

## Investigation of Myelin Basic Protein Activity in Determining Neuronal Damage in Rats with Experimental Head Trauma

*Deneysel Kafa Travması Oluşturulan Sıçanlarda Nöronal Hasarı Belirlemede Myelin Basic Protein Etkinliğinin Araştırılması*

Hakan Çelebi<sup>1</sup>, Şahin Aslan<sup>1</sup>, Vahide Aslıhan Durak<sup>1</sup>, Birnur Aydın<sup>2</sup>, Halil İbrahim Çıkrıklar<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** In our study, mild traumatic brain injury was performed in rats after experimentally induced head trauma. Our aim was to investigate the diagnostic value of myelin basic protein (MBP) level in serum samples taken in the acute period of traumatic brain injury.

**Material and Methods:** A total of 40 adult Spraque-Dawley rats were used in our study. The subjects were divided into 5 groups as the control group (n=8) and 4 different experimental groups (n=8). The model described by Marmarou et al. was modified and applied for the trauma. In the model that we designed, the balls with different weights and heights were released by the free fall method. It was aimed to create trauma with a severity of 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 Newtons and the groups were named A, B, C, and D. MBP levels were evaluated in blood samples taken from rats 2 hours after trauma.

**Results:** Compared with the control group, blood MBP levels were found to be significantly higher in groups A and B. When the groups are compared among themselves, there was a significant difference between the B and C groups. Similarly, a significant difference was found between groups A and C and groups A and D. When the four groups were compared among themselves, no correlation was found between the severity of trauma and the blood level of MBP.

**Conclusion:** The fact that the values are different in the groups with different trauma severity strengthens the possibility that the increase in MBP is also due to secondary causes. MBP may be a valuable biomarker to evaluate TBI in head trauma, but more studies should be carried out on this field.

**Keywords:** Head trauma, emergency department, myelin basic protein, computed tomography

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda deneysel olarak oluşturulan kafa travması sonrası sıçanlarda hafif travmatik beyin hasarı meydana getirilmiştir. Amacımız alınan serum örneklerinde myelin basic protein (MBP) düzeyinin akut dönemde travmatik beyin hasarını göstermede tanınal değerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda toplam 40 adet erişkin Spraque-Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır. Denekler kontrol grubu (n=8) ve 4 ayrı deney grubu (n=8) olarak 5 gruba ayrıldılar. Travma mekanizması oluşturulurken Marmarou ve ark.'nın tanımladığı model modifiye edilerek uygulandı. Yaptığımız modelde ağırlıkları ve yükseklikleri farklı olan bilyeler serbest düşme yöntemiyle bırakıldı. Sırasıyla 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 newton şiddetinde travma oluşturulması hedeflendi ve sırasıyla A, B, C, D grubu olarak adlandırıldı. Travma gerçekleştirildikten 2 saat sonra sıçanlardan alınan kanlarda MBP düzeyi araştırıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kan MBP seviyeleri A ve B grubunda anlamlı yüksek saptandı. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında ise B ve C grup arasında anlamlı farklılık vardır. Aynı şekilde A ve C ile A ve D grubu arasında da anlamlı fark saptanmıştır. Dört grup kendi arasında karşılaştırıldığında travma şiddetiyle MBP'nin kandaki düzeyi arasında korelasyon görülmemiştir.

**Sonuç:** Travma şiddetinin farklı olduğu gruplarda değerlerin farklı olması MBP artışının sekonder sebeplere de bağlı olma ihtimalini güçlendirmektedir. MBP kafa travmasında TBH'yı değerlendirmek açısından değerli bir biyobelirteç olabilir ancak günümüzde MBP için yapılan çalışmalar yeterli değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Kafa travması, acil servis, myelin basic protein, bilgisayarlı tomografi

Gönderim: 20 Temmuz 2022

Kabul: 18 Şubat 2023

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Bursa/Türkiye.

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Bursa/Türkiye.

**Sorumlu Yazar:** Vahide Aslıhan Durak, Doç Dr **Adres:** Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Bursa/Türkiye. **Tel:** 05324462512 **e-mail:** [aslidurakis@hotmail.com](mailto:aslidurakis@hotmail.com)

**Atıf için/Cited as:** Celebi H, Aslan S, Durak VA, Aydın B, Çıkrıklar HI. *Deneysel Kafa Travması Oluşturulan Sıçanlarda Nöronal Hasarı Belirlemede Myelin Basic Protein Etkinliğinin Araştırılması*. Anatolian J Emerg Med 2023;6(2):61-65. <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1146160>

## Giriş

Travma, ölüm sebepleri içerisinde dünyada önde gelen nedenlerden biridir. Ayrıca travma nedeniyle dünyada her yıl 45 milyondan fazla insan kalıcı olarak engelli hale gelmektedir (1). Santral sinir sistemi yaralanması travmaya bağlı ölümlerin neredeyse %50'sini oluşturmaktadır (2). Kafa travması önemli bir halk sağlığı problemidir. Acil servis pratiğinde kafa travmaları, potansiyel ölüm ve komplikasyon riskleri nedeniyle tıbbi ve ekonomik açıdan önemli yer tutmaktadır (3).

Travma sonrası oluşan kafatası kırıkları, kanamalar, beyin kontüzyonu gibi nörokranial patolojiler için önerilen görüntüleme yöntemi Beyin Bilgisayarlı Tomografidir (BT). Hafif kafa travmalı olguların çoğunda BT görüntülemelerinde geçirdikleri olaya dair bulgu saptanmaz. Yine de bu olgular incelendiğinde travma sonrası pozitif BT bulgularının varlığına göre bu olgular komplike ve komplike olmayan olgu olarak iki grupta incelenirler. Başvuruların %5-10'unu komplike hafif kafa travmaları oluşturmaktadır. Komplike olguların BT'lerinde çeşitli bulgular olabilir. Bunlar; subaraknoid kanama, intrakranial kontüzyonlar, küçük intraaksiyel veya ekstraaksiyel hematolardır. Çocuk yaş grubundaki hafif kafa travmalı hastalarda ise pozitif görüntüleme bulgularını ortaya koymak çok daha güçtür ve genellikle çocuk hastalarda gereksiz BT çekilmesinden kaçınmak istenmektedir (4). BT'nin intrakranial patolojilere tanı koyma ve ciddiyetini belirlemede yararı oldukça fazladır. Ancak başvuran hastalarda çekilen BT'lerin büyük bir bölümünde intrakranial bir patoloji saptanmaması ve BT'nin olumsuz etkileri nedeniyle kullanımı tartışmalıdır. İyonize radyasyon faktörü nedeniyle gebelikte olumsuz etkilere sahiptir. Lensin radyasyon maruziyetine ve çocuklarda ilerleyen dönemlerde artmış malignite riskine neden olduğundan masum bir tetkik değildir (5). Travmatik beyin hasarında (TBH) moleküler ve hücresele değişiklikler meydana gelebilir ve bu değişiklikler kalıcı olabilir. TBH sebepli hastane başvuruları sık olmakla birlikte TBH'nin hızlı tanı ve tedavisini kolaylaştırmak için kan biyolojik belirteçlerinin kullanımı yaygın değildir. Bununla birlikte, santral sinir sistemi (SSS) türevi plazma veya serumda ölçülen biyobelirteçlerin çoğu oldukça düşük konsantrasyondadır. Bu durum TBH'de kandaki biyolojik belirteçlerinin kullanımı için ek zorluklar ortaya çıkarmaktadır (6). Günümüzde S100B, laktat dehidrojenaz, CK-BB, a-II Spektrin, 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 çalışılmaktadır (6). TBH sonrası oluşan aksonal hasar bitişik myelin membrana da yapısal hasar verir ve myelin basic protein (MBP), kalpain, matris metalloproteinazlar ve lizozomal proteazlar ile degrade olur. Bu durum, demyelinizasyona ve aksonun işlev kaybına yol açabilir. MBP küçük (18.5 kDa), pozitif yüklü ekstrinsik membrandır. MBP santral sinir sistemi myelin proteinlerinin %30'unu oluşturur. MBP, oligodendrosit ve schwann hücrelerinin komponentidir. MBP hem myelin hastalıklarında hem de TBH sonrasında beyin omurilik sıvısına ve kana salınır (6).

Bu çalışmamızdaki amacımız sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan farklı şiddetteki kafa travması modellerinde erken dönemde serum myelin basic protein seviyelerinin

artışını incelemek ve acil serviste kafa travmasında biyobelirteç olarak tanı koymada yardımcı bir test olabildiğini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntemler

### Deney Hayvanları

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul kararıyla 06.10.2020 tarihinde 2020 – 10 / 14 karar numarasıyla onaylanmıştır. Çalışmada ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen her grupta 8 sıçan olacak şekilde toplam 4 deney grubu 1 kontrol grubu olmak üzere 40 adet erişkin Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanılması planlandı.

### Çalışma Grupları

Daha önce planlanıp deneye uygun hale getirilen 50 adet sıçan 8'erli 5 gruba rastgele şekilde ayrıldı. 10 adet sıçan yedek olarak temin edildi. Planlanan sakrifikasyon zamanına kadar tüm gruplarda yaşayan sıçan sayısı 40 dardır.

Sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır (n=8):

**Kontrol:** Sıçanlara herhangi bir işlem uygulanmamıştır.

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

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

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

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

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

Tüm sıçanlar bir kutuya konularak sedasyon için %3 sevoflurana maruz bırakıldı. Sevoflurane konsantrasyonu, sıçandaki sağlıklı refleksinin kaybı doğrulanarak hesaplandı.

### Kafa Travma Modeli

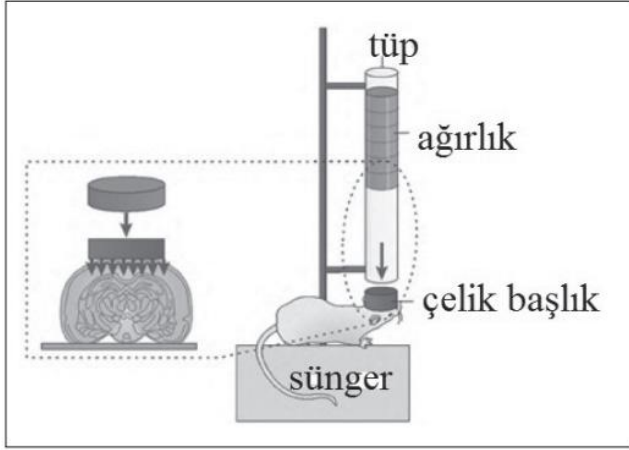
Anestezi uygulanmış sıçanlarda kafa travması oluşturulurken Marmarou ve ark. tarafından 1994 yılında oluşturulan kafa travma modelinin modifiye edilmiş versiyonu kullanıldı (7). Travma aleti 2,15 metre boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan saydam sert plastik bir boru, bu boruya ait vertikal bir 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 (Şekil 1) (8).

### Kafa Travmasının Oluşturulması

Anestezi altındaki sıçanlar travmaya hazır olduklarında yüzükoyun pozisyonda köpük yatağın üzerine yerleştirildi. Sıçan verteksleri üzerine metal disk yerleştirildi ve travma aletinin borunun 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 kafa travması oluşturulan sıçanların 2 saat sonra tekrar anestezi oluşturularak kalbinden kan örneği alındı. Kan örnekleri +4 derecede 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerindeki MBP düzeyleri sıçan ELISA ticari kitleri kullanılmak suretiyle kit prosedürüne uygun olarak ELISA prensibine göre



Şekil-1: serbest düşme modeli.

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

MBP değerleri kontrol grubunda medyan 2,87 ng/ml, A grubunda medyan 3,46 ng/ml, B grubunda medyan 3,44 ng/ml, C grubunda medyan 3,13 ng/ml, D grubunda medyan 3,12 ng/ml olarak ölçülmüştür. MBP açısından 5 grup arasında anlamlı fark vardır ( $p<0,001$ ) (Tablo-1). Anlamlı çıkan değişiklikler gruplar arasında ikili olarak karşılaştırılmıştır. Buna göre; MBP bakımından grup A ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardır. Grup A da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,040$ ). MBP bakımından grup B ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardır. Grup B de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ( $p=0,021$ ). MBP açısından grup C ve kontrol grubu açısından anlamlı fark yoktur ( $p=0,397$ ). MBP açısından kontrol ve grup D arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0,281$ ). MBP açısından A ve B grupları arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0,959$ ). MBP açısından B ve C grupları arasından anlamlı farklılık vardır. Grup B de Grup C ye göre MBP değeri anlamlı olarak daha yüksektir ( $p=0,001$ ). MBP açısından Grup C ve D arasından anlamlı farklılık yoktur ( $p=1,000$ ). Grup A ve D arasından anlamlı farklılık vardır. Grup A da Grup D ye göre anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,001$ ). Grup A ve C arasında anlamlı farklılık vardır. Grup A da Grup C ye göre anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,001$ ).

#### Tartışma

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre travma nedeniyle dünyada meydana gelen ölümlerin oranı 100.000'de 83,7 iken, ülkemizde bu oran 100.000'de 120 olarak bildirilmiştir (9). Kafa travmalarına bağlı ölüm oranları tüm travmalar içerisinde 1/3 olarak verilmiştir (9,10). Kafa travması halen önemli bir halk sağlığı problemidir. Gelişmekte olan

Gruplar	Medyan	Min-maks	p değeri
Kontrol	2,87 ng/ml	2,52-3,61 ng/ml	
Grup A	3,46 ng/ml	3,34-3,61 ng/ml	
Grup B	3,44 ng/ml	3,34-3,74 ng/ml	<0,001
Grup C	3,13 ng/ml	2,67-3,38 ng/ml	
Grup D	3,12 ng/ml	2,94-3,33 ng/ml	

Tablo-1: MBP'nin beş grup arasında karşılaştırılması

ülkelerde ve büyük kentlerde özellikle genç nüfusta ölüm ve sakatlıklara neden olur (11).

Travma sonrası oluşan ilk hasar primer beyin hasarı olarak nitelendirilmiştir (12). Primer hasardan kaçınmak koruyucu ve çevresel mekanizmalarla sağlanabilir. Ancak primer hasar sonrası oluşabilecek sekonder hasar riskine karşı acil servis hekimleri tarafından hızlı tanı ve tedavi protokolü uygulanmalıdır.

Kafa travması sebebi ile acile başvuran hastalarda TBH değerlendirilmesinde GKS oldukça değerli bilgiler sağlamaktadır. Ancak GKS her zaman optimal sonuç vermez. Hastanın alkollü olması, sedatize olması veya nörolojik muayenesini etkileyebilecek bir ilaç almış olması GKS değerlendirmesinde yanıltıcı sonuçlar verebilir (13). Bu hastalarda TBH türünü ve derecesini göstermede temel tanısal araç BT'dir. Acil servis hekiminin yaşadığı zorluklardan birisi hangi hastanın BT ile görüntüleme endikasyonu olup olmadığını belirlemesidir (14). BT çekim endikasyonunu optimal düzeyde tutup belirli kriterlere göre koymak için çeşitli BT çekim kuralları geliştirilmiştir. Kanada, New Orleans, Nexus, Pecarn kriterleri bunlardan bazılarıdır.

Zamanla teknoloji ve tıp alanında meydana gelen gelişmeler ile hücre yapısı ve işleyişi daha net anlaşılmıştır. Organ fonksiyonlarını ve sistemleri daha net değerlendirmek için biyokimyasal parametreler geliştirilmiştir (üre, kreatin, AST, ALT, troponin vb.) Aynı şekilde kafa travmasında hücre hasarını gösteren beyin için özgül olabilecek bir biyobelirteç bulmak için de birçok çalışma yapılmıştır. Laktat dehidrogenaz (LDH), CK-BB,  $\alpha$ -II-Spektrin Breakdown Product (SBDP), Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 (UCHL1), Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), S100B, Myelin Basic Protein (MBP), Cleaved-Tau (C-Tau) vb biyobelirteçler nöron hasarı tespiti için çalışılmıştır (15-21). Bu biyobelirteçlerin TBH'daki rolünün daha iyi anlaşılmasına ve klinikte hastalara daha yararlı olması için sensitivite, spesifite ve doğruluk düzeyinin iyileştirilmesine hala ihtiyaç vardır (22).

Tüm bu bilgiler ışığında biz de bu çalışmamızda MBP'nin kafa travmalı hastalarda nöronal hasarı göstermede etkinliğini saptamak için deneysel olarak oluşturduğumuz kafa travma modeli ile sıçanlardan farklı şiddetteki travmalar sonrası 2. saatte kanındaki MBP düzeyini araştırdık. Liu ve ark'nın yapmış olduğu bir çalışmada oluşturulan sıçan modelleri üzerine kafa travması uygulanarak TBH oluşturulmuş ve immünohistokimyasal olarak farklı saatlerde MBP'nin beyin dokusundan parçalanması izlenmiştir. Sonuç olarak 2. saatte MBP seviyelerinin dokudan parçalandığı 48. saatte de maksimuma ulaştığı saptanmıştır (23).

MBP, sinir sistemindeki nöronların myelinleşme sürecinde önemli olduğuna inanılan bir proteindir. Myelin kılıfı, aksonal iletim hızını büyük ölçüde arttırmak için bir yalıtkan olarak

işlev gören, sinir sistemine özgü çok katmanlı bir zardır (24). MBP, myelin zarındaki lipitlerle etkileşime girerek myelinin doğru yapısını korur (25,26).

MBP, hem myelin bozukluklarında hem de TBH sırasında BOS'a ve periferik kana salınır. Yaralanma şiddeti ve sonucunun değerlendirilmesinde MBP'yi kan bazlı bir biyobelirteç olarak kullanma girişimleri karışık sonuçlara yol açmıştır. Şiddetli akut fazda klinik çalışmalar TBH yaralanma şiddeti ile MBP serum seviyeleri arasında pozitif korelasyonlar bulmuştur. Skalp hematomu olup intrakranial hasarı saptanmayan hastalar ile karşılaştırıldığında intrakranial hasarı olanlarda travmadan sonra 4-6. günlerde MBP'nin yükselişinin anlamlı olduğu ve bunun kötü prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Farklı bir çalışmada MBP'nin 4 ng/ml den yüksek saptandığında mortalitenin arttığı gösterilmiştir (mortalite için sensitivite %87, spesifite %100) (27,28). Biz çalışmamızda travma şiddetinin artması ile MBP seviyelerinin 2. saatteki seviyelerinin karşılaştırılmasına baktığımızda korelasyon saptamadık. Travma şiddeti arttıkça kandaki MBP seviyesinde anlamlı yükselme yoktu.

SSS'nin yanında periferik sinirlerin myelini de MBP'yi ihtiva eder. Şiddetli TBH sırasında genellikle periferik sinirlerin yaralanması da görüldüğünden MBP, BOS'a özgü değildir. Bu, TBH'daki MBP serum seviyelerinin tanısız ve öngörücü değerinin sınırlı olduğu anlamına gelir. Bizim çalışmamız da bunu destekler niteliktedir.

Thomas ve arkadaşlarının yapmış olduğu 157 hastalık bir çalışmada kafa travması ile acil servise başvuran hastalardan ilk gelişte MBP bakılmış ve anlamlı derecede yüksek ölçülmüştür (26). Köpekler üzerine yapılan deneysel bir çalışmada ateşli silah ile penetran izole kafa travması oluşturulmuş ve BOS'taki MBP seviyesi ölçülmüştür. Bunun sonucunda MBP seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (29). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da kontrol grubu ile kafa travması yapılan gruplar karşılaştırıldığında, kafa travmasına maruz kalan dört grubun ikisinde MBP anlamlı seviyede yüksek çıkmıştır.

## Sonuç

Yaptığımız çalışma sonucunda deneysel olarak kafa travması oluşturduğumuz sıçanlardan 2. saatte alınan kanlarda iki grupta MBP seviyeleri anlamlı olarak artış göstermiştir. Ancak dört grup kendi arasında karşılaştırıldığında travma şiddetiyle MBP'nin kandaki düzeyi arasında korelasyon görülmemiştir. Travma şiddetinin farklı olduğu gruplarda değerlerin farklı olması MBP artışının sekonder sebeplere de bağlı olma ihtimalini güçlendirmektedir. Nitekim MBP'nin periferik sinir sistemi, kemik iliği ve bağışıklık sisteminde de bulunduğu bilinmektedir. MBP kafa travmasında TBH'yi değerlendirmek açısından değerli bir biyobelirteç olabilir ancak günümüzde MBP için yapılan çalışmalar yeterli değildir. MBP'nin erken dönemde tanısız etkinliğini araştırmak için yeni ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir finansal destek almamıştır.

**Yazar Katkısı:** Fikir HİÇ-HÇ, veri toplaması HİÇ-HÇ, veri işlenmesi BA, Analiz BA, yazıyı yazan ŞA, VAD.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız için Uludağ Üniversitesi Hayvan Denepleri Etik Kurulundan izin alınmıştır. (Karar no: 2020-10/04). Yazarlar araştırma ve yayın etiği kurallarına uyduklarını beyan ederler.

## Kaynaklar

1. Krug E., Injury: A Leading Cause of the Global Burden of Disease. Web site. Available at: [http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/index.html](http://www.who.int/violence_injury_prevention/index.html). Erişim Tarihi: 20.09.2021.
2. Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D, et al. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World J Surg* 2010 Jan;34(1):158-63.
3. Gökalp HZ, Erongun U. Nöroşirürji Ders Kitabı. Ankara: Mars Matbaası, 1988: 7-31.
4. Polinder S, Clossen MC, Real RGL, et al. A Multidimensional Approach to Post-concussion Symptoms in Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2018; 9:1113.
5. Brenner D, Elliston C, Hall E, et al. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(2):289-96.
6. Dadas A, Washington J, Diaz-Arrastia R, et al. Biomarkers in traumatic brain injury (TBI): a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14:2989-3000.
7. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* 1994;80(2):291-300.
8. Özdemir B, Kanat A, Kazdal H. Deneysel Beyin Yaralanma Modelleri. *Türk Nöroşir Derg* 2020;30(2):308-11.
9. Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva, WHO, 2002.
10. Karasu A, Sabancı PA, Cansever T, et al. Epidemiological study in head injury patients. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2009 ;15(2):159-63.
11. Karasu A, Sabancı PA, Cansever T, et al. Kafa travmalı hastalarda epidemiyolojik çalışma *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2009;15(2):159-63.
12. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA. Congenital and acquired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003; 84:3-7.
13. Gabbe BJ, Cameron PA, Finch CF. The status of the Glasgow Coma Scale. *Emerg Med* 2003;15(4):353-60.
14. İffet Y, Ali K, Guven K. Management of cases with head trauma in emergency department. *Van Med J* 2019; 26(1): 128-34.
15. Papa L, Akinyi L, Liu MC, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2010;38(1):138-44.
16. Reeves TM, Greer JE, Vanderveer AS, et al. Proteolysis of submembrane cytoskeletal proteins ankyrin-G and  $\alpha$ -spectrin following diffuse brain injury: A role in white matter vulnerability at nodes of Ranvier. *Brain Pathol* 2010; 20:1055-68.
17. Ost M, Nylén K, Csajbok L, et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology* 2006;67(9):1600-4.
18. Ottens AK, Golden EC, Bustamante L, et al. Proteolysis of multiple myelin basic protein isoforms after neurotrauma: characterization by mass spectrometry. *J Neurochem* 2008;104(5):1404-14.

19. Geyer C, Ulrich A, Gräfe G, et al. Diagnostic value of S100B and neuron-specific enolase in mild pediatric traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4(4):339-44.
20. Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, et al. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(1):37-41.
21. Su E, Bell MJ, Kochanek PM, et al. Increased CSF concentrations of myelin basic protein after TBI in infants and children: absence of significant effect of therapeutic hypothermia. *Neurocrit Care* 2012;17(3):401-7.
22. Tomar GS, Singh GP, Lahkar D, et al. New biomarkers in brain trauma. *Clin Chim Acta* 2018;487:325-9.
23. Liu MC, Akle V, Zheng W et al. Extensive degradation of myelin basic protein isoforms by calpain following traumatic brain injury. *Journal of Neurochemistry* 2006;98:700–12.
24. Sakamoto Y, Kitamura K, Yoshimura K, et al. Complete amino acid sequence of PO protein in bovine peripheral nerve myelin. *J Biol Chem* 1987;262(9):4208-14.
25. Deber CM, Reynolds SJ. Central nervous system myelin: structure, function, and pathology. *Clin Biochem* 1991;24(2):113-34.
26. Inouye H, Kirschner DA. Folding and function of the myelin proteins from primary sequence data. *J Neurosci Res* 1991;28(1):1-17.
27. Thomas DG, Palfreyman JW, Ratcliffe JG. Serum-myelin-basic-protein assay in diagnosis and prognosis of patients with head injury. *Lancet* 1978;1(8056):113-5.
28. Yamazaki Y, Ohtaka H, Morii S, et al. Diagnostic Significance of Serum Neuron-Specific Enolase and Myelin Basic Protein Assay in Patients with Acute Head Injury. In: Nakamura N, Hashimoto T, Yasue M (eds). *Recent Advances in Neurotraumatology*. Springer, Tokyo. 1993.
29. Wang Q, Wang Z, Zhu P, et al. Alterations of Myelin Basic Protein and Ultrastructure in the Limbic System at the Early Stage of Trauma-Related Stress Disorder in Dogs. *The Journal of Trauma* 2004;56:604-10.