



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

DENEYSEL KAFA TRAVMASI OLUŞTURULAN RATLARDA
ERKEN DÖNEMDE SERUM
NEUROGRANİN VE PNF-H DÜZEYİ

GÖKSEL AYDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2022



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

DENEYSEL KAFA TRAVMASI OLUŞTURULAN RATLARDA
ERKEN DÖNEMDE SERUM
NEUROGRANİN VE PNF-H DÜZEYİ

GÖKSEL AYDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR

BURSA 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER	v
TABLolar	vi
ÖZET	vi
SUMMARY	Error! Bookmark not defined.
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kafa Travması	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.2. Travmatik Beyin Hasarının Türleri ve Sınıflandırılması	6
2.2.1. Hafif Kafa Travmaları.....	11
2.2.2. Orta Şiddette Kafa Travmaları	12
2.2.3. Ağır Kafa Travmaları	13
2.3. Kafa Anatomisi.....	13
2.3.1. Kafa Derisi	14
2.3.2. Kafatası	15
2.3.3. Meninksler	16
2.3.4. Beyin	17
2.3.5. Beyin Omurilik sıvısı (BOS).....	18
2.4. Travmatik Beyin Hasarının Mekanizması	20
2.4.1. Primer Beyin Hasarı	21

2.4.2. Sekonder Beyin Hasarı.....	21
2.5. Travmatik Kafa Yaralanmaları (Primer Beyin Yaralanmaları).....	22
2.6. Kafa Travmalarının Görüntülenmesinde Kullanılan Yöntemler	30
2.7. Neurogranin.....	32
2.7.1. Ekspresyon.....	34
2.7.2. Biyokimyasal Özellikler.....	36
2.7.3. Mekanizma ve Fonksiyon	36
2.7.4. İlişkili Patolojiler	37
2.8. Nörofilaman Yapısı ve Fonksiyonu	37
2.8.1 Nörofilamanların Anlatımı	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Deneyin Amaç ve Hedefleri:	Error! Bookmark not defined.
3.2. Çalışma Dizaynı ve Veri Kümesi (Deney Hayvanları).....	45
3.3. Veri Grupları	46
3.3. Deney Ön Hazırlığı: Anestezinin Uygulanması	46
3.4. Deneysel Travmatik Beyin Hasarı Mekanizmasının Oluşturulması ve Uygulanması.....	46
3.5. pNF-H ve Neurogranin Seviyelerinin Ölçülmesi.....	48
3.6. İstatistik Verilerin Çözümlemesi	Error! Bookmark not defined.
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	53
6- KAYNAKLAR.....	57
7- EKLER.....	73
8. TEŞEKKÜR.....	74
9. ÖZGEÇMİŞ	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

AS: Acil Servis
ASY: Ateşli Silah Yaralanması
A β 42: Amiloid-Beta
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
BT: Bilgisayarlı Tomografi
Ca: Kalsiyum
CaM: Kalmodilin
CaMK: Kalmodilin kinaz
DAG: Diaçilgliserol
DAH: Diffüz Aksonal Hasar
DGK: Diaçilgliserol kinaz
DNA: Deoksiribinükleik asit
DSA: Dijital Subtraktif Serebral Anjiyografi
EDH: Epidural Hematom
ER: Endoplasmik Retikulum
GKS: Glasgow Koma Skalası
GKS-P: Graham Teasdale
IKP: İntrakraniyal Basıncı
İSH: İntraserebral Hematom
İVK: İntraventriküler Kanama
KT: Kafa Travması
LCD: Lewy Cisimcikli Demans
LTD: Long Term Depression
LTP: Long Term Potentiation
M.Ö.: Milattan Önce
M.S.: Milattan Sonra
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTBH: Hafif Travmatik Beyin Hasarı
Nf: Nörofilaman
Ng: Neurogranin
NMDA: N-Metil-D-Aspartat
O-NAM: O-bağlı N-asetilglukozamin
PA: Fosfotidik Asit
PH: Parkinson Hastalığı
PKC: Kinaz C
PLC: Fosfolipaz C
PRS: Pupil Reaktivite Skoru
PTA: Travma Sonrası Amnezi
SAK: Subaraknoid Kanama
SDH: Subdural Hematom
SPB: Serebral Perfüzyon Basıncını
SSA: Spinoserebellar Ataksi
TBH: Travmatik Beyin Hasarı
USG: Ultrason

ŞEKİLLER

- Şekil 1:** Kafa anatomisi (49) **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 2:** Kafatası (51)..... **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 3:** Meninksler (51)..... **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 4:** Beyin (53)..... **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 5:** BOS (55) **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 6:** Lineer Kırıklar (65)..... **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 7:** Çökme Kırıkları (67) **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 8:** Kafa Kaidesi Kırıkları **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 9:** Postsinaptik Sinyal Mekanizmalarında Ng in Rolünü Gösteren Şematik Diyagram (126) **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 10:** Alzheimer Hastalığında BOS Biyobelirteçleri (129) **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 11:** Nörofilamanların yapısı ve oluşumu (181) **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 12:** Nörofilaman oluşumu (181) **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 13:** Kafa Travması Oluşturma Mekanizması ve Deneysel Rat'ın Yerleşimi(199)..... **Error! Bookmark not defined.**
- Şekil 14.** Mekanik Disk ile Ratın Deney Mekanizmasına Yerleşimi (199).
..... **Error! Bookmark not defined.**

TABLULAR

Tablo 1: Glaskow Koma Skalası (35)	7
Tablo 2: Pupil Reaktivite Skoru (38)	8
Tablo 3: Fokal ve Diffüz Yaralanmalar (40)	8
Tablo 4: Travmatik Beyin Hasarının BT bulgularına göre sınıflandırılması: Marshall Skoru (41).....	9
Tablo 5: Rotterdam Skoru'nda Beyin hasarının BT bulgularına göre sınıflandırılması (41)	10
Tablo 6: Hafif kafa travması için risk belirleme (45).....	12
Şekil 6: Lineer Kırıklar (65).....	Error! Bookmark not defined.
Tablo 7: DAH Nöropatolojik Sınıflaması (111).....	30
Tablo 8: New Orleans Kriterleri (123)	32
Şekil 13: Kafa Travması Oluşturma Mekanizması ve Deneysel Rat'ın Yerleşimi(199).....	Error! Bookmark not defined.
Tablo 9. Deney Gruplarının Serum pNF-H Seviyelerinin Karşılaştırılması ..	50
Tablo 10. Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması	51
Tablo 11. Serum Ng Seviyelerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 12: Serum Ng Ortalama Farkın Gruplar Arası Karşılaştırılması	53

ÖZET

Çalışmamızın amacı deneysel olarak hafif travmatik beyin hasarı oluşturulan ratlardan alınan serum örneklerinde Neurogranin ve Fosforile Nörofilaman Ağır Zincirin travmadan sonraki ilk beş saatlik seyrini araştırmaktır.

Bu çalışma için 32 adet Spraque-Dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Deney grubu 3 deney ve 1 kontrol grubu olarak aynı sayıda (n=8) olacak şekilde oluşturulmuştur. Sıçanlara 50 mg'lık ağırlık kullanılarak 80 cm yüksekten serbest düşme ile travmatik beyin hasarı meydana getirilmiştir. Deneklerden travma sonrası 1., 3. ve 5. saatlerde alınan serum örneklerinde Neurogranin ve Fosforile Nörofilaman Ağır Zincir düzeyi bakılmıştır.

Ölçülen serum Neurogranin ve Fosforile Nörofilaman Ağır Zincir değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Kafa travması sonrası ilk beş saat içinde başvuran hastalarda, serum Neurogranin ve Fosforile Nörofilaman Ağır Zincir değeri yüksekliğinin travmatik beyin hasarı tanısında kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Acil Servis, Kafa Travması, Hafif Travmatik Beyin Hasarı, Neurogranin, Fosforile Nörofilaman Ağır Zincir.

SUMMARY

Serum Neurogranin And PNF-H Level In The Early Period In Rats With Experimental Head Trauma

The aim of our study is to investigate the course of Neurogranin and Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain in the first five hours after trauma in serum samples taken from rats with experimentally mild traumatic brain injury. In this study, 32 female Spraque-Dawley rats were used. Experimental group was formed with the same number (n=8) as 3 experimental and 1 control groups. Traumatic brain injury was induced in rats by free fall from a height of 80 cm using 50 mg weight. Neurogranin and Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain levels were measured in serum samples taken from the subjects at the 1st, 3rd and 5th hours after trauma.

The measured serum Neurogranin and Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain values were found to be statistically significantly higher than the control group.

It was thought that high serum Neurogranin and Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain values could be used in the diagnosis of traumatic brain injury in patients admitted within the first five hours after head trauma.

Keywords: Emergency Department, Head Trauma, Mild Traumatic Brain Injury, Neurogranin, Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Travmatik Beyin Hasarı (TBH), yüksek morbidite ve mortalite ile insanlık için önemli bir tehlikedir. Hastalık ayrıca tedavi maliyetinin yüksek olması ve iyileşme süresinin uzun olması nedeniyle büyük mali yüke neden olur (1).

Klinik olarak, TBH vakaları, Glasgow Koma Skalası (GKS) skoruna göre (motor, göz ve sözel yanıtlarının bilinç seviyesine göre değerlendirilip) hafif, orta veya şiddetli şeklinde kategorize edilir. Bununla birlikte, GKS genellikle hafif ve orta dereceli TBH arasında ayırım yapacak kadar güvenilir değildir. Bu nedenle, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları, TBH'yi mevcut kılavuzlara göre değerlendirmek için kullanılır (1). Maliyet ve sınırlı kaynaklar nedeniyle MRG taramaları elde etmek zor olabilir. Buna rağmen, MRG taramaları, yaralanmalardaki değişikliklere BT taramalarından daha duyarlıdır. BT, akut kanama veya kırıklar dışındaki travma sonrası değişiklikleri tespit etmek için idealdir (2).

GKS skoruna (3) göre TBH, şiddetli (GKS 3-8), orta (GKS 9-12) ve hafif (GKS 13-15) olarak sınıflandırılabilir. Hafif TBH (mTBH, BT negatif) tüm TBH vakalarının %85'inden fazlasını oluşturur (4). Yakın zamanda mTBH'nin ilerleyici nörobilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir (5). mTBH, Parkinson hastalığı (PH) dâhil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların ve psikiyatrik bozuklukların riskini artırabilir (6).

Son veriler, mTBH'nin yaklaşık %29'unun normal BT sonuçlarına sahip olduğunu göstermektedir (7). BT bulgusu saptanmayan TBH vakaları önerilerle taburcu edilir, ancak subklinik yaralanmalar ve kalıcı fonksiyonel semptomlar olabilir. MRG, kafa yaralanmalarının tanısında sınırlı bir kaynaktır. MRG ile saptanabilen anormallikleri ayırt edebilen

akut dolaşımdaki bir biyobelirteç, normal BT'de mTBH tanısı için çok önemlidir (8).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin yaralanması veya TBH'yi takiben kan serumunda bulunan birçok biyobelirteç vardır. Bu biyobelirteçler, yaralanmanın ciddiyeti ve hastanın geleceği üzerindeki etkisi hakkında önemli bilgiler sağlar (1). TBH'li hastalar için bir prognoz belirlemek için de kullanılabilirler. Hâli hazırda, TBH hastalarında bu biyobelirteçlerin daha fazla anlaşılması öncelikli bir durum olup; bununla beraber biyobelirteçleri saptamak için kullanılan testlerin doğruluğunun, özgüllüğünün, niceliğinin ve saptama sınırının iyileştirilmesine ihtiyaç vardır (9).

Nörofilaman (Nf) kelimesi, nörona özgü tübüler aksonal hücre iskeletini ifade eder. Hücre iskeletinin en önemli parçalarından biridir; aksonlar için önemli bir destek sağlar ve çaplarını düzenlemeye yardımcı olur. Nf'ler sadece nöronlarda ve uzun, filaman benzeri nörofibrillerde bulunur. Sinir liflerinin Nf ağında bulunan üç farklı boyutta protein vardır: nörofilaman hafif zincir (Nf-L), nörofilaman orta zincir (Nf-M) ve nörofilaman ağır zincir (Nf-H). Nf-H en büyük proteindir ve 200 kilodaltondur; Nf-M 150 kilodaltondur ve Nf-L 68 kilodaltondur. Aksonal hasarın en etkili biyolojik belirteçlerinden biri NF-H'dir (10,11). Fosfo-NF-H (pNF-H), deneysel TBH sonrası kanda salındığı bulunan NF-H'nin fosforile edilmiş formudur (12). Neselius ve ark. amatör boksörler arasındaki bir maçın ardından BOS'ta pNF-H düzeylerinin arttığını buldular (13). Li ve ark., ağırlık düşürme yoluyla oluşturulan kapalı kafa travması (KT) modelini takiben serumda pNF-H yükselmesini takip etmiştir (14). Ayrıca pNF-H ile travma şiddeti arasındaki bu ilişki pediatrik hastalarda da görülmüştür (15).

Çoğu KT olgusu ilk altı saatte hastane acil servislerine (AS) başvurur (16,17). AS çalışanlarının, çalışma ortamlarının gerektirdiği gibi teşhis ve tedavileri hızlı bir şekilde tamamlamaları gerekir (18). KT olguları da bir an önce değerlendirilmelidir (19).

Neurogranin (Ng), yetişkin insan veya hayvanların serebral korteksinde, hipokampusunda ve olfaktör bulbusta postsinaptik olarak bulunur. Kalmodilin (CaM) depolayan ve kalpasitin familyasının bir üyesi olarak tanınan bir kinaz C substratıdır (PKC) (20, 21). Yang ve ark. yaptığı bir incelemede, Ng'nin travmatik beyin yaralanmaları için dolaşımdaki bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceği ortaya çıkmıştır (22). Çevik ve ark., TBH hastalarından alınan serum numunelerinin önemli ölçüde daha yüksek Ng seviyeleri içerdiğini göstermiştir (23). Peacock ve ark. ise yaptıkları çalışmada Ng'in hafif beyin yaralanmalarını tespit etmek için kullanılabilirliği sonucuna varmıştır (24). Gözlemsel çalışmada, orta derecede TBH'lı hastalarda serum Ng seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar rapor edilmiştir (25). Ng düzeylerini değerlendiren bir başka çalışmada ise, sıçanlarda oluşturulan bir TBH modelinde, 7. ve 14. günlerde korteks ve hipokampusta Ng artışı bulunmuştur (26). pNF-H salınımının süresi hakkında ise farklı çalışmalar vardır (27). Ancak literatür incelememizde ilk 6 saatte kan pNF-H düzeylerinin yükseldiğini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır (28).

Çalışmamızın amacı, deneysel olarak KT oluşturulan ratlardan alınan serum örneklerinde TBH'yi göstermeden umut vadeden bir biyobelirteç olan Ng ve pNF-H'nin 1, 3 ve 5. saatte serum düzeylerindeki değişikliğin izlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Kafa Travması

TBH, kafatasına ve bu yapıların koruyucu kapasitesini aşan iç sinir ve damar yapılarına uygulanan dış mekanik kuvvetlerin neden olduğu, geçici veya kalıcı nörolojik bozulma, işlevsel sakatlık veya zihinsel durum ve davranış değişikliğinin neden olduğu bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Kuvvet, şiddetli döverek, bıçaklayarak, ateşli silah yaralanması veya patlayıcı kuvvet olabilir. Kuvvet kaynağı, eksen, yoğunluk ve maruz kalma süresi, TBH'nin büyüklüğünü ve sonuçlarını belirler. TBH, basit parankimal kontüzyondan şiddetli komaya, kalıcı ve/veya geçici zihinsel ve/veya fiziksel sakatlık ve ölüme uzanan çok geniş bir tanım olarak düşünülmektedir (29).

2.1.1. Tarihçe

Kafa travmasının (KT) bilinen en eski yazılı anlatımları M.Ö. 2800 yıllarında Mısırlı İmhotep'e ait olduğu bilinmektedir. Thabes kenti yakınlarındaki bir mezarda bulunan papirüste adı geçen 48 travmadan 15'inin KT ile ilgili olduğu görülmüştür. İmhotep KT'yi 3 gruba ayırmıştır: tedavi edilebilir, iyileşmez ve tedavi edilemez. Binlerce yıl sonra bu gruplandırmanın hala geçerliliğini koruduğu ancak tedavi edilemeyen KT oranının her geçen gün azaldığı gözlemlenmiştir (30).

Fransa ve Avusturya'daki arkeolojik kazı alanlarında, kafatası kemiklerinin %10'unda burr hole benzeri delikler bulunmuştur. Bu deliklerin, yaklaşık 7000 yıl önce olan cilalı taş devri dönemine ait olduğunu keşfedilmiştir (30). Ayrıca yazılı belgeler, tarihteki büyük hekimlerin tedaviler için burr hole kullandıklarını göstermiştir. Hipokrat (M.Ö. 460-355), Galen (M.S. II. yy), Cornecius Celcus (M.S. I.yy) ve Avicenna (980-1037), tedavi amaçlı olarak kafatasında burr hole yöntemini kullandıkları açıktır (31). Papaların doktoru olarak da anılan Guy de Chauliac (1300-1386) içbükey bir şekle neden olan kranyal

kırıkları olan hastalarda ameliyat yapılmasını önermiştir. 1510'da Fransa Kralı II. Henry'nin gözünün üstünde travmatik bir kanama olmuş, yarayı tedavi ederken doktorlar ilk intraparakranial supraorbital ameliyatı yapmışlardır. Bologna Berengarius Üniversitesi'nde profesör olarak çalışırken, Caprr Jacob 1518'de kafa yaralanmaları üzerine ilk kitabı yazmıştır. Bu kitap, tarihte beyin cerrahisine adanmış bilinen ilk kitap olarak öne çıkmaktadır (32).

Anadolu'da yürütülen arkeolojik kazılarda, İlk Tunç Çağı kalıntılarında İzkiztepe-Samsun ve Kültepe bölgelerinde yaşayan Asurluların, tahmin edilen Tunç Çağı kalıntılarında burr hole kullandıkları tespit edilmiştir. Arkeolojik araştırmalarla ortaya çıkan KT tarihine dair en etkileyici veriler, Urartulara ait Dilcaya bölgesinde bulunan kafataslarıdır (MÖ 800). KT öyküsü olan ve orta meningeal arter ve dallarını tutan frontalden oksipital bölgeye sürekli lineer kırık olan bir hastada olası bir epidural hematoma (EDH) drenajı için yaklaşık 6x11 cm'lik serbest flep yapıldığı belirlenmiştir. Kraniotomi için on üç delik açılmış, ardından muhtemelen bir keski ile kemik flep kaldırılmış ve ameliyattan sonra kemik flep tekrar yerine yerleştirilmiştir (33).

KT'nin neden olduğu durumların tedavisinde 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında Victor Horsley, Harvey Cushing, W.H. Jacobson, Hugh Cairns ve Walter Dandy beyin cerrahisi alanında büyük ilerlemeler kaydetmiştir. 1970'lerde BT'nin geliştirilmesi ve klinik uygulamasıyla Hounsfield, kafatasındaki patolojik durumların saptanmasında devrim yaratmıştır. 1974 yılında, beyin hasarı araştırmaları için önemli bir merkez olarak kabul edilen Glasgow Nöroloji Enstitüsü'nden Profesör Jennent ve Kıdemli Yardımcı Teasdale, The Lancet'te koma ve bilinç kaybının değerlendirilmesi, GKS'nin tanımlanması ve sahada sunulması üzerine bir makale yayınlamıştır. Bu durumla ilişkili hastaların takibinde önemli bir adım sayılmaktadır (33).

2.1.2. Epidemiyoloji

KT yaygınlığı yaş, cinsiyet, ırk veya sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yetişkinler için en sık neden trafik kazalarıdır; çocuklar için ise en yaygın neden düşmedir. KT'nin en yüksek risk altındaki demografisi, 15 ila 24 yaş arasındaki erkeklerdir. Bununla birlikte, cinsiyetten bağımsız olarak en riskli demografi 65 yaşındaki yetişkinlerdir. Kadın cinsiyetle karşılaştırıldığında, erkekler KT'ye bağlı yaralanma riskinin üç katıdır. ASY ile ilgili KT'ler en çok kırsal alanlarda ve yoksul topluluklarda yaygındır (34).

Dünya Sağlık Örgütü kayıtlarında gösterilen KT sonrası küresel ölüm oranı 100.000 kişiden 83,7'sidir. Ancak, bu sayı yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000'den 120'ye yükselmiştir. Her yıl 2 milyondan fazla insan KT nedeniyle Amerikan hastanelerine kabul edilmektedir; bu hastaların her 100.000'inden yaklaşık 200'ü şiddetli semptomlara sahiptir (35).

2006 yılında Karasu ve ark., KT şikayeti ile acile başvuran 1787 kişiden 430'u hastanede yatan vakaları inceleyen bir araştırma yapmıştır. Çalışma, TBH'nin en yaygın nedeninin yüksekten düşme olduğu sonucuna varılmış; bu durum TBH vakalarının %40'ını oluşturmuştur. Trafik kazaları ikinci en yaygın neden olup; bu durum TBH vakalarının %37'sini oluşturmuştur (36).

2.2. Travmatik Beyin Hasarının Türleri ve Sınıflandırılması

TBH'dan sonra bilinci değerlendirmek için kullanılan puanlama sistemi GKS'dir (Tablo 1). Ayrıca değerlendirmeye travma sonrası amnezi (PTA) süresi de dahil edilmiştir (35).

Tablo 1: Glaskow Koma Skalası (35)

Göz Açma		Verbal Cevap		Motor Cevap	
-				Yanıt yok	1
-		Yok	1	Ekstansör yanıt	2
Göz açma yok	1	Sesler	2	Anormal fleksiyon	3
Ağrılı uyarılarla	2	Kelimeler	3	Uyarandan kaçma (normal)	4
Sesli uyarılarla	3	Konfüze	4	Uyarıyı lokalize ediyor	5
Spontan Açık	4	Oryante	5	Komutlara uyuyor	6

2018 yılında GKS-P olarak tanımlanan ölçek Graham Teasdale, Gordon Murray ve Paul Brennan tarafından geliştirilmiştir (36). Pupil reaktivitesi, TBH'nın değerli bir göstergesidir (Tablo 2). GKS'yi pupil reaktivitesi ile birleştirerek tek bir gösterge olarak kullanılması amaçlanmıştır.

Pupil reaktivitesi, TBH'deki klinik durumun ciddiyetini ortaya çıkarmak için ana göstergelerden biridir. Analiz, Brennan ve ark.'nın IMPACT ve CRASH travma çalışmalarında bu iki kriteri karşılayan vakalar kullanılarak yapılmıştır. 22 binlik havuzdan 15.900 kişi çalışma için uygun kabul edilmiştir. GKS-P skalası kullanılarak taranmıştır ve önemli ölçüde korele olduğu bulunmuştur (36). Daha önce, GKS'de 4 olan bir hastayla karşılaştırıldığında GKS-P'de 5 olarak derecelendirilen bir hastanın ölümü gibi atipik durumlarda karşılaşılmıştır. Bu nedenle GKS'nin tek başına kullanılmasının iyi sonuç vermediği de tartışılmıştır

(37). GKS-P ile değerlendirilen hastalar daha doğru sonuçlar elde edilmiş ve çeliřkili sonuçlara son verilmiştir (38).

Tablo 2: Pupil Reaktivite Skoru (PRS) (38)

Işık Yanıtı Vermeyen Pupiller	Pupil Reaktivite Skoru (PRS)
Her ikisi de	2
Tek pupil	1
Hiçbiri	0

$$GKS - P = GKS - PRS$$

GKS leęi KT'i 3 kategoriye ayırır: hafif, orta ve şiddetli. GKS leęinde (14-15) arası hafif, (9-13) arası orta ve (3-8) arası şiddetli olarak kabul edilir (39).

TBH ayrıca anatomik olarak gruplara ayrılabilir. Fokal ve diffüz olmak üzere 2 anatomik gruba ayrılmıştır (Tablo 3). Görüntüleme yöntemleri kullanılarak yaralanma paterni incelenerek anatomik sınıflandırma yapılabilir. Bu sınıflandırma ile TBH'ye bağlı ikincil yaralanma riski ve gelecekte nörolojik bozulma riski tahmin edilebilmektedir. Marshall skoru ise, KİBAS anket sonuçlarına göre derecelendirilmekte ve 1991'den beri kullanılmaktadır. Bu skora 2005 yılında Rotterdam Skoru güncellenerek kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 5) (40, 41).

Tablo 3: Fokal ve Diffüz Yaralanmalar (40)

FOKAL YARALANMALAR	DİFFÜZ YARALANMALAR
<ul style="list-style-type: none">• Contracoup	<ul style="list-style-type: none">• (Diffüz aksonal hasar) (DAH)
<ul style="list-style-type: none">• Coup	<ul style="list-style-type: none">• Konküzyon
<ul style="list-style-type: none">• Epidural	
<ul style="list-style-type: none">• Gliding	
<ul style="list-style-type: none">• Hematomlar	
<ul style="list-style-type: none">• Herniasyon	
<ul style="list-style-type: none">• İntermediate	
<ul style="list-style-type: none">• İntraserebral	
<ul style="list-style-type: none">• Kırık	
<ul style="list-style-type: none">• Kontüzyonlar	
<ul style="list-style-type: none">• Subdural	

Tablo 4: Travmatik Beyin Hasarının BT bulgularına göre sınıflandırılması: Marshall Skoru (41)

Diffüz hasarlanma I: BT'de görünür patoloji yok
Diffüz hasarlanma II: Sistemler belirgin ve 0-5 mm orta hat şifti var ve/veya lezyon dansiteleri mevcut; >25 cm ³ yüksek veya mikst dansiteli kitle lezyonu yok, kemik parçaları ve yabancı cisim içerebilir
Diffüz hasarlanma III (şişme): Sistemler silik, orta hat şifti 25 cm ³ yüksek veya mikst dansiteli kitle lezyonu yok
Diffüz hasarlanma IV (şift): Orta hat şifti >5mm; >25 cm ³ yüksek veya mikst dansiteli kitle lezyonu yok

Boşaltılmış kitle lezyonu V: Cerrahi olarak boşaltılmış herhangi bir lezyon
Boşaltılmamış kitle lezyonu VI: Yüksek veya mikst dansiteli >25 cm ³ lezyon; cerrahi olarak boşaltılmamış

Tablo 5: Rotterdam Skoru'nda Beyin hasarının BT bulgularına göre sınıflandırılması (41)

BULGU	SKOR
Bazal Sistemler	
Normal	0
Komprese	1
Silik	2
Orta Hat Şifti	
≤ 5mm	0
>5 mm	1
Epidural Kitle Lezyonu	
Var	0
Yok	1
İntraventriküler Kan veya SAK	
Yok	0
Var	1
Sum Score	+1
Toplam	1-6

Rotterdam skoruna göre erişkinlerde 6 aylık mortalite skorla birlikte artmaktadır (42).

- Skor 1: %0
- Skor 2: %7
- Skor 3: %16
- Skor 4: %26
- Skor 5: %53
- Skor 6: %61

2.2.1. Hafif Kafa Travmaları

Bu tanım literatürde ilk olarak Rimel ve arkadaşlarının 1981 tarihli bir makalesinde kullanılmıştır. Bu yazıda GKS 13-15 olan KT, 20 dakikadan az bilinç kaybı ve 48 saatten az hastanede kalış hafif KT olarak tanımlanmıştır (43). KT nedeniyle acil servis başvurularının %80'inden fazlası hafif KT'dir (44). Hafif KT vakalarını belirlemek ve BT taramalarını belirtmek için belirli risk grupları belirlenmiş ve bu risk grupları Tablo 6'da gösterilmiştir (45).

Yüksek riskli yaralanma: Buna şüpheli delici yaralar, kafa tabanındaki sıkıştırılmış kemikler ve kafa derisindeki büyük çürükler dâhildir. 1 yaşından küçük bir bebeğin ön bingıldaklarında gerginlik olmamalıdır. Ek olarak, 5 santimetreyi aşan belirgin şişme veya yırtılmalar önemli kabul edilmektedir.

Tablo 6: Hafif kafa travması için risk belirleme (45)

Öykü	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Bilinç kaybı varlığı veya süresi	Yok	<5 dk.	>5 dk
Yaş	>1 yaş	<1 yaş	Tüm yaşlar
Başka bir nedene bağlı olmayan kusma		2 veya daha	3 veya daha
		fazla	fazla
Anterograd ya da retrograd amnezi varlığı	Yok	Olabilir	>5 dk
Davranış durumu	Normal	Hafif ajitasyon ve davranış değişikliği	Anormal sersemlik hali
Epilepsi tanısı olmayan hastada nöbet geçirme	Yok	Gelişebilir	Var
Kaza dışı travma şüphesi	Hayır	Hayır	Evet
Baş ağrısı	Yok	Var	Var
Komorbidite Varlığı	Yok	Var	Var
Travma Mekanizması			
Motorlu taşıt kazası (yaya, bisiklet veya yolcu)	Düşük hızlı	<90 km/sa	>90 km/sa
Düşme	<1 m	1-3 m	>3 m
Darbe alma	Düşük enerjili	Orta veya net tariflenemeyen	Yüksek enerjili travma
Muayene			
Glaskow koma skalası	15	14 ve bilinç	<14
		bulanıklığı	<15 (<1 yaş ise)
Fokal nörolojik anormallik	Yok	Yok	Var
Yaralanma		Yüksek riskli yaralanma saptanması (<1 yaşındaki çocuklarda skalp hematomu gibi)	Yüksek riskli yaralanma saptanması (<1 yaşındaki çocuklarda skalp hematomu gibi)

2.2.2. Orta Şiddette Kafa Travmaları

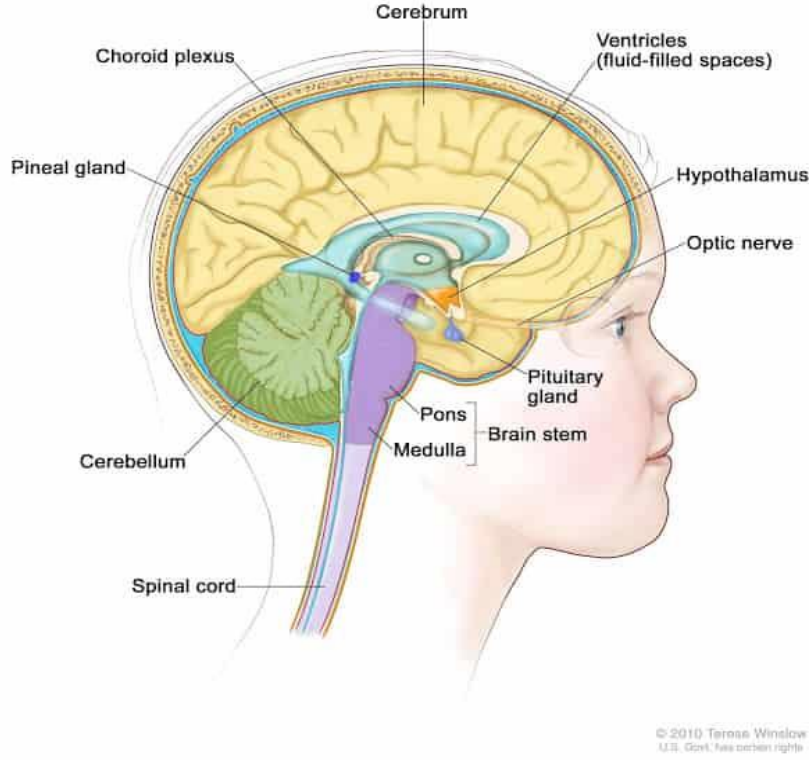
GKS 9-12 ve üzeri olan olgular orta TBH olarak kabul edilmektedir (46). Bu hastalar komada olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, göz açma, sözlü tepkiler veya harekette eksiklikler vardır. Bu vakaların %40'ında kırıklar veya kafa içi lezyonlar (örn. kontüzyonlar, laserasyonlar ve yaygın aksonal yaralanma) mevcuttur. Kafa içi basınç artışı, epidural ve SDH gibi durumlar için risk faktörüdür. Bu vakalarda öncelikle dikkatli bakım gerekmekte ve bu vakaların daha sonra yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi uygunluk göstermektedir. Mortalite oranları iyi olarak değerlendirilmekte, ancak iyileşme sürecinde bazı sekeller olabilmektedir. Bu vakaların %8'inde cerrahi müdahale gerekli olup vakaların %10-20'sinde takip sırasında kötüleşme gözlenmektedir. Ölüm prognozu %5'ten azdır (46).

2.2.3. Ağır Kafa Travmaları

GKS'si 8 veya daha az olan hastalar ciddi KT vakaları olarak kabul edilmektedir. GKS 3-4 olan hastalar, kötü prognozlu kritik hasta grubuna aittir. Tedavinin temel prensibi her zaman ikincil hasarı önlemektir. Ele alınması gereken ana koşullar hipotansiyon, intrakranial hipertansiyon ve hipoksidir. Amaç serebral perfüzyon ve oksijenasyonu sürdürmektir. Beyin homeostazisi dengelenerek iskemi oluşumu engellenmelidir (47,48).

2.3. Kafa Anatomisi

Kafa yapısı, “*kafa derisi, kafatası, meninksler, beyin ve BOS'u*” içerir (Şekil1).



Şekil 1: Kafa anatomisi (49)

2.3.1. Kafa Derisi

Kafa derisinin beş tabakası - deri, deri altı doku, epikraniyal aponevroz, areola dokusu ve periosteum - tek bir birim olarak birlikte çalışmaktadır. Bunun nedeni, deri altı doku tabakası içinde yakından bağlantılı olmalarıdır (49).

Deri: Deri iki katman içerir: epidermis ve dermis. Lenfatik damarlar, yağ bezleri, kıl folikülleri ve ter bezleri içermektedir. Hem dermis hem de epidermis mükemmel kan dolaşımına ve venöz dönüşü sahiptir (50).

Deri Altı Doku: Bu dokudaki bir yırtılma, sahip olduğu yüksek damar desteği ve kıl kökleri ile önemli ölçüde kan kaybına neden olmaktadır (50).

Galea Aponeurotica: Temporoparietal ve occipitofrontal kaslar kafa derisi, kaşlar, alın ve temporoparietal kemiğin hareketine izin verir. Bu, kırışmaya karşı direnç sağlayan dayanıklı ve sert fasiya dokusu sayesinde mümkündür (50).

Areolar Doku (Gevşek Bağ Dokusu): Doku yaralanmaları, subgaleal hematomları ve kafa derisi avülsiyonlarını içermektedir (50).

Periosteum: Kafatasına güçlü bir bağlantı sağlamaktadır (50).

2.3.2. Kafatası

Kafa kemikleri altı kemikten oluşur; iki temporal kemik, iki parietal kemik, sfenoid, etmoid, oksipital ve ön kemikler (Şekil 2). Amacı, beyni kazaların neden olduğu hasarlardan korumaktır (51, 52). Kalvaryum kafatasının çatısını ve temel yapı tabanını oluşturmaktadır. Kalvaryum temporal bölgede incelmektedir. Taban düzensiz ama daha sağlamdır. Kemiğin dış yüzeyi pürüzsüzdür. İç kısımda girintiler ve çıkıntılar ve çok sayıda kenar vardır. Kemiğin iç yüzeyine yani kranial kemiğe çarpmak, beyne zarar verebilir. Bu, hızlanma veya yavaşlama sırasında meydana gelmektedir (52).



Şekil 2: Kafatası (51)

2.3.3. Meninksler

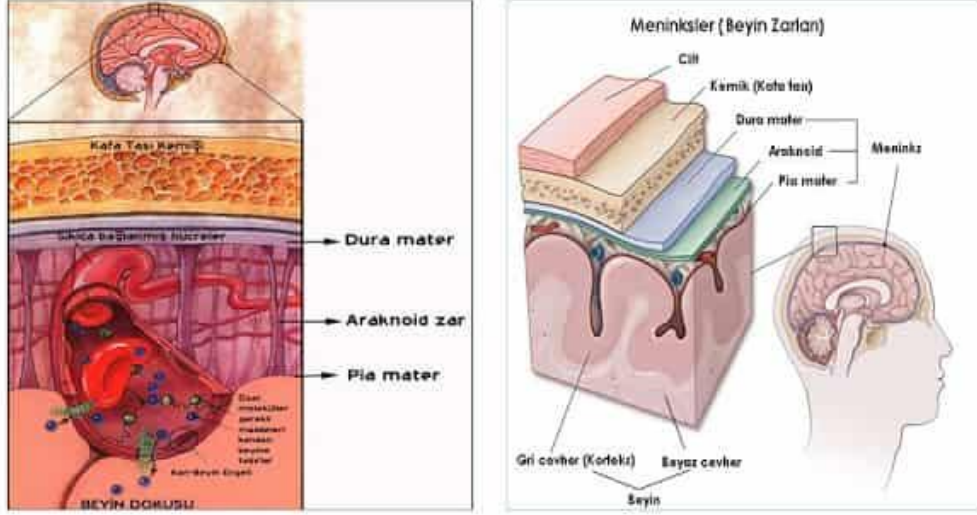
Kafatası ve beynin içinde pia mater, arakonid mater ve dura mater adı verilen üç katmanlı bir koruma sistemi bulunur. Bu tabakalar beyni ve omuriliği dış etkilerden korumaktadır (51).

Dura Mater: Oldukça kalın ve güçlüdür, ona bu gücü veren bağ dokusunun kolajen yapısıdır. Kalvaryum seviyesindeki kemiklerden kolayca ayrılabilir, ancak kafatasının tabanındaki hemen hemen tüm kemik çıkıntılarına sıkıca tutunur. Bu nedenle kafatası bölgesindeki kemik yapısında herhangi bir kırık olmasa bile kafa yaralanmalarında kemiklerden ayrılabilir. Kafatasının tabanının kırılması durumunda dura mater zarar görebilir. Bu yırtılma sonucunda burun, kulak veya nazofarenksten BOS boşalabilir (50).

Arakonid Mater: Beynin tamamını saran ince zarlı bir yapıdır. Dura mater ile araknoid madde arasında subdural boşluk vardır (51). Dura mater omuriliğin üzerinde yer almakta; damarlar iki tabaka arasında bir köprü oluşturmaktadır. Ayrıca omurilik ile altındaki boşluk arasında BOS bulunur (50).

Pia Mater: Kan damarlarıyla dolu ince bir bağ dokusu tabakasıdır (51). Tüm olukları ve yarıkları boyunca beynin dış yüzeyine sıkıca yapışmıştır. Pia mater beynin dışına en yakın tabakadır (50).

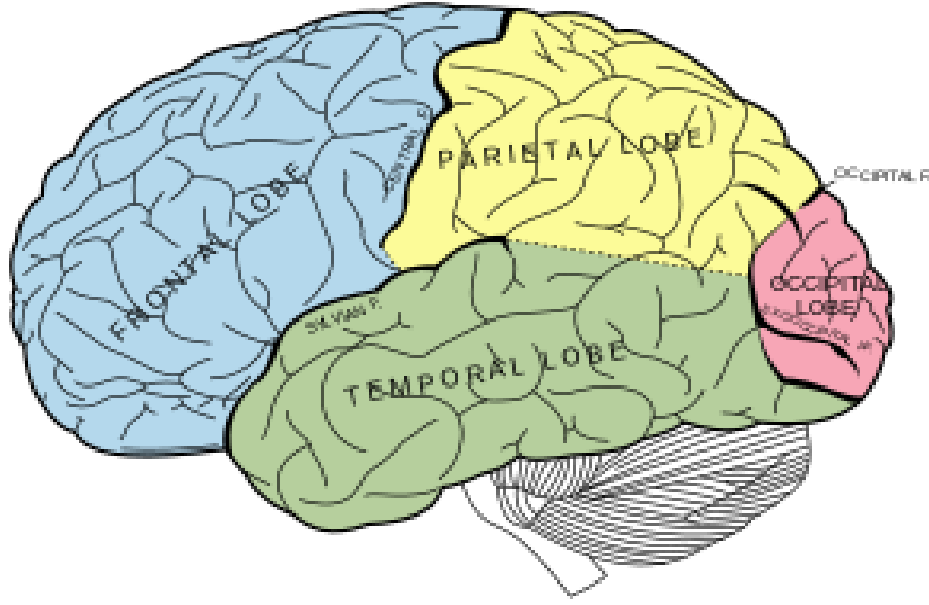
MENİNKSLER



Şekil 3: Meninksler (51)

2.3.4. Beyin

Beyin, kafatası hacminin %80'ini kaplar; yetişkin bir beyin yaklaşık 1300 ila 1500 gram ağırlığındadır ve meninks denilen üç katmanlı (duramater, araknoidmater, piamater) bir tabaka tarafından çevrelenmiştir (Şekil 3). Üç bölüme ayrılır: beyin, beyincik ve beyin sapı (Şekil 4). Dura mater bu bölümleri ayırmakta ve kafatasından dışarı çıktığı yerde üç büyük cep oluşturmaktadır. Beyin omurilik sisteminde üç farklı boşluk vardır: supratentoryal boşluk, subtentoryal boşluk ve tentorium serebelli. Tentorium serebelli, oksipital lobları serebellumdan; falx serebri serebral hemisferleri ayırmaktadır. Subtentoryal boşluk beyin sapı ve serebellumu içerirken, supratentoryal boşluklar serebral hemisferleri içermektedir. Beyin, vücudun toplam oksijen tüketiminin %20'sine ihtiyaç duyar. Ayrıca kalbin toplam kalp debisininin %15'ini tüketmektedir. Beyin, iskemiye ve düşük oksijen seviyelerine karşı özellikle hassas olduğu için çok fazla enerji kullanmaktadır. (53).



Şekil 4: Beyin (53)

2.3.5. Beyin Omurilik sıvısı (BOS)

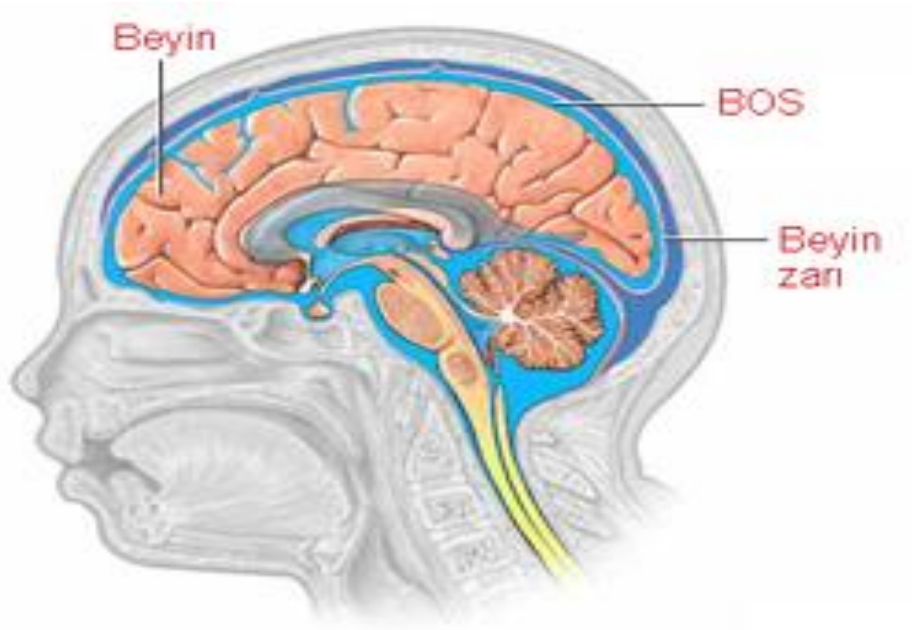
Lateral ventriküllerdeki koroid pleksuslar BOS üretmekte ve bu sıvı daha sonra beynin ventriküllerine iletilmektedir. Bu süreç, merkezi sinir sistemini, kendisi ile herhangi bir dış etki arasında bir tampon görevi görerek korumaktadır (Şekil 5). BOS daha sonra subaraknoid boşluğa taşınır (53). Ortalama olarak, vücut günde yaklaşık 400 ila 600 mililitreye yakın BOS salgılar. Yetişkinlerde yaklaşık olarak 150 mililitre BOS varlığı mevcut olup, kafatası ve vertebralar arasındaki subaraknoid boşlukta yaklaşık 125 mililitre, 25 mililitrede ventriküllerde bulunmaktadır. Bu, BOS'un günde yaklaşık 3 kez yenilendiği anlamına gelir (54).

Standart kafa içi basıncının yapıları kan, BOS ve beyindir. Bu elemanlar, elastikiyetten yoksun kapalı kafatasının içinde bulunmaktadır. Bu faktörlerden kaynaklanan basınçtaki herhangi bir artış kafa içi basınçta bir dengesizliğe yol açabilir. Bu durum, iltihaplanma veya lezyonlar nedeniyle beyin dokusunun şişmesinden veya kan birikmesine sekonder artan basınçtan kaynaklanabilmektedir.

Travmaya bağlı yaralanmanın birkaç önemli tanımı vardır. Bu tanımlar serebral kan akışını, serebral perfüzyon basıncını (SPB), intrakraniyal

basıncı (IKP) ve Monro-Kellie doktrinini içermektedir (53). Serebral kan akışı SPB'ye bağlıdır. SPB, ortalama arter basıncı ile kafa içi basınç arasındaki farkı yansıtmaktadır. Monro-Kellie teorisi BOS, kan ve kraniyal boşluk içindeki nöral doku hacmi arasındaki ilişkiyi belirtmektedir. Teori, bir yetişkinin kafa içi basıncının 15 milimetre civayı geçmemesi veya yaklaşık olarak 50 milimetre suya eşit olması gerektiğini belirtmektedir. Ayrıca teori, SPB'nin 50 milimetre suyun altında düşmemesi gerektiğini belirtmektedir; bu normal yetişkin kan basıncına eşdeğerdir (53). İKP artarsa, serebral otoregülasyon, ortalama kan basıncında telafi edici bir artışa yol açarak serebral kan akışını sürdürmeye çalışmaktadır. 50-100 mmHg'lik İKP artışları telafi edebilmektedir. Normal kompensatuar mekanizmaların etkisi sona erdiğinde, intrakraniyal hacimdeki küçük değişiklikler bile SPB'de bir azalmaya neden olabilmektedir. Omurilik kanama basıncını azaltarak, SBP'de bir artışa neden olmaktadır. Bu aynı zamanda beyin dokusunun daha fazla iskemi riski altında olmasına neden olmaktadır (53,55).

KT mağdurları birincil ve ikincil yaralanmalara maruz kalabilmektedir. Birincil yaralanmalar, nöronlara ve onları destekleyen aksonlara verilen mekanik hasardan kaynaklanmaktadır. İkincil yaralanmalara ödem, kan akışının azalması ve kafa içi basıncının artması neden olmaktadır. Bu ikincil yaralanmaların tümü tedavi edilebilmekte ve tedavi tipik olarak hayatta kalma ve iyileşme şansını arttırmaktadır (25).



Şekil 5: BOS (55)

2.4. Travmatik Beyin Hasarının Mekanizması

TBH oluşumu iki temel mekanizmaya ayrılmaktadır. Birincil yaralanmalar, merkezi sinir sistemine ve çevre dokulara doğrudan enerji aktarımı sonucu oluşan çeşitli yaralanmalara neden olur. Birincil yaralanma, terapötik müdahale ile önlenemez, ancak ortaya çıkması önlenabilmektedir. Skalp yaralanmaları, kafatası kırıkları, kafa içi kanamaları, kortikal kontüzyonları ve aksonal yaralanmaları kapsamaktadır. Primer yaralanmanın, beyin ortamındaki patofizyolojik değişikliklerin altında yatan moleküler ve hücresel değişiklikleri tetikleyebileceği ve kafa travmalı hastaların prognozu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu açıktır. TBH heterojendir; DAH'ı olan komadaki hastalar, çoklu kortikal kontüzyonlar, serebral ödem ve azalmış serebral perfüzyon dahil olmak üzere çeşitli farklı patofizyolojilere sahip olabilmektedir. Anormal Ca homeostazı ve artan enerji harcaması nedeniyle iki farklı mekanizma ikincil beyin hasarına neden olur. Ek olarak, nöroinflamasyon, TBH'na ortak bir yanıttır. Başlangıçta bu yanıt yardımcı olabilir, ancak zamanla zararlı hale gelebilmektedir (56,57).

2.4.1. Primer Beyin Hasarı

Beyin yaralanmaları birçok farklı belirtiyeye neden olur. Bunlar sarsıntılı, epidural ve SDH'ları, SAK'ları, yaygın aksonal hasarı ve hızlandırılmış nörotransmitter inhibisyonunu içermektedir. Kemik yapısının özelliklerine bağlı olarak kafa tabanının belirli bölgelerinde kortikal kontüzyonlar oluşabilmektedir.

Orbitofrontal ve anterior temporal bölgeler sıklıkla etkilenmektedir. SAK ve müteakip nöbetlerle, kontüzyon bağlantılıdır. Yüksek kafa içi basınç ve fokal sensorimotor bozukluklar görülebilmektedir (58). DAH, travmanın şiddetine bakılmaksızın veya iskeminin bir sonucu olarak motorlu araç kazalarını takiben fokal ve yaygın beyin travmalarında sıklıkla görülebilmektedir (59). Beyin ve beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasar ile karakterizedir ve beyaz cevherin yaygın dejenerasyonu ile sonuçlanabilmektedir (60).

2.4.2. Sekonder Beyin Hasarı

Travma sonrası beyin hasarından saatler hatta dakikalar sonra ortaya çıkan ikincil beyin hasarının patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olsada, son yıllarda yapılan çalışmalar bazı hücrel ve biyokimyasal faktörlere odaklanmıştır. İkincil beyin hasarının prognoz üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle önlenbilir hastalıklar önlenerek mortalite ve morbidite azaltılabilmektedir (61). KT'de birincil yaralanmayı takiben birçok farklı fizyopatolojik mekanizma ikincil yaralanmayı tetikleyebilir. Beyin hasarının iki ayrı mekanizması vardır. Beyin dokusundaki birincil hasar onarılamaz, ancak uygun tedavi ile ikincil hasar azaltılabilmektedir. İkincil hasarın belirtileri arasında Ca'un neden olduğu hücrel hasar, reaktif oksijen türlerinin oluşumu, gen aktivasyonu, hatalı çalışan mitokondri ve artan inflamasyon yer almaktadır. Hem sistemik hem de kafa içi sorunlara yönelik alınacak önlemlerle bu belirtiler hafifletilebilmektedir (62).

2.5. Travmatik Kafa Yaralanmaları (Primer Beyin Yaralanmaları)

2.5.1. Skalp Yaralanmaları

Skalp yaralanmasını hemen tedavi etmek daha fazla komplikasyonu önleyebilmektedir. Tedavi gecikirse, kan kaybı şoka neden olabilmektedir. Kanamayı tedavi etmek, skalp üzerinde basınçlı bir pansuman veya stapler ile gerçekleştirilebilmekte; gerekirse sutureasyon daha sonra uygulanabilmektedir. Ek olarak, skalp laserasyonu içeren fraktürler, ameliyathanede temizlenmeli ve kapatılmalıdır. Küçük laserasyonlar, galea ve cilt katmanları temiz insizyonlarla yaklaştırılmalıdır. Bu insizyonları birincil olarak yıkamak ve kapatmak kanamayı kontrol etmeye yardımcı olabilmektedir. Skalp hasarı durumunda, periosteum tabakasının tipik olarak hasardan etkilenmeyeceği, yaranın kapatılmasının etkili kanama kontrolü sağlayacağı düşünülmektedir. Bir yara küçük bir avulsiyona maruz kaldığında, birincil kapatma tipik olarak işe yarar. Bununla birlikte, cildin daha büyük bölümlerinin laserasyonlarında, lasere kısımların korunmasına daha fazla özen gösterilmektedir. Hekimler genellikle yarayı birbirine dikmek için mikrocerrahi teknikleri kullanmayı tercih edebilmektedir. Ameliyat ertelenirse ve lasere dokular uygun şekilde korunmadıysa bu yöntem önerilmemektedir (63).

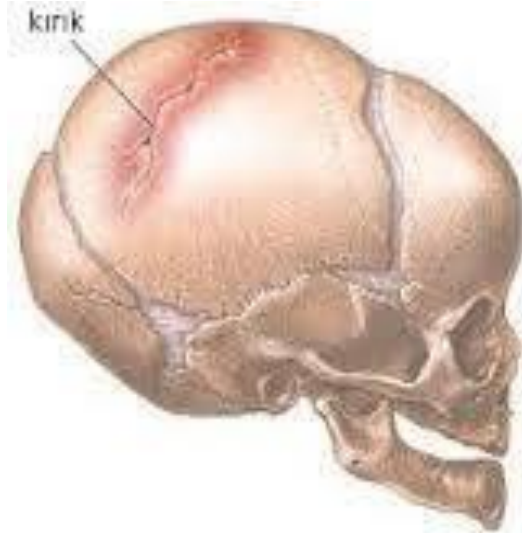
2.5.2. Kranium Fraktürleri

Kafa bir yaralanma aldığıında, sonuçlar, görünür bir hasarı olmayan lineer bir kırıktan tam kafatası parçalanmasına kadar değişebilmektedir. Kemikler biraz esnektir, bu nedenle kuvvet uygulandığında tipik olarak bükülürler. Sonuç olarak, kırıklar tipik olarak kemiğin ne kadar büküldüğüne bağlıdır. Çoğu kafatası kırığı bükülme nedeniyle oluşmakta, ancak bazıları doğrudan çarpma sonucu da gelişebilmektedir. Bir kemiğin gücü, sıkıştırma ve çekme dayanımı ile belirlenmektedir. Çekme mukavemetinin basma mukavemetinden düşük olması, gerildiğinde kemiğin kırılacağı anlamına gelmektedir. Kafatasının gerilime maruz kalan herhangi bir parçası, kırık tabakalar yaşayabilmektedir. Bu, küçük alanların kısmi deformasyon veya tamamen deforme olmadan kafatasının

büyük bölümlerinin etkilenebileceği anlamına gelmektedir. Kafa iki nesne arasına sıkıştığında, görünür etki ve tepki noktalarından direnç görülebilmektedir (64).

Kafatası kırıklarının şekline ve yerine göre kırıklar; “*lineer kırıklar, çökme kırıkları, kompleks-ezilme kırıkları, bileşik-şiddetli kırıklar, frontal sinüs kırıkları, bazal kaide kırıkları*” olmak üzere gruplandırılabilir.

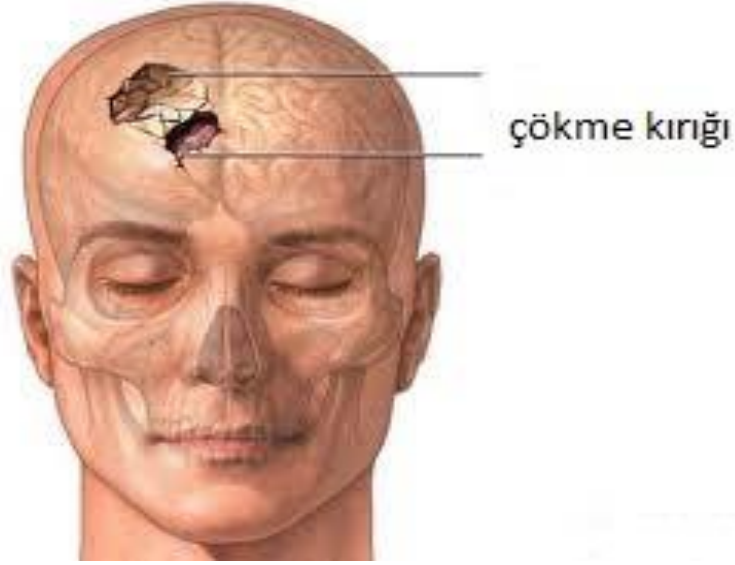
Lineer Kırıklar; kafatası kırıklarının %80’i çarpma sırasındaki temas etkilerinin bir sonucudur. Bu kırıklardan kaynaklanan yaygın komplikasyonlardan biri epidural kanamadır (65). Bunun nedeni, lineer kırıkların kemik sıkışmasına ve distorsiyonuna neden olan darbe etkilerinden kaynaklanmasıdır. Bu kırıklar temas yerinde gelişebilir veya kemik doğrudan etkilenmese bile farklı bir yerde gelişebilmektedir. Önemli KT’den sonra hastaların %62’sinde bir suturdan diğerine uzanan lineer kırıklar gelişebilmektedir (Şekil 6). İlgili bir komplikasyon, sutur boyunca uzanan benzer kırılmalar olan diyastatik kırıklardır. Bu diğışleri koparmakta ve birbirinden ayırmaktadır. Şiddetli KT’nin en önemli geç etkisi bu kırıkların neden olduğu leptomeningeal kistlerdir (66).



Şekil 6: Lineer Kırıklar (65)

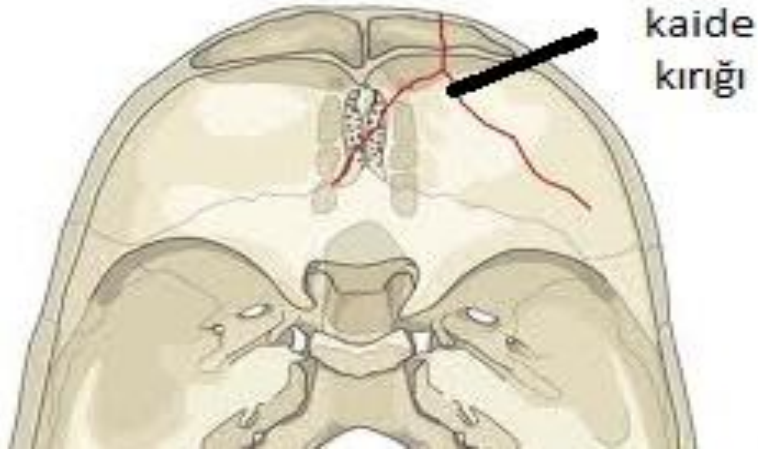
Çökme Kırıkları; kompresyon kırıkları, kafatasının tüm kalınlığının altındaki parçaların çökmesidir (Şekil 7). Genel olarak iki tipe ayrılır: açık

ve kapalı. Baş çökme kırıklarının görülme sıklığı %10-50 arasındadır (67). Bu tanım, kırık bölge içinde veya çevresinde saçlı deri bütünlüğünün bozulmasına dayanmaktadır. Ancak kapalı kompresyon kırığı paranasal sinüsleri içeriyorsa ve pnömosefali varsa bu da açık kırık olarak kabul edilmektedir (68).



Şekil 7: Çökme Kırıkları (67)

Kafa Kaidesi Kırıkları; bu tip kırıklar frontobazal ganglionlar, orbital çatı, etmoid, etmoid, sfenoid, temporal (petrozal, skuamöz) ve oksipital kısımlarda görülmektedir (Şekil 8). Büyük damar yapıları, kafa sinirleri ayrıca paranasal sinüsler, gözler ve iç kulak yapıları zarar görebilmektedir. Etkilenen kemikler tedavi planını değiştirmez. Çocuklarda daha az görülür (%10). Erişkin tipi kafa travmalarında daha sık görülmektedir. Ön fossa kırıklarında periorbital ödem, peteşi ve burun akıntısı (%10) görülebilir. Özellikle bu durumlarda nazogastrik yerleştirme ve entübasyona dikkat edilmelidir. Temporal fossa kırığı durumunda; kulak kepçesi ve kulak arkasındaki bölgede hassasiyet, şişme ve ekimoz olabilmektedir. Timpanostomi oluşabilir. Otot ve periferik fasiyal paralizi, temporal kemik kırıklarında görülen diğer komplikasyonlardır (69-71).



Şekil 8: Kafa Kaidesi Kırıkları

2.5.3. Sefal Hematom

Kraniyal hematoma, parietal bölgede meydana gelen ve suturlerle iyi tanımlanmış bir subperiostal birikimdir. Kanama periostu yükseltir ancak sutur üzerinde değildir (72). Subgaleal hematoma, bir tür kafa hematoma'dur. Periosteum ile galeal aponevroz arasındaki potansiyel boşlukta kafa derisi kanaması bulunmasıdır. Bu nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir acil durumdur (73).

2.5.4 Epidural Hematom

EDH, dura mater ile kafatası arasında yaralanmaya bağlı kanamaya neden olan potansiyel durumdur. EDH'lerin çoğu travmatik yaralanmanın sonucudur, ancak bazıları travmatik olmayabilir ve akut özellik gösterebilir. EDH ergenlerde ve genç erişkinlerde en yaygındır; 50 veya 60 yaşından büyük kişilerde görülen vakalar nadirdir (74,75).

EDH'deki ana kanama kaynağı arterlerdir. Vakaların yaklaşık %15'i venöz vakalardır. Arter hasarının ana nedeni, orta kraniyal fossanın serebral konveksitesinden kanamaya yol açan sfenoid kemik travması ile sonuçlanan medyan meningeal arter hasarıdır (74,75). Ek olarak, EDH'nin bazen ön kraniyal fossadaki meningeal arterin yırtılmasına bağlı olduğu, nadiren apekte dural arteriyovenöz fistül nedeniyle olduğu bulunmuştur (76).

EDH'un semptomları çok çeşitlidir; bunlar bilinç değişikliği, baş ağrısı, kusma, uyuşukluk, afazi, nöbetler ve hemipareziyi içermektedir (75,77). Bazı hastalar başlangıçta EDH belirtileri göstermezler, "lucid interval" denilen bu dönemde ancak hematomun genişlemesi durumunda kötüleşme meydana gelebilmektedir. BT taramalarında EDH'nin görünümü yaygındır. Bu, travmaya bağlı ödemin frontal, temporal ve oksipital loblarda görülmesinin yaygın olduğu anlamına gelir (78). Bu konumlardan birinde görülebilen EDH, BT taramalarında genellikle bikonveks veya lentiküler bir görünüme sahiptir (79).

2.5.5 Subdural Hematom

SDH'ler, araknoid ve dura mater membranlar arasındaki boşluğa kan sızdığına ortaya çıkar (77). Tipik olarak bu, beynin yüzeyine bağlanan damarlar yırtıldığında meydana gelir; Arter rüptürü tüm SDH vakalarının yaklaşık %20 ila %30'unu oluşturur (80-82).

SDH'nin en yaygın nedeni KT'dir. Bu durum tipik olarak düşmelerden veya araba kazalarından kaynaklanır ve orta yaştaki erkeklerin travmanın neden olduğu bir SDH geliştirmesi daha olasıdır (83). Kronik alkol kötüye kullanımı ve beyin hasarı öyküsü olan 65 yaşından büyük kişilerde SDH riski daha yüksektir (74,84). Antitrombotik ilaçların kullanılması bu riski artırır (85).

SDH ile sonuçlanan akut bir yaralanmayı sürdüren hastaların %12 ila %38'i "lucid interval" dönemini yaşayabilir. Bunu genellikle bilinç kaybına yol açan daha şiddetli semptomlar izlemektedir. SDH vakalarının yaklaşık %50'si anında bilinç kaybına neden olabilir (75,77).

Uyuşukluk, ilgisizlik, baş ağrısı ve uyuşukluk gibi hafif semptomlar genellikle kronik SDH meydana geldiğinde ortaya çıkabilmekle beraber ek olarak, küçük bilişsel bozulmalar da ortaya çıkabilmektedir (77).

BT; hızı, doğruluğu ve her yerde bulunabilmesi nedeniyle akut TBH için en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. Akut SDH, BT'de yarı küresel dışbükey yüzeyler şeklinde yüksek yoğunluklu hilal kümeleri

olarak kendini gösterir (86,87). Ayrıca MRG, özellikle küçük veya tentoriuma yakın hematomlar veya interhemisferik fissür için SDH'yi saptamada BT'den daha duyarlıdır (87,88).

2.5.6 İntraserebral Hematom

Travma sonrası hematomların yaklaşık %20'si intraserebral hematomlardır (ISH). Bu durum, parankimin büyük ve küçük kan damarları hasar gördükten sonra bu kanama alanlarının bir araya gelmesiyle ortaya çıkabilmektedir. Kontüzyonlar sıklıkla ISH'ye eşlik edebilir. BT'de hematomun net ve düzgün bir görünüme sahip olması kontüzyondan farklıdır. Frontal ve temporal loblar en sık görülen yerlerdir. Travmatik ISH, spontan ISH'den daha sık ve düzensizdir. Semptomlar hematomun yeri, basıncı ve boyutuna göre değişir (89).

2.5.7. İntraventriküler Kanama

Üç tip intraventriküler kanama (IVK) vardır: birincil, ikincil ve intraserebral. SAK, önceki bir intraserebral kanamanın neden olduğu ikincil bir IVK olarak kabul edilmektedir. Araknoidit veya vasküler malformasyonlar en sık birincil IVK'ye neden olur. Bu durumdaki hastaların yaklaşık yarısında hipertansiyon mevcuttur (90-92).

Çoğu durumda, birincil IVK, ani başlangıçlı mide bulantısı ve baş ağrısı ile kendini göstermektedir. Hastaların yaklaşık %25'inde giderek kötüleşen hatta bazıları dalgalanan semptomlar bildirmiştir (93-95).

İntraparankimal ventriküler kompresyonun klinik belirtileri olan hastalarda hemen kontrastsız kraniyal BT çekilmelidir. Birincil amacı intrakraniyal kanamayı tanımlamak, IVK'nin şiddetini ve tıkanma potansiyelini göstermektir (96). Akut obstrüktif hidrosefali genellikle IVK'nin üçüncü ve dördüncü ventrikülleri tuttuğu durumlarda gelişir; bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir. Durumları kötüleşirse, ek kanama veya obstrüktif hidrosefali gelişimi gibi komplikasyonları ekarte etmek için acil bir BT taraması yapılmalıdır (95).

2.5.8. Subaraknoid Kanama

Subarakanoid kanama (SAK), araknoid ile pia mater arasında, genellikle BOS ile dolu bir kanama durumudur. SAK vakalarının çoğu rüptüre intrakranial anevrizmalardan kaynaklanmaktadır. SAK ön tanısı olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde serebral anjiyografide vasküler lezyon görülmemektedir (97,98). SAK'ın anevrizmal olmayan bu nedenleri çok çeşitli olabilmekte olup bu vakalarda kanama mekanizması genellikle belirlenememektedir.

Anevrizma dışında SAK'nın birçok nedeni vardır. Bunlar arasında; beyin veya omurgadaki vasküler malformasyonlar, intrakraniyal arter diseksiyonları ve kokain kötüye kullanımı veya orak hücre hastalığından kaynaklanan serebrovasküler tıkanıklıklar sayılabilmektedir. SAK'ın ilk belirtisi ani bir baş ağrısı olup gereklilik halinde hasta beyin BT taramasına yönlendirilmelidir. BT'nin herhangi bir anormallik göstermediğini varsayarsak, tanıyı doğrulamak için lomber ponksiyon yapılmalıdır (99). İncelemenin ileri safhasında dijital subtraktif serebral anjiyografi (DSA), SAK'lı tüm hastalarda önerilebilmektedir. Bu prosedür, SAK'ın nedenini belirlemeye yardımcı olabilmekte ve çevredeki yapılar üzerindeki etkileri hakkında daha iyi bilgi sağlayabilmektedir.

2.5.9. Kontüzyon

Fokal yaralanma durumudur. KT'den sonra ortaya çıkar. Travma sonrası mikro kanamalar olarak adlandırılırlar ve ciddi kafa travmalarının yaklaşık %20-30'unda görülürler (100). Ezilme travma tarafında meydana gelirse darbe kontüzyonu olarak adlandırılır. Travma karşısında oluşan morluklara karşı darbe morlukları denir. Darbe morlukları daha sık görülmektedir (101,102).

2.5.10. Konküzyon

KT'den sonra ortaya çıkabilen, BT taramasında herhangi bir patoloji tespit edilemeyen, geçici semptomlar ile izleyen duygusal, fiziksel ve bilişsel

bozukluklardan oluşan duruma denmektedir. Travmatik beyin yaralanmalarında en sık görülen yaralanma türüdür (103).

2.5.11. Penetran Kafa Yaralanmaları

Yabancı bir cisim, ateşli silah veya delici kesici alet ile kafatasında meydana gelen delici travma durumudur (104). Bu hasarın beyne etkisi, içine giren cismin kinetik enerjisine bağlı olup kütle ve hız, nesnenin boyutundan daha önemlidir (105).

KT'nin delici olduğu düşünülüyorsa görüntüleme gereklidir. BT en detaylı bilgiyi hızlı bir şekilde sağlamaktadır (106). Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen mortalite ve morbidite yüksekliği devam etmektedir. GKS 3-5 olan penetran kafa travmalı hastalarda acil servise başvuru anında ölüm oranı yaklaşık %90'dır (105,107). GKS oranı iyi olan 13-15 yaş arası hastalarda iyi bakım ile mortalite çok düşük olabilir. Bu hastalar ikincil enfeksiyondan korunmalıdır. Bunun için yara debridmanı ve antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır (108).

2.5.11. Diffüz Aksonal Hasar

DAH, şiddetli hızlanma-yavaşlama hareketleri ve beyaz cevherdeki aksonal liflerin hasar görmesi nedeniyle oluşur. Ciddi bir KT durumun en sık çözülmemiş nedenidir (109). Ağır DAH vakalarında %90 oranında geri dönüşümsüz bilinç kaybı meydana gelmektedir (110).

DAH ile ilgili radyolojik bulgular hemen olmayabilir. Bulgular saatler ve günler içinde ortaya çıkmaktadır. Beynin belirli bölgeleri hızlanmaya karşı daha savunmasızdır. Bu alanlar iç kapsül, serebral pedinküller, korpus kallozum ve üçüncü ventrikülün çevresidir. Aksonal hasarın yeri ve şiddeti fonksiyonel iyileşmeyi belirler. Adams ve arkadaşları, yaygın konik lezyonları lezyonun konumuna göre sınıflandırmışlardır. Tablo 7, bu açıklamada gösterilen sınıflandırmayı göstermektedir (111).

Tablo 7: DAH Nöropatolojik Sınıflaması (111)

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

2.6. Kafa Travmalarının Görüntülenmesinde Kullanılan Yöntemler

Hastalarda kullanılan radyolojik incelemeler arasında, BT, MRG ve ultrason (USG) en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir (112).

Kafatası kırıkları ile görülebilen intrakraniyal lezyonları dışlayamamaları ve çocuklarda kırıklarla karışan sutur kenarları nedeniyle çok daha az kullanılmaları nedeniyle radyograflerin faydası tartışmalıdır (112).

BT'nin kliniğe girmesinden sonra KT'nin tanı ve tedavisinde devrim niteliğinde değişiklikler olmuştur. Majör intrakraniyal kanama ve kafatası değişikliklerinin erken tespiti, klinisyenlerin hızlı yanıt vermesini sağlamıştır. Ödem, ventriküler kompresyon, hidrosefali veya değişmiş orta hat yapıları gibi BT'deki parankimal anormallikler tedavi planlamasını değiştirebilmektedir (113).

MRG, TBH için yeni bir görüntüleme tanı aracıdır, ancak bazı özel sınırlamaları vardır. MRG daha pahalıdır. Derin komada olan hastalar, uyumlu ventilatör ekipmanı gerektirir ve ventilasyonlu hastalarda MRG görüntülemenin gerçekleştirilmesi zahmetlidir. Ayrıca akut faz kanaması ve kafatası kırıkları için sınırlı tarama yeteneklerine sahiptir (114).

USG, daha kolay bulunabilmesi, daha ucuz olması ve bilinen bir yan etkisi olmaması nedeniyle BT'den daha faydalı gibi görülsede, kullanımı kullanıcı bağımlılığı ve kırıklara eşlik edebilecek intrakraniyal lezyonların saptanamaması nedeniyle sınırlıdır (115,116).

Bu dört modalite karşılaştırıldığında BT, hızlı değerlendirilmesi, kontrendikasyonu olmaması ve kesin tanı koyabilmesi nedeniyle kafa travmalı hastalarda tercih edilen görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (117).

Son yıllarda travma hastalarında beyin BT'nin rutin kullanım sıklığının artması nedeniyle, BT tarama endikasyonları için hem maliyet hem de radyasyona aşırı maruz kalma açısından bazı kriterler öne çıkmaktadır. Hastane acillerinde yapılan çalışmalarda hafif KT vakalarının %6-12'sinde BT'de patoloji saptanmıştır. Bu hastalardan sadece %0,13-0,3'ünde (118-120) cerrahi müdahale gerektiren patoloji saptanmıştır. Bu nedenlerle, minör KT'de yapılan BT taramalarının çoğunun normal olduğu ve seçici kullanımlarının gerekliliği konusunda artan bir fikir birliğine varılmıştır. Kanada'da acil servislere başvuran hafif kafa travmalı 1699 hastanın %30,7'sine kafa BT uygulanmış ve bunların %79,8'inde BT'de patoloji saptanmamıştır (44).

Muhtemelen BT taramalarını belirli kriterlere göre planlamak ve daha seçici olmak sağlık sistemi maliyetlerini düşürecek, acil servislere gereksiz bekleme ve kalabalıklaşmayı ve de BT'siz daha küçük hastanelerden gereksiz sevkleri önleyecektir (121,122).

Tek merkezli bir çalışmada Haydel ve arkadaşları, BT uygulanan 1429 GKS kafa travmalı hastayı incelemiş ve böylece New Orleans kriterlerini geliştirmiştir (Tablo 8) (123).

Tablo 8: New Orleans Kriterleri (123)

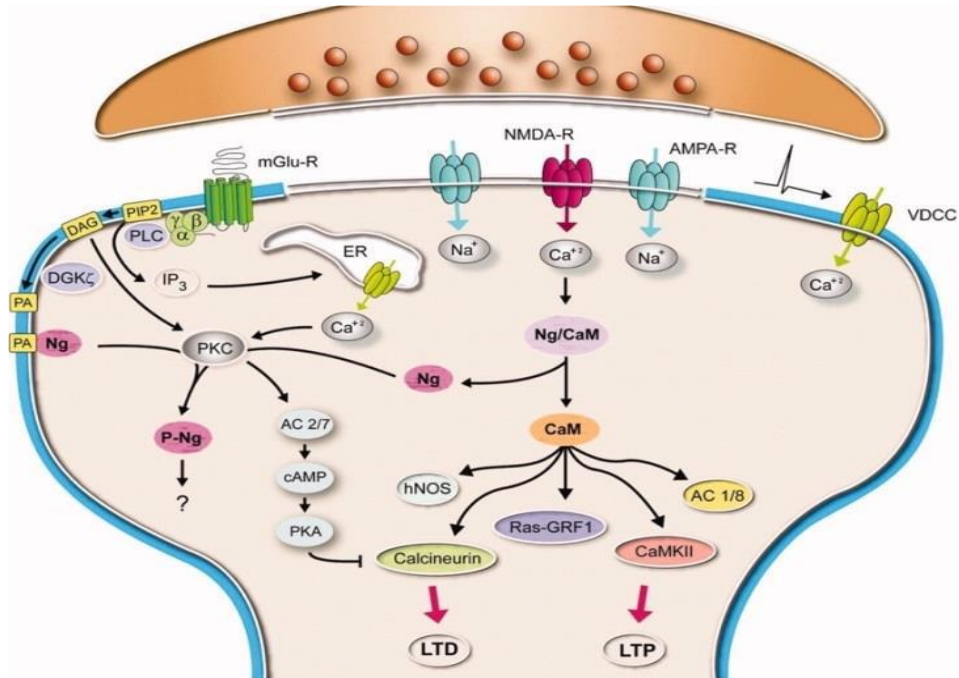
NEW ORLEANS KAFA TRAVMASI BT KURALLARI
Dahil Edilen Hastalar
GKS:15 Künt Travma – Son 24 saat içinde olmuş, bilinç kaybı, amnezi, dezoryantasyona sebep olan Yaş > 18
Kurallar
BT'yi belirlemek için aşağıdakilerden en az birine ihtiyaç vardır Bilinç durumunda değişiklik Kafatası kırığı belirtisi Koagülopati Nörolojik Defisit Rekürren veya ısrarlı kusma Skalp hematomu Yaş > 65

2.7. Neurogranin

Ng, sinaptik plastisite ve bilişsel işlevde önemli bir rol oynayan ve normalde korteks, hipokampus ve amigdaladaki uyarıcı nöronlar tarafından salgılanan nörona özgü bir postsinaptik proteindir (Şekil 9). Kalmodilin (CaM) mevcudiyetini düzenleyerek sinaptik gücü artırarak sinaptik plastisitede anahtar rol oynar (124,125). Birkaç sinaptik plastisite fenomeninden biri olan, kimyasal sinapsların güçlerini değiştirme yeteneği

olan long term potansiyasyon (LTP) sinyalleşmesinde yer alır. Hafızanın sinaptik gücü değiştirerek kodlandığı düşünüldüğünden; LTP'nin öğrenme ve hafızanın ana hücrel mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir.

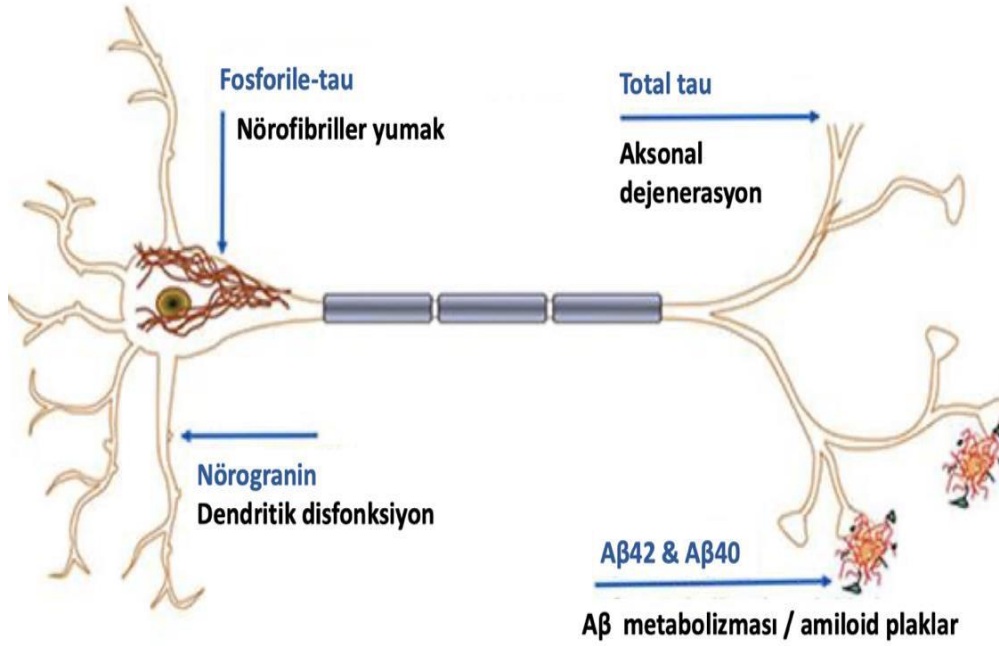
Ng, dendritik dikenler üzerinde yoğunlaşmıştır; 78 amino asitten oluşur. Ca, fosfolipid bağımlı kinaz ile aktive edilen beyine özgü protein PKC substratıdır (124). Fosforillenmemiş Ca, Ng yokluğunda; CaM'e bağlanarak Ca akışını düzenler. Örneğin NMDA reseptör aktivasyonunun bir sonucu olarak hücre içi Ca seviyeleri arttığında, PKC aktivasyonu ve Ng fosforilasyonu meydana gelir. Sonuç olarak, bir CaM bağı ortaya çıkar. Serbest bırakılan CaM de enzim hedefine bağlanır. Bu yollar AMPA reseptör girişini artırır ve ardından LTP'yi geliştirir. Bu, daha yüksek Ng konsantrasyonlarının, sinapta bulunan daha fazla miktarda CaM sekestre ettiği ve LTP indüksiyonu ve öğrenmesi için gerekli olan nöronal aktivitenin temel eşikini düşürdüğü anlamına gelir. Özetle; Ng'deki bir azalma ("knockdown") LTP'yi ve bilişsel işlevi engellerken, Ng'deki bir artış LTP'yi teşvik etmekte ve bilişsel performansı iyileştirmektedir (125).



Şekil 9: Postsinaptik Sinyal Mekanizmalarında Neurogranin'in Rolünü Gösteren Şematik Diyagram (126)

Ng, Ca/CaM protein kompleksini PKC sinyal yolu ile birleştirir. Bu yolların her ikisi de sinaptik plastisite yoluyla bağlanır (126).

Yaşlandıkça, hipokampusta Ng seviyeleri azalır; bu azalma, bozulmuş beyin fonksiyonu ve bunama ile ilişkilidir. Ek olarak, BOS ve serum kolesterol seviyeleri artmaktadır (127,128). Sonuç olarak, A β 42'nin BOS ve serum ölçümleri demans araştırmaları için popüler bir biyobelirteçtir. Bu ölçü, AD hastalarında toplam tau ve fosforlanmış tau ile birlikte alınmaktadır.



Şekil 10: Alzheimer Hastalığında BOS Biyobelirteçleri (129)

2.7.1. Ekspresyon

Ng, öncelikle beyinde, özellikle dendritik süreçler sırasında salgılanan ve protein PKC sinyalleşmesinde yer alan CaM bağlayıcı bir proteindir. Ng, CaM mevcudiyetini düzenleyen ve Ca yokluğunda CaM bağlayan başlıca postsinaptik proteindir. Protein PKC'nin fosforilasyonu, bağlanma kapasitesini azaltır. Nörogranülün gen ekspresyonu tiroid hormonları tarafından kontrol edilmektedir (130).

CaM, hemen hemen tüm hücrelerde bulunur. Ana işlevi, Ca sinyali olarak adlandırılan hücre içi Ca seviyelerini düzenlemektir. Ca sinyali tipik olarak sinaptik plastisite biçimlerini etkilemekte; diğer hücresel süreçleri de

etkileyebilmektedir. Bu etkilerin çoğuna, CaM ve efektörlerinin spesifik konumu ve mevcudiyetine bağlı olan çoklu efektörler aracılık etmektedir. Buna örnek, CaM'nin Ca²⁺ sinyallerini adenilat siklazlar veya nitrik oksit sentaz yoluyla protein fosfatazlar ve kinazlar dahil olmak üzere çeşitli proteinlere dağıtma yeteneği gösterilebilir. Ca sinyalini tartışırken diğer önemli hususlar, Ca modüle eden proteinlerin mevcudiyetini içerir. CaM, böyle bir proteindir; bir hücrenin içinde sinyal vermek söz konusu olduğunda sınırlayıcı olabilir. Diğer sınırlayıcı faktörler, Ca'ı tutan proteinlerin varlığını ve sitozolden Ca'ı temizleyen mekanizmaları içermektedir. Bu sınırlayıcı faktörlerin bir sonucu olarak, yüksek sinyal talebi olan birden fazla hücre, mevcut CaM miktarını ikiye katlayabilmektedir. Mevcut CaM'deki bu artış, hücre içi sinyalleşmeyi sınırlayabilmektedir (131, 132).

Ca'ı bağlama proteinlerinde Ca bağlama kabiliyetini koruyan proteinler vardır (133, 134). Bu proteinler, apo-CaM olarak adlandırılan serbest formda veya Ca²⁺/CaM olarak adlandırılan Ca ile bağlı olabilir. Amaçları hücredeki fazla Ca'ı sınırlamak ve bu proteini kullanıma hazır hale getirmektir.

Bu tür iki protein beyinde yüksek oranda eksprese edilir, Ng somatik dendritik bölgede bulunmakta ve dendritlerde yoğunlaşmakta ve GAP-43 (B50, neuregulin) aksonlarda ve büyüme konilerinde bulunmaktadır. Tanımlamaları nedeniyle, her iki proteinin de sinaptik plastisiteye dahil olduğu bilinmektedir (134-136).

Ng'nin cDNA'sı başlangıçta bir sıçan beyin kütüphanesi taramasında tanımlanmıştır (137). Proteinin daha sonra serebral korteks, hipokampus, amigdala ve kaudat-putamen dahil olmak üzere bir dizi telensefalon bölgesinde yüksek olduğu bulunmuştur (138). Bununla birlikte, beyincik, talamus, omurilik ve beyin sapı dahil olmak üzere beyin diğer bölümlerinde neredeyse tespit edilememiştir. Ayrıca başlangıçta perklorik asitin sıçır beyinde çözülebilen bir PKC protein substratı olan p17 olduğu belirlenmiştir (139).

Ng proteini ayrıca nöronal glutaminaz olarak da bilinmektedir ve ekspresyonu nöronlarla sınırlıdır. Gliyal hücrelerde yoktur, ancak kemik iliği, akciğer ve dalakta düşük seviyelerde gözlenmiştir (Human Protein Atlas) (140). Trombositlerde yüksek Ng seviyeleri gözlemlenmiş; B lenfositleri orta düzeyde ekspresyon göstermiştir (141). Sadece neokorteks ve hipokampustaki ana uyarıcı nöronlar Ng'yi ifade ederken, diğer nöronlar proteini ifade etmemiştir (142,143).

Başlangıçta Ng içermediği düşünülen beyincikte, bu protein GABAerjik Golgi hücrelerinin bir alt kümesinde (144, 145) ve ayrıca Purkinje nöronlarının bir alt kümesinin geliştirilmesi sırasında (E15-P20) bulunmuştur. Son zamanlarda, Ng, fare olfaktör ampulündeki (146) CaM kinaz IV'ü (CaMKIV) eksprese eden, ancak kalbindin proteini CaM'i eksprese etmeyen, sürekli olarak yenilenen bir hücre tipi olan granüloza hücre inhibitör internöronlarında tespit edilmiştir (147). Spesifik antikörlerin kullanıldığı çalışmalarda, Ng'nin nöronal hücre gövdesi ve dendritlerde (139, 148) lokalize olduğu ve nadiren aksonlarda gözlemlendiği bulunmuştur (148,149)

2.7.2. Biyokimyasal Özellikler

Ng proteini, memeli türleri arasında yüksek oranda korunan 78 amino asitlik bir dizidir. Asidik pH 5.6'ya sahiptir ve SDS-PAGE poliakrilamid jel elektroforezinde öngörülen kütlelerden uzaklaşmaktadır. Ng ayrıca ısıya ve asitlere karşı dayanıklıdır. Bir jel üzerinde gözlemlendiğinde, Ng, 7.5 kDa öngörülen kütleden uzaklaşan birkaç büyük kütle olarak görünmektedir (150,151).

2.7.3. Mekanizma ve Fonksiyon

Ng seviyeleri ile bilişsel işlev arasında açık bir ilişki vardır. Örneğin yaşlanma ve hipotiroidizm, piramidal nöronlarda bilişsel eksiklikler ve düşük Ng seviyeleri ile ilişkili hastalıklardır (152, 153). Ng eksikliği olan fareler normal olarak büyümekte ve dikkate değer ölçüde normal bir fenotip sergilemektedir (154, 155). Bununla birlikte, görsel-uzaysal

öğrenmede ciddi eksiklikler yanında belirgin bir stres ve endişe eğilimi göstermişlerdir. Morris'in testinde, Ng -/- farelerin, açık yön işaretleri göstermeden sualtı platformlarına ulaşmada ve yüzmek için arama kriterlerini belirleyemediklerini kanıtlanmıştır (156).

Ng'nin sinaptik plastisitedeki rolünün, dendritik uzantıda CaM'yi bağlama ve ayırma yeteneğine bağlı olduğu açıkça gösterilmiştir. Öte yandan, LTP indüksiyonu sırasında serbest Ca²⁺/CaM postsinaptik düzeylerinin sınırlayıcı bir faktör olduğu gösterilmiştir (132). Bu nedenle, Ng'nin, CaM'nin yerel kullanılabilirliğini modüle ederek ve postsinaptik Ca²⁺/CaM'ye bağlı sinyalleşmenin uzaysal yapısını kontrol ederek sinaptik iletimi etkilediği öne sürülmüştür (157).

2.7.4. İlişkili Patolojiler

Ng çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Örneğin, Ng ekspresyonunun antisens nükleotidler tarafından inhibisyonunun farelerde opioid toleransını bozduğunu ve akut opioid bağımlılığını azalttığını gösteren sonuçlara dayanarak, Ng uyuşturucu bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir (158). Bununla birlikte, genetik çalışmalar, Ng ve hastalık arasındaki bağlantı için daha güçlü kanıtlar sağlamıştır. Ng, hastaların değişen derecelerde zeka geriliği sergilediği, kromozom 11'in uzun kolunun silinmesinin neden olduğu bir bozukluk olan Jacobsen sendromunda bilişsel gerileme ile ilişkilendirilmiştir (159). Son zamanlarda, Ng'yi şizofreniye bağlayan kanıtlar artış göstermiştir (160).

2.8. Nörofilaman Yapısı ve Fonksiyonu

2.8.1. Nörofilamanların Anlatımı

Sinir büyüme faktörünün bileşenleri olan Nf-L, Nf-M ve Nf-H'yi kodlayan genler, kromozom 8 ve 22'de yer almaktadır. Sinir sistemi gelişimi sırasında eş zamanlı ekspresyonları dikkatle düzenlenmektedir. NEFL ve NEFM için 8p21 kromozomunda ve NEFH için 22q12.2'de bulunmaktadır (161).

Akson hedefine ulaştığında, Nf-L, α -interneksin ve periferin ile birlikte eksprese edilecek ilk alt birimdir ve bunu Nf-M'nin ekspresyonu izlemektedir (162, 163). Bu erken aşamada, akson hücre iskeleti esas olarak mikrotübüllerden oluşurken, Nf-L ve Nf-M düşük seviyelerde ifade edilmektedir. Bu eşsiz hücre iskeleti bileşimi, periferik sinir sisteminde aksonal gelişim sırasında da mevcuttur, bu nedenle büyümeyi destekleyebileceği öne sürülmüştür (163-168). Nf-H, sinaps oluşumundan sonra meydana gelmekte ve buna Nf-L ve Nf-M ekspresyonunun yukarı regülasyonu eşlik etmektedir. Bu geç aşamada, olgun bileşiğin Nf'si aksonal stabiliteyi daha da arttırmaktadır (163). Nf yoğunluğundaki bir artışa, mikrotübül yoğunluğundaki bir azalma eşlik etmektedir (169).

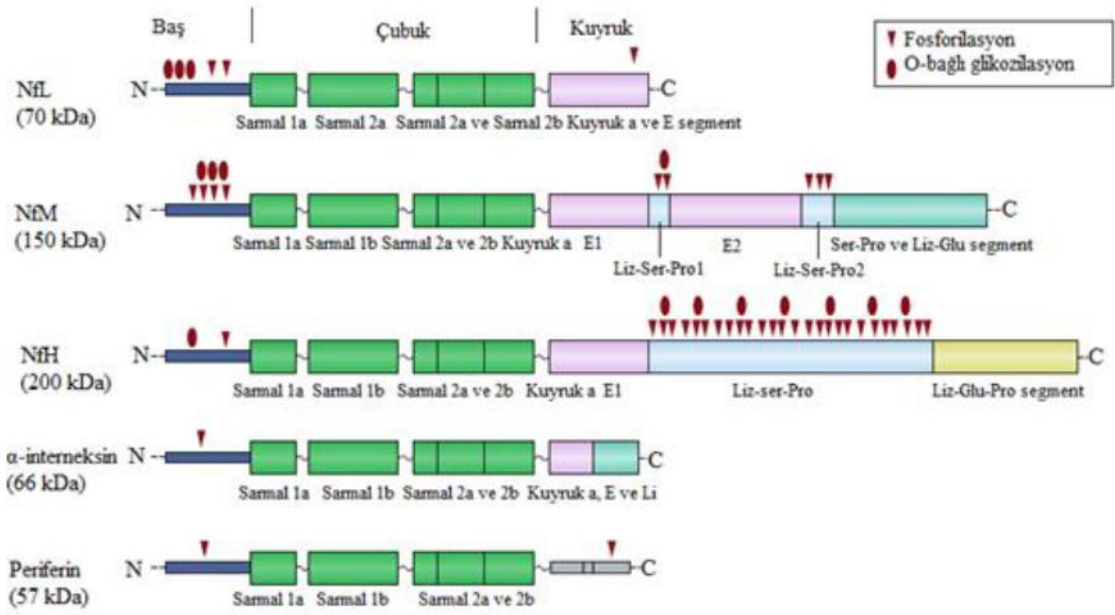
Nörofibromatoz proteinlerinin ekspresyonu belirli bir zaman çizelgesini takip etmektedir. İlk olarak, Nf-L ve Nf-M MRGNA'ları belirlemek; daha sonra Nf-H MRGNA eksprese edilmektedir. Kültürlenmiş nöroblastom hücreleri, Nf proteinlerinin seviyesi ile MRGNA'nın seviyesi arasında doğrudan bir ilişki göstermektedir (170). Ek olarak, Giasson ve Mushynski tarafından yapılan çalışmada, Nf-L, Nf-M ve Nf-H ekspresyon seviyelerinin birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir (171). Ayrıca, kültürlenmiş nöroblastom hücrelerinde, Nf'yi kodlayan MRGNA'ların seviyesi, protein seviyeleri ile orantı göstermektedir (172, 173).

Aksotomiyi takiben, periferik (174-176) ve merkezi sinir sisteminde (177-180) Nf, MRGNA ve proteinin yukarı regülasyonu önemli ölçüde azalmakta, bu da yaralı nöronlarda aksonal olarak taşınan Nf düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır (166,171,172). Ardından, Nf alt birimlerinin ekspresyonu, periferik sinir sisteminde hasarlı aksonların rejenerasyonu sırasında güçlü bir şekilde düzenlenmektedir (172-176). Bu dönüşüm, yenilenme engellendiğinde (176,177) ve normal yenilenmeyen memeli aksonlarında meydana gelmemektedir (177,178). Bununla birlikte, başlangıçta Nf-M ekspresyonunu inhibe eden omurilik eksprese eden lamprey aksonlarında (177, 178), bu alt birimin sadece

bir yeniden düzenlenmesi başarılı bir şekilde rejenere edilmiş aksonlarda yukarı doğru düzenlenirken, değiştirilmemiş aksonlarda Nf-M seviyesi anevrizmada düşüklük göstermektedir. Benzer şekilde, Xenopus optik sinir rejenerasyonu sırasında artan miktarlarda Nf-M MRGNA ve protein gözlemlenmiştir (178).

2.8.2. Nörofilamanların Yapısı ve Fonksiyonu

Nf'ler, yaklaşık -10 nanometre olan çapları nedeniyle ara filamentler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu onları altı nanometre büyüklüğündeki aktin filamentlerinden daha büyük ve çapı yaklaşık 15 nanometre olan miyozin filamentlerinden daha küçük yapmaktadır. Sınıf IV terimi, Nf-H olarak da bilinen Nf ağır zincirini ifade etmektedir. Bu polipeptidin moleküler ağırlığı yaklaşık 112,5 kilodaltondur; ancak poliakrilamid jel elektroforezi ile ölçüldüğünde 200 ile 220 kilodalton arasında değişebilmektedir. Ek olarak, sınıf III terimi, yaklaşık 53.7 kilodalton moleküler ağırlığa sahip polipeptit olan periferine atıfta bulunmaktadır. Poliakrilamid jel elektroforezi kullanılarak ölçüldüğünde, bu değer 57 ila 59 kilodalton arasında değişebilmektedir. Bunun nedeni, sınıf III Nf'lerin vücutta yüksek oranda negatif yüklü amino asitler (glutamik asitler gibi) içermesidir (179).



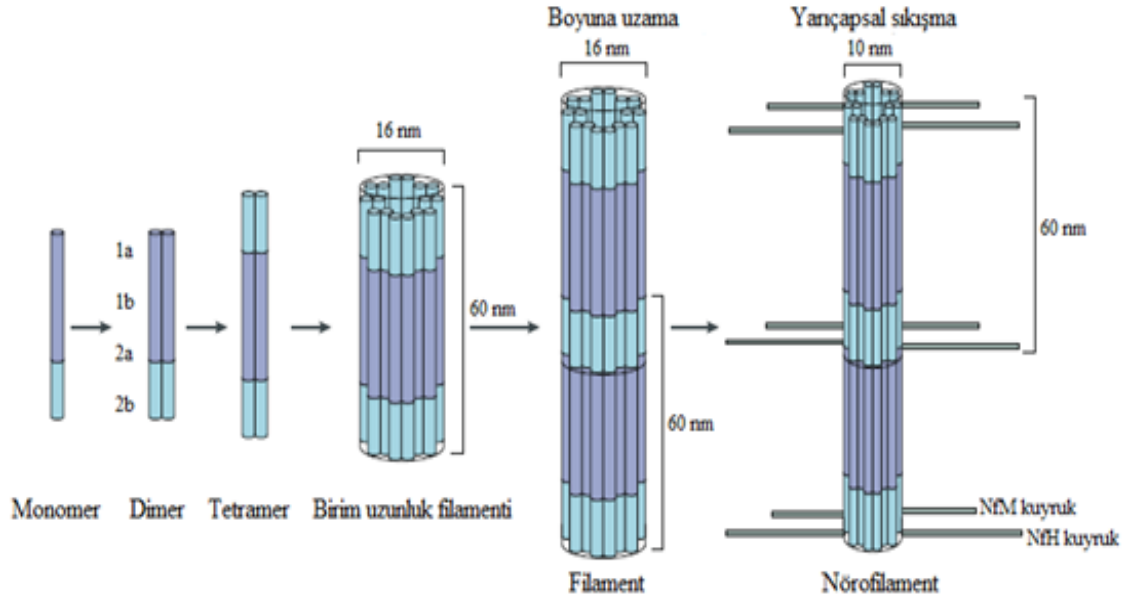
Şekil 11: Nöroflamentlerin yapısı ve oluşumu (181)

Nf alt birimlerinin alan yapısı ve translasyon sonrası modifikasyonları, Nf-L, Nf-M, Nf-H, α-interneksin ve periferikini içermektedir (Şekil 11). Tüm bu alt birimler, değişken amino ve karboksi terminal uçlarına sahip korunmuş bir α-sarmal çubuk alanı kapsamaktadır. Bu Nf'ler sinir sisteminde bulunmakta; çoklu sarmal iplikler ve amino ucunda küresel bir baş ve karboksil ucunda bir kuyruk içermektedirler. Nf-M ve Nf-H ara filament proteinlerinin karboksi-terminal alanları, filament protein alt birimleri arasında benzersizdir. Bu alanlar, çok sayıda ağır fosforile edilmiş serin, lösin ve prolin tekrarları barındırmakta, ek olarak, her iki alt birim de O-bağlı glikosilasyon ve fosforilasyon açısından bölgelere sahip olmaktadır (180).

Nf proteinlerinin kuyruk kısmı büyük miktarda serin ve lizin içermektedir; bunlar, bu bölümde bulunan sadece iki amino asit durumundadır. Bir başka ilginç gerçek ise, Nf kuyruk bölümünün herhangi bir yapıdan yoksun olmasıdır. Bunun nedeni, Nf'lerdeki yapılandırılmamış bölgelerdeki yüksek lizin içeriğidir (181,182).

Nf alt biriminin karakteristiği; amino ucunda kısa bir değişken kafa alanı ve karboksi ucunda oldukça değişken uzunlukta bir kuyruk ile nispeten korunmuş bir merkezi α -sarmal çubuk bölgesine sahip olmasıdır (181).

Proteinin baş bölgesi, serin ve treonin kalıntıları ile birlikte O-bağlı glikosilasyon ve fosforilasyon bölgeleri içerirken; kuyruk alanı, büyük glutamik ve lizin amino asit bölümleriyle birlikte çoklu serin fosforilasyon bölgelerine sahiptir. Bunlar, boyut olarak değişen uzatılmış uzunluklarda bulunmaktadır. Çubuk merkezi, sarmal bobinler oluşturmaya yardımcı olan tekrar eden bir düzende hidrofobik amino asit düzeni göstermektedir. Bunlar, birçok farklı proteinin ortasında bulunabilen sarmal dimerler oluşturmaktadır. Nf protein heteropolimerlerinin oluşumundaki ilk adım, dimerlerin oluşumudur. Bu dimerlerin antiparalel uzaması tetramerleri ve yanıl olarak yerleştirilmiş sekiz tetramer, silindirik UFL filament yapısını oluşturmaktadır (179, 183). Nf'ler uzunlamasına uzatıldıktan sonra radyal olarak sıkıştırılarak 10 nm boyutuna kadar küçülmektedir.



Şekil 12: Nörofilaman oluşumu (181)

Nf proteini paralel sarmal-sarmal heterodimerler oluşturmaktadır (179). Bu dimerler, kademeli antiparalel tetramerler oluşturmak için 1a, 1b ve 2a arasında değişmektedir (183).

~16nm genişliğinde silindirik bir yapı, sekiz tetramerin yanal füzyonundan kaynaklanmaktadır (Şekil 12). Bu yapıya birim uzunlukta filaman denir; yaklaşık 60nm uzunluğundadır. Bununla birlikte, filaman uzaması, yaklaşık 10 nm çapında olgun bir Nf polimeri ile sonuçlanan radyal sıkıştırmaya neden olmaktadır. Bu polimere filamanların uçtan uca montajı neden olmaktadır ve fosforile edilmiş veya glutamatlanmış çok sayıda serin ve treonin tortusu nedeniyle negatif yükler içerdiği gösterilmiştir (180). Bunun nedeni, Nf-M ve Nf-H kuyruk alanlarının bu yükler nedeniyle dışa doğru itilmesidir. Bu işlemle ilişkili spesifik bir segment, filamanın glutamik asit açısından zengin bir bölümüne atıfta bulunan E2'dir (179).

Nf'lerin translasyon sonrası işlenmesi, mevcut serin ve treonin kalıntılarına O-bağlı N-asetilglukozamin (O-NAM) eklenmesini, nitrasyonu, ubiquitinasyonu, oksidasyonu ve fosforilasyonu içermektedir (179, 184). Tüm alt birimler baş bölgesinde fosforillenmekte, ancak yalnızca Nf-M ve Nf-H karboksi terminallerinde yoğun olarak fosforillenmekte ve bu fosforilasyon, protein alt birimlerinin proteazlara karşı direncini arttırmaktadır (185). Normal koşullar altında, Nf'ler, üretimde çok az bozulma ile aksonlar içinde oldukça stabildir. Nf'lerin kesin işlevi hakkındaki bilgiler artmaya devam etmekte, ancak aksonların radyal büyümesi ve stabilitesi için kritik olduğu tahmin edilmektedir. Bu özelliğinden dolayı verimli, yüksek hızlı sinir iletimi sağlanmaktadır (186, 187).

Protein Nf'inin, diğer proteinlerle etkileşimler yoluyla beyinde birçok önemli işlevi yerine getirdiğine inanılmaktadır. Bunlar, mitokondri ve mikrotübüllerle etkileşimi; nörofilint proteinleri üreten genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan herhangi bir değişiklik, aksonal disfonksiyon ve dejenerasyon ile ilgilidir (179). Bu mutasyonların

bazıları, Nf-L olarak da bilinen NEFL'nin neden olduğu CMT1F ve CMT2E-Charcot-Marie-Tooth Hastalığı mutasyonlarına bağlanmıştır. ALS ve ailesel periferik heterogeinosis ile ilişkili belirli genler, periferin, NF-H ve NF-M'yi kodlayan genlerde mutasyonlar içermektedir. Bu mutasyonlar, ALS ve ailesel PH'a karşı daha yüksek duyarlılığa neden olmakta, ancak diğer mutasyonların Nf agregasyonu üzerinde ikincil etkileri olabilmektedir (180). Bu, 27-kDa ısı şoku protein 1'deki bir mutasyona bağlı CMT2F, dev aksonal nöropati ile ilgili gigaxonin ve ALS'de görüldüğü gibi SOD1'i içermektedir (179,188).

Bazı hastalıklar ilerleyici motor fonksiyon ve bilişsel yetenek kaybına neden olmaktadır. Bu nörodejeneratif hastalıklar, büyük bir yaşlı nüfusa sahip toplumlar için önemli bir zorluk teşkil etmektedir. İnsanlarda yapılan araştırmalar, farklı nörodejeneratif hastalıklar arasında ortak risk alellerinin ve nadir mutasyonel nedenlerin paylaşıldığını göstermektedir (179).

Birçok farklı hastalık beyinde nörodejenerasyona neden olmaktadır. Bu hastalıklar, birden fazla nörolojik sistemde işlevsellik kaybına ve hatta bazıları benzer semptomlara yol açmaktadır. Örneğin, Alzheimer hastalığı önemli bilişsel eksikliklere neden olurken, vasküler demans, frontotemporal demans, karışık demans ve Lewy cisimcikli demans (LCD) da bu duruma sebep olmaktadır. Benzer şekilde, amyotrofik lateral skleroz, Huntington hastalığı, PH ve spinoserebellar ataksiler (SSA) dahil olmak üzere birçok hastalık motor sistemi etkilemektedir. Dünyadaki yaşam beklentisi arttıkça, insanların yaşa bağlı hastalıklara yakalanma olasılığı da artmaktadır. Bunun nedeni, yaşın bu koşullar için birincil risk faktörlerinden biri olmasıdır (189, 190).

Nörodejeneratif hastalıklar farklı klinik durumlarda farklı tezahür etselerde, farklı beyin bölgelerindeki belirli nöronların ve sinapsların kaybını yansıtan ortak özellikleri ve mekanizmaları paylaşmaktadırlar. Bu özelliklerden biri, sitozolik veya nükleer proteinlerin bölgesel toplanmasıdır (191). Bunlara AD'deki beta-amiloid (Ap) plakları,

hiperfosforile mikrotübüle bağlı tau ve diğer tau lezyonları, PD'deki alfa-sinüklein agregatları ve TAR sinyal proteini (TDP- 43) dahildir (192).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneyin Amaç ve Hedefleri:

Ng 1,3 ve 5. saatlerdeki izlemesi bu çalışmanın ana konusu olup, pNF-H Salınımının süresi ile ilişkisinin anlaşılması yönündeki ilişkinin ortaya konulmasıdır. Çalışma kapsamında literatür incelememizde KT sonrası ilk altı saat içinde pNF-H kan düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır (193). Bu deneyde deneysel olarak KT oluşturulan ratlarda Ng ve pNF-H'nin erken dönemdeki tanısal etkinliğini araştırmayı hedefledik.

3.2. Çalışma Dizaynı ve Veri Kümesi (Deney Hayvanları)

Ratlar üzerine gerçekleşen bu tez çalışması, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (10.05.2022 tarihli ve 2022-07/04 karar numarası ile) onayının alınmasını takiben Bursa Uludağ Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Nörovasküler Araştırma Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Çalışmada, kullanılan ratlar üzerinde daha önce herhangi deney çalışması yürütülmemiştir. Kullanılan ratlar, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 32 adet Sprague-Dawley cinsi dişi fareden oluşmaktadır. Deneye alınan fareler, eşit sayıda 3 deney grubuna ve 1 kontrol grubuna mensup olmak üzere ayrılmıştır. Ratlar, Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden temin edilmiştir.

Ratlar, travmatik hasara maruz bırakılmadan önce, 18-22°C arasında bir sıcaklık altında 24 saat/ gün zaman sınırında günün yarısını karanlık, yarısını ise su ve yiyeceğe erişimin olduğu aydınlık ortamda ancak kafes içinde geçirmeleri sağlanmıştır. Ratlar için uygulanan deney protokolü, uluslararası ve yerel hayvan deneyleri mevzuatı ve kılavuzlarına uygun olarak, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan deneyleri etik kurul kararıyla onaylanan hali ile gerçekleştirilmiştir (Ek-1, Etik Kurul Formu).

3.3. Veri Grupları

Planlanan ve uygun görülen 32 rat 4 gruba ve her grup ayrıca 3'ü deney, 1'i kontrol grubu olmak üzere 8'erli gruba ayrılmıştır. Ayrılma rastgelelik ilkesine göre sağlanmıştır. Planlanan sakrifikasyon zamanına kadar tüm gruplarda toplam yaşayan fare sayısı otuz iki (32) adettir.

Birinci Grup (Kontrol grubu) (n=8): Anestezi altında, deney düzeneğine yerleştirilen ve KT uygulanmadan kan örneği alınan grubu,

İkinci Grup (n=8): KT sonrası 1. Saatte pNF-H ve Ng için kan örneği alınan grubu,

Üçüncü Grup (n=8): KT sonrası 3. Saatte pNF-H ve Ng için kan örneği alınan grubu,

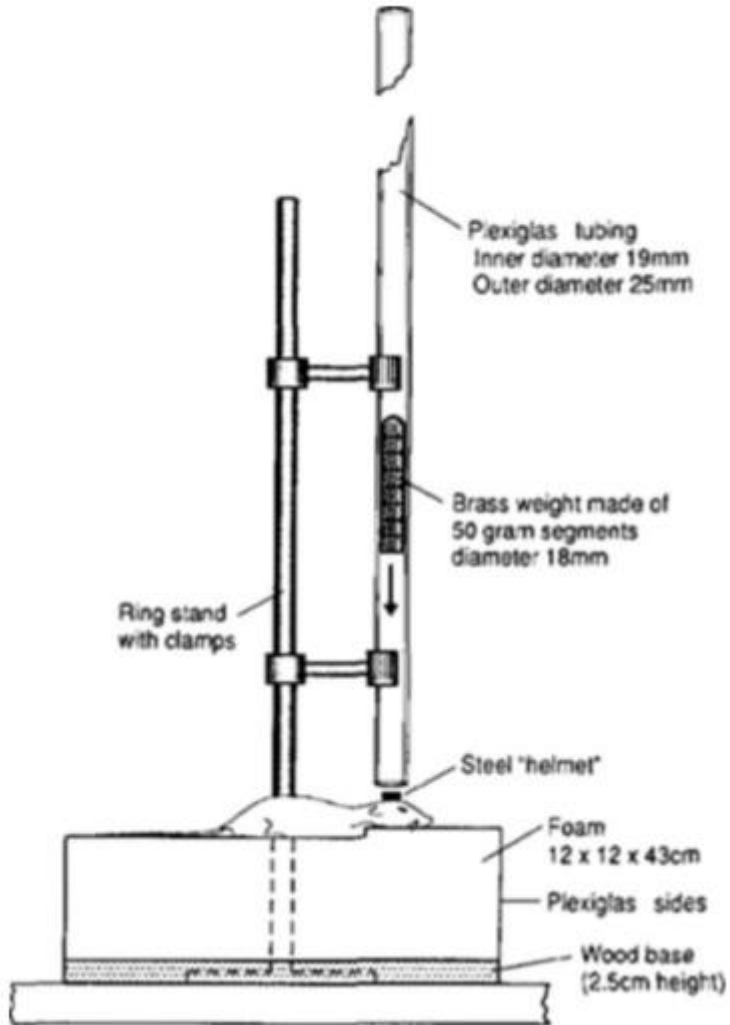
Dördüncü Grup (n=8): KT sonrası 5. Saatte pNF-H ve Ng için kan örneği alınan grubu açıklamaktadır. Görüleceği üzere çalışma kapsamında birinci grup, kontrol grubu olarak adlandırılmıştır.

3.3. Deney Ön Hazırlığı: Anestezinin Uygulanması

Bu işlem sırasında bütün ratlar tek kutuya yerleştirilmiştir. Bunu takiben sedasyonu sağlamak üzere, Sevofluran konsantrasyonu, hesaplaması yapılmıştır. Konsantrasyon ratlardaki sağırılık refleksinin kaybı esas alınarak %3'lük sevofluran kullanımının uygun olacağı anlaşıldıktan sonra, sevofluranın kullanımına başvurulmuştur. Anestezi gerçekleştirildikten sonra, anestezi etkisindeki deney ratlarından intrakardiyak kan numunesi alınmış olup, daha sonra hayvanlara ötenazi uygulanmıştır.

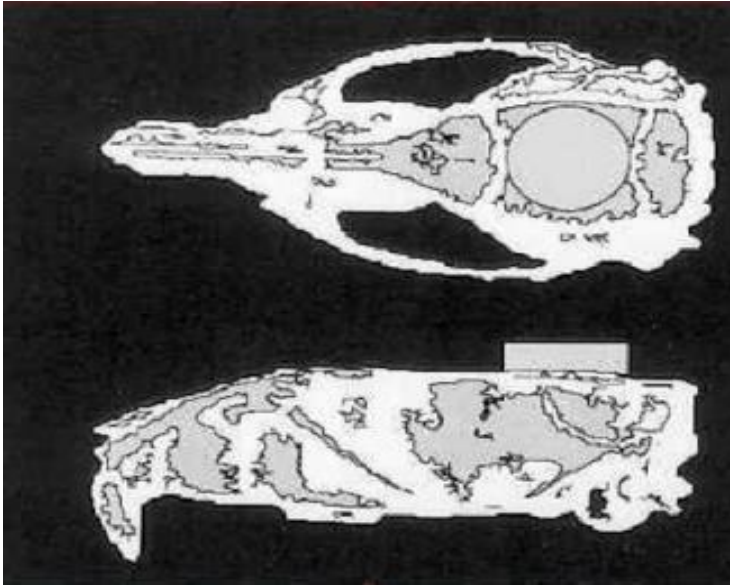
3.4. Deneysel Travmatik Beyin Hasarı Mekanizmasının Oluşturulması ve Uygulanması

Antestezinin etkisindeki ratlarda TBH'nin yaratılması amacıyla literatüre başvurulmuş ve Marmarou ve ark. (193) tarafından kullanılan ağırlık düşürme modelinin kullanılması uygun görülmüştür. Bu model için 50 mg ağırlığındaki misketlerin 80 cm yükseklikten ratlara isabet edecek biçimde ayarlanmasını içermektedir. KT'yi yaratmak için, ratlar anestezi etkisindeyken, yüzükoyun yatar pozisyona sokulmuş ve köpükten oluşturulan bir zemin üzerine yerleştirilmiştir (Şekil 13).



Şekil 13: Kafa Travması Oluşturma Mekanizması ve Deneysel Rat'ın Yerleşimi (193)

KT'yi etkili kılmak ve eşit bir miktarda dağılımı sağlamak ve aynı zamanda travmanın kapalı olarak varlığını devam ettirmesi gerektiği esas alınarak literatürde önerildiği üzere (193), “10 mm uzunluğunda ve 3 mm kalınlığında paslanmaz çelik bir metal disk tam orta hatta denk gelecek şekilde diş macunu kullanılarak kafatasına sabitlenmiştir” (Şekil14). Ratlar, Şekil 13'te görüleceği üzere bu deneysel travma mekanizmasının hemen altına yerleştirilerek sabitlenmişlerdir.



Şekil 14. Mekanik Disk ile Ratın Deney Mekanizmasına Yerleşimi (193).

3.5. pNF-H ve Neurogranin Seviyelerinin Ölçülmesi

Ratlardan anestezi etkisi altındayken, dekapitasyon yoluyla kuru tüplere alınmış olan kan örnekleri +4⁰ C' de ve 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum kalıntılarının ayrıştırılması sağlanmıştır (128). Serum örneklerindeki pNF-H ve Ng seviyelerinin belirlenmesi için ise fareler üzerinde ELISA kitleri kullanılarak kit prosedürleri takip edilmiş ve kitler 450 nanometre dalga boyuna ayaralanarak spektrofotometre analiz edilmiştir. Serumdaki pNF-H ve Ng seviyeleri “pg-mL” biçiminde işlenmiştir.

3.6. İstatistiki Verilerin Çözümlemesi

Çalışmanın istatistik analizleri için IBM SPSS Statistics versiyon 22.0 yazılımı kullanılmıştır. SPSS sayısal değişkenlikleri, normal dağılımının uygunluğu için Shapiro-Wilk testi yapılmıştır. Normal dağılım değişkenlerinin uygunluğu, betimsel istatistik gösteriminde ortalama değer ve standart sapma (SS) ile sağlanmıştır. Tekli Varyans analizi, ikiden fazla bağımsız grubun mukayese edilmesi ANOVA (One Way) testi ile sağlanmıştır. Posthoc gruplar arası mukayesede ikili ortalamaların farkı işlenmiş ve HolmSidak testi bu farkın gösterimi için kullanılmıştır. İstatistiksel çalışmalar için anlamlılık değeri $p=0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 9'da deney gruplarının pNF-H serum seviyelerinin karşılaştırılmasına yer verilmiştir.

Tablo 9. Deney Gruplarının Serum pNF-H Seviyelerinin Karşılaştırılması

Deney Grubu	Serum pNF-H Seviyesi		
	Ortalama	SS Değeri	p değeri
Kontrol (pg/mL)	180,935	29,036	
Travma Sonrası 1. Saat (pg/mL)	278,443	33,404	
Travma Sonrası 3. Saat (pg/mL)	270,762	48,589	<0,001
Travma Sonrası 5. Saat (pg/mL)	226,238	43,247	

*SS: Standart Sapma

**OneWay Anova Testi

Kontrol grubunda serum pNF-H ortalaması $180,935 \pm 29,036$ pg/mL, travma sonrası 1. saat ölçüm yapılan grupta $278,443 \pm 33,404$ pg/mL, travma sonrası 3. saat ölçüm yapılan grupta $270,762 \pm 48,589$ pg/mL, travma sonrası 5. saat ölçüm yapılan grupta $226,238 \pm 43,247$ pg/mL, olduğu görülmüştür. Gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı değer $p < 0,001$ yani $p < 0,005$ değerinden küçük olduğu için serum pNF-H düzeylerinin dağılımında anlamlı fark oluşmuştur. Bu sebeple, çalışma grupları arasındaki anlamlılığı tespit etmek üzere Holm Sidak testi gerçekleştirilmiştir. Holm Sidak İstatistik Testi ile anlamlılık karşılaştırılmasına Tablo 10'da yer verilmiştir.

Tablo 10. Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması

Karşılaştırılan Gruplar	Ortalamalar arası fark (pg/mL)	p değeri
Kontrol 1. Saat	97,508	0,002
Kontrol 3. Saat	89,828	0,003
Kontrol 5. Saat	45,303	0,120
1. Saat-3. Saat	7,681	0,732
1. Saat-5. Saat	52,205	0,129
3. Saat-5. Saat	44,524	0,163

*Holm Sidak Testi Kullanılmıştır.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı için posthoc ikili grup karşılaştırmaları yapılmıştır. Buna göre, TBH sonrası 1. saatte pNF-H değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır ($p=0,002$ ve $0,002 < p < 0,050$).

Serum pNF-H düzeylerindeki artış TBH sonrası azalsa da 3. saatteki pNF-H değerleri yine de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,003$). TBH sonrası 5. saatte serum pNF-H seviyesindeki düşüş devam etmekte ve kontrol grubuna göre fark istatistiksel olarak anlamlılığını yitirmektedir ($p=0,120$). TBH sonrası 3. saatteki pNF-H seviyesinin 1. saat seviyesine göre olan bu düşüş, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,732$). Bununla beraber, 5. saatte pNF-H seviyesi 3. saat seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde düşük olduğu ($p=0,163$) görülmektedir. Ayrıca, TBH sonrası 5. saatteki pNF-H seviyesinin 1. saat seviyesine göre olan bu düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,129$).

Bununla birlikte Ng için çalışılmış ve travma sonrası 6 saatin incelenmesi sağlanmıştır. Bununla birlikte asıl ölçümler travma sonrası birinci, üçüncü ve beşinci saatlerde alınarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya esasen ikinci, dördüncü ve altıncı saatlerin dahil edilmemesi, çalışmanın kısıtlılığını ifade etmektedir.

Ng seviyesinin ölçümlerine dair istatistik analizine Tablo 11'de yer verilmektedir.

Tablo 11. Serum Ng Seviyelerinin Karşılaştırılması

Deney Grubu	Serum Ng Seviyesi		
	Ortalama	SS Değeri	P değeri
Kontrol (pg/mL)	16,057	1,225	
Travma Sonrası 1. Saat (pg/mL)	20,661	4,341	
Travma Sonrası 3. Saat (pg/mL)	24,706	3,487	<0,001
Travma Sonrası 5. Saat (pg/mL)	17,236	4,731	

SS: Standart Sapma

*OneWay Anova Testi

Kontrol grubunda serum Ng ortalaması $16,057 \pm 1,225$ pg/mL, travma sonrası 1. saat ölçüm yapılan grupta $20,661 \pm 4,341$ pg/mL, travma sonrası 3. saat ölçüm yapılan grupta $24,706 \pm 3,487$ pg/mL, travma sonrası 5. saat ölçüm yapılan grupta $17,236 \pm 4,731$ pg/mL, olduğu görülmüştür. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,001$ yani $p < 0,005$ değerinden küçük olduğu için serum Ng düzeylerinin dağılımında anlamlı fark oluşmuştur. Bu sebeple, çalışma grupları arasındaki anlamlılığı tespit etmek üzere Holm Sidak testi gerçekleştirilmiştir. Holm Sidak İstatistik Testi ile anlamlılık karşılaştırmasına Tablo 12'de yer verilmiştir.

Tablo 12: Serum Ng Ortalama Farkın Gruplar Arası Karşılaştırılması

Karşılaştırılan Gruplar	Ortalamalar (pg/mL)	arası fark p değeri
Kontrol 1. Saat	4,603	0,164
Kontrol 3. Saat	8,649	0,004
Kontrol 5. Saat	1,179	0,588
1. Saat-3. Saat	4,046	0,204
1. Saat-5. Saat	3,425	0,234
3. Saat-5. Saat	7,47	0,011

*Holm Sidak Testi Kullanılmıştır.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı için post hoc ikili grup karşılaştırmaları yapılmıştır. Buna göre, TBH sonrası 1. saatte Serum Ng değeri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,164$). TBH sonrası serum Ng seviyesindeki artış görülmekle beraber, 3. saat Ng değeri kontrol grubu serum seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmektedir ($p=0,004$). TBH sonrası 5. saatte serum Ng seviyesinde düşüş görülmekte ve kontrol grubuna göre fark istatistiksel olarak anlamlılığını yitirmektedir ($p=0,588$). TBH sonrası 3. saatteki Ng seviyesinin 1. saat seviyesine göre olan bu yükselişi, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,204$). Ancak 5. saatteki Ng seviyeleri, 3. saattekinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0,011$). Ayrıca travma sonrası 5. saatte Ng düzeylerinde 1. saate göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı ($p=0,234$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kafa travmaları AS başvuru nedenlerinin başında gelmektedir. TBH'li hastaların klinik yönetiminde, mTBH için net tanısal kriterlerin bulunmamasının bir sorun oluşturmaya devam etmesi araştırmacıları beyin sarsıntısının klinik, radyografik ve laboratuvar özelliklerini net bir şekilde tanımlamaya odaklanmasına neden olmaktadır (194).

Kliniği ve görüntülemesi normal olan mTBH hastalarında, sürekli olarak nöronlardan hücre dışı boşluğa salınan ve nihayetinde normal beyin gelişimi, olgunlaşması ve yaşlanması boyunca fizyolojik koşullar altında BOS'a ve kana ulaşan yapılar olan Nf ve nörogranin gibi biyobelirteçler bu noktada önem kazanmaktadır (195). Ayrıca bu yönde prospektif çalışmalarda hastalarda S100B, nöron spesifik enolaz (NSE), glial fibriler asidik proteinin (GFAP), ubikuitin C-terminal hidrolaz-1 (UCH-L1), Nf-L ve tauon (t-tau) gibi biyobelirteçlerin etkinliği araştırılmıştır (196,197). Otuz iki çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde S100B için veri bildirimi yapılmış, S100B'ün %91 birleştirilmiş duyarlılığa ve %30 özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir (198). NSE açısından 60 mTBH hastası ve 41 kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada ise NSE oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı yüksekliği dikkat çekerken 60 mTBH hastası ve 41 kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada ise NSE oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı yüksekliği saptanmıştır (199,200). Bir çalışmada ise mTBH'li hastalarda kontrollere kıyasla serum UCH-L1 düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu ilk 15 dakika içinde kan dolaşımında yerini aldığı belirtilmektedir (201,202).

Çalışmamızda konu aldığımız biyobelirteçlerden olan nörogranin, bir postsinaptik nöral protein olup, kan-beyin bariyeri hasar gördüğünde hem beyin omurilik sıvısında hem de serum seviyesinde artış olan proteindir (203). Bereczki ve ark, nörograninin, alzheimer hastalığında ve lewy vücut demansı bilişsel düşüşü tahmin etme açısından 129 postmortal hastada BOS üzerinde yaptığı araştırmada %90'ın üzerinde

hassasiyet ve özgüllük ile kontrol grupları arasında önemli ölçüde ayırım yaptığını belirlemiştir (204). Bizim çalışmamızda da amacımız mTBH olgularında kandaki bir biyobelirteç olarak Ng düzeyinin kullanılabilirliğini, travma sonrası inceleyip düzeylerindeki değişim miktarının ve süresinin klinikte kullanımını sorgulamaktır. İnsan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) enfekte ve kontrol gruplarında 12 günlük periyotta yapılan western blot yöntemiyle yapılan araştırmada nöroinflamasyonun nörogranini düzensizleştirdiği ve sinaptodendritik hasara neden olduğu belirtilmiştir (205). Bizim çalışmamızda ise mTBH olgularındaki 1., 3., 5. saatlerde kandaki nörogranin düzey değişimi ve süresi incelenmiştir.

Nf'ler, nöronların büyümesinde ve yapısal stabilitesinde yer alan nöronal sitoplazmanın proteinleridir. Büyük miyelinli aksonlarda yüksek oranda ifade edilirler ve üç alt birimden oluşurlar; ağır, orta ve hafif zincir. Nf-L, normal bireylerin BOS'unda ve serumunda bulunabilen nörodejeneratif hastalıklar ve nörotravmada artış göstermektedir. Lombardi ve ark., spinal bulbar müsküler atrofi (SBMA) ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastaları üzerinde kanda yaptığı bir araştırmada pNF-H seviyelerinin SBMA'da normalken ALS'de yükselmiş olduğu ve pNF-H'nin iki hastalığı ayırt etmek için bir biyobelirteç görevi görebileceğini düşündürebileceği belirtilmiştir (206).

Yuan ve ark. çalışmasında BOS ve kandaki nöroflaman seviyelerinin, nedenden bağımsız olarak nöronal hasara ve nörodejenerasyona yanıt olarak demans, amyotrofik lateral skleroz, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, multipl skleroz, dev aksonal nöropati ve toksik nöropatilerde normalin üzerine çıktığı belirtilmiştir (207). Bizim çalışmamızda da amacımız, mTBH olgularında bir biyobelirteç olarak pNF-H düzeyinin kullanılabilirliğini sorgulamaktır.

Singh ve ark. akut iskemik inme 54 hastanın pNF-H seviyeleri üzerine 1.gün, 1.hafta ve 3. hafta kanda ELİSA yöntemiyle yapılan çalışmada pNfH seviyeleri ile erken dönem ve felç şiddeti, boyutu ve sonucu

arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (208). Yaptığımız çalışmada pNF-H düzeyleri 1., 3., 5. saat kan örnekleri alınarak mTBH şiddetini ve süresini belirleme açısından ratlar üzerinde çalışılmıştır.

Sonuç

Bu sonuçlar ve literatürden elde edilen kanıtlar doğrultusunda, travma sonrası hafif TBH gelişen ve görüntüleme yöntemi ile bulgu saptanamayan hastalarda, özellikle birinci veya üçüncü saatte serum pNF-H değeri yüksekliğinin TBH tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ng için ise 3. ve 5. saatlerde yüksekliği ile kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak yine de literatürde yer alan çalışmalar, bu bulguları desteklemek konusunda kısıtlı kalmaktadır. Bu sebeple daha geniş ölçekli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca insanlar üzerinde de değerlendirilecek olguların daha keskin hatlarda sunulmasıyla literatürdeki eksikliğin giderilebileceği düşünülmektedir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın hayvan deneyi olması ve bu deneylerde olan yapısal kısıtlılıklar bizim deneyimiz için de geçerlidir. Hayvanlar üzerinde olan stres öncelikli faktör olup bu durumu düzeltmek adına deneklere yeterli ışık, ısı, besin ve su miktarını sağlamaya çalışılmıştır. Ayrıca sensitivite ve spesifite ölçütlerinin hesaplanabileceği tanısal araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Azar S, Hasan A, Younes R. Biofluid Proteomics and Biomarkers in Traumatic Brain Injury. *Methods Mol. Biol* 2017;1598;45–63.
2. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ Jr. Clinical policy: Neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann. Emerg. Med.* 2008;52; 714–48.
3. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*, 2008;7(8);728–41.
4. Pearson WS, Sugerman DE, McGuire LC. Emergency department visits for traumatic brain injury in older adults in the United States: 2006–08. *West J Emerg Med*, 2012;13(3), 289–93.
5. Mac Donald CL, Barber J, Jordan M. Early clinical predictors of 5-year outcome after concussive blast traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 74, 2017;821–9. doi: 10.1001/jamaneurol.0143
6. Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol. Cell. Neurosci*, 2015;66:75–80.
7. Yuh EL, Mukherjee P, Lingsma HF. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury. *Ann. Neurol*, 2013;73:224–35.
8. Yue JK, Upadhyayula PS, Avalos LN. Review: The Role of Blood Biomarkers for Magnetic Resonance Imaging Diagnosis of Traumatic Brain Injury. *Medicina*, 2020;56:87; doi:10.3390/medicina56020087.
9. Tomar GS, Singha GP, Lahkarb D. Review: New biomarkers in brain trauma. *Clinica Chimica Acta*, 2018;487:325–9.
10. Gentil BJ, Tibshirani M, Durham HD. Neurofilament dynamics and involvement in neurological disorders. *Cell Tissue Res.* 2015;360(3):609-20. doi: 10.1007/s00441-014-2082-7. Epub 2015;8. PMID: 25567110.
11. Siman R, Toraskar N, Dang A. A panel of neuron-enriched proteins as markers for traumatic brain injury in humans, *J. Neurotrauma*, 2009;26 (11):1867–77.
12. Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 2008;25(9):1079–85.
13. Neselius S, Zetterberg H, Blennow K, Marcusson J, Brisby H. Increased CSF levels of phosphorylated neurofilament heavy protein following bout in amateur boxers. *PLoS ONE*, 2013;8(11):81249.
14. Li Y, Zhang L, Kallakuri S. Correlation of mechanical impact responses and biomarker levels: A new model for biomarker evaluation in TBH. *J. Neurol. Sci* 2015;359(1–2): 280–6.

15. Zurek J, Bartlova L, Fedora M. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a predictor of mortality after brain injury in children. *Brain Inj* 2011;25 (2):221–6.
16. Foks KA, Clossen MC, Dippel DW. Management of Mild Traumatic Brain Injury at the Emergency Department and Hospital Admission in Europe: A Survey of 71 Neurotrauma Centers Participating in the CENTER-TBH Study. *J Neurotrauma*, 2016;34(17), 2529-35. doi:10.1089/neu..4919.
17. Ilie G, Cusimano MD, Li W. Prosodic processing post traumatic brain injury- a systematic review. *Syst Rev*, 2017;6(1):1. doi:10.1186/s13643-016-0385-3.
18. Shackelford SA, Del Junco DJ, Reade MC. Association of time to craniectomy with survival in patients with severe combat-related brain injury. *Neurosurg Focus*, 2018;45(6), E2. doi:10.3171/.9.Focus18404.
19. Park HO, Kim JW, Kim SH. Usability verification of the Emergency Trauma Score (EMTRAS) and Rapid Emergency Medicine Score (REMS) in patients with trauma: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2017;96(44), e8449. doi:10.1097/md.0000000000008449.
20. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y. Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *Am. J. Med. Genet.*2012;405-13.
21. Li HY, Li JF, Lu GW. [Neurogranin: a brain-specific protein]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. 2003;34(2):111-5.
22. Yang J, Korley FK, Dai M. Serum neurogranin measurement as a biomarker of acute traumatic brain injury. *Clin Biochem*. 2015;48(13-14):843-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.05.015.
23. Çevik S, Özgenç MM, Güneyk A. NRG1, S100B and GFAP levels are significantly increased in patients with structural lesions resulting from mild traumatic brain injuries. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;183: 105380. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105380.
24. Peacock WF 4th, Van Meter TE, Mirshahi N. Derivation of a Three Biomarker Panel to Improve Diagnosis in Patients with Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2017;30;8: 641. doi: 10.3389/fneur.2017.00641.
25. Kaleka KS, Gerges NZ. Ng restores amyloid β -mediated synaptic transmission and long-term potentiation deficits. *Exp Neurol*. 2016;277: 115-23. doi:10.1016/j.expneurol.2015.12.013.
26. Svirsky S, Henchir J, Li Y. Ng Protein Expression Is Reduced after Controlled Cortical Impact in Rats. *J Neurotrauma*. 2020;8(NOV):115-23. doi:10.1089/neu.2019.6759.
27. Otani N, Morimoto Y, Kinoshita M. Serial changes in serum phosphorylated neurofilament and value for prediction of clinical

outcome after traumatic brain injury. *Surg Neurol Int*, 11, 387. doi: 2020;10.25259/sni_696

28. Shibahashi K, Doi T, Tanaka S. The Serum Phosphorylated Neurofilament Heavy Subunit as a Predictive Marker for Outcome in Adult Patients after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 2016;15;33(20):1826-33.

29. Liu X, Zhang L, Cao Y. Neuroinflammation of traumatic brain injury: Roles of extracellular vesicles. *Front Immunol*. 2023;18;13: 1088827.doi: 10.3389/fimmu.2022.1088827.

30. Naderi S, Erbeni A. History of neurosurgery and neurosurgical applications in Turkey. *Surg Neurol*. 2005;64 Suppl 2: S.115-22. doi: 10.1016/j.surneu.2005.07.062.

31. Paşaoğlu A. Erişkinde Kafa Travmaları. *Temel Nöroşirürji Cilt I, TürkNöroşirürji Derneği Yayınları*, S.316-23; 2005 Ankara.

32. Teasdale G, Maas A, Lecky F. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol*. 2014;13: 844-54.

33. Jennett B. Epidemiology of head injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1996;60(4):362-9.

34. Al Mukhtar A, Bergenfeldt H, Edelhamre M. The epidemiology of and management of pediatric patients with head trauma: a hospital-based study from Southern Sweden. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2022;9;30(1):67. doi: 10.1186/s13049-022-01055-9.

35. Karasu A, Sabanci PA, Cansever T. Epidemiological study in head injury patients. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi= Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*. 2009;15(2):159-63.

36. Wilson L, Boase K, Nelson LD. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. *J Neurotrauma*. 2021;38(17): 2435-46.doi: 10.1089/neu.2020.7527.

37. Healey C, Osler TM, Rogers FB. Improving the Glasgow Coma Scale score: motor score alone is a better predictor. *J Trauma* 2003;54(4):671-80.

38. Brennan PM, Murray GD, Teasdale GM. A practical method for dealing with missing Glasgow Coma Scale verbal component scores. *J Neurosurg*. 2020;8: 1-6. doi: 10.3171/2020.6.JNS20992. Epub ahead of print. PMID: 32898843.

39. Çoban E, Şimşek ŞG, Güneysel Ö. Minör kafa travmalarında anormal kranial BT saptamada yüksek risk faktörlerinin belirlenmesi. *Marmara Med J* 2015;28(1): 27-31.

40. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MRG. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 1992;9(1):287-92.

41. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* 2005;57(6):1173-82.
42. Gaillard F, Botz B, Hacking C. Rotterdam CT score of traumatic brain injury. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 18 Mar 2023) <https://doi.org/10.53347/rID-46290>
43. Rimel RW, Giordani B, Barth JT. Disability caused by minor head injury. *Neurosurgery* 1981;9(3):221-8.
44. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K. Variation in ED use of computed tomography for patients with minor head injury. *Ann Emerg Med* 1997;30(1):14-22.
45. Gizli G. 2018. Acil Servise Başvuran 18 Yaş Altı Minor Kafa Travmalı Çocuklarda PECARN, CATCH ve CHALICE Kriterlerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi;2018.
46. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma* 2008;64(6):1638-50.
47. Liao LM, Black KL, Prins RM. Treatment of intracranial gliomas with bone marrow-derived dendritic cells pulsed with tumor antigens. *J Neurosurg* 1999;90(6):1115-24.
48. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022;21
49. Germann AM, Jamal Z, Al Khalili Y. Anatomy, Head and Neck, Scalp Veins. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022;23.
50. Brain Anatomy. <https://emedicine.medscape.com/article/1898830-overview> (Erişim Tarihi: 15.09.2022).
51. A Neurosurgeon's Overview the Brain's Anatomy. <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Anatomy-of-the-Brain>. (Erişim Tarihi: 16.09.2022).
52. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2013;1692-709.
53. 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(5):1363-6. doi: 10.1097/TA.0b013e31828b82f5.
54. Vigh B, Manzano e Silva MJ, Frank CL. The system of cerebrospinal fluid-contacting neurons. Its supposed role in the nonsynaptic signal transmission of the brain. *Histol Histopathol* 2004;19(2):607-28.

55. Akköse Ş. Acil Serviste Kafa Travmalı Hastaya Yaklaşım. *Acil Tıp Dergisi* 2000; III. Acil Tıp Sempozyumu Özel Sayısı: 96-106.
56. Cheng G, Kong RH, Zhang LM. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies. *Br J Pharmacol.* 2012;167(4):699-719.
57. Smith C. Review: the long-term consequences of microglial activation following acute traumatic brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39(1):35-44.
58. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA. Congenital and acquired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(3-1):3-7.
59. Fork M, Bartels C, Ebert AD. Neuropsychological sequelae of diffuse traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2005; 19(2):101-8.
60. Povlishock JT, Christman CW. The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: a review of current thoughts. *J Neurotrauma* 1995;12(4):555-64.
61. Scarboro M, McQuillan KA. Traumatic Brain Injury Update. *AACN Adv Crit Care.* 2021;15;32(1):29-50. doi: 10.4037/aacnacc2021331.
62. Khatri N, Thakur M, Pareek V. Oxidative Stress: Major Threat in Traumatic Brain Injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018;17(9):689-95. doi: 10.2174/1871527317666180627120501.
63. Cen H, Jin R, Yu M. Clinical decision model for the reconstruction of 175 cases of scalp avulsion/defect. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(1):102752. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102752. Epub 2020 18.
64. Mohamad J. Schädelbasisfrakturen [Basilar skull fractures]. *Radiologe.* 2021;61(8):704-9. German.doi:10.1007/s00117-021-00879-3. Epub 2021 8.
65. Teasdale GM, Graham DI. Craniocerebral trauma: protection and retrieval of the neuronal population after injury. *Neurosurgery* 1998;43(4):723-38.
66. Narayan RK, Povlishock JT, Graham DI. *Neuropathology of head injury.* New York; McGraw Hill Companies: 1996.
67. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J. Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery.* 2006;58(3 Suppl): S56-60; discussion Si-iv. doi: 10.1227/01.NEU.0000210367.14043.0E. PMID: 16540744.
68. Becker DP, Gade GF, Young HF. Diagnosis and treatment of head injury in adults. In Youmans JR (ed). *Neurological Surgery.* 3. edition. Philadelphia: WB Saunders;1990;2089-94.
69. Yoganandan N, Pintar FA, Sances A Jr. Biomechanics of skull fracture. *J Neurotrauma* 1995;12(4):659-68.

70. Humphreys RP. Complications of pediatric head injury. *Pediatr Neurosurg* 1991;17(5):274-8.
71. Brown J, Hohman MH, Shermetaro C. Facial Nerve Intratemporal Trauma. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2022.* 29.
72. Güngör A, Üçer M, Baydın ŞS. Is the Surgery Necessary at the Neonatal Cephalohematoma? *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 2019;11(2):75-9.
73. Meyer S, Gortner L, Abdul-Khaliq H. Subgaleal hematoma. *Indian J Pediatr.* 2014;81(3):321. doi: 10.1007/s12098-013-1110-z. Epub 2013 4.
74. Mayer S, Rowland L. Head injury. In: Rowland L (Edt). *Merritt's Neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2000. 401.
75. Bullock MRG, Chesnut R, Ghajar J. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery.* 2006;58(3):7.
76. Matsumoto K, Akagi K, Abekura M. Vertex epidural hematoma associated with traumatic arteriovenous fistula of the middle meningeal artery: a case report. *Surg Neurol* 2001;55(5):302-4.
77. Victor M, Ropper A. Craniocerebral trauma. In: Victor M, Ropper A (Eds). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 7th edition. New York: McGraw-Hill; 2001.925.
78. Ganz JC. The lucid interval associated with epidural bleeding: evolving understanding. *J Neurosurg* 2013;118(4):739-45.
79. Johnson MH, Lee SH. Computed tomography of acute cerebral trauma. *Radiologic clinics of North America* 1992;30(2): 325-52.
80. Zhou Z, Li X, Kleiven S. Biomechanics of Acute Subdural Hematoma in the Elderly: A Fluid-Structure Interaction Study. *J Neurotrauma.* 2019;1;36(13): 2099-2108.doi: 10.1089/neu.2018.6143.
81. Torné R, Rodríguez-Hernández A, Romero-Chala F. Prognosis of patients in coma after acute subdural hematoma due to ruptured intracranial aneurysm. *J Clin Neurosci.* 2016;26: 126-9.doi: 10.1016/j.jocn.2015.06.028.
82. Maxeiner H, Wolff M. Pure subdural hematomas: a postmortem analysis of their form and bleeding points. *Neurosurgery* 2007;61(1):267-73.
83. Aromatario M, Torsello A, D'Errico S. Traumatic Epidural and Subdural Hematoma: Epidemiology, Outcome, and Dating. *Medicina (Kaunas).* 2021;1;57(2):125. doi: 10.3390/medicina57020125.
84. Doherty DL. Posttraumatic cerebral atrophy as a risk factor for delayed acute subdural hemorrhage. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1988;69(7):542-4.

85. Gaist D, García Rodríguez LA, Hellfritsch M. Association of Antithrombotic Drug Use With Subdural Hematoma Risk. *JAMA* 2017;317(8):836-46.
86. Grossman RI. Head Trauma. In: *Neuroradiology: The Requisites*, 2nd ed. Mosby, Philadelphia. 2003;243.
87. Carroll JJ, Lavine SD, Meyers PM. Imaging of Subdural Hematomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2017;28(2):179-203.
88. Hageman G, Hof J, Nihom J. Susceptibility-Weighted MRI and Microbleeds in Mild Traumatic Brain Injury: Prediction of Posttraumatic Complaints? *Eur Neurol*. 2022;85(3):177-85. doi: 10.1159/000521389.
89. 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(3):181-7.
90. Leroux PD, Haglund MM, Newell DW. Intraventricular hemorrhage in blunt head trauma: an analysis of 43 cases. *Neurosurgery*.1992;31(4):678-85.
91. Inamasu J, Hori S, Aikawa N. Traumatic intraventricular hemorrhage causing talk and deteriorate syndrome. *Am J Emerg Med* 2001;19(2):167-8.
92. Atzema C, Mower WR, Hoffman JR. Prevalence and prognosis of traumatic intraventricular hemorrhage in patients with blunt head trauma. *J Trauma* 2006;60(5):1010-7.
93. Flint AC, Roebken A, Singh V. Primary intraventricular hemorrhage: yield of diagnostic angiography and clinical outcome. *Neurocrit Care* 2008;8(3):330-6.
94. Martí-Fàbregas J, Piles S, Guardia E. Spontaneous primary intraventricular hemorrhage: clinical data, etiology and outcome, *J. Neurol* 1999;246(4):287-91.
95. Passero S, Ulivelli M, Reale F. Primary intraventricular haemorrhage in adults. *Acta Neurol Scand* 2002;105(2):115-9.
96. Kiphuth IC, Huttner HB, Struffert T. Sonographic monitoring of ventricle enlargement in posthemorrhagic hydrocephalus, *Neurology* 2011;76(10):858-62.
97. Schwartz TH, Solomon RA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery* 1996;39(3):433-40.
98. Rinkel GJ, Wijdicks EF, Hasan D. Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography. *Lancet* 1991;338(8773):964-8.

99. Van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124(2):249-78.
100. Khoshyomn S, Penar PL, Nagle K. Survival after severe penetrating non-missile brainstem injury: case report. *J Trauma*, 2004;56(5):1131-4.
101. Bigler ED, Lowry CM, Anderson CV. Dementia, Quantitative Neuroimaging, and Apolipoprotein E Genotype, *AJNR Am. J. Neuroradiol* 2000;21(10):1857.
102. Graham DI, McIntosh TK, Maxwell WL. Recent advances in neurotrauma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59(8):641-51.
103. Shaw NA. The neurophysiology of concussion. *Prog Neurobiol* 2002;67(4):281-344.
104. Sandel ME, Bell KR, Michaud LJ. Brain Injury Rehabilitation. Traumatic Brain Injury: prevention, pathophysiology and outcome prediction. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79: 3-9.
105. Erdogan E, Gonul E, Seber N. Craniocerebral gunshot wounds. *Neurosurgery Quarterly* 2002;12(1):1-18.
106. Cotton BA, Nance ML. Penetrating trauma in children. *Semin Pediatr Surg.* 2004;13(2):87-97.
107. Kaufman HH, Makela ME, Lee KF. Gunshot wounds to the head: a perspective. *Neurosurgery.* 1986;18(6):689-95.
108. Adams JH. The Neuropathology of Head Injury. *Handbook of Clinical Neurology* 1975;23: 35-65.
109. Wasserman JK, Zhu X, Schlichter LC. Evolution of the inflammatory response in the brain following intracerebral hemorrhage and effects of delayed minocycline treatment. *Brain Res* 2007;1180: 140-54.
110. Wasserman JK, Yang H, Schlichter LC. Glial responses, neuron death and lesion resolution after intracerebral hemorrhage in young vs. aged rats. *Eur J Neurosci* 2008;28(7):1316-28.
111. Adams JH, Doyle D, Ford I. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989;15(1):49-59.
112. Osmond MH, Klassen TP, Wells GA. CATCH: a clinical decision rule for the use of computed tomography in children with minor head injury. *CMAJ* 2010;182(4):341-8.
113. Gentry LR. Imaging of closed head injury. *Radiology* 1994;191(1):1-17.
114. Kelly AB, Zimmerman RD, Snow RB. Head trauma: Comparison of MRG and CT- experience in 100 patients. *Am. J. Neuroradiol* 1988;9(4):699-708.

115. Rosen CL, Wolfe RE. Ultrasound in emergency medicine. *Emerg. Med. Clin. North Am* 2004;22(3):16-26.
116. Cardenas E. Emergency medicine ultrasound policies and reimbursement guidelines. *Emerg. Med. Clin. North Am* 2004;22(3):829-38.
117. Yıldırım Ç, Murat P, Cem O. The role of computed tomography for minor head injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi*, 2001;7(3):189-94.
118. Stippler M, Smith C, McLean AR. Utility of routine follow-up head CT scanning after mild traumatic brain injury: a systematic review of the literature. *Emerg Med J* 2012;29(7):528-32.
119. Miller EC, Derlet RW, Kisner D. Minor head trauma: is computed tomography always necessary? *Ann Emerg Med* 1996;27 (3):290–4.
120. Nagy KK, Joseph KT, Krosner SM. The utility of head computed tomography after minimal head injury. *J Trauma* 1999;46(2):268-70.
121. Stiell IG, Clement CM, Rowe BH. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. *JAMA* 2005;294(12):1511-8.
122. Rosengren D, Rothwell S, Brown AF. The application of North American CT scan criteria to an Australian population with minor head injury. *Emerg Med Australas* 2004;16(3):195-200.
123. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000;343(2):100-5.
124. Repress A, Deloulme JC, Sensenbrenner M. Ng: Immunocytochemical localization of a brain-specific protein kinase C substrate. *J Neurosci.* 1990;10(12):3782-92. doi: 10.1523/jneurosci.10-12-03782.1990
125. Guadaño-Ferraz A, Viñuela A, Oeding G. RC3/Ng is expressed in pyramidal neurons of motor and somatosensory cortex in normal and denervated monkeys. *J Comp Neurol.* 2005;493(4):554-70. doi:10.1002/cne.20774
126. Remnestål J, Just D, Mitsios N. CSF profiling of the human brain enriched proteome reveals associations of neuromodulin and Ng to Alzheimer's disease. *Proteomics -Clin Appl.* 2016;10(12):1242-53.
127. Díez-Guerra FJ. Ng, a link between calcium/calmodulin and protein kinase C signaling in synaptic plasticity. *IUBMB Life.* 2010;62(8):597-606. doi:10.1002/iub.357.
128. Casaletto KB, Elahi FM, Bettcher BM. Ng, a synaptic protein, is associated with memory independent of Alzheimer biomarkers. *Neurology.* 2017;89(17):1782-8. doi:10.1212/WNL.0000000000004569.
129. Portelius E, Olsson B, Höglund K. Cerebrospinal fluid Ng concentration in neurodegeneration: relation to clinical phenotypes and

neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2018;136(3):363-76. doi:10.1007/s00401-018-1851x.

130. de Arrieta CM, Morte B, Coloma A. The human RC3 gene homolog, NRG1 contains a thyroid hormone-responsive element located in the first intron. *Endocrinology*, 1999;140(1), 335-43.

131. Persechini A, Stemmer PM. Calmodulin is a limiting factor in the cell. *Trends Cardiovasc Med.* 2000;12(1):32-7. doi: 10.1016/s1050-1738(01)00144-x.

132. Wang JH, Kelly PT. Postsynaptic injection of CA2+/CaM induces synaptic potentiation requiring CaMKII and PKC activity. *Neuron*, 1995;15(2), 443-52.

133. Gerendasy D. Homeostatic tuning of Ca²⁺ signal transduction by members of the calpacitin protein family. *Journal of neuroscience research*, 1999;58(1), 107-19.

134. Slemmon JR, Feng B, Erhardt JA. Small proteins that modulate calmodulin-dependent signal transduction. *Molecular neurobiology*, 2000;22(1-3), 99-113.

135. Slemmon JR, Morgan JI, Fullerton SM. Camstatins are peptide antagonists of calmodulin based upon a conserved structural motif in PEP-19, Ng, and neuromodulin. *Basım yeri bilinmiyor: Journal of Biological Chemistry*, 1996;271(27), 15911-7.

136. Gerendasy DD, Sutcliffe JG. RC3/Ng, a postsynaptic calpacitin for setting the response threshold to calcium influxes. *Molecular neurobiology*, 1997;15(2), 131-63.

137. Baudier J, Bronner C, Kligman D. Protein kinase C substrates from bovine brain. Purification and characterization of neuromodulin, a neuron-specific calmodulin-binding protein. *Journal of Biological Chemistry*, 1989;264(3), 1824-8.

138. Watson JB, Battenberg EF, Wong KK. Subtractive cDNA cloning of RC3, a rodent cortex -enriched MRG novel 78 residue protein. *Journal of neuroscience research*, 1990;26(4), 397-408.

139. Xiang Y, Xin J, Le W. Neurogranin: A Potential Biomarker of Neurological and Mental Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2020;12: 584743. doi:10.3389/fnagi.2020.584743.

140. Gnatenko DV, Dunn JJ, McCorkle SR. Transcript profiling of human platelets using microarray and serial analysis of gene expression. *Blood*, 2003;101(6), 2285-93.

141. Glynne R, Ghandour G, Rayner J. B-lymphocyte quiescence, tolerance and activation as viewed by global gene expression profiling on microarrays. *Immunological reviews*, 2000;176, 216-46.

142. Blennow K, Diaz-Lucena D, Zetterberg H. CSF neurogranin as a neuronal damage marker in CJD: a comparative study with AD. *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry. 2019;90(8):846-53. doi: 10.1136/jnnp-2018-320155. Epub 2019 16.

143. Guadaño-Ferraz A, Viñuela A, Oeding G. RC3/neurogranin is expressed in pyramidal neurons of motor and somatosensory cortex in normal and denervated monkeys. *J Comp Neurol*. 2005;26;493(4):554-70. doi: 10.1002/cne.20774.

144. Singec I, Knoth R, Ditter M. Ng expression by cerebellar neurons in rodents and non-human prim *Comparative Neurology*, 2003;459(3), 278-89.

145. Simat M, Parpan F, Fritschy JM. Heterogeneity of glycinergic and gabaergic interneurons in the granule cell layer of mouse cerebellum. *Journal of Comparative Neurology*, 2007;500(1), 71-83.

146. Larouche M, Che PM, Hawkes R. Ng expression identifies a novel array of Purkinje cell parasagittal stripes during mouse cerebellar development. *Journal of Comparative Neurology*, 2006;494(2), 215-27.

147. Gribaudo S, Bovetti S, Garzotto D. Expression and localization of the calmodulin-binding prot mouse olfactory bulb. *Journal of Comparative Neurology*, 2009;517(5), 683-94.

148. Watson JB, Sutcliffe JG, Fisher RS. Localization of the protein kinase C phosphorylation/calmodulin-binding substrate RC3 in dendritic spines of neostriatal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992;89(18), 8581-5.

149. Houben MP, Lankhorst AJ, van Dalen JJ. Pre- and postsynaptic localization of RC3/neurogranin in the adult rat spinal cord: an immunohistochemical study. *J Neurosci Res*. 2000;15;59(6):750-9. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(20000315)59:6<750: AID-JNR7>3.0.CO;2-B.

150. Gerendasy DD, Herron SR, Wong KK. Rapid purification, site-directed mutagenesis, and initial characterization of recombinant RC3/Ng. *Journal of Molecular Neuroscience*, 1994;5(3), 133-48.

151. Huang KP, Huang FL, Chen HC. Characterization of a 7.5- kDa protein kinase C substrate (RC3 protein, Ng) from rat brain. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1993;305(2), 570-80.

152. Mons N, Enderlin V, Jaffard R. Selective age-related changes in the PKC-sensitive, ca brain. *Journal of neurochemistry*, 2001;79(4), 859-67.

153. Iniguez MA, Rodriguez-Pena A, Ibarrola N. Thyroid hormone regulation of RC3, a brain-specific gene encoding a protein kinase-C substrate. *Endocrinology*, 1993;133(2), 467-73.

154. Pak JH, Huang FL, Li J. Involvement of neurogranin in the modulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, synaptic plasticity, and spatial learning: a study with knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;10;97(21):11232-7. doi: 10.1073/pnas.210184697.

155. Krucker T, Siggins GR, McNamara RK. Targeted disruption of RC3 reveals a calmodulinbased mechanism for regulating metaplasticity in the hippocampus basım yeri bilinmiyor *Journal of Neuroscience*, 2002;22(13), 5525-35.
156. Miyakawa T, Yared E, Pak J. Ng null mutant mice display performance deficits on spatial learning tasks with anxiety related components. *Hippocampus*, 2001;11(6), 763-75.
157. Kubota Y, Putkey JA, Waxham MN. Neurogranin controls the spatiotemporal pattern of postsynaptic Ca²⁺/CaM signaling. *Biophys J*. 2007;1;93(11):3848-59. doi: 10.1529/biophysj.107.106849. Epub 2007;17.
158. Tang L, Shukla PK, Wang ZJ. Disruption of acute opioid dependence by antisense oligodeoxynucleotides targeting Ng. *Brain research*, 2007;1143, 78-82.
159. Coldren CD, Lai Z, Shragg P. Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Ng in neurocognitive and behavioral defects in the 11q terminal deletion. Basım yeri bilinmiyor: disorder (Jacobsen syndrome). *Neurogenetics*, 2009;10(2), 89.
160. Broadbelt K, Ramprasad A, Jones LB. Evidence of altered Ng immunoreactivity in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. *Schizophrenia research*, 2006;87(1-3), 6-14.
161. Nixon RA, Shea TB. Dynamics of neuronal intermediate filaments: a developmental perspective. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1992;22(2):81-91. doi: 10.1002/cm.970220202.
162. Willard M, Simon C. Modulations of neurofilament axonal transport during the development of rabbit retinal ganglion cells. *Cell*. 1983;35(2 Pt 1):551-9. doi: 10.1016/0092-8674(83)90189-7.
163. Carden MJ, Trojanowski JQ, Schlaepfer WW. Two-stage expression of neurofilament polypeptides during rat neurogenesis with early establishment of adult phosphorylation patterns. *J Neurosci*. 1987;7(11):3489-504. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-11-03489.1987.
164. Shaw G, Osborn M, Weber K. An immunofluorescence microscopical study of the neurofilament triplet proteins, vimentin and glial fibrillary acidic protein within the adult rat brain. *Eur J Cell Biol*. 1981;26(1):68-82.
165. Bott CJ, Winckler B. Intermediate filaments in developing neurons: Beyond structure. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2020;77(3-4):110-28. doi: 10.1002/cm.21597.
166. Bajo M, Yoo BC, Cairns N. Neurofilament proteins NF-L, NF-M and NF-H in brain of patients with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Amino Acids*. 2001;21(3):293-301. doi: 10.1007/s007260170015.
167. Zhao Y, Szaro BG. The optic tract and tectal ablation influence the composition of neurofilaments in regenerating optic axons of *Xenopus*

- laevis. *J Neurosci.* 1995;15(6):4629-40. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-06-04629.1995.
168. Walker KL, Yoo HK, Undamatla J. Loss of neurofilaments alters axonal growth dynamics. *J Neurosci.* 2001;15;21(24):9655-66. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-24-09655.2001.
169. Cuenca N, Fernandez E, de Juan J. Postnatal development of microtubules and neurofilaments in the rat optic nerve: a quantitative study. *J Comp Neurol.* 1987;22;263(4):613-7. doi: 10.1002/cne.902630412.
170. Breen KC, Anderton BH. Temporal expression of neurofilament polypeptides in differentiating neuroblastoma cells. *Neuroreport.* 1991;2(1):21-4. doi: 10.1097/00001756-199101000-00005.
171. Giasson BI, Mushynski WE. Study of proline-directed protein kinases involved in phosphorylation of the heavy neurofilament subunit. *J Neurosci.* 1997;15;17(24):9466-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-24-09466.1997.
172. Zhu Q, Couillard-Després S, Julien JP. Delayed maturation of regenerating myelinated axons in mice lacking neurofilaments. *Exp Neurol.* 1997;148(1):299-316. doi: 10.1006/exnr.1997.6654.
173. Elder GA, Friedrich VL Jr, Bosco P. Absence of the mid-sized neurofilament subunit decreases axonal calibers, levels of light neurofilament (NF-L), and neurofilament content. *J Cell Biol.* 1998;4;141(3):727-39. doi: 10.1083/jcb.141.3.727.
174. Wong J, Oblinger MM. Changes in neurofilament gene expression occur after axotomy of dorsal root ganglion neurons: an in situ hybridization study. *Metab Brain Dis.* 1987;2(4):291-303. doi: 10.1007/BF00999699.
175. Goldstein ME, Weiss SR, Lazzarini RA. mRNA levels of all three neurofilament proteins decline following nerve transection. *Brain Res.* 1988;427(3):287-91. doi: 10.1016/0169-328.(88)90051-4.
176. Oblinger MM, Lasek RJ. Axotomy-induced alterations in the synthesis and transport of neurofilaments and microtubules in dorsal root ganglion cells. *J Neurosci.* 1988;8(5):1747-58. doi: 10.1523/JNEUROSCI.08-05-01747.1988.
177. Mikucki SA, Oblinger MM. Corticospinal neurons exhibit a novel pattern of cytoskeletal gene expression after injury. *J Neurosci Res.* 1991;30(1):213-25. doi: 10.1002/jnr.490300122.
178. Tetzlaff W, Alexander SW, Miller FD. Response of facial and rubrospinal neurons to axotomy: changes in mRNA expression for cytoskeletal proteins and GAP-43. *J Neurosci.* 1991;11(8):2528-44. doi: 10.1523/JNEUROSCI.11-08-02528.1991.
179. Hoffman PN, Pollock SC, Striph GG. Altered gene expression after optic nerve transection: reduced neurofilament expression as a general

response to axonal injury. *Exp Neurol.* 1993;119(1):32-6. doi: 10.1006/exnr.1993.1004.

180. McKerracher L, Essagian C, Aguayo AJ. Temporal changes in beta-tubulin and neurofilament mRNA levels after transection of adult rat retinal ganglion cell axons in the optic nerve. *J Neurosci.* 1993;13(6):2617-26. doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-06-02617.1993.

181. Hoffman PN, Lasek RJ. Axonal transport of the cytoskeleton in regenerating motor neurons: constancy and change. *Brain Res.* 1980;8;202(2):317-33. doi: 10.1016/0006-8993(80)90144-4.

182. Hoffman PN, Thompson GW, Griffin JW. Changes in neurofilament transport coincide temporally with alterations in the caliber of axons in regenerating motor fibers. *J Cell Biol.* 1985;101(4):1332-40. doi: 10.1083/jcb.101.4.1332.

183. Hoffman PN, Cleveland DW. Neurofilament and tubulin expression recapitulates the developmental program during axonal regeneration: induction of a specific beta-tubulin isotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(12):4530-3. doi: 10.1073/pnas.85.12.4530.

184. Muma NA, Hoffman PN, Slunt HH. Alterations in levels of mRNAs coding for neurofilament protein subunits during regeneration. *Exp Neurol.* 1990;107(3):230-5. doi: 10.1016/0014-4886(90)90140-n.

185. Wong J, Oblinger MM. A comparison of peripheral and central axotomy effects on neurofilament and tubulin gene expression in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci.* 1990;10(7):2215-22. doi: 10.1523/JNEUROSCI.10-07-02215.1990.

186. Tetzlaff W, Bisby MA, Kreutzberg GW. Changes in cytoskeletal proteins in the rat facial nucleus following axotomy. *J Neurosci.* 1988;8(9):3181-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.08-09-03181.1988.

187. Jiang YQ, Pickett J, Oblinger MM. Comparison of changes in beta-tubulin and NF gene expression in rat DRG neurons under regeneration-permissive and regeneration-prohibitive conditions. *Brain Res.* 1994;21;637(1-2):233-41. doi: 10.1016/0006-8993(94)91238-6.

188. Gervasi C, Thyagarajan A, Szaro BG. Increased expression of multiple neurofilament mRNAs during regeneration of vertebrate central nervous system axons. *J Comp Neurol.* 2003;23;461(2):262-75. doi: 10.1002/cne.10695.

189. Yuan A, Rao MV, Nixon RA. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;3;9(4):018309. doi: 10.1101/cshperspect.a018309.

190. Khalil M, Teunissen CE, Otto M. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(10):577-89. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z.

191. Dyson HJ, Wright PE. Intrinsically unstructured proteins and their functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6(3):197-208. doi: 10.1038/nrm1589.
192. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci.* 2005;15;233(1-2):183-98. doi: 10.1016/j.jns.2005.03.015.
193. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg.* 1994;80(2):291-300
194. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):213-38. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.001.
195. Sussman ES, Pendharkar AV, Ho AL. Mild traumatic brain injury and concussion: terminology and classification. *Handb Clin Neurol.* 2018;158: 21-24. doi: 10.1016/B978-0-444-63954-7.00003-3.
196. Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY. CENTER-TBI Participants and Investigators. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine.*2020;56:102785. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102785.
197. Heimfarth L, Passos FRS, Monteiro BS. Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease- A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2022;107: 108624. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108624.
198. Amoo M, Henry J, O'Halloran PJ. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Neurosurg Rev.* 2022;45(2):1171-93. doi:10.1007/s10143-021-01678-z.
199. Sun Y, Wang S, Gan S. Serum Neuron-Specific Enolase Levels Associated with Connectivity Alterations in Anterior Default Mode Network after Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2021;1;38(11):1495-505. doi: 10.1089/neu.2020.7372.
200. Mozafari J, Motamed H, Hanafi MG. The Diagnostic Value of Neuron-Specific Enolase in Children with Mild Blunt Trauma Requiring Cranial CT Scan. *Open Access Emerg Med.* 2020;13;12: 1-5. doi: 10.2147/OAEM.S223179.
201. Li J, Yu C, Sun Y. Serum ubiquitin C-terminal hydrolase L1 as a biomarker for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2015;33(9):1191-6. doi: 10.1016/j.ajem.2015.05.023.

202. Lee J, Kane BJ, Khanwalker M. Development of an electrochemical impedance spectroscopy based biosensor for detection of ubiquitin C-Terminal hydrolase L1. *Biosens Bioelectron.* 2022;15;208: 114232. doi: 10.1016/j.bios.2022.114232.
203. Canturk IB, Kalkan A, Es AK. Serum Neurogranin Measurement as a Biomarker of Central Nervous System Infections: A Preliminary Study. *Keio J Med.* 2022;25;71(3):62-7. doi: 10.2302/kjm.2021-0019-OA.
204. Bereczki E, Francis PT, Howlett D. Synaptic proteins predict cognitive decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Alzheimers Dement.* 2016;12(11):1149-58. doi: 10.1016/j.jalz.2016.04.005.
205. Guha D, Wagner MCE, Ayyavoo V. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-mediated neuroinflammation dysregulates neurogranin and induces synaptodendritic injury. *J Neuroinflammation.* 2018;27;15(1):126. doi: 10.1186/s12974-018-1160-2.
206. Lombardi V, Bombaci A, Zampedri L. Plasma pNfH levels differentiate SBMA from ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(2):215-7. doi: 10.1136/jnnp-2019-320624.
207. Yuan A, Nixon RA. Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies. *Front Neurosci.* 2021;27;15: 689938. doi: 10.3389/fnins.2021.689938.
208. Singh P, Yan J, Hull R. Levels of phosphorylated axonal neurofilament subunit H (pNfH) are increased in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2011;15;304(1-2):117-21. doi: 10.1016/j.jns.2011.01.025.

7-EKLER

EK-1

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>DeneySEL Kafa Travması Oluşturulan Ratlarda Erken Dönemde Serum Nörogranin ve pNF-H Düzeyi</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR BUÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Araş. Gör. Dr. Göksele AYDOĞAN Doç. Dr. Vahide Aslihan DURAK Araş. Gör. Dr. Emine KARESİOĞLU Uzm. Dr. Birnur AYDIN
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Göksele AYDOĞAN'ın Tıpta Uzmanlık Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Haziran 2022 – Aralık 2022
	KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	56 Adet Dişi Sıçan

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	26.04.2022

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2022 - 07 / 04	Tarih : 10.05.2022
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, 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) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. 	

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Dr.Öğr. Üyesi Sezer ERER Kafa Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Dr.Öğr. Üyesi Diğdem YÖYEN ERMIŞ Üye	Tıp- İmmunoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Veli Yılğor ÇIRAK Üye	Veteriner-Parazitoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Arda SÖZCÜ Üye	Ziraat- Zootečni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇINKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Asiye İşil SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Filiz TORUN Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ- DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

8.TEŞEKKÜR

Bu çalışmamın yürütülmesinde emeğini ve zamanını benden esirgemeyen değerli danışmanım Doç. Dr. Halil İbrahim Çıkrıklar'a, bu zor periyotta her daim yanımda ve destek olan sevgili eşim Araş. Gör. Dr. Ayşe Armağan Aydoğan'a, uzmanlık eğitimim sırasında bilgileriyle ufkumu aydınlatan sayın hocalarım Prof. Dr. Erol Armağan, Prof. Dr. Şule Akköse Aydın, Prof. Dr. Şahin Aslan, Prof. Dr. Özlem Köksal, Doç. Dr. Vahide Aslıhan Durak, Öğr. Gör. Dr. Fatma Özdemir'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

9. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Şanlıurfa'da doğdum. İlkokulu Samsun Alaçam Fatih İlkokulunda, ortaokul ve liseyi Samsun Bafra Anadolu Lisesinde tamamladım. Üniversite eğitimimi 1999-2005 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'de tamamladım. Pratisyen hekim olarak Van, Samsun ve Ordu gibi illerde uzun süre görev yaptıktan sonra Bursa Uludağ üniversitesi Tıp fakültesi Acil Tıp anabilim Dalı'nda 2020 yılı itibari ile araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Evliyim, Gökhan Yiğit adında bir oğlum var.