



DeneySEL Beyin Yaralanma Modelleri

Experimental Cerebral Injury Models

Bülent ÖZDEMİR¹, Ayhan KANAT¹, Hızır KAZDAL²

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Yazışma adresi: Ayhan KANAT ✉ ayhankanat@yahoo.com

ÖZ

Travmatik beyin hasarları, toplumda her yaş grubunda görülebilen önemli bir toplum sağlığı sorunudur. En sık sebepler, trafik kazası, yüksekten düşmedir. Bu tür yaralanmalar sonucunda, intrakranial kanama oluşabildiğinden, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilirler. Travma beyinin kafatası içinde ani hareketine ve kafatası yaralanması ile birlikte beynin hasarlanmasına neden olur. Yaralanma birincil ya da ikincil olabilir. Birincil yaralanma, dış travmanın ani etkisi ile olur. Yapılan çalışmalar birincil beyin yaralanmasından saatler sonra bile hücre ölümlerinin başladığını göstermektedir. Burada kontüzyon, kanama, aksonal hasarlanma olabilir. İkincil yaralanma, primer yaralanmadan dakikalar, hatta aylar sonra gelişir. Bu tür yaralanmaların, biyomekanik, moleküler, hücresel etkilerini anlayabilmek için deney hayvanlarında bu tür yaralanma modelleri kullanılır. Çalışmanın amacı, kullanılan hayvan modellerinin incelenmesidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Beyin, Yaralanma, DeneySEL, Hayvan

ABSTRACT

Traumatic brain injuries are an important public health problem that can be seen in any age group in the community. The most common causes are traffic accidents and falling from heights. As a result of such injuries, intracranial hemorrhage with high mortality and morbidity may occur. Trauma causes sudden movement of the brain within the skull. The injury can be primary or secondary. Primary injury happens with the sudden effect of external trauma. Studies have shown that cell death can begin even hours after the primary brain injury. There may also be contusion, bleeding, and axonal damage. Secondary injury can develop minutes or even months after the primary injury. In order to understand the biomechanical, molecular and cellular effects of such injuries, several injury models have been used in experimental studies. The aim of the present study is to review these animal models.

KEYWORDS: Brain, Injury, Experimental, Animal

■ GİRİŞ

Trafik kazası, yüksekten düşme ile ağır travmatik beyin hasarları oluşur. Her yaş grubunda görülebilen önemli bir toplum sağlığı sorunudur (14,17,21). Bu tür yaralanmalar sonucunda, intrakranial kanama oluşabildiğinden (11), yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilirler (4,24).

■ FİZYOPATOLOJİ

Travma beyinin kafatası içinde ani hareketine ve kafatası

yaralanması ile birlikte beynin hasarlanmasına neden olur. Yaralanma birincil ya da ikincil olabilir. Birincil yaralanma, dış travmanın ani etkisi ile olur. Yapılan çalışmalar birincil beyin yaralanmasından saatler sonra bile hücre ölümlerinin başladığını göstermektedir. Burada kontüzyon, kanama, aksonal hasarlanma olabilir. İkincil yaralanma, primer yaralanmadan dakikalar, hatta aylar sonra gelişir. Metabolik, moleküler, hücresel olaylar olur ve doku harabiyeti, atrofi ve hatta beyin ölümlüne kadar gidebilir (7). Kan beyin bariyeri de bozulabilir. Kan beyin bariyeri, beynin normal fonksiyonu için önemlidir (13).

Travmatik beyin yaralanmasının şiddetini öğrenmek tedavi ve prognoz tayininde önemlidir. Klinikte travmatik beyin yaralanmasının değerlendirme önce nörolojik muayene ile yapılır (16). Bu değerlendirmede Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılmaktadır. GKS ile şuur durumu, mortalite ve morbidite hakkında fikir sahibi olunabilir (23). Bu skala, 1974 de, kafa travmasından sonra şuur durumunu değerlendirmek için geliştirildi (6,15). Motor, göz, verbal komponentleri vardır. Bilindiği gibi 15 puan üzerinden değerlendirilir.

Travmanın beyne etki etmesinde etki yapan faktörler vardır. Bunlar;

1. Yeri; Örnek: Maksillo-facial ve kafatabanı yaralanmalar buradaki karmaşık damar sinir yapılarından dolayı komplikasyonlara daha çok açıktır (5).
2. Yapısı: Travmanın ezici ya da kesici olması
3. Travmanın şiddeti.
4. Travma sırasında kişi de varolan faktörlerde sonuca etki edebilir. Bunlar: Cins, yaş, genetik yapı, travma öncesi sağlık durumu, alkol, uyuşturucu kullanması bir hastanın geçirdiği travmada sonuca etki eden faktörlerdir.

Havyan deneylerinde, tüm bu faktörler homojen kabul edilir. Yani bir hayvan modeli tam olarak insanı temsil edemez. Hayvan çalışmalarında kullanılan ilaçlar, bu nedenle klinik çalışmalarda fayda etmeyebilir. Fakat ancak hayvan çalışmaları ile travmatik beyin yaralanmasının, biyomekanik, moleküler, hücresel etkilerini anlayabiliriz. Bunlar da yeni tedaviler geliştirilmesinde önemlidir.

Neden Hayvan Deneyi Yapmak Gerekir?

Bunun bazı nedenleri vardır.

1. Travma sonrası yaralanan insanların beyinde, moleküler düzeyde inceleme yapılamaz.
2. Kafa travması ile gelen bir insan beyinde yeni bir ilacın etkisi incelenemez.

Bu sebepten dolayı, insanlardaki kafa travmasının tedavi ve mekanizmasının anlaşılması için, hayvan çalışmaları gereklidir. Hayvan deneylerinde de bazı dezavantajlar vardır. Örneğin, hayvanlarda GKS ya da benzeri skalayı kullanmak mümkün değildir (25). Dolayısıyla, hayvan deneylerinde, travma şiddetini değerlendirecek bir ölçek yoktur. Bunun dışında, tek bir hayvan modeli tam olarak insandaki kafa travmasını göstermede yeterli değildir. Bu nedenle, son yıllarda, insandaki travmatik beyin yaralanmasının fizyopatolojisini anlamak için, bazı hayvan travmatik beyin travma modelleri geliştirildi. Travmatik beyin yaralanması araştırmasında, daha çok sıçanlar kullanılmaktadır. Hacimlerinin küçük olması ve maliyetlerinin düşük olması araştırmacıların sıçanları tercih etmesinin başlıca nedenidir.

Modeller;

1. Serbest düşme: (Head Impacts; Weight-Drop TBI Model) Bu modelde 450-500 gramlık bir cisim 1-1,5 metreden hayvanın kafasına bırakılır. Burada oluşan travma, cismin ağırlığına ve bırakıldığı yüksekliğe göre değişir. Buna

Marmarou ağırlık düşürme modeli denir (Şekil 1) (18). Burada kranial kemiklerde fraktür olduğu için, ağır yaralanma durumu oluşur. Pleksiglas bir tüpden, belli bir yükseklikten travma yapılır. Hayvana anestesi yapılır, orta hat insisyonu ile kafatası açılır, kranial fraktür oluşmaması için, lamba ile bregma arasına paslanmaz çelik disk yapıştırılır (25). Hayvan sünger üzerine konulur ve travma oluşturulur. Travma sonucu, solunum arresti olabilir, bu nedenle mekanik ventilasyon kullanmak gerekebilir. Bu modelin özelliği, nöronlarda, aksonlarda, dendritlerde bilateral lezyon oluşturur. Korpus kallsoum, optik sinir, internal kapsül, beyin sapı hasar gören yapılardır.

2. Direkt beyin travması: (Direct Brain Impacts Model)

Burada kraniomili ya da kraniotomisiz hayvanların durasında hasar yapılır. Kortikal kontüzyon yapılır. Bu model Feeney ve ark.ın geliştirdiği bir sistemdir (10). Daha sonra bu teknik modifiye edildi (8). Burada trama şiddeti, yerçekimi ile orantılıdır. Kullanılan cismin ağırlığı ve bırakıldığı yükseklik bu modelde sonuca etki eden faktörlerdir (Şekil 2).

3. Su ile darbeli travma oluşturma: (Fluid Percussion Model)

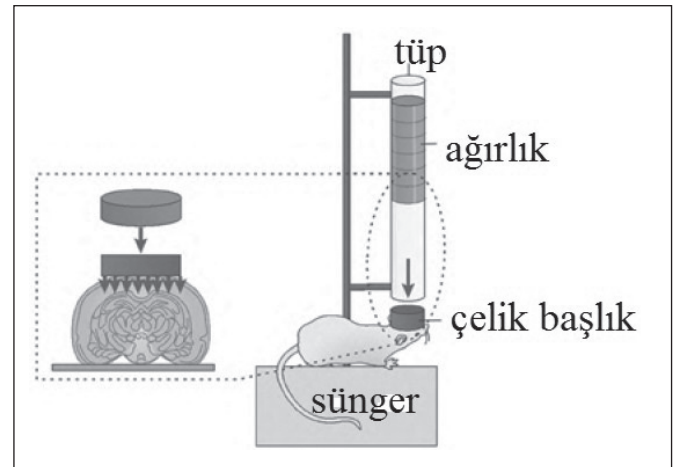
En sık kullanılan deneysel travma modelidir. Bu sistemde bir sarkaç vardır. Sarkaç pistonla çarpar, piston içinde su vardır. Su basıncı ile kraniotomi yapılmış duradan, beyinde travmatik yaralanma oluşturulur (Şekil 3) (22). Unilateral lezyon oluşturulur. Burada oluşturulan yaralanma, konküzyon yapacak kadar olmaz. İnsanlardaki travmatik beyin yaralanmalarında, kranial fraktür ve kontüzyonlar oluşur, fakat bu modelde oluşmaz. Suyun vurması, uygulanan şiddete göre beyin dokusuna itilme ve deformasyon yapar. Bu modelde intrakranial kanama ve ödem oluşur. Bunlar insan beyin yaralanmalarında da görülür. Bu model spor yaralanmaları için daha sık kullanılır. Sentral (sagittal) para sagittal, ve lateral olarak alt bölümlere ayrılır.

4. Momentum değişim modeli: (Momentum-Exchange Model)

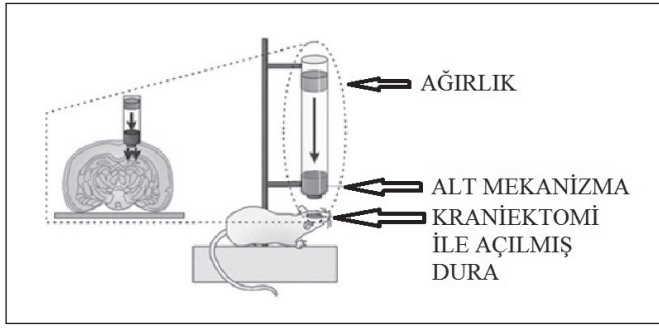
Havali bir pistonla travma oluşturulur (3). Travmadan sonra genelde hafif travmatik injuri ya da konküzyon oluşur.

5. Kontrollü kortikal vuruş modeli (Controlled Cortical Impact Injury Model)

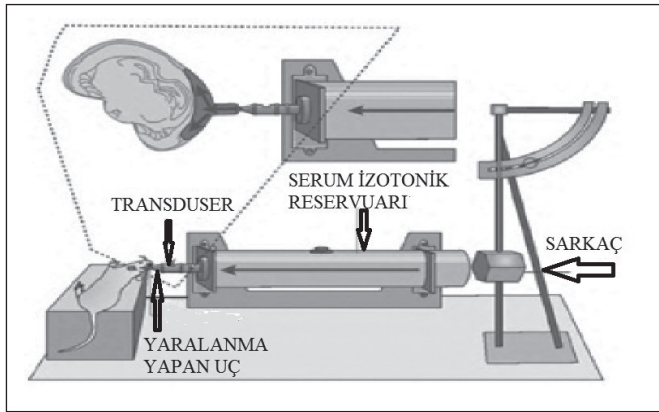
Burada piston ya da elektromanyetik darbe aleti vardır (Şekil 4). Direkt duranın üzerine darbe yapılır (8). Yapılan travma kortikal doku kaybını, akut subdural



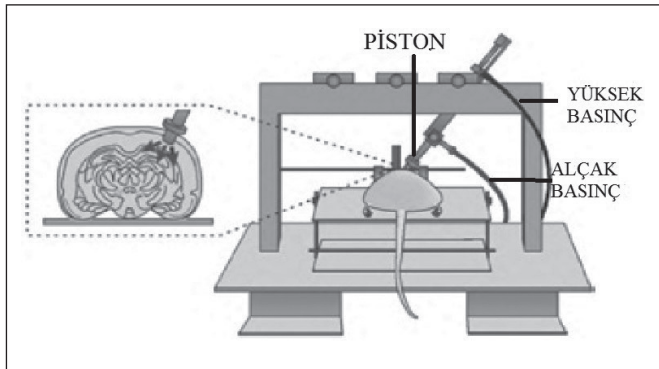
Şekil 1: Serbest düşme modeli.



Şekil 2: Direkt beyin travması modeli.



Şekil 3: Su ile darbeli travma oluşturma.



Şekil 4: Kontrollü kortikal vuruş modeli.

kanama, aksonal yaralanma, konkusyon, kan beyin bariyer bozulması, hatta komadaki duruma benzer yaralanma oluşur. Sıçan, fare, domuz ve maymunlarda uygulanabilen bir yöntemdir. Bu yöntemin avantajları, mekanik faktörün şiddeti, hızı, derinliği kontrol edilebilir olmasıdır.

6. Balistik benzeri delici yaralanma modeli: (Penetrating Ballistic-Like Brain Injury Models) Toplumda ateşli silah aletlerinin sık olarak kullanılmasından dolayı, bu tür silahlarla oluşan kranial yaralanmalar önemli toplum sağlığı sorunudur (19). Ateşli silah yaralanmaları, penetre beyin yaralanmalarının çoğunu oluşturur. Çok yüksek mortaliteye neden olurlar. Kranial ateşli silah yaralanmasında, mortalite %51-84 olarak

bildirilmektedir (20). Olguların 2/3'ü olay olduğu anda hayatını kaybeder (9). Bu nedenle ateşli silah yaralanmaları için de hayvan modeli oluşturulmuştur. Yüksek enerjili mermi ile yapılır, şok dalgası oluşturulur. Beyinde bir kavite oluşturulur. Buradaki yaralanma kurşunun giriş şiddeti ve katettiği yol ile orantılıdır. Bu modelde, intrakranial kanama miktarı diğer tüm modellerden daha fazladır.

Fare ve sıçanlarda, travmatik beyin yaralanması oluşturmak için en sık kullanılan yöntem yan sıvı darbe, kontrollü korteks üzerine cisim düşürülerek oluşturulan travmadır.

Anestezinin önemi: Hayvan çalışmalarında iyi bir sonuç almak için anestezi önemlidir. İyi bir monitörizasyon sık takip hayvan deneylerinde uygulanmalıdır. Çalışmaların çoğu kemirgenlerde yapılmaktadır, ama kemirgenlerdeki beyin yaralanması insan yaralanmasına pek benzememektedir (12). Bu nedenle hemen hemen her türlü hayvan deneysel kafa travması modelinde denenmiştir. Deney yapılacak hayvanın tipine göre uygulanan anestezi işlemi farklılık gösterir. Koyunlardaki teknik ile sıçanlarda ya da farelerde uygulanan teknik aynı değildir. Anestezide kullanılan ilaçların nörotoksitesi de olabilir (1). Nörotoksite, yenidoğanda ve hamilelik durumunda daha belirgindir (2). Bu konudaki bulgular, yapılan deney hayvanları çalışmalarından elde edilmiştir (1). Suçlanan ajanlar, propofol, ketamine, volatil anestezikler ve benzodiazepinlerdir (1). Böyle bir durumda travmatik beyin hasarı yapılan hayvandan elde edilecek bulguların güvenilirliği azalır.

■ KAYNAKLAR

1. Armstrong R, Xu F, Arora A, Rasic N, Syed NI: General anesthetics and cytotoxicity: Possible implications for brain health. *Drug Chem Toxicol* 40:241-249, 2017
2. Bahmad HF, Darwish B, Dargham KB, Machmouchi R, Dargham BB, Osman M, Khechen Z AI, El Housheimi N, Abou-Kheir W, Chamaa F: Role of MicroRNAs in anesthesia-induced neurotoxicity in animal models and neuronal cultures: A systematic review. *Neurotox Res* 37:479-490, 2020
3. Bolouri H, Zetterberg H: Animal models for concussion: Molecular and cognitive assessments-relevance to sport and military concussions. In: Kobeissy FH (ed). *Source Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2015:Chapter 46
4. Cavusoglu H, Genc HA, Aydin Y: The efficacy of decompressive craniectomy in the treatment of traumatic severe brain injury. *Türk Nöroşirürji Derg* 15:161-168, 2005
5. Celiker M, Kanat A, Ozdemir A, Celiker FB, Kazdal H, Ozdemir B, Batcik OE, Ozdemir D: Controversy about the protective role of volume in the frontal sinus after severe head trauma: Larger sinus equates with higher risk of death. *Br J Oral Maxillofac Surg* 58(3):314-318, 2020
6. Celiker M, Kanat A, Aydin MD, Ozdemir D, Aydin N, Yolas C, Calik M, Peker HO: First emerging objective experimental evidence of hearing impairment following subarachnoid haemorrhage; Felix culpa, phonophobia, and elucidation of the role of trigeminal ganglion. *Int J Neurosci* 129:794-800, 2019

7. Cikriklar HI, Uysal O, Ekici MA, Ozbek Z, Cosan DT, Yucel M, Yurumez Y, Baydemir C: Effectiveness of GFAP in determining neuronal damage in rats with induced head trauma. *Turk Neurosurg* 26:878-889, 2016
8. Dixon CE, Clifton GL, Lighthall JW, Yaghmai AA, Hayes RL: A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat. *J Neurosci Methods* 39:253-262, 1991
9. Donnarumma P, Tarantino R, Gennaro P, Mitro V, Valentini V, Magliulo G, Delfini R: Penetrating gunshot wound to the head: Transotic approach to remove the bullet and masseteric-facial nerve anastomosis for early facial reanimation. *Turk Neurosurg* 24:415-418, 2014
10. 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* 211:67-77, 1981
11. Gurer B, Kertmen H, Yilmaz ER, Dolgun H, Hasturk AE, Sekerci Z: The surgical outcome of traumatic extraaxial hematomas causing brain herniation. *Turk Neurosurg* 27:37-52, 2017
12. Jiang J, Dai C, Niu X, Sun H, Cheng S, Zhang Z, Zhu X, Wang Y, Zhang T, Duan F, Chen X, Zhang S: Establishment of a precise novel brain trauma model in a large animal based on injury of the cerebral motor cortex. *J Neurosci Methods* 307:95-105, 2018
13. Kanat A: Brain oxygenation and energy metabolism: Part I - Biological function and pathophysiology. *Neurosurgery* 52(6):1508-1509, 2003
14. Kanat A, Aydin Y: Postcontrast magnetic resonance imaging to predict progression of traumatic epidural and subdural hematomas in the acute stage. *Neurosurgery* 44(3):685, 1999
15. Kanat A, Aydin Y: Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 46:505-507, 2000
16. Kazdal H, Kanat A, Aydin MD, Yazar U, Guvercin AR, Calik M, Gundogdu B: Sudden death and cervical spine: A new contribution to pathogenesis for sudden death in critical care unit from subarachnoid hemorrhage; first report—An experimental study. *J Craniovertebr Junction Spine* 8:33, 2017
17. Kose G, Ayhan H: Travmatik beyin yaralanmalarında beslenme. *Türk Nöroşirurji Derg* 28:386-392, 2018
18. 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* 80:291-300, 1994
19. Ozdemir B, Kanat A, Batcik S, Batcik OE, Celiker M, Kayayurt K: Unilateral isolated hypoglossal nerve palsy caused by gunshot injury. *J Craniofac Surg* 29:424-426, 2018
20. Ozdemir M, Unlu A: Gunshot injuries due to celebratory gun shootings. *Turk Neurosurg* 19:73-76, 2009
21. Simsek M, Kaya M, Hicdonmez T, Suslu HT, Gergin YE: Travmaya bağlı gelişen kafa kemik kırıklarının epidemiyolojisi ve prognostik faktörlerinin belirlenmesi. *Türk Nöroşirurji Derg* 23:12-17, 2013
22. Sullivan HG, Martinez J, Becker DP, Miller JD, Griffith R, Wist AO: Fluid-percussion model of mechanical brain injury in the cat. *J Neurosurg* 45:521-534, 1976
23. Temiz NC, Kose G, Tehli O, Acikel C, Hatipoglu S: A comparison between the effectiveness of full outline of unresponsiveness and glasgow coma score at neurosurgical intensive care unit patients. *Turk Neurosurg* 28:248-250, 2018
24. Umerani MS, Abbas A, Sharif S: Traumatic brain injuries: Experience from a tertiary care centre in Pakistan. *Turk Neurosurg* 24:19-24, 2014
25. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M: Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci* 14:128-142, 2013