



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

DENEYSEL KAFA TRAVMASI OLUŞTURULAN SIÇANLARDA NÖRONAL
HASARI BELİRLEMEDE ALFA SİNÜKLEİN PROTEİN ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Buşra ALTINKÖK ŞENTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

DENEYSEL KAFA TRAVMASI OLUŞTURULAN SIÇANLARDA NÖRONAL
HASARI BELİRLEMEDE ALFA SİNÜKLEİN PROTEİN ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Buşra ALTINKÖK ŞENTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR

Bursa-2021

İÇİNDEKİLER

Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kafa Travması	3
2.1.1. Kafa Travması Tarihçesi	3
2.1.2. Kafa Travması Epidemiyolojisi	5
2.2. Travmatik Beyin Yaralanmasının Türleri ve Sınıflandırmalar.....	7
2.3. Kafa Anatomisi	13
2.3.1. Kafa Derisi (Scalp)	13
2.3.2. Kranium	14
2.3.3. Meninksler	14
2.3.4. Beyin.....	14
2.3.5. Beyin Omurilik Sıvısı	15
2.4. Kafa Travmasının Patofizyolojisi	15
2.5. Travmatik Kafa Yaralanmaları	17
2.5.1. Kafa Derisi Yaralanmaları	17
2.5.2. Kranium Fraktürleri	17
2.5.3. Ekstrakranial Hematom.....	18
2.5.4. Kontüzyon	18
2.5.5. Epidural Hematom	19
2.5.6. Subdural Hematom	20
2.5.7. İntraserebral Hematom	21
2.5.8. İntraventriküler Kanama	21
2.5.9. Subaraknoid Kanama	21
2.5.10. Konküzyon	22

2.5.11. Penetran Kafa Yaralanmaları	22
2.5.12. Diffüz Aksonal Hasar	23
2.6. Kafa Travmalarında Görüntüleme Yöntemleri	23
2.7. Travmatik Beyin Yaralanmasında Serum Belirteçleri	27
2.8. Acil Serviste Kafa Travmalarına Yaklaşım.....	30
3. MATERYAL VE METOD	33
3.1. Deney Hayvanları	33
3.2. Çalışma Grupları	33
3.3. Anestezi.....	34
3.4. Kafa Travma Modeli	34
3.5. Kafa Travmasının Oluşturulması	35
3.6. Çalışmanın Yapılması	37
3.7. İstatistik	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6. KAYNAKLAR....	44
7. EKLER.....	51
8. TEŞEKKÜR	52
9. ÖZGEÇMİŞ.....	53

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AS: Acil Servis

α -syn: Alfa-sinüklein

BBT: Beyin Bilgisayarlı Tomografi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DAH: Diffüz Aksonal Hasar

GFAP: Glial Fibriller Asidik Protein

GKS: Glasgow Koma Skalası

ISH: İntraserebral Hematom

İKB: İntrakranial Basınç

KT: Kafa Travması

MBP: Myelin Basic Protein

M.Ö.: Milattan Önce

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

pNF-H: Fosforillenmiş Nörofilament Ağır Zincir

SAK: Subaraknoid Kanama

SKB: Sistolik Kan Basıncı

TBY: Travmatik Beyin Yaralanması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Travmatik Beyin Yaralanmasında Primer Hasar

Şekil-2: Kontüzyonun BBT/MRG Görüntüsü

Şekil-3: Epidural Hematom

Şekil-4: Travmatik Beyin Yaralanmasında Biyobelirteçlerin Lokalizasyonu

Şekil 5: Hasar Sonrası α -syn Agregasyon Mekanizması

Şekil-6: Çalışmada Kullanılan Kafa Travması Modeli

Şekil-7: Deney Hayvanının Pozisyonu ve Mekanik Disk

Şekil-8: Mekanik Diskin Çalışmada Yerleştirilmesi

TABLULAR LİSTESİ

Tablo-1: Glasgow Koma Skalası

Tablo 2: GKS'ye Göre TBY Sınıflandırması

Tablo-3: Hafif Kafa Travmalarında Risk Belirleme Tablosu

Tablo-4: FOUR Skoru

Tablo-5: TBY'nin BBT bulgularına Göre Sınıflandırılması: Rotterdam Skoru

Tablo-6: Diffüz Aksonal Hasar'ın Nöropatolojik Sınıflandırılması

Tablo-7: New Orleans Kriterleri

Tablo-8: Kanada Kriterleri

Tablo-9: TBY de GKS'ye Göre Yapılacak İlk Müdahale

Tablo-10: Alfa-Sinüklein'in Gruplar Arasında Karşılaştırılması

ÖZET

Çalışmamızın amacı deneysel olarak hafif travmatik beyin hasarı oluşturulan kafa travması modelinde sıçanlardan alınan serum örneklerinde alfa-sinüklein 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: Alfa-sinüklein, Kafa Travması, Acil Servis, Bilgisayarlı Tomografi

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

The aim of our study is 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. On the contrary, a decrease was observed in the two trauma groups 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.

Keywords: Alpha-synuclein, Head Trauma, Emergency Service, Computed Tomography

1) GİRİŞ VE AMAÇ

Travma, tüm yaş gruplarında önde gelen ölüm nedenlerinden sayılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa'da her yıl yaklaşık yarım milyon insanın travma nedeniyle öldüğünü bildirmiştir. Bu rakam dakikada bir ölüme eşdeğer olup tüm ölümlerin yaklaşık %5'idir (1). Kafa travması (KT) önemsiz yaralanmalardan, ciddi travmatik beyin hasarına kadar olan tüm yaralanmaları kapsar. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bir yılda yaklaşık 1,1 milyon kişi KT nedeniyle Acil Servis (AS)'e başvurmaktadır (2).

Travmatik Beyin Yaralanması (TBY), travma hastalarında önde gelen ölüm ve sakatlık nedenidir (2). Yüksek gelirli ülkelerde yaşlı nüfusunun artması, düşük ve orta gelirli ülkelerde motorlu taşıt kullanımındaki artış nedeniyle TBY dünyada yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Bu durum TBY'yi küresel bir sağlık sorunu haline getirmektedir (3). 2019'da ABD'de yaklaşık 61.000 TBY ile ilgili ölüm meydana gelmiştir (4). TBY her yaştan ve her gruptan insanın yaşamını etkileyen bir yaralanmadır (5).

TBY'de görüntüleme, tanıya ulaşmada çok önemli bir rol oynar. En uygun ve ilk görüntüleme testi kontrastsız Bilgisayarlı Beyin Tomografi (BBT)'dir (6).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) 1970'li yıllarda kullanıma girmiş olup geliştirildiği yıllardan bugüne kadar 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 konulabilmektedir (7). AS'de bir tanı yöntemi olarak BT'nin yaygın olarak kullanılması, hasta bakımında ve tanıda önemli gelişmelere yol açmıştır. ABD'de son 10 yılda AS'lerde belirgin olmak üzere, tüm sağlık sisteminde BT kullanımı 20 kat artış göstermiştir (8). BT radyasyona bağlı malignite riski taşır. ABD'de her yıl yapılan 70 milyondan fazla görüntülemenin yaklaşık 29 bininin gelecekte kanserle sonuçlanacağı tahmin edilmektedir (9). AS'lerde BT kullanımının

yaygınlaşması, hastanın kalış süresini uzatarak kalabalıklığın artmasına ve maliyeti yükselterek sağlık sistemine olumsuz katkıda bulunabilir (9, 10).

1950'li yıllardan itibaren nöronal hasarlarda biyobelirteçler ilgi alanı olmaya başlamış ve görüntülemeye alternatif biyobelirteçlerin araştırılması son yıllarda hız kazanmıştır. Vücut sıvılarında tanımlanan biyobelirteçlerin tespit edilmesi TBY'den sonra patofizyolojik değişikliklerin varlığını veya yokluğunu belirlemeye yönelik modern bir yaklaşımdır (11).

Biyobelirteçlerin akut ve kronik yaralanma sonrası hastadan bağımsız bir kinetiğe sahip olduğuna inanılır ve kaynaklandığı dokuya bağlı olarak serum seviyelerinde değişiklikler olur. Böylelikle serum ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) belirteçleri, TBY'nin radyolojik araştırmalarına alternatif bir tamamlayıcı olarak geliştirilmiştir (11, 12).

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 (11). Merkezi Sinir Sisteminde ağırlıklı olarak nöronlarda eksprese edilen 140 amino asitlik protein olan alfa-sinüklein (α -syn), bir dizi nörodejeneratif hastalıkta ayırt edici biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Fosforilasyon ve diğer yollarla aktive olan, presinaptik bölgede bulunan α -syn, sinaptik veziküllerin fizyolojisinde önemli bir rol oynar (12).

Bu çalışmamızdaki amacımız sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan farklı şiddetteki KT modellerinde erken dönemde serum α -syn seviyelerinin artışını incelemek ve AS'de, KT'ye tanı koyma aracı olan BBT'ye alternatif olup olmayacağını araştırmaktır.

2) GENEL BİLGİLER

2.1. Kafa Travması

KT kafada meydana gelen (skalp abrazyonları, fasiyal yaralanmalar, kemik kırıkları vb.) yaralanmaları kapsar. Bu yaralanmalar sonucunda her zaman TBY olmayabilir (13). Nörotravma terminolojisinde KT genellikle yüz ve skalpı ilgilendiren travmalar için kullanılmıştır. TBY ise herhangi bir dış mekanik kuvvet nedeniyle meydana gelen, beyin işlevlerinde bozulma olarak tanımlanır. Beyin işlevlerinde bozulma; bilinç kaybı veya bilinç düzeyinde azalma, travmadan hemen öncesini (retrograd) veya sonrasında (posttravmatik) kapsayan amnezi, nörolojik defisit gelişimi veya travma sırasında mental durumda bozulma (konfüzyon, dezoryantasyon, algıda yavaşlama) gibi klinik belirtilerin olmasıdır (14).

KT dış mekanik kuvvetlere bağlı oluşabilir. Bunlar; sabit duran kafaya hareketli bir cismin çarpması, hareketli kafanın sabit bir cisme çarpması, hareketli kafanın hareketli bir cisimle çarpışması olarak tanımlanır. Sonucunda oluşan kinetik enerji, kafatasında veya beyinde hasara neden olur (13, 14).

Travma sebepli beyin hasarı iki fazdan oluşur. Primer beyin hasarı, travma anında gerçekleşen ilk hasar olarak tanımlanmaktadır. Bu primer hasarda laserasyon, Diffüz Aksonal Hasar (DAH), beyin ödemi, kontüzyon ve intrakranial hemoraji gibi mekanizmalar hücre ölümüne sebep olmaktadır. Sekonder beyin hasarı ise primer hasar geliştikten belli bir süre sonra gelişen, mekanizması daha karmaşık olan ve nörolojik fonksiyon kayıplarına neden olan hasardır (15).

2.1.1 Kafa Travması Tarihçesi

TBY muhtemelen insanlık kadar eskidir. Mısır'da bulunan Edwin Smith papirüs kayıtları, TBY'si olan hastalar hakkında tıbbi bilgi veren, tedavisini anlatan ilk yazılı incelemedir (16). KT'ye ait ilk yazılı bilgiler bulunan Edwin

Smith papirüsü Milattan Önce (MÖ) 1650-1550 yıllarında yazılmıştır (17). Bu belgede Eski Mısır'da meydana gelen 27 KT vakası anlatılmıştır. Kafa travmalı hastaların tıbbi durumuna, muayenesine, tedavisine, anatomik özelliklerine ve fonksiyonel değişikliklerine ilişkin kavramlar içerir (16, 17).

Daha sonraları Hipokrat (MÖ 460-370), Celsus (MÖ 25-MS 50), Galen Milattan Sonra (MS) (129-200) ve Egeli Paul (MS 625-690) KT olguları ve sınıflandırmaları hakkında çalışmalar yapmıştır (18).

Eski İnkâ İmparatorluğu mezar kazılarında bulunan kafataslarının ve yazıların incelenmesi sonucu, trepenasyonun (kafatasında beyin ve beyin zarına hasar vermeden delik açma yöntemi) KT'de, ajite hastalarda ve epilepsi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmasının yanı sıra kötü ruhların çıkarılması gibi batıl durumlarda da kullanıldığı anlaşılmıştır (18, 19).

Rönesans çağı olan 16. Yüzyılda Leonardo da Vinci (1452-1519), Andreas Vasilius (1514-1564) tarafından anatomik çalışmalar ve eksplorasyonlar üzerinde durulmuştur (18). 18. yüzyılda Perceval Pott (1714-1788), KT sonrası gelişen semptomların kafatasından değil beyin yaralanmasından olduğunu vurgulayarak, yaralanmalarda "kompresyon ve konküzyon" ayrımını yapmıştır. Pott, KT vakalarında agresif tedavi yaklaşımı, klinik gözlem ve yatak istirahati tedavisini yapan ilk modern beyin cerrahıdır (20).

Benjamin Bell (1749-1806), KT hastalarında konküzyon, kompresyon ve beynin inflamasyonu arasındaki farklılıkları değerlendirmiş, her birinin tedavilerinin farklı olduğunu belirtmiştir (21).

İkiztepe-Samsun yöresinde yapılan arkeolojik kazılarda bulunan erken bronz çağa ait kafataslarında burr hole (kafatasına delik açma) yapıldığı görülmüştür. Kültepe yöresinde yapılan arkeolojik kazılarda bulunan kafataslarında tunç çağında Asurların trepenasyon yaptıkları ortaya çıkarılmıştır. Neolitik çağda Dilkaya-Van yöresindeki kazılarda çıkarılan Urartu dönemine (M.Ö. 800) ait kafatasında, KT geçirmiş, frontalden oksipitale uzanan lineer fraktürü olan bir hastaya 11x6 cm boyutlarında serbest flep kraniyotomi gerçekleştirildiği anlaşılmıştır (18).

KT yönetiminde, 1974'te Teasdale ve Jennett tarafından tanıtılan Glasgow Koma Skalası (GKS), TBY hastalarında bilinci değerlendiren ilk derecelendirme skalasıdır (22).

2.1.2. Kafa Travması Epidemiyolojisi

TBY sonuçlarına yönelik epidemiyolojik çalışmalar, kayıt altındaki verilere sahip bölgeler için tahminler sağlar. İnsidans hesaplamasında genellikle belirli alt popülasyon odaklı çalışılır. Bu nedenle sınırlı verilerin olduğu çalışmalardır (23). Bununla birlikte, TBY çalışmalarında veri toplama ve kodlanmasında değişkenlik vardır, bu durum analizleri zorlaştırır. Bu amaçla veri toplama ve kodlamanın standardizasyonu esastır (24).

En son Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre ABD'de 2019 yılında yaklaşık 61.000 TBY ile ilgili ölüm gerçekleşmiştir (4). Avrupa'da ise 2015 yılı TBY insidansının 262/100.000/yıl, ölüm hızının ise 10.5/100.000/yıl olduğu bildirilmiştir (25). TBY'nin global mortalitenin %9'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. 300 milyon nüfuslu ABD'de, 2002-2006 yılları arasında, yılda en az 1,7 milyon TBY nedeniyle AS başvurusu, 275.000 hastane yatışı ve 52.000 ölüm gerçekleşmiştir. AS'ye başvuran TBY hastalarının %75'i hafif yaralanma, %15'i orta şiddetli yaralanma, %10 kadarı şiddetli yaralanma olarak sınıflandırılmıştır (26). TBY, yaralanmaya bağlı ölümlerin ve majör kalıcı sakatlıkların yaklaşık üçte birinden sorumlu tutulmaktadır (24).

Son yıllarda TBY'ye bağlı kısa ve uzun vadeli etkilerin arttığı tespit edilmesine rağmen, etkilerinin klinik bulguları hakkında farkındalık düşüktür. Toplumda TBY'ye bağlı belirti ve semptomlar gözden kaçabilir. Bu nedenle "sessiz bir salgın" olarak tanımlanır. Birçok TBY hafif olarak sınıflandırılır fakat ABD nüfusunun yaklaşık %2'sinde TBY'nin neden olduğu bir sekel olduğu düşünülmektedir (27).

TBY'de mortalite ve morbidite gruplar arası değişiklik gösterir. Bu gruplar ırk, etnik köken, cinsiyet, yaş, eğitim durumu, gelir düzeyi, engellilik hali, coğrafi konum, alkol ve uyuşturucu kullanımı olarak tanımlanabilir (5).

Travma geçiren hastalar için yaş ortalaması çeşitli çalışmalarda 22-49 yaş aralığı olarak bildirilmiştir. TBY ise en sık okul öncesi (1-4 yaş), genç erişkin (15-24 yaş) ve 75 yaş üstü dönemde görülmektedir (28, 29, 30).

ABD'de yapılan başka bir çalışmada, <4 yaş çocuklar, 15-19 yaş adolesanlar ve >75 yaş yaşlılar KT sonrası TBY nedeniyle AS başvurusu veya yatış riski en yüksek olan gruplar olarak belirtilmiştir. Tüm yaş gruplarında hastaneye yatış ve mortalite oranları en yüksek olan grup ise 75 yaş üstü erişkinler olduğu görülmüştür (30).

Farklı ırksal/etnik gruplar ve cinsiyete göre TBY ile ilişkili ölümleri incelemek için CDC, ABD'de 18 yıllık bir dönemde (2000–2017) Ulusal Yaşamsal İstatistik Sistemi'nden (NVSS) alınan ölüm verilerini analiz ederek, TBY ile ilgili ölümlerin erkekler ve Kızılderili/Alaska Yerlileri olan kişiler arasında önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur (31).

Türkiye'de Selvi ve ark.'nın (32) AS'ye başvuran 2602 travma olgusunda yaptığı araştırmada 531 vakanın KT içeren travmalar olduğu görüldü. KT sıklığı %20,4 olarak tespit edildi. Olgular mevsimsel açıdan değerlendirildiğinde TBY'nin en sık Temmuz ve Ağustos aylarında görüldüğü, cinsiyet açısından değerlendirildiğinde %75,7 erkek, %24,3 kadın olduğu, yaş ortalamasının ise 23,7 (1- 84) olduğu belirlendi. Yaş gruplarına göre KT olgularının 0-10 yaş grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.

KT'ye bağlı ölümlerin önde gelen nedenleri yaşa göre değişiklik gösterir. Genel olarak en sık nedenleri motorlu taşıt kazaları (%50), düşmeler (%21), darp olaylarıdır (%12) (27). Yaşlılarda ve çocuklarda düşmeler TBY'nin en sık nedeni iken, erişkinlerde düşmeler kadar motorlu taşıt kazaları da sık görülmektedir. 5-14 yaş grubunda özellikle erkeklerde kafaya direkt bir cisimle vurulması ve spor yaralanmaları önemlidir (28). Gelişmiş ülkelerde nüfus yoğunluğundaki artış, nüfusun yaşlanması ve motorlu taşıt kullanımının artması nedeniyle TBY insidansındaki artış zaman içinde devam edebilir. Bu durum TBY'nin küresel yükünü önemli ölçüde arttırmaktadır (33).

2.2. Travmatik Beyin Yaralanmasının Türleri ve Sınıflandırmalar

KT'de sınıflandırma, hastaların klinik şiddetine göre, yaralanma mekanizmasına göre ve yaralanmanın anatomik durumuna göre yapılabilir.

İlk travma skorlarından biri olan GKS, Teasdale ve Jennett tarafından 1974 yılında İskoçya Glasgow'da geliştirilmiştir. TBY sonrası klinik durum ve bilinç düzeyinin değerlendirilmesi için tasarlanmıştır (22,34).

Tablo-1: Glosgow Koma Skalası

GLASGOW KOMA SKALASI					
MOTOR YANIT		SESLİ UYARAN		GÖZ AÇMA	
6	EMİRLERE UYAR	5	ANLAMLI SÖZLER	4	SPONTAN AÇIK
5	AĞRIYI LOKALİZE EDER	4	KONFÜ ANLAMLI	3	SÖZ İLE AÇAR
4	AĞRI İLE ÇEKER	3	ANLAMSIZ SÖZLER	2	AĞRI İLE AÇAR
3	DEKORTİKE	2	ANLAMSIZ SESLER	1	KAPALI, AÇAMAZ
2	DESEREBRE	1	SES YOK	15	
1	YANITSIZ	TOPLAM GKS:			

GKS'ye göre TBY, hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilmektedir. GKS, 14-15 hafif, 9-13 olması orta şiddetli ve 3-8 olması ağır şiddette KT'yi gösterir (28, 30, 34). Stiell ve ark.'nın (35) yaptığı çok merkezli bir çalışmada, AS'ye başvuran TBY hastalarının %80'inde hafif KT tespit edildi.

Tablo 2: GKS'ye Göre TBY Sınıflandırması

Ağırlık Derecesi	Glasgow Koma Ölçeği
Çok hafif	15 (amnezi veya bilinç kaybı yok)
Hafif	14-15 (amnezi, kısa bilinç kaybı veya ajitasyon)
Orta	9-13 (5 dakikadan fazla bilinç kaybı veya bölgesel nörolojik defisit)
Ağır	5-8
Çok ağır	3-4

Hafif Şiddette Travmatik Beyin Yaralanması: GKS puanı 14-15 olan beyin yaralanmasıdır. Hafif şiddette TBY, nörolojik fonksiyonlarda (bilinç kaybının da eşlik ettiği) kısa süreli ve geçici bir duraklama oluşturur fakat hemiparezi gibi fokal nörolojik bulgu vermez. (36-38). AS'ye KT nedeniyle başvuruların %80'i bu gruptur. Hafif şiddette TBY'yi tanımlayabilmek ve BT çekme endikasyonu koymak için risk sınıflandırması yapılmış olup; düşük orta ve yüksek riskli olarak alt gruplara ayrılmıştır (Tablo-3) (35, 39).

Düşük risk grubu GKS puanının 15 olup, asemptomatik olan, eşlik eden başka bir yaralanması, kusması, bilinç değişikliği olmayan, anamnezin net alınabildiği, basit mekanizma ile 24 saatten kısa süre önce oluşmuş hastaları kapsar. İntrakranial lezyon görülme olasılığı %0,1'den azdır (13, 39).

Orta risk grubu GKS 15 olup, kısa süreli bilinç kaybı, posttravmatik amnezi, kusma, baş ağrısı durumlarından biri veya birkaçının görüldüğü hastalardan oluşur. Cerrahi gerektiren intrakraniyal hematoma riski (%1,3) nedeniyle BBT çekilmesi önerilmiştir (13, 39).

Yüksek risk grubu hastalar GKS 14-15 olup, fokal nörolojik defisit, kafa tabanı kırığı, çoklu travma, ciddi ağırlı yaralanması bulunan gruptur. Bu grubun kliniğinde bilinç kaybı, kusma, pupillerde asimetri, posttravmatik nöbet görülebilir. Ayrıca anamnezi güvenilir olmayan, çocuk istismarı şüphesi olan ve 60 yaş üzerindeki hafif şiddette TBY olguları da yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Hafif KT olguları içinde en yüksek oranda (%10) cerrahi gerektiren intrakranial patoloji görülen gruptur (13, 39).

Tablo 3: Hafif Kafa Travmalarında Risk Belirleme Tablosu

DÜŞÜK RİSK	ORTA RİSK	YÜKSEK RİSK
<ul style="list-style-type: none">• Başlangıç GKS:15• Asemptomatik• Başka yaralanma yok• Fokal muayene bulgusu yok• Pupiller normal• Bilinç değişikliği yok, oryante• Net anamnez• Hafif yaralanma mekanizması• 24 saat içinde travma• Baş ağrısı yok veya hafif var• Kusma yok• Daha önceden bilinen yüksek risk faktörü yok	<ul style="list-style-type: none">• Başlangıç GKS:15• Kısa süreli bilinç kaybı• Post-travmatik amnezi• Kusma• Baş ağrısı• İntoksikasyon	<ul style="list-style-type: none">• Başlangıç GKS:14-15• Fokal muayene bulgusu• Pupiler asimetri• Kafatası kırığı bulgusu• Çoklu travma• Ciddi, ağrılı yaralanma• Klavikula üzerinde travma bulguları• Bilinç kaybı, konfüzyon-amnezi• Kötüleşen baş ağrısı• Kusma• Posttravmatik nöbet• Kanama bozukluğu veya antikoagülan kullanımı• Yakın zamanda intoksikasyona neden olacak ilaç alımı• Yaralanma mekanizması anamnezi güvenilir olmayan veya bilinmeyen• Bilinen nörolojik öykü• Bilinen epilepsy

Orta Şiddette Travmatik Beyin Yaralanması: GKS puanı 9 ile 13 arası değerlendirilen hastalar orta şiddette sınıflandırılır. Kafa travmalı hastaların %10'unda orta şiddette TBY görüldüğü saptanmıştır. Bu vakaların %40'ında ise fraktür veya intrakranial lezyon (kontüzyon, laserasyon ve DAH gibi) vardır. İzole orta şiddetli TBY mortalitesi %20'den azdır ancak uzun dönemde bazı kognitif sekeller ve davranışsal değişiklikler gösterebilir. Bu nedenle hastalar yakın takibe alınmalıdır (13).

Ciddi Şiddette Travmatik Beyin Yaralanması: İlk muayenede GKS 8 veya daha düşük olan hastalardır. Başlangıçta hastanın gözleri spontan açık olabilir, sözlü yanıt verebilir, komutları izleyebilir ancak süratle bilinci kapanır,

linik bulguları kötüleşir (34, 36). GKS 3 ve 4 olan hastalar kritik yaralanmalı hastalar olarak tanımlanmıştır. Göz açamayan, konuşamayan, motor hareketleri kısıtlı olan bu hastalar “komada” kabul edilebilir. Düşük GKS ağır beyin hasarı, ağır nörolojik kayıp ve ölüm ile direkt ilişkilidir. Fleksör veya ekstansör postürde olan hastalar ağrıyı lokalize edenlere göre daha kötü prognozludur (13, 36, 37).

KT olan hastaların sınıflandırmasında GKS, basitliği, tekrarlanabilirliği ve genel prognoz için öngörücü değeri nedeniyle evrensel olarak kabul edilmektedir fakat yüz ve ekstremitte travmalı hastalar, entübe hastalar, tıbbi sedasyon durumu ve beyin sapı reflekslerinin test edilememesi durumunda GKS değerlendirmesi yapılamadığı için sonuç yeterli değildir (40).

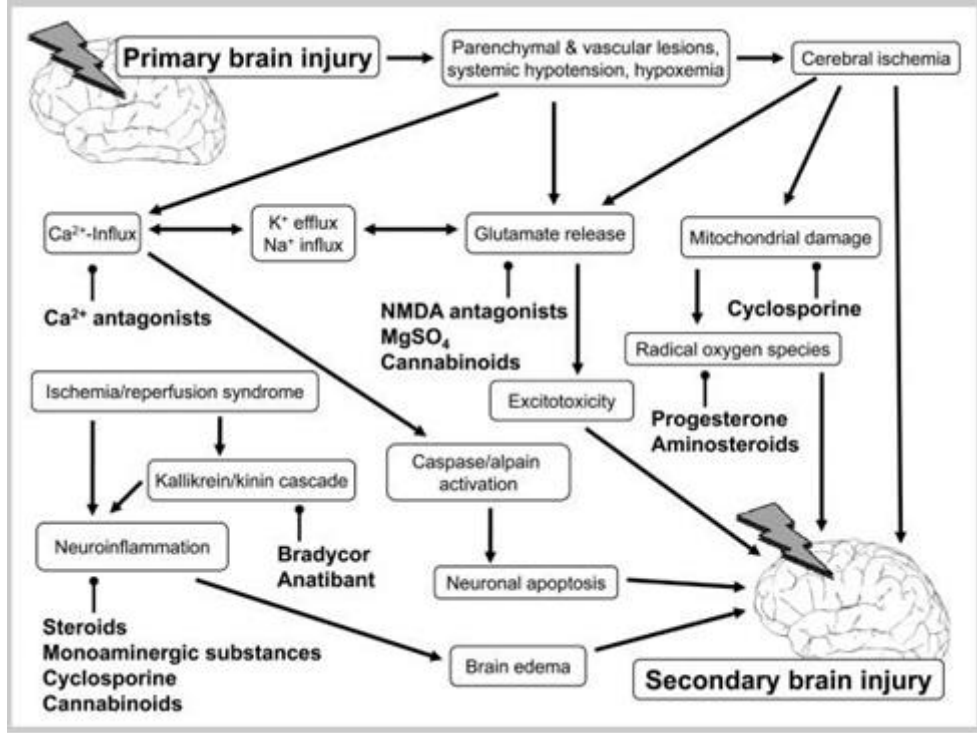
FOUR Skor (Full Outline of Unresponsiveness Score), GKS’ye alternatif olarak geliştirilen yeni bir bilinç değerlendirme ölçeğidir (41). Bu ölçek; göz açma, motor cevap, beyin sapı refleksleri ve solunum paterni olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. Her bölümden en fazla 4 puan alınabilir. Toplamda en fazla 16 puan alınabilir. Bu, tam uyanıklık ve farkındalığın olduğunu göstermektedir. 0 puan ise en düşük puandır ve hastanın derin komada olduğunu gösterir (41, 42).

Tablo 4: FOUR skor ölçeği

Göz Açma
4- Gözler açık ya da açılır, emir ile takip ya da göz kırpma 3- Gözler açık ancak takip yok 2-Gözler kapalı, yüksek sesle uyarıyla açılır 1-Gözler kapalı, ağrılı uyarı ile açılır 0- Gözler ağrılı uyarı ile açılmaz
Motor cevap
4- Komut ile el hareketleri 3- Ağrılı lokalize eder 2- Ağrı ile fleksiyon cevabı 1- Ağrı ile ekstansiyon cevabı 0-Ağrılı uyarı cevabı yok ya da jeneralize myokloniler
Beyin sapı refleksleri
4- Pupilla ve kornea refleksi var 3- Bir pupilla geniş ve fikse 2- Pupilla ya da kornea refleksi yok 1- Pupilla ve kornea refleksi yok 0- Pupilla, kornea ve öksürük refleksi yok
Solunum paterni
4- Entübe değil, düzenli solunum paterni 3- Entübe değil, Cheyne-Stokes solunumu 2- Entübe değil, düzensiz solunum 1-Ventilatör hızından yüksek hızda solunum 0- Ventilatör hızında solunum ya da apne

TBY, zamanlamasına göre primer ve sekonder olarak ayrılabilir. Primer hasar travma sırasında meydana gelir. Aksonlar, glial hücreler ve damarlar geri dönüşümsüz hasar alırlar. Görüntüleme bulguları olan ekstra-aksiyal ve intra-aksiyal hasarlar primer hasarlardır. Sekonder hasar, ilk hasar sonrasında tetiklenen olaylara bağlı ortaya çıkar, saatler ile günler sürer (43). Primer hasar, çarpma anında kafatasına ve beyne uygulanan mekanik

kuvvetlerden kaynaklanır, bu da fokal veya yaygın beyin hasarı paternlerine yol açar. Birincil hasarın aksine, ikincil beyin yaralanmaları zamanla gelişir. Bunlar, nöroinflamasyona, beyin ödeme ve gecikmiş nöron ölümüne yol açan karmaşık biyokimyasal olaylar dizisi ile karakterize edilir (Şekil-1) (44).



Şekil-1: TBY primer hasar- sekonder hasar

TBY, fokal bir lezyonun (kitle) olup olmadığına göre de sınıflandırılabilir. Buna göre kontüzyon, subdural, epidural ve intraparakimial hematomlar fokal hasarlar olarak; DAH ve iskemik hasarlar diffüz yaralanmalar olarak sınıflandırılır (44).

TBY sonrası BBT ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılarak sınıflandırmalar yapılabilir ve hastaların kötü prognoz riskleri öngörülebilir. 1991'den bu yana kullanılan ve radyolojik görüntülerde kitle olup olmaması ile kafa içi basınç artışı bulgularına göre derecelendirme yapılan Marshall skoru, 2005 yılında güncellenerek Rotterdam Skoru olarak yeniden isimlendirilmiştir (Tablo-5). Bu sınıflama ile TBY'ye bağlı sekonder hasar riski, ileriki dönemde nörolojik olarak kötüleşme riskleri tahmin edilebilir. Rotterdam Skoru'na göre yetişkinlerde 6 aylık ölüm oranı puanla birlikte artar (45).

Tablo-5: TBY'nin BBT bulgularına göre sınıflandırılması: Rotterdam Skoru

BULGU	SKOR
Bazal Sistemler	
Normal	0
Komprese	1
Silik	2
Orta Hat Şifti	
≤ 5mm	0
>5 mm	1
Epidural Yer Kaplayan Lezyon	
Var	0
Yok	1
İntraventriküler Kan veya SAK	
Yok	0
Var	1
Toplam Skor	1-6

2.3. Kafa Anatomisi

Kafa anatomisi kafa derisi (scalp), kafatası, meninksler, beyin ve BOS'dan oluşur (46).

2.3.1. Kafa Derisi (Scalp)

Kafa derisi dıştan içeriye doğru 5 katmandan oluşur.

Cilt: Dermis ve epidermis tabakalarından oluşur. Yağ, ter bezleri ve kıl foliküllerini içeren tabakadır. Çok fazla arteriyel damarlara, venöz ve lenfatik drenaja sahiptir (46).

Cilt Altı Doku: Saç foliküllerini ve kafa derisinin zengin vasküler desteğini içeren tabakadır. Yaygın vasküler ağ ve geniş damar yapıları nedeniyle laserasyon anında tam olarak kasılamazlar ve ciddi kan kaybına neden olurlar (46).

Galea Aponeurotica: Sert ve dayanıklı fasya dokusudur. Kaşların kaldırılması, alnın kırıştırılması ve kafa derisinin öne, arkaya hareketleri gibi işlevsel fonksiyon sağlar. Oksipitofrontal ve temporoparyetal kasları içerir (46).

Gevşek Bağ Dokusu (Areolar Doku): Subgaleal hematomlar ve skalp ayrışmaları genellikle bu tabakada meydana gelir (46).

Perikraniyum: Kafatasına sıkıca yapışmayı sağlar (46).

2.3.2. Kranium

Kranium, kalvaryum adı verilen bir çatı ve bazis adı verilen bir kaideden oluşur. Frontal, sfenoid, oksipital, etmoid, iki paryetal ve iki temporal kemikten meydana gelmektedir (46, 47). Kalvaryum özellikle temporal bölgede çok incedir. Kaide parçası ise düzensiz fakat çok sağlamdır. Kemiklerin dış yüzeyi pürüzsüz bir yapıdayken, iç kısımda oldukça fazla kenar, girinti ve çıkıntı bulunmaktadır. Bu nedenle beyin, akselasyon ve deselasyon esnasında kafatası içinde hareket ederken kemik iç yüzüne çarparak yaralanabilir (47).

2.3.3. Meninksler

Meninksler 3 katmandan oluşur.

Dura mater: Kollajen bağ doku yapısında oldukça kalın ve sağlam bir zardır. Kalvaryum seviyesinde kemiklerden kolayca ayrılabilir. Kafa tabanında ise neredeyse tüm kemik çıkıntılarına sıkıca yapışmıştır. Bu nedenle özellikle kalvaryum bölgesinde, kafaya gelen darbelerde, kemikte kırık olmadan zar kemiklerden ayrılabilir. Kafa tabanı kırıkları ise genellikle durayı yırtar. Sonuçta BOS burun, kulak veya nazofarinksten dışarı sızabilir (46, 47).

Araknoid zar: İnce bir zardır. Beyni torba gibi sarar. Altındaki piamater ile arasında içi BOS dolu bir aralık vardır. Araknoid ile dura arasında çok sayıda köprü venler vardır. KT sonrası köprü venlerin yırtılması ve kanaması sonucu subdural hematom oluşur (46,47).

Pia mater: Çok damarlı, ince bir bağ dokusundan oluşan zardır. Beynin yüzeyine, tüm fissür ve sulkuslara sıkıca yapışmıştır (46, 47).

2.3.4. Beyin

Yetişkin beyin 1300-1500 gram ağırlığındadır ve kafatası hacminin %80'ini kaplar. Serebrum, serebellum ve beyin sapı olmak üzere 3 kısımdan oluşur.

Dura, beyin bölümlerinin arasına uzantılar göndererek ikisi supratentoriyal ve biri subtentoriyal olmak üzere üç büyük boşluk oluşturur. Subtentoriyal boşlukta serebellum ve beyin sapı, supratentoriyal boşluklarda beyin hemisferleri yerleşmiştir (47, 48). Falks serebri ise iki beyin hemisferi arasında uzanan bir septumdur. Falks beynin iki yana doğru serbest hareketlerini önler. Tentoriyum serebelli ise beynin oksipital lobları ile serebellumu birbirinden ayırır. Vücudun toplam oksijen gereksiniminin %20'sini ve toplam kardiyak debinin %15'ini beyin kullanır. Beyin özellikle iskemi ve düşük oksijen seviyelerine duyarlıdır (48).

2.3.5. Beyin Omurilik Sıvısı

BOS lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde koroid pleksus tarafından üretilir. Araknoid mater ile pia mater arasındaki subaraknoid boşlukta dolaşır (48). Normal erişkinlerde BOS hacmi 90 ile 200 mL'dir. BOS'un yaklaşık %20'si ventriküllerde bulunur; geri kalanı kafatası ve omurilikteki subaraknoid boşlukta bulunur. Normal BOS üretim hızı saatte yaklaşık 20 mL'dir. Günde ortalama 500 ml üretilir (48, 49). BOS lateral ventriküllerden Monro'nun interventriküler foramenleri aracılığıyla üçüncü ventriküle ve ardından Sylvius'un su kemeri yoluyla dördüncü ventriküle dolaşır. Bundan sonra, BOS dördüncü ventriküldeki medyan (Magendie foramenleri) ve lateral (Luschka foramenleri) açıklıklardan beyin tabanındaki subaraknoid boşluğa geçer ve daha sonra beynin üzerinden, omurilik boyunca aşağı doğru akar (49).

2.4. Travmatik Beyin Yaralanmasının Patofizyolojisi

Beyin hasarına neden olan travmanın ardından saniyeler ve dakikalar içinde nöronal, glial, aksonal ve damarsal zedelenme olur. Primer travmayı takiben hücre içi ile dışındaki biyokimyasal ve fizyolojik olayları içeren gecikmiş faz başlar. Hastalar hasar sonrası hipoksi, hipotansiyon, beyin ödemi ve artmış kafa içi basıncının etkileri ile ortaya çıkan sekonder sonuçlarla karşılaşır. Travma sonrası oluşan nörolojik fonksiyon kayıpları sekonder sonuçlardandır (50).

Nöronal-Aksonal dokuda oluşan süreç: Yaralanma kısmi akson yaralanması şeklinde Ranvier nodunda meydana gelir. İyileşme genellikle ikincil olarak aksonda sinir iletimi kesitiye uğrar ya da tamamen normal fonksiyonel yapısına kavuşur (51-53).

Sinaptik aralıkta oluşan süreç: Travma ile birlikte yaralanma bölgesinde eksitator aminoasitlerle beraber potasyum artışı görülmektedir. Eksitator aminoasitler hücre içine kalsiyum ve sodyum girişine sebep olur. Kalsiyum miktarlarındaki artış fosfolipaz aktivitesiyle araşidonik asitlerin yıkılmasına, serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Oluşan serbest radikaller lipid peroksidasyonu ile kalıcı nöronal hasar bırakır (51-53).

Vasküler dokuda oluşan süreç: Travma sonucu gelişen kontüzyon ve intraserebral kanama etraf dokunun kan akımında azalmaya sebep olmaktadır. Azalma sonrası enerji üretimi anaerobik glikolizis ile sağlanır. Sonuç olarak laktat artışı meydana gelmektedir. Laktatın artmasıyla hücre içi asidoz gelişir ve hücre içine yoğun kalsiyum ve sodyum girişi olur. Hücre içi konsantrasyon artışı pasif onkotik basınç ile su girişini artırır ve neticesinde hücresel şişme olur. Birçok enzimin kofaktörü olan kalsiyumun artışı zincirleme reaksiyonların meydana gelmesine neden olur. Hücre iskelet sistemi, proteinler ve çekirdek yapı bu enzimlerin aktivasyonu sonrasında ciddi hasara uğrar. Sonuçta apoptozis ve nekrozis oluşur (51-53).

Kan Beyin Bariyerinde Oluşan Süreç ve Beyin Ödemi: Travmanın mekanik etkilerine bağlı kan beyin bariyerindeki geçici açılma sonucu, ilk 30 dakikada hücre dışı sıvıda artış olmaktadır. Travma sonrası 1. Saatten itibaren hücreler arası mesafe küçülerek hücre içi su molekülleri artmaya başlamaktadır (13, 51-53). Serebral otonöregülasyon, İntrakranial Basınç (İKB)'ta artış olsa dahi ortalama kan basıncında kompensatuvar bir artışa yol açarak beyin kan akımını sürdürmeye çalışır. İKB'deki 50-100 ml'lik artışlar kompanse edilebilir. Normal kompensatuvar mekanizmaların etkisi bittiğinde kafa içi hacminde oluşacak küçük değişiklikler bile Serebral Perfüzyon Basıncı'nın azalmasına neden olur, bu da ciddi derecede İKB'nin artışı ile sonuçlanır (13, 51, 54).

İnflamatuvar Süreç: Travmaya bağlı oluşan ikincil doku hasarı sonucu inflamatuvar yanıt oluşmaktadır. İlk basamak nötrofillerin dokuya infiltrasyonudur. Sonrasında sırasıyla, adheziv moleküller salgılanmakta, inflamatuvar mediyatörler üretilmekte, yüzeyel antikoagülan mekanizmalar bozulmakta ve endotel hasarı oluşmaktadır. Nötrofil aktivasyonu ile serbest radikaller salgılanmakta ve proteazlar açığa çıkmaktadır. Açığa çıkan proteazlar vasküler yapıları zedelemekte, kan beyin bariyerini bozarak beyin ödemeine neden olmaktadır (13, 51, 53).

2.5. Travmatik Kafa Yaralanmaları

2.5.1) Kafa Derisi Yaralanmaları

Saçlı Deri Kesisi: Saçlı deri damar yapısı fazla olan bir bölge olduğundan yaralanma durumunda kanaması çok olur. Kanama kontrolü açısından baskılı pansuman gerekir. Ayrıntılı muayene sonrası yara bol izotonik solüsyonla temizlenir, varsa yabancı cisim çıkartılır ve kapatılır (39).

Cilt Altı Hematom: Travma sonrası oluşan subkutanöz ödem ve kanamaya bağlı şişlik, travmanın şiddeti hakkında fikir verebilir (39).

2.5.2. Kranial Fraktürler

Kafatası kırıkları yapısal özelliklere bağlı olarak travmanın şiddetine göre oluşur. Parietal kemik en sık kırılır, ardından temporal, oksipital ve frontal kemikler gelir. Kırıklar, lineer kırıklar, çökme kırıkları ve kafa kaide kırıkları olarak sınıflandırılır. Lineer kırıklar en yaygın olanıdır, bunu depresif ve baziller kafatası kırıkları takip eder (55, 56).

Lineer Fraktürler: Kafatasına geniş yüzeyle çarpan künt travma sonrası oluşur. Kafa kırıklarının %80'ini oluşturur. Direkt Kafa Grafisinde lineer bir çizgi görülür. Orta meningeal arteri çaprazlayan kırıklar epidural kanamalara yol açabilir (56).

Çökme Fraktürleri: Yüksek enerji sonrası oluşan kırıklardır. Daha çok frontoparietal bölgede görülür. Beraberinde parankim harabiyeti yarattığı için riskli kırıklardır (56).

Kafa Kaide Fraktürleri: Kafatası tabanındaki kırıklardır. Frontabazal bölümde, orbital tavanda, sfenoid, etmoid, temporal (petroz, squamöz), kribriiform ve oksipital kemikte görülen fraktür tipidir (56). Serebral yaralanma dışında oküler yapılar, iç kulak ve paranasal sinüsler hasarlanabilir. Hasar sonrası göz çevresinde ekimoz (rakun gözü), temporal fossada fraktür, retroaurikuler bölgede yumuşaklık, şişlik, ekimoz ve hemotimpanium oluşabilir. Temporal kemik kırıklarında otore, periferik fasiyal paralizi ve işitme kaybı gibi komplikasyonlar olabilir. BOS kaçağı olan rinore, otore durumunda kaide kırığından şüphe edilmelidir (56, 57).

2.5.3. Ekstrakranial hematomlar

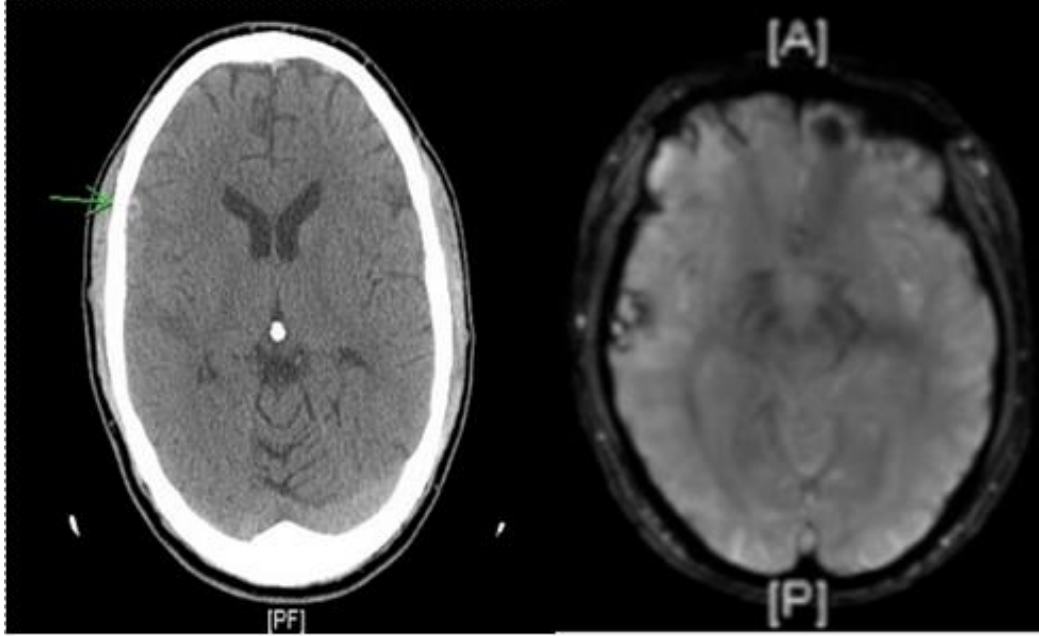
Subperiostal (sefal) Hematom: Kranium ve periost arasında kan birikimi sonucu oluşan, sütün hattını aşmayan kanamalardır. Genellikle parietal bölgede olur, tek taraflıdır ve kalsifiye olabilir. Subgaleal hematoma göre daha sert ve daha az hareketlidir. Eşlik eden patolojilere bağlı olarak cerrahi tedavi gerekebilir ancak izole sefal hematom genellikle takip edilir. Sefal hematomların %80'i 2-3 hafta içinde kendiliğinden resorbe olur (58).

Subgaleal Hematom: Galea aponeurotika ile periost arasında kan birikmesi sonucu oluşur. Sütün hattını aşan kanamalardır. Altta yatan fraktür birlikteliği riski nedeniyle önemlidir. Genellikle yumuşak fluktasyon veren kitle gibi palpe edilmesi bakımından BOS koleksiyonu şüphesi verir. Subgaleal kanamanın sütün hatları ile sınırlı kalmaması (sütün hattını geçmesi) ve kalsifiye olmaması sefal hematomdan ayırımını sağlar (58).

2.5.4. Kontüzyon

Beyin parankimi içerisinde yer kaplamayan lezyonlardır. Fokal yaralanmalar olarak tanımlanır (59). Fokal Kontüzyonlar, travmadan sonra beyin korteksinde ortaya çıkan ve etrafında ödem oluşan mikro kanamalardır. Küçük damarlarda yırtılmaya bağlı olarak eritrositler parankime yerleşerek küçük kanama odakları oluşturur. Kontüzyonlar çoğunlukla travma esnasında beyin kemiklerle yakın temas eden bölgelerinde (frontal lob, inferior temporal lob) oluşmaktadır (60). Kunt travma tarafında (coup kontüzyonlar) veya travmanın karşı tarafında (controcoup kontüzyonlar) gelişebilir. Kontüzyonlar, çevreleyen beyin dokusu ödemi ve hematom nedeniyle nadiren kitle etkisine neden

olabilirler. Akut-subakut kontüzyon varlığında görüntüleme yöntemi olarak MRG tercih edilebilir (Şekil-2) (59, 60).



Şekil 2: Kontüzyona bağlı beyin ödeminin BBT/MRG görüntüsü

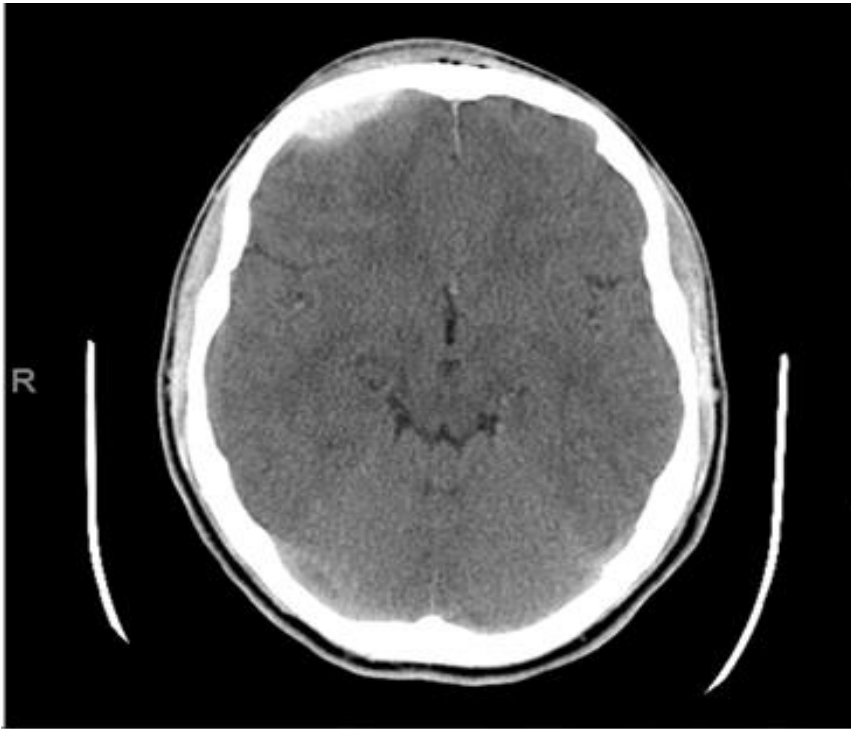
2.5.5. Epidural Hematom

Dura ve kafa kemikleri arasında arter veya venlerin yırtılması sonucu oluşan hematolardır. Kanama nedeniyle kafa içi basıncını arttırarak herniasyona neden olabilirler. Tüm KT vakalarında %1-3 oranında görülmesine rağmen %15-20'si ölümlü sonuçlanır (61). Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Ayrıca, ergenlerde ve genç yetişkinlerde görülme sıklığı daha yüksektir. Bireyin yaşı ilerledikçe dura mater, üstteki kemiğe daha fazla yapışır. Bu durum kafatası ile dura arasındaki alanda hematoma gelişme riskini azaltır (61, 62).

Arteriyel kanamalar en sık temporoparietal kırık sonrası yaralanan orta meningeal arter nedeniyle oluşur ve travma sonrası 6-8 saatte semptom verebilir (62). Travmaya bağlı epidural hematoma en sık sırayla temporal, frontal, oksipital loblarda görülür. Venöz kanamalar ise epidural hematoma'nın %10'unu oluşturur ve birkaç saat içinde bulgu verebilir. Epidural hematoma

BBT'deki görünümü tipik olup bikonveks ya da lentiküler görünüm oluşturur (Şekil-3) (61, 62). Hematom çapında artış olması durumunda kompensasyon mekanizması yetersizse hemiparezi, bilinç kaybı, postür bozukluğu, pupillerde anizokori gibi nörolojik bozukluklar olabilir (61).

Jonathan Hutchinson tarafından tanımlanmış olan "lucid interval" epidural kanama kliniğinde travma nedeniyle ortaya çıkan bilinç kaybı sonrasında kısa süreli bir düzelmedir. Ardından tekrar hızlı bir kötüleşme görülür (63).



Şekil-3: Epidural Hematom

2.5.6. Subdural Hematom

Subdural hematom dura ile araknoid membran arasındaki potansiyel boşlukta köprü venlerin yırtılması sonucu oluşur. En sık parietal ve frontal bölgede meydana gelir. Çocuklarda subaraknoid mesafe geniş olduğundan gerginleşen köprü venlerin minör travma ile yırtılma riski yüksektir (64). Travmatik Koma Bilgi Bankası'nda ciddi kapalı kafa yaralanmalı hastaların %24'ünde birincil başlangıç lezyonu olarak ve bazen de gecikmiş bir lezyon

olarak ortaya çıkan en yaygın fokal intrakraniyal lezyondur. Akut subdural hematom BBT taramasında kafatasının iç yüzeyine paralel yüksek yoğunluklu, homojen hilal şeklinde bir kitle olarak görünür (64, 65).

2.5.7. İntraserebral Hematom

İntraserebral hematom (ISH)'lar KT dışında anevrizma, arterio venöz malformasyon ve beyin tümörlerine bağlı da oluşabilir. TBY'nin yaklaşık %20'sini oluşturur (65). Kontüzyonlar ISH'ye sıklıkla eşlik eder. ISH'nin kontüzyondan ayrımı, hematomun BBT'de sınırlarının net ve homojen görünümlü olmasıdır. Frontal ve temporal lob en sık yerleşim yeridir. Hematomun bulunduğu yere, bası yapmasına, büyüklüğüne bağlı olarak hastanın klinik tablosu ve semptomları değişebilir (65, 66).

2.5.8. İntraventriküler Kanama

Beyindeki ventriküler sistemle sınırlı İntraventriküler Kanama yaygın değildir. Tüm spontan intrakraniyal kanamaların yaklaşık %3'ünü oluşturur (67). Primer İntraventriküler kanamalı hastalar tipik olarak bulantı, kusma, bilinç bozukluğu (kafa karışıklığı, oryantasyon bozukluğu) ve ani baş ağrısı şikayetiyle başvurur. Hastaların az bir kısmında başlangıçta belirgin bir bilinç kaybı vardır. Semptomlar genellikle aniden başlar; bununla birlikte, hastaların yaklaşık dörtte birinin ilerleyici veya dalgalı semptomlara sahip olduğu bildirilmiştir (67, 68). Travma sonucu oluşan akselerasyon ve deselerasyon hareketi, endependimal ve subependimal damarların yırtılmasına neden olur. Bu damarlarla birlikte ventriküler duvarda yırtılma olur ise intraventriküler hematom oluşur (68)

2.5.9. Subaraknoid Kanama

Subaraknoidal kanama (SAK), KT'de en sık görülen kafa içi lezyondur. SAK, TBY'nin ayrılmaz bir bileşenidir ve travma, SAK'ın en yaygın nedenidir (69). Anevrizmal ve travmatik nedeni olabilir. Kanama diffüz olarak yayıldığından kitle etkisine neden olmaz. Tedavi, kanamanın şiddetine bağlıdır. Hastanın geliş zamanındaki bilinç düzeyi, hastanın yaşı ve ilk BBT taramasındaki kan miktarı, SAK için en önemli prognostik faktörlerdir (69, 70).

2.5.10. Konküzyon

Konküzyon, travma sonrası geçici nöronal disfonksiyon oluşan bir beyin hasarıdır. Geçici konfüzyon hali veya tam bilinç kaybı olarak bulgu verebilir. Kafanın akselerasyon ve deselerasyonu ile tetiklenen ve beyni etkileyen karmaşık patofizyolojik olayları içerir. Kafatası kemiklerinde kırık eşlik etmez. Hasarın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte travma esnasında aksonlardaki gerilmeye bağlı akson iyon kanallarındaki değişiklikler suçlanmaktadır. Nörogörüntüleme yapısal lezyon izlenmez. Genel olarak müdahale gerektirmeksizin izlem yeterlidir ve ani gelişen nörolojik disfonksiyon spontan olarak düzelir (71).

Düşmeler, çarpışmalar, fiziksel saldırılar, trafik kazaları, hokey, futbol ve boks gibi temas sporları ile kayak, binicilik ve bisiklet kazaları konküzyonun başlıca nedenleridir. Konküzyon, savunmasız popülasyonları etkileyen bir halk sağlığı krizidir. Farkındalık arttıkça, daha fazla hasta tıbbi değerlendirme için AS'ye başvuruyor. Bu nedenle, konküzyon olan hastaları tanımlamak, teşhis etmek ve yönetmek önemlidir (71, 72).

2.5.11. Penetran Kafa Yaralanmaları

Kafatasının penetran yaralanmalarında dura yırtılması ve kemik doku bütünlüğünün bozulması sonucunda beyin hasarı olur. Mermi ve benzeri cisim yaralanmalarında etki ezici özelliindedir çünkü yüksek hızla seyreden bu maddelerin oluşturduğu şok dalgası ve negatif basınç etkisi ile yıkıcı etki artar. Böylece beyin dokusunun geniş bir bölümü hasara uğrar. Bu durum beyin dokusunda belirgin patolojik boşluklar oluşturur ve kalan doku hızla şişerek (ödem) kafa içi basınç artışı oluşur. Mortalitesi yüksektir (73).

Sürüklenen kemik ve doku parçaları sonradan enfeksiyon ve serebral apse formasyonları için kaynak oluştururken, travma sonrası beyin ve dış çevre arasındaki bariyerin bozulması da ciddi enfeksiyonlar için risk oluşturur. Arterio-venöz fistül ve psödoanevrizma gibi vasküler komplikasyonlar gelişebilir (47, 73). Sekonder enfeksiyonu önlemek amacıyla açık yaraya debritleme uygulanmalı, antibiyotik profilaksisi gecikmeden yapılmalıdır (47).

2.5.12. Diffüz Aksonal Hasar

Beyin aksonlarında yaygın hasar ile seyreden bir hastalıktır. DAH, ağır KT sonrası görülen akselerasyon ve deselerasyon sonucu serebral beyaz cevherdeki aksonların hasar görmesi olarak tanımlanmıştır (74). Hipoksik beyin hasarına, travma sonrası beyin hasarına veya tentorial herniasyon sonucu beyin sapı kompresyonuna bağlı DAH gelişebilir. Ayrıca şiddetli travmanın yol açtığı, herhangi bir etki yapan olay olmaksızın hastanın uzun süreli (>6 saat) komada kaldığı durumu tanımlamak için de kullanılmaktadır (74, 75).

BBT genelde normaldir. Bazen gri-beyaz cevher sınırının silinmesi, internal kapsül içinde noktasal kanama odakları ve serebral ödem görülebileceği için tanısı diffüzyon MRG ile konulabilir (75).

Fonksiyonel iyileşmeyi aksonal hasarın yeri ve ciddiyeti belirler. Adams ve ark. (76) tarafından yapılan çalışmada DAH, lezyonların yerine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Diffüz Aksonal Hasar'ın Nöropatolojik Sınıflandırılması

DERECE	LEZYONUN YERİ
1	Serebral hemisferlerin parasagittal beyaz cevherinin aksonal hasarı
2	Grade I'e ek olarak korpus kallosumda fokal lezyon
3	Grade II'ye ek olarak serebral pedinkülde fokal lezyon

2.6. Kafa Travmalarında Görüntüleme Yöntemleri

Kafa travmalı hastaların tanısında, takibinde ve tedaviyi belirlemede radyolojik değerlendirme önemlidir. KT'nin prognozu ve TBY oluşup oluşmadığı görüntüleme ile anlaşılabilir. Cerrahi gereken TBY'nin erken tanınarak gereken operasyonun yapılması mortalite ve morbiditeyi ciddi derecede azaltmakta, prognoza olumlu yönde katkı sunmaktadır (77). TBY

olan hasta yönetiminde görüntüleme yöntemlerinden Konvansiyonel Grafi, BBT, MRG, Ultrasonografi kullanılabilir (77,78)

Konvansiyonel Grafiler: Direkt grafiler uzun yıllar KT olan hastalarda kafatası kırıklarını değerlendirmek için kullanılmıştır. Direkt kafa grafisinin KT'de tanı amaçlı kullanımı günümüzde neredeyse BBT'den terkedilmiştir. Direkt grafi, genellikle kalvarial fraktürleri görüntülemeye daha kolay, sedasyon gerektirmeyen ve hızlı uygulanan bir tetkik olsa da kafatası kırıklarının yanında var olan intrakranial patolojileri dışlayamaması, çocuklarda sütür çizgilerinin fraktürler ile karışması nedeniyle günümüzde oldukça kısıtlı kullanımı mevcuttur (78).

Bilgisayarlı Beyin Tomografi: BBT günümüzde yaygın kullanılabilirliği, hızının yüksek olması ve travma cihazlarıyla uyumluluğu nedeniyle tercih edilmektedir. Akut kanama, hidrosefali, herniasyon ve kırıklara karşı mükemmel duyarlılığı nedeniyle akut TBY değerlendirmesi için ilk görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Hafif TBY'de intrakraniyal lezyonların, özellikle cerrahi gerektirenlerin insidansı düşük olmasına rağmen, gecikmiş tanının olumsuz sonucu o kadar maliyetlidir ki, BBT taramalarının masrafını dengeleyemez. Sonuç olarak hafif TBY'de BBT taramasının global kullanımı haklı görünmektedir (77). Bununla birlikte, BBT görüntülemesinde radyasyona maruz kalınması riskli durum oluşturur. Küçük kontüzyonları, aksonal yaralanmaları ve erken iskemiye belirleme yeteneğinin sınırlı olması dezavantajdır (79).

Travma hastalarında BBT'nin rutin kullanım sıklığının artması hem maliyet açısından olumsuz etki eder hem de hastaların radyasyona fazla maruz kalmasına neden olur. Bu nedenle BT çekim endikasyonu koymak için son yıllarda birtakım kriterler ön plana çıkmıştır. Hastaların BBT'ye tabi tutulması gerekip gerekmediğini belirlemek için New Orleans kriterleri ve Kanada BBT kuralı dahil olmak üzere birkaç kılavuz önerilmiştir (Tablo 7, 8) (80).

Tablo 7: New Orleans Kriterleri

NEW ORLEANS KAFA TRAVMASI BT KURALLARI	
Dahil Edilen Hastalar	GKS:15
	Yaş>18
	Künt Travma (son 24 saatte olmuş, bilinç kaybı, amnezi, dezoryantasyona sebep olan)
Kurallar (Hiçbiri yok ise BT endike değildir)	Yaş>65
	Kafatası Kırığı Belirtisi
	Skalp Hematom
	Nörolojik Defisit
	Rekürren veya Israrlı Kusma
	Bilinç Durumunda Değişiklik
	Koagülopati

Tablo-8: Kanada BBT Kriterleri

KANADA KAFA TRAVMASI BT KURALLARI	
Dahil Edilen Hastalar	GKS: 13-15
	Yaş>16
	Koagülopatisi Olmaması veya Antikoagülan Kullanılmaması
	Açık Kafatası Kırığı Olmaması
Kurallar (Hiçbiri yok ise BT endike değildir)	Yaş>65
	>2 Kez Kusma
	Deplase veya Açık Kafatası Kırığı Şüphesi
	Baziller Kafatası Kırığı İşaretleri (Hemotimpanyum, Rakun gözler, Otorre, Rinore, Battle işareti)
	Yaralanmadan 2 saat sonra GKS<15
	30 dk Süren Retrograd Amnezi
	Tehlikeli Kaza Mekanizması (Yayaya motorlu araç çarpması, Araçta ön camdan fırlamak, <90 cm veya >5 Basamak yükseklikten düşmek)

Manyetik Rezonans Görüntüleme: MRG en çok subakut TBY ve kronik TBY'de yararlıdır ayrıca aksonal hasarın saptanmasında BBT'den çok daha üstündür (81). MRG ayrıca beyin sapı yaralanması, erken iskemi ve beyaz cevher yaralanması gibi BBT'de açıklanamayan nörolojik defisitlerin belirlenmesinde bir problem çözme aracı olarak kullanılabilir ve bunların tümü BBT'de göreceli kör noktalardır (82). MRG'nin uzun görüntüleme süreleri, hasta hareketinden kaynaklı görüntü bozukluğu, travma cihazlarıyla uyumsuzluk ve akut subaraknoid kanamaya duyarsızlığı dezavantajlarıdır (81).

Görüntüleme konvansiyonel grafiler, BBT, MRG ve ultrasonografi günümüzde kullanılan yöntemlerdir. Görüntüleme yöntemine karar verirken tanıya en fazla katkı sağlayacak, hastaya zarar vermeyecek, hızlı, ucuz ve radyasyonu az olan tetkik tercih edilmelidir. (78-80).

2.7. Travmatik Beyin Yaralanmasında Serum Belirteçleri

AS'ye başvuran, beyin hasarı düşünülen hastalarda hızlı tanı koyulmasını sağlayacak ve prognoz açısından bilgi verebilecek çeşitli serum biyobelirteçleri araştırılmaktadır. 1950'lerden sonra nöronal hasarlanmada biyobelirteçler ilgi alanı olmaya başlamış ve son yıllarda çalışmalar hız kazanmıştır (11, 83). Tıp alanındaki gelişmeler, hücre yapısının ve işleyişinin daha net anlaşılması sonrasında, sistemlerin ve organların fonksiyonlarını değerlendirmek için biyokimyasal parametreler geliştirilmiştir. Bugüne kadar KT'de oluşan hücre hasarını gösteren beyin için özgül olabilecek bir biyobelirteç bulmak için birçok çalışma yapılmıştır (83). Biyobelirteçler TBY şiddetinin derecesini değerlendirmenin yanında, diğer tanı koyduran nörolojik ölçümlerle ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte hasta prognozunu belirleme potansiyeline sahiptir (83, 84). Bugüne kadar, TBY biyobelirteç araştırmalarının çoğunluğu S100B, GFAP, NSE, MBP, a-II spektrin, pNF-H ve ubikuitin C-terminal hidrolaz L1 üzerine odaklanmıştır (11, 83).

Kewin K ve ark'ı (84) serum biyobelirteçlerinin kullanılabilmesi için bazı özellikler tanımlamıştır. Bunlar:

-TBY hastalarında biyobelirteç saptanacağı biyosıvı türü, BOS, serum, plazma ve/veya tam kan gibi biyosıvılar olmalıdır.

-Biyobelirteç seviyeleri normal kontrol seviyeleri ile karşılaştırıldığında, akut fazda (yaralanmadan 3 saat ile 24 saat sonra) TBY'nin çeşidine veya şiddetine göre yükselmelidir.

-TBY'den sonra biyosıvıda saptanan biyobelirteç, ana kaynak olarak yaralı beyinden türetilmeli veya orijin almalıdır.

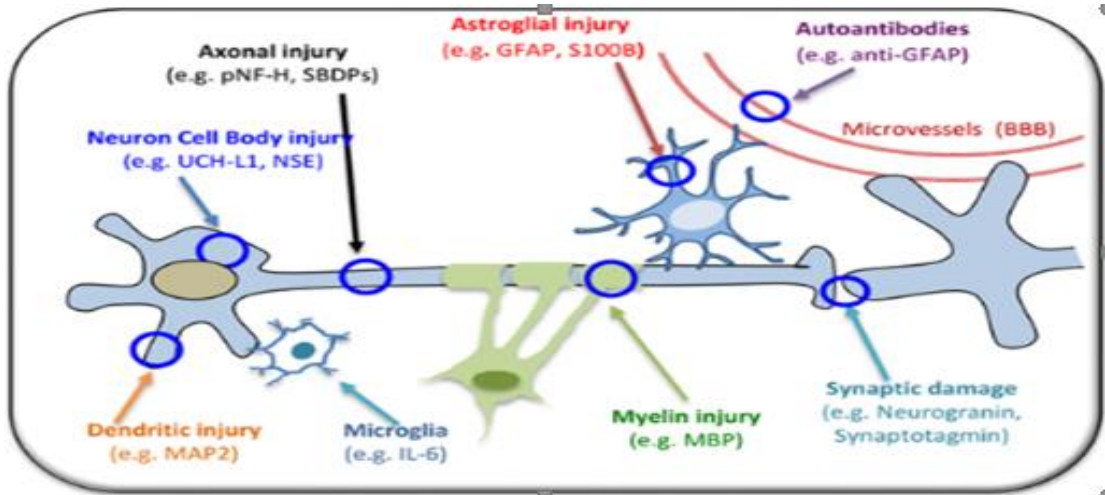
-İmmünolojik testler kullanılarak kolayca belirlenmeli ve nicelendirilmelidir.

-Biyobelirteç, GKS, BBT anormalliği tarafından tanımlanan TBY şiddetine duyarlı olmalıdır.

-TBY'de değerlendirme için yaygın olarak kabul edilen GKS ile (özellikle yaralanmadan sonraki ilk 48 saat içinde) korelasyon göstermelidir.

-Biyobelirtecın TBY sonrası biyosıvı seviyeleri, terapötik tedavilere yanıt vermelidir.

Yapılan çalışmalarda bu biyobelirteçlerin kapsadığı süreçler aksonal hasar, dendritik hasar, nöronal hücre gövdesi hasarı, demiyelinizasyon, sinaptik hasar, astroglia hasarı ve mikroglia yanıtlarını içerir (Şekil-4) (84).



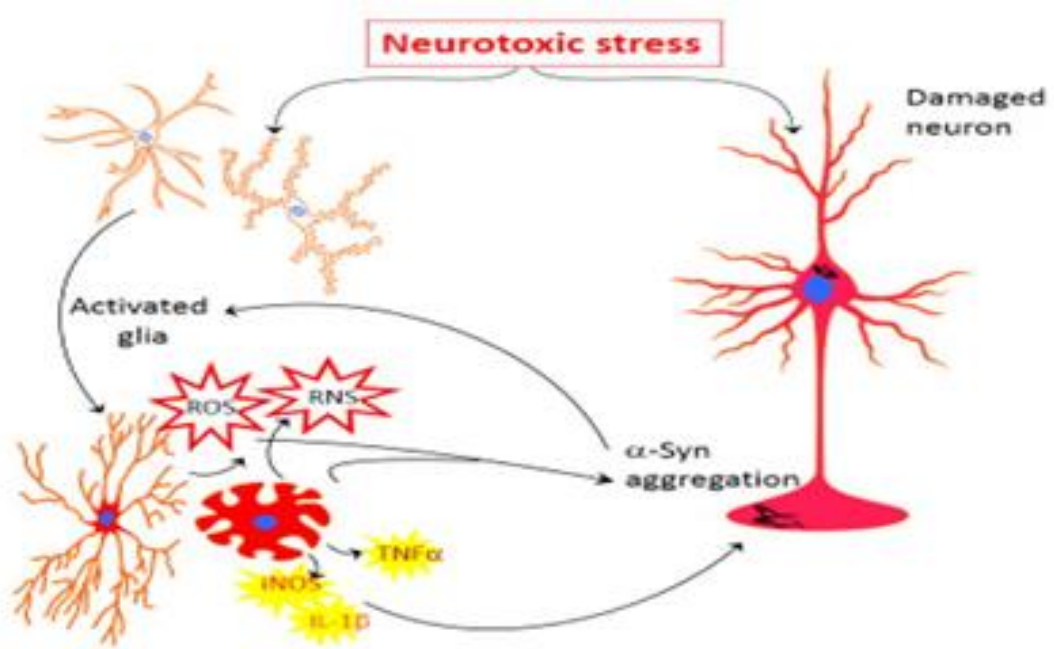
Şekil-4: Temsili TBY Biyobelirteçlerinin Lokalizasyonu

TBY için çeşitli proteinler, küçük moleküller ve lipid ürünlerinin biyobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir. TBY için kan biyobelirteç testlerinin kullanılmasının, KT sonrasında hangi vakalarda BBT kullanılıp kullanılmayacağını belirleyerek gereksiz radyasyon maruziyetini de azaltacağı düşünülmüştür (83, 84).

Beyin Hasarı için araştırılan biyobelirteçlerden biri de α -syn'dir. A-syn, Merkezi Sinir Sistemi boyunca görülen, ağırlıklı olarak nöronlarda eksprese edilen 140 aminoasitlik bir proteindir. A-syn lokalizasyon olarak hem nöron hücre

gövdelerinde hem de presinaptik sinir terminallerinde bulunur ve sinaptik veziküllerle yakın ilişki içindedir. Sinüklein gen ekspresyonu kas, karaciğer, dalak, kalp veya böbrekte olmayıp, sinir sistemi dokusunda tespit edilmiştir (85). Normal işlevi hakkında henüz çok az bilgiye ulaşılmış olmasına rağmen α -syn, çeşitli proteinler ve membran fosfolipidleri ile etkileşime girerek nöronal sinyal yollarını oluşturmaktadır (86).

KT nöronlarda doğrudan mekanik yaralanmaya neden olur. Yaralı nöronlar, mikroglia ve astrositleri aktive eden kaspaz-3 gibi stres sinyalleri gönderir, bunlar da TNF α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar faktörler üretir. Bu faktörler hücre hasarının temizlenmesi ve nörotrofik proteinlerin üretilmesi için mikroglianın hasar bölgesine alınır. Pro-inflamatuar faktörlerin upregülasyonu mitokondriyal strese, nöronlarda serbest radikallerin (ROS/RNS) artmasına ve α -syn gibi proteinlerin birikmesine yol açar. Biriken α -syn'in varlığı, aktive edilmiş mikroglia ve astrositlerin sayısını daha da artırır. Bu nöroinflamasyon döngüsü, sonunda nöronal ölüme yol açar (Şekil-5) (87).



Şekil-5: Hasar Sonrası α -syn Agregasyon Mekanizması

2.8. Acil Serviste Kafa Travmalarına Yaklaşım ve Tedavi

KT hastalarının yönetimi olay yerinde başlar. Saçlı deri fazla kanlandığı için lokal baskılı tampon uygulanarak fazla kan kaybı engellenmelidir (46). TBY'de ilk ve en önemli husus, açık ve engelsiz bir hava yolunun sürdürülmesidir. Meydana gelebilecek hipoksemi, hastanın kötü prognozu ile ilgili en önemli faktördür. Bu nedenle TBY acil müdahale gerektirir (88).

Havayolu açıklığı sağlanmalı varsa yabancı cisim çıkarılmalıdır. Hipoksinin önlenmesi için gerekirse hastalar entübe edilmeli ancak hiperventilasyondan kaçınılmalıdır. Beyin hücrelerinin hem hipoksiden hem hiperventilasyondan ciddi zarar gördüğü tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar hiperventilasyonun PaCO₂'yi azaltarak serebral vazokonstrüksiyona neden olduğunu ve doku perfüzyonunu bozduğunu göstermiştir (89).

AS'de entübasyon kararı verilecek ise sedasyon vermeden önce mümkünse hızlı nörolojik muayene yapılmalıdır. Bunlar GKS, dört ekstremitenin duyu ve motor muayenesi, ışık refleksi, pupil muayenesini kapsamakta olup sonuçlar kaydedilmelidir (48).

Hipotansif hastaya damar yolu açılarak sıvı replasmanı başlanmalı, kan transfüzyonu hazırlanarak Sistolik Kan Basıncı (SKB) takibi yapılmalıdır. SKB'nin 50 ile 69 yaş arası hastalar için ≥ 100 mmHg'de veya 15 ile 49 yaş arası veya 70 yaş üzeri hastalar için ≥ 110 mmHg üstünde olmasının mortaliteyi azalttığı ve sağ kalımı arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (90).

Kafa İçi Basınç artışı olan hastaların yataklarının baş kısmı otuz derece yükseltilmeli, sedatif ve nöbet önleyici ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır (89, 90). AS'lerde TBY hastalarının ilk müdahalesi yapılırken genel kabul gören GKS puanları dikkate alınır (Tablo-9) (36).

Tablo-9: TBY de GKS'ye Göre Yapılan İlk Müdahale

GKS: 3-8 Ağır Kafa Travması	GKS: 9-13 Orta Şiddette Kafa Travması	GKS:14-15 Hafif Kafa Travması
Erken entübasyon	Klasik destek tedavisi (ABCD)	Klinik gözlem
Klasik destek tedavisi (ABCD)	Sekonder hasarın önlenmesi	Risk faktörlerinin değerlendirilmesi
Sekonder hasarın önlenmesi	Erken BT	Olaydan 2 saat sonra GKS<15 veya risk faktörü var ise BT
Erken BT	Klinik gözlem	BT anormal ise veya 4 saat içinde düzelme olmaz ise yatış
Erken beyin cerrahisi değerlendirmesi	Gerekli ise entübasyon	>65 yaş üstü yatış düşünülmeli
İntrakraniyal basınç monitorizasyonu	BT anormal ise veya Klinik olarak düzelmiyor ise erken beyin cerrahisi	Olaydan 4 saat sonra düzelme göstermiş ve risk faktörü yok veya BT'si normal ise kafa travması önerileri ile eve gönder
Yoğun bakım Şartlarının sağlanması	Hızlı bir düzelme yok ise hastaneye yatış (diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi)	Taburculuk sonrası ayaktan tekrar değerlendirilmeli
Rutin rehabilitasyon programı Sekonder hasarı önlemek için PaO ₂ >60 mmHg SaO ₂ >90 mmHg PaCO ₂ > 35-40 mmHg Baş yukarı >30°	Posttravmatik amnezi testi ve rehabilitasyon merkezine sevk	Gerekli ise rehabilitasyon merkezine sevk edilmeli

TBY beraberinde servikal vertebra fraktürü ve medulla spinalis yaralanması riski nedeniyle önem taşımaktadır. Medulla spinalis yaralanması yüksek servikal yaralanmalar dışında tek başına ölümcül değilken kalıcı sakatlıklara yol açabilir. Ağır kafa travmalı hastaların %2-8'ine servikal yaralanma da eşlik eder. TBY olan hastanın spinal yaralanma olasılığı yüksektir. Mortal seyretmese de kalıcı sakatlık riski olması açısından medulla spinalis hasarının önlenmesi için spinal immobilizasyon sağlanarak hastanın transferi gerçekleştirilmelidir (13, 48).

AS'lerde kafa travmalı hastalar için yapılacak öncelikle müdahale, olay yerinde başlayan resüsitasyonu devam ettirmektir. Hayatı tehdit edici sistemik hasarların ilk tedavisini ve tanı için gerekli olan yöntemleri (laboratuvar, görüntüleme, vb.) hızlıca yapmak gerekir. Bu tarz yaralanmalarda AS hekiminin tedavideki bir amacı da sistemik ve serebral yaralanmaya bağlı sekonder hasarı durdurmak, travmaya bağlı komplikasyonların oluşmasına engel olmaktır (89).

3) MATERYAL VE METOD

3.1. Deney Hayvanları

Bu araştırma Fizyoloji Anabilim Dalı Nörovasküler Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen her grupta (4 deney gurubu 1 kontrol grubu) 8 sıçan olacak şekilde toplam 40 adet erişkin Spraque-Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar Bursa Uludağ Üniversitesi 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; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan deneyleri etik kurul kararıyla 06.10.2020 tarihinde 2020-10 / 13 karar numarasıyla onaylanmıştır.

3.2. Çalışma Grupları

Daha önce planlanıp deneye uygun hale getirilen 40 adet sıçan 8'erli 5 gruba rastgele şekilde ayrıldı. 10 adet sıçan yedek olarak temin edildi ve olası aksaklık durumunda (ölüm, kaçma vs.) deneyin aksamaması için deney esnasında hazır bulunduruldu. 4 adet sıçan çeşitli aşamalarda ex olması nedeniyle yedek olarak hazırda bekletilen sıçanlardan kullanıldı. Planlanan sakrifikasyon zamanına kadar tüm gruplarda toplam yaşayan sıçan sayısı 40 adettir.

Sıçanlara KT uygularken, Marmarou ve ark.'nın (91) impakt akselerasyon modeli modifiye edilerek kullanılmıştır. 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.

3.3. Anestezi

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

3.4. Kafa Travma Modeli

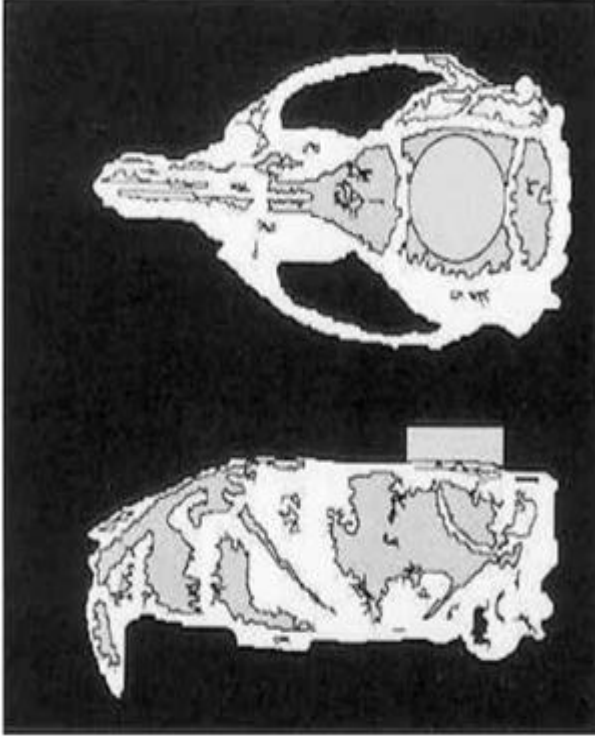
Anestezi uygulanmış sıçanlarda KT oluşturulurken Marmarou ve ark. (91) tarafından 1994 yılında oluşturulan kafa travma modelinin modifiye edilmiş versiyonu kullanıldı. Çalışmadaki travma aleti 2.15 metre boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan saydam sert plastik bir boru, bu boruya ait vertikal 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 (Şekil-6).



Şekil-6: Çalışmada Kullanılan Kafa Travma Modeli

3.5. 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 arasında, kafatasında oluşacak çökme kırıklarını önlemesi için 10 mm çaplı, 3 mm kalınlığa sahip metal disk tam orta hatta denk gelecek şekilde konuldu (Şekil-6). 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.



Şekil-7: Deney Hayvanının Pozisyonu ve Mekanik Disk



Şekil-8: Mekanik Diskin Çalışmada Yerleştirilmesi

3.6. Çalışmanın Yapılması

Anestezi altında KT oluşturulan sıçanlara 2 saat sonra tekrar anestezi oluşturularak kalbinden kan örneği alındı ve ardından sıçanlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Sıçanlardan alınan kan örnekleri +4 derecede 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerindeki düzeyleri sıçan ELISA ticari kiti kullanılmak suretiyle kit prosedürüne uygun olarak ELISA prensibine göre spektrofotometre kullanılarak 450 nanometre dalga boyunda analiz edilmiştir.

3.7. 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.

4) BULGULAR

Kan düzeyleri incelendiğinde α -syn açısından bazı gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo-10).

Tablo-10: 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-10'da 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 bulunmuştur ($p<0,001$). Bundan dolayı gruplar ikili olarak karşılaştırılmıştır. Anlamlı çıkan değişiklikler gruplar arasında ikili olarak karşılaştırılmıştır. Buna göre;

A-syn bakımından grup A ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardır. Grup A da kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,021$). A-syn bakımından grup B ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktur. Grup C ve kontrol gurubu açısından anlamlı farklılık vardır. Grup C de

kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,001$). Kontrol ve grup D arasında anlamlı fark yoktur ($p = 0,152$). A-syn açısından 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 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.

5) TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde TBY hastalarının tanısı, tedavisi ve prognoz tahmininde görüntüleme yöntemleri yaygın kullanılmaktadır. BBT özellikle akut kanama, hidrosefali, herniasyon ve fraktürlere karşı mükemmel duyarlılığı nedeniyle TBY'nin değerlendirilmesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir (92). BBT kanamayı tespit edebilse de zayıf prognostik yeteneği, serebral perfüzyonu değerlendirememesi ve beyin parankiminde altta yatan travma sonrası değişiklikleri tespit edememesi dezavantajdır. Acil servislerde BT kullanımının yaygınlaşması, maliyeti yükselterek sağlık sistemine olumsuz katkıda bulunabilir. Ayrıca tekrarlanan BBT taraması, çocuklar gibi risk altındaki popülasyonda sedasyon ihtiyacına (hareketi önlemek amacıyla uygulanan) ve yüksek radyasyon maruziyetine neden olmaktadır (9, 79, 84). Çıkrıklar ve ark'nın (93) yaptığı bir çalışmada AS'ye başvuran orta riskli minör KT'li hastaların hepsine BBT çekilmiş olup sadece %28,6'sında fraktür, %3,2'sinde epidural hematoma tespit edilmiştir. TBY için biyobelirteçlerin bir amacı da KT sonrasında hangi vakalarda BBT kullanılıp kullanılmayacağını belirlemesidir. Böylece gereksiz BBT kullanımını azaltacak ve radyolojik tetkiklere alternatif veya tamamlayıcı olacaktır (11, 82). 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 gerekmektedir (94). Rostami ve ark. (95) deneysel TBY oluşturdukları sıçanlarda travma sonrası Tau protein, S100B, pNF-H ve MBP biyobelirteçlerinin serum seviyelerinde önemli artış olduğunu göstermiştir. Anderson ve ark.'nın (96) çalışmasında TBY sonrası kanda pNF-H düzeyi yüksek saptamıştır ve saptanan seviyelerin yaralanmanın şiddetini yansıttığı tespit edilmiştir. Beyin hasarı biyobelirteçlerinden olan NSE ve GFAP kan seviyelerinin, KT sonrası önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (97). Li ve ark.

(98) tarafından yapılan çalışmada TBY sonrası BOS'ta pNF-H, GFAP seviyeleri önemli ölçüde artarken, interlökin 6 ve amiloid beta'da anlamlı fark görülmemiştir. Biz de çalışmamızda beyinde bulunan, nöronal bir protein olan α -syn'i 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 edilmiştir (87). Newell ve ark. (99) yaptıkları çalışmada nöroaksonal distrofi ve travma sonrası DAH'lı beyin dokusunu inceleyerek TBY sonrası travmatik bölgenin etrafındaki nöronlarda α -syn'lerin biriktiğini tespit etmiştir. Böylece α -syn'in nörodejeneratif hastalıktaki aksonal yaralanma için bir biyobelirteç olabileceğini desteklemişlerdir. Nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde sinükleinler tipik olarak birikim eğilimindedir ancak TBY'deki rolleri, yeni ortaya çıkan bir araştırma alanıdır (100). Sandra ve ark.'nın (101) yaptığı başka bir deneysel çalışmada kronik TBY sonrası sıçanların beyin dokusunda belirgin anormal α -syn birikimi olduğunu tespit edilmiştir. 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 (102) ise şiddetli TBY sonrası exitus olan 18 olgunun beyin dokusunu inceleyerek TBY'yi takiben, şişmiş aksonlarda yoğun α -syn birikimi olduğunu tespit etmiştir. Biz ise çalışmamızda akut TBY olan sıçanlarda erken dönemde kanda α -syn düzeyini inceleyerek erken dönem tanısında etkinlik düzeyini araştırdık.

TBY'nin beyin dokusunda şiddetli akselerasyon-deselerasyon oluşturan etki sonucunda meydana geldiğine inanılmaktadır. Rostami ve ark.'ı (95) rotasyonel hızlanma TBY modelini uygulayarak yaptıkları deneysel çalışmada sıçanlarda travmaya bağlı aksonal-nöronal hasar oluşturmuştur. Maruichi ve ark.'ı (103) kafaya gelen darbenin daha kontrollü ve tekrarlanabilir olması için geliştirilen bir model ile DAH oluşturmayı amaçlamıştır. Bu çalışmada farelerde (kafatasları üzerinde ortalanmış çelik disk hedef alan) bir pnömatik darbe

kullanarak, darbe ivmeli kafa yaralanmasına neden oldular. Anderson ve ark.'ı (96) KT'nin şiddetini öne çıkarmak için geliştirdikleri kontrollü kortikal darbe cihazı ile ratlarda hafif, orta ve şiddetli kortikal kontüzyon oluşturmuştur. Li ve ark.'nın (98) 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 oluşturduk (91). 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 araştırılmaktadır (104). Fakat nörodejeneratif hastalıklarda bir biyobelirteç olan α -syn'in analizi için Parkinson hastalarının tükürüğü incelendiğinde, tükürük bezlerinde de patolojik α -syn kümeleri tespit edilmiştir (105). Newell ve ark.'nın (99) yaptığı bir çalışmada DAH'lı beyin dokusunu immünohistokimyasal olarak incelediğinde aksonal şişliklerde α -syn bulmuştur. Mondello ve ark.'nın (106) α -syn'in farklı bölgelerdeki düzeyini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, şiddetli TBY olan hastaların BOS'unda α -syn düzeyine bakılmıştır. Kontrollere göre travma hastalarında BOS α -syn düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir. Foulds ve ark. (107) ise toplam 198 Parkinson hastası ve 91 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada biyobelirteç olarak α -syn düzeylerini kanda ölçmüştür. Bizim çalışmamızda ise TBY sonrası sıçanların kalbinden alınan kan örneklerindeki α -syn düzeyi ölçülmüştür.

Dinh ve ark.'nın (108) yaptığı bir çalışmada, şiddetli KT sonrası hastaneye daha erken gelen hastalarda sağkalım avantajı olduğu sonucuna varılmıştır. Çıkrıklar ve ark.'nın (93) yaptığı bir prospektif çalışmada ise travma hastalarının %77.8'i ilk bir saatte, %12.7'si ikinci saatte, %9.5'i ise 2-6 saatleri arasında AS'ye başvurmuşlardır. Kasa ve ark.'nın (109) çalışmasında TBY hastalarının %71'i ilk saat içinde ve %95'i ilk 4 saat içinde AS'ye başvurmuştur. 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 başvurmaktadır (110). A-syn ile ilgili diğer

çalışmalara baktığımızda, proteinin zaman içindeki değişikliklerini belirlemeye çalışan Carlson ve ark. (111) 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'de meydana gelen zamansal değişiklikleri incelemiştir. Biz çalışmamızda ise KT sonrası AS'e başvuran hastalar için önemli olan erken dönemdeki süreçte α -syn'in tanısal etkinliğini araştırmayı hedefledik.

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.

6) 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. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017;16:987-1048.
4. Multiple Cause of Death Data on CDC WONDER. <https://wonder.cdc.gov/mcd.html> (accessed Jul. 24, 2021)
5. TBI Data | Concussion | Traumatic Brain Injury | CDC Injury Center 1. <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/index.html> (accessed Jul. 24, 2021).
6. Clement MO. Imaging of Brain Trauma. *Radiol Clin North Am*. 2019;57:733-44.
7. Tuncer E: Klinik Radyoloji. Bursa, 1.Baskı, Güneş ve Nobel Tıp Kitabevi, 1994, BT. pp 571-706.
8. Kocher KE, Meurer WJ, Fazel R, et al. National trends in use of computed tomography in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2011;58:452-62.e3.
9. 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.
10. Gardner RL, Sarkar U, Maselli JH, Gonzales R. Factors associated with longer ED lengths of stay. *Am J Emerg Med*. 2007 Jul;25(6):643-50.
11. Dadas A, Washington J, Diaz-Arrastia R, Janigro D. Biomarkers in traumatic brain injury (TBI): a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2989-3000.
12. 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.
13. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Emergency medicine: a comprehensive study guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division. 2004
14. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91:1637-40.
15. LaPlaca MC, Simon CM, Prado GR, Cullen DK. CNS injury biomechanics and experimental models. *Prog Brain Res*. 2007;161:13-26.

16. Kamp MA, Tahsim-Oglou Y, Steiger HJ, Hänggi D. Traumatic brain injuries in the ancient Egypt: insights from the Edwin Smith Papyrus. *J. Neurol. Surg. A. Cent. Eur. Neurosurg.* 2012;73:230-7.
17. Sanchez GM, Burrige AL. Decision making in head injury management in the Edwin Smith Papyrus. *Neurosurg Focus.* 2007;23(1):5.
18. Ökten AI, Okay Ö. Kafa Travmalarının Tarihçesi. *Ulusal Travma Dergisi* 1998;4:86-8.
19. Wilkins RH: History of Neurosurgery. In: Wilkins RH Regnachary 55 (eds). *Neurosurgery.* Vol 1, 1st ed. Mc Graw-Hill Book Company, New York. 1985;1:3-15.
20. Pott P. *Observation on the Nature and Consequences of Wounds and Contusions of the Head, Fractures of the Skull, Concussions of the Brain.* London C Hitch and L Hawes. 1760.
21. Bell B. *A system of surgery.* Edinburg: C Elliot. vol:3 1782;2:24-60.
22. Teasdale G, Jennett B, Assessment of coma and impaired consciousness: A Practical Scale. 1974;304:81-84.
23. Bruns J Jr, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia.* 2003;44:2-10.
24. Maas AI, Harrison-Felix CL, Menon D, et al. Standardizing data collection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2011;28:177-87.
25. Coronado VG, McGuire LC, Sarmiento K, et al. Trends in Traumatic Brain Injury in the U.S. and the public health response: 1995-2009. *J Safety Res.* 2012;43:299-307.
26. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157:1683-96.
27. Mondello S, Muller U, Jeromin A, et al. Blood-based diagnostics of traumatic brain injuries. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2011;11:65-78.
28. Styrke J, Stålnacke BM, Sojka P, Björnstig U. Traumatic brain injuries in a well-defined population: epidemiological aspects and severity. *J Neurotrauma.* 2007;24:1425-36.
29. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21:544-8.
30. Faul M, Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;127:3-13.
31. Daugherty J, Waltzman D, Sarmiento K, Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Deaths by Race/Ethnicity, Sex, Intent, and Mechanism of Injury - United States, 2000-2017. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019;68:1050-6.
32. Selvi F, Karadaş S, Gönüllü H. Kafa Travmalı Hastalarda Epidemiyolojik Veriler ve Bölgesel Faktörler. *Sak. Med. J.* 2017;7:1-2.
33. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal

- cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:56-87.
34. Mckee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;127:45-66.
 35. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet.* 2001;357:1391-6.
 36. Egemen E, Börcek A.Ö. Management of Head Trauma. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2013;11(1):1-12
 37. Textbook of Neurological Surgery. Batjer HH, Loftus CM (Eds). Volume 3, X. Cranial and Cerebral Trauma Section. 2003;2795-803.
 38. Sussman ES, Pendharkar AV, Ho AL, Ghajar J. Mild traumatic brain injury and concussion: terminology and classification. *Handb Clin Neurol.* 2018;158:21-4.
 39. Biros MH, Heegaard WG; Head Injury, Rosen's Emergency Medicine 8th Edition. 2013 C:41. 339-67.
 40. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:161-2.
 41. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann. Neurol.* 2005;58:585-93.
 42. Stead LG, Wijdicks EF, Bhagra A, et al. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocrit Care.* 2009;10(1):50-4
 43. Bodanapally UK, Sours C, Zhuo J, Shanmuganathan K. Imaging of Traumatic Brain Injury. *Radiol. Clin. North Am.* 2015;53:695-715.
 44. Beauchamp K, Mutlak H, Smith WR, Shohami E, Stahel PF. Pharmacology of traumatic brain injury: where is the "golden bullet"? *Mol Med.* 2008;14:731-40.
 45. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma.* 1992;9:S287-92.
 46. Rughani AI, Penar PL (ed). *Brain Anatomy* [Online], Medscape. 24 August 2015, updated
 47. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK. *Emergency medicine: a comprehensive study guide.* 7th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division. 2013;1692-709.
 48. ATLS Subcommittee; American College of Surgeons' Committee on Trauma; International ATLS working group. *Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition.* *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74:1363-6.
 49. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:39-50.

50. Jenkins LW, Moszynski K, Lyeth BG, et al. 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.* 1989;477:211-24.
51. Bauer D, Tung ML, Tsao JW. Mechanisms of traumatic brain injury. *Semin Neurol.* 2015;35(1):14-22.
52. Reilly PL. Brain injury: the pathophysiology of the first hours. 'Talk and Die revisited'. *J Clin Neurosci.* 2001;8:398-403.
53. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015;72:355-62.
54. Akköse Ş. Acil Serviste Kafa Travmalı Hastaya Yaklaşım. *Acil Tıp Dergisi* 2000; III. Acil Tıp Sempozyumu Özel Sayısı: 96-106
55. Golfinos JG, Cooper PR. Skull fracture and post-traumatic cerebrospinal fluid fistula. In: *Head Injury*. 4th, Cooper PR, Golfinos JG (Eds), McGraw-Hill, New York 2000. 155-9.
56. Carpenter MB. Gross anatomy of the brain. "Skull fractures in adults in: Core Text of Neuroanatomy, 4th, Williams & Wilkins, Baltimore. 1991. 23-5.
57. Humphreys RP. Complications of pediatric head injury. *Pediatric neurosurgery.* 1991;17:274-8.
58. Gündoğdu DK, Şahinoğlu M, Köktekir E, Karabağlı H. Pediatric Kafa Travmaları *Pediatric Head Injuries.* *Türk Nöroşir Derg* 2020;30:287-92.
59. Rubin AN, Espiridion ED, Lofgren DH. A Sub-acute Cerebral Contusion Presenting with Medication-resistant Psychosis. *Cureus,* 2018;10:29-38.
60. Hilmer LV, Park KB, Vycheth I, Wirsching M. Cerebral Contusion: An Investigation of Etiology, Risk Factors, Related Diagnoses, and the Surgical Management at a Major Government Hospital in Cambodia. *Asian J. Neurosurg.* 2018;13:23-30.
61. Khairat A, Waseem M. Epidural Hematoma. *StatPearls Publishing.* 2021;2:3-5.
62. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery* 2006;58:7-8.
63. Ganz JC. The lucid interval associated with epidural bleeding: evolving understanding. *J Neurosurg.* 2013;118:739-45.
64. Gennarelli TA, Thibault LE. Biomechanics of acute subdural hematoma. *J Trauma.* 1982;22:680-2.
65. Ayaz H, Izzetoglu M, Izzetoglu K, Onaral B, Ben Dor B. Early diagnosis of traumatic intracranial hematomas. *J. Biomed. Opt.* 2019;24:1-2.
66. Bullock R, Golek J, Blake G. Traumatic intracerebral hematoma--which patients should undergo surgical evacuation? CT scan features and ICP monitoring as a basis for decision making. *Surg Neurol.* 1989;32:181-7.

67. LeRoux PD, Haglund MM, Newell DW, et al. Intraventricular hemorrhage in blunt head trauma: an analysis of 43 cases. *Neurosurgery*. 1992;31:678-9.
68. Passero S, Ulivelli M, Reale F. Primary intraventricular haemorrhage in adults. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:115-6.
69. Modi NJ, Agrawal M, Sinha VD. Post-traumatic subarachnoid hemorrhage: A review. *Neurol India*. 2016;64:8-13.
70. Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124:249-50.
71. Signoretti S, Lazzarino G, Tavazzi B, Vagnozzi R. The pathophysiology of concussion. *PM R*. 2011;3:359-68.
72. Shaw NA. The neurophysiology of concussion. *Prog Neurobiol*. 2002;67:281-344.
73. Bandt SK, Greenberg JK, Yarbrough CK, Schechtman KB, Limbrick DD, Leonard JR. Management of pediatric intracranial gunshot wounds: predictors of favorable clinical outcome and a new proposed treatment paradigm. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;10:511-7.
74. Bülbül E, Şahin T, Altuntaş M, ve ark. Lucid İnterval ile Seyreden Diffüz Aksonal Hasar. *Journal of Anatolian Medical Research*. 2019;4:73-5.
75. Humble SS, Wilson LD, Wang L, et al. Prognosis of diffuse axonal injury with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85:155-59.
76. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15:49-59.
77. Stein SC, Burnett MG, Glick HA. Indications for CT scanning in mild traumatic brain injury: A cost-effectiveness study. *J Trauma*. 2006;61:558-66.
78. Chung S, Schamban N, Wypij D, Cleveland R, Schutzman SA. Skull radiograph interpretation of children younger than two years: how good are pediatric emergency physicians. *Ann Emerg Med*. 2004;43:718-22.
79. Aiken AH, Gean AD. Imaging of head trauma. *Semin Roentgenol*. 2010;45:63-79.
80. Haydel M.J, Preston C.A, Mills TJ, et al. Indications For Computed Tomography in Patients With Minor Head Injury. *N Engl J Med*. 2000;343:100-5.
81. Kampfl A, Schmutzhard E, Franz G, et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet*. 1998;351:1763-7.
82. Pasco-Papon A, Darabi D, Mas-Caradec MC, et al. Apports de l'IRM Conventional and diffusion magnetic resonance imaging in the acute phase of severe traumatic brain injury. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005;24:510-5.
83. İlginel MT, Lafı TD, Güneş Y. Travmatik Beyin Hasarında Biyobelirteçler. *Anestezi Derg*. 2018;26(3):105-9.

84. Kewin KW, Yang Z, Zhu T, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18:165-80.
85. Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci.* 1988;8:2804-15.
86. Lücking CB, Brice A. Alpha α -synuclein and Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57:1894-908.
87. 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.
88. Chi JH, Knudson MM, Vassar MJ, et al. Prehospital hypoxia affects outcome in patients with traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Trauma.* 2006;61:1134-41.
89. Chowdhury T, Kowalski S, Arabi Y, Dash HH. Pre-hospital and initial management of head injury patients: An update, *Saudi J. Anaesth.* 2014;8:114-20
90. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017;80:6-15.
91. 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.
92. J. Provenzale, CT and MR imaging of acute cranial trauma. *Emerg. Radiol.* 2007;14:1-12.
93. Çıkırlar H, Ekici M, Coşan D, ve ark. Serum GFAP Düzeyi, Minor Kafa Travmalı Çocuklarda Beyin Tomografisine Alternatif Olabilir mi? *Bozok Tıp Dergisi.* 2014;4: 6-12.
94. 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.
95. 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;3:115-6.
96. 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.
97. 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.
98. 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.

99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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;208:185-92.
103. 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.
104. 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;32:1117-30.
105. 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.
106. Mondello S, Buki A, Italiano D, Jeromin A. α -Synuclein in CSF of patients with severe traumatic brain injury. *Neurology.* 2013;80:1662-8.
107. 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.
108. 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.
109. 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
110. 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.
111. Carlson SW, Yan HQ, Li Y, et al. Differential Regional Responses in Soluble Monomeric Alpha Synuclein Abundance Following Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol.* 2021;58:362-74.

7) EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAM FORMU

T.C. BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Deneysel Kafalı Travması Oluşturulan Sıçanlarda Nöronal Hasarı Belirlemede Alfa-Siniklein Etkinliğinin Araştırılması				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR BUU Tıp Fakültesi Acil Tıp AD				
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Dr. Öğretim Görevlisi Vahide Aşlıhan DURAK Prof. Dr. Tülin ALKAN Araç. Gör. Dr. Büğra ALTINKÖK ŞENTÜRK				
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Büğra ALTINKÖK ŞENTÜRK'un Tıpta Uzmanlık Tez Projesi				
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Kasım 2020 – Mayıs 2021				
	KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	50 Adet Dişi Sıçan				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı *		Tarihi			
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU		29.09.2020			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2020 - 10 / 13		Tarih : 06.10.2020			
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekece, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deneysel hayvanlar üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. 					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Ret		
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	E ■ H			
Dr. Öğr. Üyesi Sezer ERER Kafa Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye	Veteriner-Fizyoloji	Veteriner Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zooteknis	Ziraat Fakültesi	E ■ H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇINKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	E ■ H			
Asiye İspir SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diğ. Hekim	E ■ H			
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekçi	E ■ H			
Faah KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUU-DEHYUAM	E ■ H			

8) TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkıları olan ve çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR'a, değerli hocalarım; Prof. Dr. Erol ARMAĞAN, Prof. Dr. Şahin ASLAN, Prof. Dr. Şule AKKÖSE AYDIN, Prof. Dr. Özlem KÖKSAL, Doç. Dr. Vahide Aslıhan DURAK ve Öğr. Gör. Dr. Fatma ÖZDEMİR'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca her zaman saygı ve sevgiyle Acil Serviste birlikte çalıştığımız değerli asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Bu yaşıma kadar beni büyüten hayatımın her anında yanımda ve destek olan annem, babam kardeşlerim ve anneanneme, her konuda sabırla yardımcı olan, benimle birlikte bu süreci yaşayan meslektaşım canım eşim Mehmet Şentürk'e, doğduğu günden beri yol arkadaşım olan canım kızım Bade Beyza'ma desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

9) ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ Yılında ■■■■■■■■■■ da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Bursa' da tamamladıktan sonra 2004 yılında Edirne Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi' ne başladım. 2010 yılında mezun oldum. Sonrasında mecburi hizmet görev yerim olan İstanbul Küçükçekmece Toplum Sağlığı Merkezi'ne atandım. 2011-2014 yılları arasında İstanbul Tuzla'da aile hekimi olarak çalıştım.2016 yılında Isparta Süleyman Demirel Üniversitesinde 1 yıl pediatri asistanlığı yaptım. 2017 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil tıp Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak eğitimime başladım. Evli ve 1 çocuk annesiyim.