

Sıçanlarda Deneysel Kafa Travması Sonrası Kan Şekeri Değişikliklerinin İstatistiksel Analizi

Mehmet MERAL^{1*} 

Öz

Travmaya bağlı santral sinir sistemi hasarları önemli ölüm ve sakatlık sebebidir. Ancak travma sonucu oluşan hasardan sadece primer beyin harabiyeti değil bunu takip eden kompleks fizyopatolojik sekonder olaylar da sorumludur. Travma sonrası beyin dokusunun sistemik bozukluklara daha duyarlı hale geldiği tespit edilmiştir. Travma sonrası ortaya çıkan hipoksi ve iskemik olaylar sereberal enerji metabolizmasını belirgin şekilde etkileyerek yaygın beyin harabiyeti oluştururlar. Ağır kafa travmasını takiben erken dönemde hipergliseminin mevcut olduğu, kan glikoz düzeyi ile travmayı takiben iyileşme arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Deneyde toplam 42 adet 250/350 gram ağırlığında erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanların 36 tanesinde yukarıda belirtildiği şekilde kafa travması oluşturuldu. Altı tanesinde travma oluşturulmadı, kontrol grubu olarak ölçümleri yapıldı. Çalışmamızda travma grubundaki sıçanlarda travma sonrası yapılan tüm ölçümlerde belirgin hiperglisemi tespit edildi ($P<0.0001$). Hiperglisemi ilk 24 saat içerisinde en yüksek seviyede seyretti. 48 saatten sonra azalmakla birlikte 7. günde kan şekeri değerleri travma öncesi değerlerin üzerinde görüldü ($P<0.0001$). Kontrol grubunda tüm ölçümlerde kan şekeri değerleri normal seyretti.

Anahtar kelimeler: Ağır kafa travması, Kan şekeri, Deneysel ağır kafa travması.

Statistical Analysis of Blood Glucose Changes After Experimental Head Trauma in Rats

Abstract

Trauma-related central nervous system injuries are an important cause of death and disability. However, not only primary brain damage but also complex physiopathological secondary events are responsible for the damage caused by trauma. It has been determined that brain tissue becomes more sensitive to systemic disorders after trauma. Post-traumatic hypoxia and ischaemic events markedly affect cerebral energy metabolism and cause widespread brain damage. It has been shown that hyperglycemia is present in early recovery following severe head trauma and that there is a negative correlation between blood glucose level and recovery following trauma. A total of 42 male Wistar albino rats weighing 250/350 grams were used in the experiment. Head trauma was induced in 36 rats as described above. Six rats were not traumatized and measured as a control group. In our study, significant hyperglycemia was detected in all measurements made after trauma in rats in the trauma group ($P<0.0001$). Hyperglycaemia was at the highest level in the first 24 hours. Although it decreased after 48 hours, blood glucose values were above the pre-trauma values on the 7th day ($P<0.0001$). In the control group, blood glucose values were normal in all measurements.

Keywords: Severe head trauma, Blood glucose, Experimental severe head trauma.

¹Özel Erciyes Hastanesi Beyin Cerrahi Kliniği, Kayseri, Türkiye, m.meral@erciyeshastanesi.com.tr

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Geliş/Received: 03.08.2024

Kabul/Accepted: 11.09.2024

Yayın/Published: 15.09.2024

1. Giriş

Kafa travmaları sık karşılaşılan adli, tıbbi ve cerrahi yönleri ile önemli bir konudur. Genel travmaya bağlı ölümlerin %50 sinde kafa travması en önemli sebeptir. Özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde morbidite ve mortalitenin en sık görülen sebebidir (Becker ve Gudeman, 1980; Jennett ve Galbraith, 1983). Travmaya bağlı santral sinir sistemi (SSS) hasarları önemli ölüm ve sakatlık sebebidir (Becker ve Gudeman, 1980). Travma sonucu SSS’de primer doku hasarı meydana gelmektedir. Ancak travma sonucu oluşan hasardan sadece primer beyin harabiyeti değil bunu takip eden kompleks fizyopatolojik sekonder olaylar da sorumludur (Chesnut ve ark., 1993; Generalli, 1990). Travma sonrası beyin dokusunun sistemik bozukluklara daha duyarlı hale geldiği tespit edilmiştir. Travma sonrası ortaya çıkan hipoksi ve iskemik olaylar serebral enerji metabolizmasını belirgin şekilde etkileyerek yaygın beyin harabiyeti oluştururlar (Jenkins ve ark., 1989).

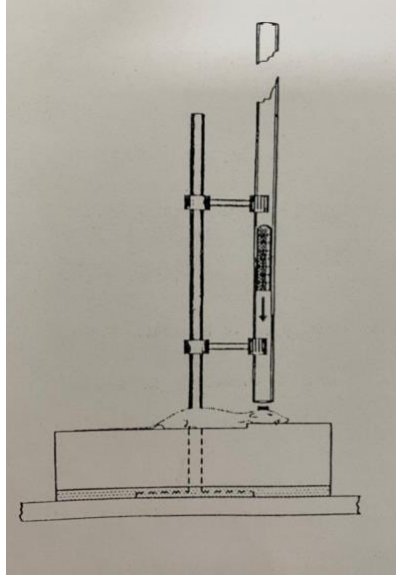
Ağır kafa travmasını takiben erken dönemde hipergliseminin mevcut olduğu, kan glikoz düzeyi ile travmayı takiben iyileşme arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (De Salles ve ark., 1987; Gardiner ve ark., 1982). Hipergliseminin hipoksi ve iskemi mevcudiyetinde serebral enerji metabolizmasını değiştirerek nöronal hasarın iyileşmesini geçiktirdiği, klinik ve nörolojik cevabı bozduğu ve mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir. Hiperglisemi fizyolojik sınırlar içerisinde tutmanın nörolojik iyileşme üzerine olumlu etkiler yaptığı belirtilmiştir (Hamilton ve ark., 1995; Jenkins ve ark., 1989; Kerby ve ark., 2012; Pulsinelli ve ark., 1982; Rehenora ve ark., 1981; Siemkowicz ve ark., 1978).

Ağır kafa travmasında yapılan klinik çalışmalarda travmadan sonraki ilk 12 saat içerisinde belirgin hiperglisemi gözlenmiş, travmayı izleyen beş günlük sürede hiperglisemi devam etmiştir. Ağır kafa travması sonrası ortaya çıkan kısa dönme hiperglisemi hasara karşı oluşan stres cevap ile ilişkilidir. Travma anındaki anti insülin hormonların salınımı bu durumun nedeni olabilir. Travmayı takiben katekolamin ve glukagon sekresyonunun arttığı gösterilmiştir. İnsülin karşıtı bu hormonların salınımıyla da kafa travması sonrası glikoza karşı bir intolerans oluşmaktadır (King ve ark. 1971; Rosner ve ark., 1984; Shi ve ark., 2016). Hiperglisemi hipoksi sonucu ortaya çıkan doku hasarını daha da arttırmaktadır. Hipergliseminin bu etkisi, iskemi boyunca beyin laktik asid düzeyini artırıcı etkisiyle ilişkilidir. Ağır kafa travmasında hiperglisemi nörolojik iyileşmeyi olumsuz yönde etkiler. Deneysel olarak oluşturulmuş ağır kafa travması modellerinde yaralanmanın ciddiyeti ile kan glikoz konsantrasyonlarındaki artış arasında bir ilişki olduğu ve hipergliseminin de sempatoadrenal cevap nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir (Rosner ve ark., 1984).

Bu çalışmada kafa travması oluşturulan sıçanlar da travma sonrasında takip eden 7 günlük süreçte kan glikoz düzeylerini takip edip sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırıp istatistiksel olarak farkları ortaya koymaya çalışılmıştır.

2. Materyal ve Metot

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Deneysel araştırma biriminde yapıldı. Hayvanlar da ağır kafa travması oluşturulurken Marmarou'nun (Marmarou ve ark., 1994) geliştirdiği model modifiye edilerek kullanıldı. Travma aletinin prensibi metalden yapılmış 450 gram ağırlığın yerçekiminin etkisiyle sıçanların kafasındaki metal diske 2 metre yükseklikten şeffaf bir tüpün içerisinden düşürülmesinden ibarettir. Bu tüpün iç çapı 19 mm, metal ağırlığın çapı ise 18 mm dir.



Şekil 1. Travma aleti

Çalışmaya başlarken ilk olarak sıçanların başındaki tüyler traş edildi. Steril şartlarda kafa derisine lokal anestezi yapıldıktan sonra orta hat cilt insizyonu uygulandı. Düşen ağırlığın diffüz kafa travması oluşturması ve daha geniş kranial temas yüzeyi sağlamak için sıçanın verteksine 10 mm çapında 3 mm kalınlığında disk akrilik ile yapıştırıldı. Böylece verteksin düz olmaması nedeniyle disk ile verteks arasındaki boşluk akrilik ile doldurulmuş oldu (Marmarou ve ark., 1994). Sıçanlarda travma oluşturmadan önce intraperitoneal olarak ketamine hidroklorür(60 mg/kg) ile sedasyon sağlandı. Entübasyonsuz spontan solunuma bırakıldı. Travma oluşturulduktan sonra sıçanın kafasındaki metal plaka çıkarılıp birkaç dakika gözlemlendi. Yaraya antiseptik solüsyon (%10 povidone) uygulandı. Steril şartlarda insizyon usulüne uygun suture edildi. Travmatik diffüz kafa travması oluşturulan sıçanlar 7 gün takip edildi.

Deneyde toplam 42 adet 250/350 gram ağırlığında erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanların 36 tanesinde yukarıda belirtildiği şekilde kafa travması oluşturuldu. Altı tanesinde travma oluşturulmadı, kontrol grubu olarak ölçümleri yapıldı. Kafa travması oluşturulan 36 sıçan kendi arasında altılı gruplara ayrıldı. Bu gruplardan travma öncesi ve travma sonrası periyodik olarak kan şekeri, kan gazı ve hematokrit değerleri kaydedildi. Alınan kan örnekleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ana bilim dalında incelendi.

Mortalite oranı %42, kırık oranı %14 olarak tespit edildi. Ölüm sebeplerinin uzamış apneye bağlı olduğu belirlendi. Ölen ve kafatası kırığı olan hayvanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma sayısına, çalışma dışı bırakılan sıçanlar yenileriyle değiştirilerek ulaşıldı. Ölüm sebeplerinin tespiti için otopsi yapılmadı.

2.1. İstatiksel Analiz

Tüm sonuçlar ortalama +/- standart deviasyon şeklinde sunuldu. Grup içi analizleri Mann Whitney U testi, gruplar arası analizler Kruskal Wallis varyans analizi ile yapıldı.

3. Bulgular ve Tartışma

Travma grubunda, travma öncesi kan şekeri değerleri ile travma sonrası kan şekeri değerleri arasında travma sonrası ilk iki saate en yüksek olmak üzere yedinci güne kadar devam eden ve yedinci günde de halen travma öncesinden yüksek seyreden kan şekeri değerleri elde edildi ($P < 0.0001$) (Tablo 1). Bu travma sonrası tüm değerler travma öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Kontrol grubunda kan şekeri değerleri normal seyretti ($P > 0.05$) (Tablo 2). Her iki grup birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derece de fark görüldü (Tablo 3).

Tablo 1. Travma grubunun kan şekeri sonuçları.

Travma Öncesi	Travma Sonrası					
	2. saat	6. saat	12. saat	24. saat	48. saat	7.gün
154	198	195	197	190	188	170
151	201	201	198	192	185	168
158	197	197	201	188	189	171
154	200	194	194	196	180	174
160	194	198	191	194	188	169
148	199	194	199	195	176	168
154.2±4.4	198.2±2.5	196.5±2.7	196.8±3.3	192.5±3.1	184.3±5.2	170.0±2.3

Tablo 2. Kontrol grubunun kan şekeri sonuçları.

Travma Öncesi	Travma sonrası					
	2.saat	6. saat	12. saat	24. saat	48 saat	7.gün
157	151	150	152	156	159	153
153	152	156	154	147	158	149
156	149	150	158	160	161	146
158	153	148	147	151	144	160
145	156	160	157	157	147	148
149	158	149	145	145	157	151
155.8±4.8	154.2±2.3	150.3±4.8	157.2±4.7	152.7±6.0	156.5±6.6	149.5±4.8

Tablo 3. Travma ve kontrol grubunun değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2
Dönemler	Ortalama Değerler	Ortalama Değerler
T* Öncesi	154.2±4.4	155.8±4.8
T*sonrası 2.saat	198.2±2.5	154.2±2.3
6.saat	196.5±2.7	150.3±4.8
12 saat	196.8±3.3	157.2±4.7
24.saat	192.5±3.1	152.7±6.0
48.saat	184.3±3.1	156.5±6.6
7.gün	170.0±2.3	149.5±4.8
İstatistiksel analiz	KW:35.476 P< 0.0001	KW:0.613 P> 0.05

Grup1:Travma grubu. Grup: 2 Kontrol grubu T:Travma

Son yıllarda insanlardaki kafa travmasının deneysel modelini oluşturmak üzere çeşitli metodlar geliştirilmiştir (Dixon ve ark., 1987; Foda ve Marmarou, 1994; Marmarou ve ark., 1994; Mc Intosh ve ark., 1989; Sullivan ve ark., 1976). Ancak yaygın beyin hasarını laboratuvar şartlarında oluşturmak oldukça güçtür. Direk kraniuma, dura üzerine yada durayı açıp direk nöral dokuya travma uygulanması şeklindeki metodlara ek olarak deney hayvanlarında sıvı kullanılarak yapılan vurmalar şeklindeki travmatik hasar metodu geliştirilmiştir (Dixon ve ark., 1987, Sullivan ve ark., 1976). Mekanik travmanın sağlam kafatasına uygulanması direk dura üzerine travma oluşturmaktan daha diffüz hasara yol açar (Dixon ve ark., 1987). İnsanlarda çok görülen diffüz kafa travması ile olan benzerliği nedeniyle çalışma Marmarou ve arkadaşlarının tanımladığı kafatasının sağlam kaldığı kapalı kafa travması modeli esas alınarak yapılmıştır. Bu modelde ana kural düşük insidanslı kafatası kırığı ile birlikte ağır kafa travması oluşturmaktır. Bu grupta yaklaşık % 44 mortalite vardır. Kafatası kırığı oranı ise % 12.5 dir (Marmarou ve ark., 1994). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer değerler elde edilmiştir. Mortalite oranı %42, kafatası kırığı oranı % 14 olarak tespit edildi.

(Robertson ve ark., 1990) kan glikoz düzeyinin düşük olmasının yüksek olan gruba göre ketojenezi belirgin olarak arttırdığını tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada yüksek kan glikoz konsantrasyonu ile ağır nörolojik hasar ve yüksek mortalite arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada serebral iskemi varlığında glikoz olmayan enerji substratlarının kullanımının artırılması ve glikozun anaerobik metabolizmasının azaltılmasının nörolojik hasarın azaltılmasında koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. (Rosner ve ark.1984) yaptıkları çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş ağır kafa travması modellerinde hipergliseminin sempoadrenal cevap nedeniyle ortaya çıktığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada yaralanmanın ciddiyeti ile kan glikoz konsantrasyonlarındaki artış arasında bir ilişki olduğu ve hipergliseminin nörolojik iyileşme üzerine olumsuz etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Hiperglisemi serebral iskemi sonucu ortaya çıkan doku hasarını daha da arttırmaktadır. (Davallo ve ark.1990) ile (Pulsinelli ve ark.1982) yaptıkları çalışmada hipergliseminin travma harici inmede de iskemik hasarı arttırdığı,

prognozu olumsuz etkilediği ve nörolojik iyileşmeyi azalttığını göstermişlerdir. Bilindiği gibi glikoz SSS'nin primer enerji kaynağıdır. Ancak beyin enerji üretimi için glikoz olmayan enerji substratlarını da kullanabilir. Bunlar keton cisimleri, kısa zincirli yağ asitleri, laktak ve piruvattır (Falkowska ve ark., 2015; Hawkins ve Mans, 1982; Lying-Tunell ve ark., 1980; Roberson ve ark., 1991).

Çalışmamızda travma grubundaki sıçanlarda travma sonrası yapılan tüm ölçümlerde belirgin hiperglisemi tespit edildi ($P < 0.0001$). Hiperglisemi ilk 24 saat içerisinde en yüksek seviyede seyretti. 48 saatten sonra azalmakla birlikte 7. günde kan şekeri değerleri travma öncesi değerlerin üzerinde görüldü ($P < 0.0001$). Kontrol grubunda tüm ölçümlerde kan şekeri değerleri normal seyretti. Sıçanlarda ağır kafa travmasını takiben belirgin olarak hipergliseminin ortaya çıktığı, yedi gün boyunca giderek azalmasına rağmen yedinci günde de travma öncesinin üzerinde seyrettiği görüldü. Bu veriler bu konuda yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu idi.

4. Sonuç ve Öneriler

Bu deneysel çalışmada oluşturulan ağır kafa travması sonrası ilk yedi gün içerisinde sıçanlarda kan şekeri değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek seyretti. Travma sonrası yükselen bu kan şekeri oluşan beyin hasarında sorunlu faktörlerden biridir. Kafa travması sonrası kan şekeri değerleri kontrol altında tutularak nöral hasar önlenebilir. Bu konuda daha uzun vadeli çalışmaların yapılmasının faydalı olacaktır.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Yapılan çalışmada araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Kaynaklar

- Becker DP, Gudeman SK.,(1980) Acute head injury: Assessment, management, and prognosis.In: Hardy JD(ed), Critical surgical illness (2nd ed). *WB Saunders*, Philadelphia pp 110-134.
- Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, et al,(1993) The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma*. 34:216-22.
- Davalos A,Cendra E,Teruel J, et al.(1990) Deteriorating ischemic stroke: Risk factors and prognosis. *Neurology* 40:1865-1869.
- De Salles AA, Muizelar JP, Young HF.(1987) Hyperglycemia, cerebrospinal fluid lactic acidosis, and cerebral blood flow in severely head-injured patients. *Neurosurgery*. 21:45-50.
- Dixon CE, Lyeth BG, Povlishock JT, et al.(1987) A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat. *J Neurosurg* 67:110-119.
- Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, et al.(2015). Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. *Int J Mol Sci*. 16:25959-81.

- Foda MAA, Marmarou A. (1994) A new model of diffuse brain injury in rats. Part 2: Morphological Characterization. *J Neurosurg* 80:301-313.
- Gardiner M, Smith ML, Kågström E, et al.(1982) Influence of blood glucose concentration on brain lactate accumulation during severe hypoxia and subsequent recovery of brain energy metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2:429-38.
- Generalli TA.(1990) Mechanism of cerebral concussion, contusion and other effects of head injury. In: Youmans JR(ed), *Neurological surgery*. Vol.3(vascular disease and trauma)WB Saunders, Philadelphia. pp1953-1964.
- Hamilton MG, Tranmer BI, Auer RN.(1995) Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia. *J Neurosurg.* 82:262-8.
- Hawkins RA, Mans AM.(1982) Intermediary metabolism of carbohydrates and other fuels, In: Lajtha A(ed) *Handbook of Neurochemistry*. Vol 3. Plenum Press, New York pp259-294.
- Jenkins LW, Moszynski K, Lyeth BG, et al.(1989) Increased vulnerability of the mildly traumatized rat brain to cerebral ischemia: The use of controlled secondary ischemia as a research tool to identify common or different mechanisms contributing to mechanical and ischemic brain injury. *Brain Res.* 477:211-24.
- Jennett B, Galbraith S.,(1983) Head Injuries: Pathology and history of head injury. An introduction to Neurosurgery(4th ed). *William Heinemann*, London pp 214-223.
- Kerby JD, Griffin RL, MacLennan P, et al.(2012) 3rd. Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in trauma. *Ann Surg.* 256: 446-52.
- King LR, Knowles HC, Mc Laurin RL, et al.(1971) Glucose tolerance and plasma insulin in cranial trauma. *Ann Surg* 173:337-343.
- Lying-Tunell U, Lindblad BS, Malmund HO, et al.(1980) Cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen, glucose, lactate, pyruvate, ketone bodies, and amino acids. *Acta Neurol Scand* 62:265-275.
- Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, et al.(1994) K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg.* 80:291-300.
- Mc Intosh TK, Vink R, Noble L, et al(1989). Traumatic brain injury in the rat: Characterization of lateral fluid-percussion model. *Neuroscience* 28:233-244.
- Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, et al (1982). Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology.* 32:1239-46.
- Rehenora S, Rosen I, Siesjö BK.(1981) Brain lactic acidosis and ischemic cell damage. Biochemistry and Neurophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab* 1:297-311.
- Roberson CS, Goodman JC, Narayan RK, et al.(1991) The effect of glucose administration on carbohydrate metabolism after head injury. *J Neurosurg* 74:43-50.
- Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP.(1984) Mechanical brain injury: The sympathoadrenal response. *J Neurosurg* 61:76-86.
- Shi J, Dong B, Mao Y, et al.2016)(Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Onco Target.* 7:71052-71061.
- Siemkowicz E, Hansen AJ.(1978) Clinical restitution following cerebral ischemia in hypo-, normo- and hyperglycemic rats. *Acta Neurol Scand.* 58: 1-8.
- Sullivan HG, Martinez J, Becker DP, et al.(1976) Fluid percussion of mechanical brain injury in the cat. *J Neurosurg* 45:520-534.