiş aksonlarda yoğun α -syn birikimi olduğunu tespit etmiştir¹⁹. Biz ise çalışmamızda deneysel olarak KT oluşturduğumuz sıçanlarda kanda α -syn düzeyini inceleyerek erken dönem tanısında etkinlik düzeyini araştırdık.

Rostami ve ark.'ı¹¹ rotasyonel hızlanma TBY modelini uygulayarak yaptıkları deneysel çalışmada sıçanlarda travmaya bağlı aksonal-nöronal hasar oluşturmuştur. Maruichi ve ark.'ı kafaya gelen darbenin daha kontrollü ve tekrarlanabilir olması için geliştirilen bir model ile TBY oluşturdukları çalışmada farelerde bir pnömatik darbe kullanarak, darbe ivmeli kafa yaralanmasına neden oldular²⁰. Anderson ve ark.'ı¹² KT'nin şiddetini öne çıkarmak için geliştirdikleri kontrollü kortikal darbe cihazı ile ratlarda hafif, orta ve şiddetli kortikal kontüzyon oluşturmuştur. Li ve ark.'nın¹⁴ çalışmasında ise sıçanlar 1,25, 1,75 ve 2,25 metre yükseklikten kapalı KT'ye maruz bırakarak değiştirilmiş bir Marmarou darbe hızlandırma modeli kullanılmıştır. Biz ise çalışmamızda Marmarou modelini modifiye ederek deneysel TBY oluşturduk⁸. Farklı yüksekliklerden farklı ağırlıklarda bilyeleri serbest düşme yöntemiyle bırakarak sırayla 0,05, 0,1, 0,2 ve 0,4 N şiddetinde travma oluşturulmasını hedefledik.

Biyomarker analizi için yapılan çalışmalarda α -syn genel olarak periferik vücut sıvılarında ve biyopsi bölgelerinde araştırılmaktadır²¹. Nörodejeneratif hastalıklarda bir biyobelirteç olan α -syn analizi için Parkinson hastalarının tükürüğü incelendiğinde, tükürük

bezlerinde de patolojik α -syn kümeleri tespit edilmiştir²². Newell ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada TBY oluşturulan ratlarda beyin dokusunu immünohistokimyasal olarak incelediğinde aksonal şişliklerde α -syn bulmuştur¹⁶. Mondello ve ark.'nın α -syn'in farklı bölgelerdeki düzeyini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, şiddetli TBY olan hastaların BOS'unda α -syn düzeyine bakılmıştır²³. Kontrollere göre travma hastalarında BOS α -syn düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir. Foulds ve ark. ise toplam 198 Parkinson hastası ve 91 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada biyobelirteç olarak α -syn düzeylerini kanda ölçmüştür²⁴. Bizim çalışmamızda ise TBY sonrası sıçanların kalbinden alınan kan örneklerindeki α -syn düzeyi ölçülmüştür.

Dinh ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, şiddetli KT sonrası hastaneye daha erken gelen hastalarda sağ kalım avantajı olduğu sonucuna varılmıştır²⁵. Kasa ve ark.'nın çalışmasında TBY hastalarının %71'i ilk saat içinde ve %95'i ilk 4 saat içinde AS'ye başvurmuştur²⁶. AS'ler hastalar ile ilgili hızlı kararların alınarak gereken hızlı müdahalelerin yapılması gereken ortamlardır. TBY sonrası hastalar genel olarak ilk 1-6 saat içinde hastanelerin AS'sine başvurmaktadır²⁷. A-syn ile ilgili diğer çalışmalara baktığımızda, proteinin zaman içindeki değişikliklerini belirlemeye çalışan Carlson ve ark. yetişkin sıçanlarda deneysel TBY sonrası geniş bir zaman sürecinde (6 saat, 1 gün, 1, 2, 4 ve 8 hafta) beyin dokusunu incelemiştir. Böylece α -syn düzeyinde meydana gelen zamansal değişiklikleri incelemiştir²⁸. Biz çalışmamızda erken dönemde α -syn'in tanısal etkinliğini araştırmayı hedefledik. Çalışmamızın limitasyonu olarak sıçan beyin dokularına ait immünohistokimyasal incelemenin yapılamaması olması gösterilebilir.

Sonuç olarak farklı şiddetlerde kafa travması oluşturduğumuz sıçanlardan ikinci saatte alınan kan örneklerinden α -syn düzeyini incelediğimiz çalışmamızda travma grubunda anlamlı bir yükselme görülmemiştir. Aksine iki travma grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında düşme görülmüştür. Bu sonuçlar kafa travması sonrası ikinci saatte alınan kanlardan bakılan α -syn düzeyinin TBY için tanısal olarak etkin olmadığını düşündürmektedir. Sadece ikinci saatte kan düzeyini incelememiz çalışmamız için kısıtlayıcı bir faktör olabilir. Umut vaat eden bir biyobelirteç olan α -syn'in TBY sonrası erken dönemdeki tanısal etkinliğini araştırmak için farklı zaman dilimlerinde kan düzeyinin ölçüldüğü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri

Yerel Etik Kurulu

Onay Tarihi: 06.10.2020

Karar No: 2020-10/13

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

Destek ve Teşekkür Beyanı: Makale yazarlarının beyanı yoktur.

Nöronal Hasarda Alfa-sinüklein Protein Etkinliği

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Yon Y, Hernández-García L, Di Giacomo G, et al. Violence and injury in the WHO European region. *Lancet Public Health*. 2020;5:e422.
2. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21:375-8.
3. Clement MO. Imaging of Brain Trauma. *Radiol Clin North Am*. 2019;57:733-744.
4. Tuncer E: Klinik Radyoloji. Bursa, 1.Baskı, Güneş ve Nobel Tıp Kitabevi, 1994, BT. pp 571-706.
5. Bellolio MF, Bellew SD, Sangaralingham LR, et al. Access to primary care and computed tomography use in the emergency department. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:154.
6. Dadas A, Washington J, Diaz-Arrastia R, Janigro D. Biomarkers in traumatic brain injury (TBI): a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2989-3000.
7. Ye L, Zhang D, Shao M, et al. Lower Posttraumatic α -Synuclein Level Associated With Altered Default Mode Network Connectivity Following Acute Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neural Circuits*. 2019;13:26.
8. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg*. 1994;80:291-300.
9. Kewin KW, Yang Z, Zhu T, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:165-180.
10. Manley GT, Diaz-Arrastia R, Brophy, et al. Common data elements for traumatic brain injury: recommendations from the biospecimens and biomarkers working group. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2010;91:1667-72.
11. Rostami E, Davidsson J, Ng KC, et al. A Model for Mild Traumatic Brain Injury that Induces Limited Transient Memory Impairment and Increased Levels of Axon Related Serum Biomarkers. *Front. Neurol*. 2012;23:3:115
12. Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM, et al. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *Neurotrauma*. 2008;25:1079-85.
13. Yang SH, Gustafson J, Gangidine M, ang SH et al. A murine model of mild traumatic brain injury exhibiting cognitive and motor deficits. *J. Surg. Res*. 2013;184:981-8.
14. Li Y, Zhang L, Kallakuri S, Cohen A, Cavanaugh JM. Correlation of mechanical impact responses and biomarker levels: A new model for biomarker evaluation in TBI. *J Neurol Sci*. 2015;359:280-6.
15. Rokad D, Ghaisas S, Harischandra DS, Jin H, Anantharam V, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. Role of neurotoxicants and traumatic brain injury in α -synuclein protein misfolding and aggregation. *Brain Res Bull*. 2017;133:60-70.
16. Newell KL, Boyer P, Gomez-Tortosa E, et al. Alpha-synuclein immunoreactivity is present in axonal swellings in neuroaxonal dystrophy and acute traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999;58:1263-8.
17. Irina Surgucheva, Shuangteng He, Megan C. Rich, et al. Role of synucleins in traumatic brain injury — An experimental in vitro and in vivo study in mice. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2014;63:114-23.
18. Acosta SA, Tajiri N, de la Pena I, et al. Alpha-synuclein as a pathological link between chronic traumatic brain injury and Parkinson's disease. *J Cell Physiol*. 2015;230:1024-32.
19. Uryu K, Chen XH, Martinez D, et al. Multiple proteins implicated in neurodegenerative diseases accumulate in axons after brain trauma in humans. *Exp Neurol*. 2007;208:185-192.
20. Maruichi K, Kuroda S, Chiba Y, et al. Graded model of diffuse axonal injury for studying head injury-induced cognitive dysfunction in rats. *Neuropathology*. 2009;29:132-9.
21. Mollenhauer B, Batrla R, El-Agnaf O, Galasko DR, et al. Investigating Synuclein Consortium of the Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. A user's guide for α -synuclein biomarker studies in biological fluids: Perianalytical considerations. *Mov Disord*. 2017;32:1117-1130.
22. Devic I, Hwang H, Edgar JS, et al. Salivary α -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain*. 2011;134:178-9.
23. Mondello S, Buki A, Italiano D, Jeromin A. α -Synuclein in CSF of patients with severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2013;80:1662-8.
24. Foulds PG, Diggle P, Mitchell JD, et al. A longitudinal study on α -synuclein in blood plasma as a biomarker for Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2013;3:2540-1.
25. Dinh MM, Bein K, Roncal S, Byrne CM, Petchell J. Redefining the golden hour for severe head injury in an urban setting: the effect of prehospital arrival times on patient outcomes. *Injury*. 2013;44:606-10.
26. Kasa M. Kafa travması nedeni ile acil servise getirilen hastalarda serum fosforile nörofilaman ağır zincir ve nöron spesifik enolaz'ın prognostik yönden değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi 2015
27. Shackelford SA, Del Junco DJ, Reade MC, et al. Association of time to craniectomy with survival in patients with severe combat-related brain injury. *Neurosurg Focus*. 2018;45:2-3.
28. Carlson SW, Yan HQ, Li Y, et al. Differential Regional Responses in Soluble Monomeric Alpha Synuclein Abundance Following Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2021;58:362-374.

