

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

KAFA TRAVMASI NEDENİ İLE ACİL SERVİSE GETİRİLEN HASTALARDA
SERUM FOSFORİLE NÖROFİLAMAN AĞIR ZİNCİR VE NÖRON
SPESİFİK ENOLAZ'IN PROGNOSTİK YÖNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.MEHMET KASA

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2015

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

KAFA TRAVMASI NEDENİ İLE ACİL SERVİSE GETİRİLEN HASTALARDA
SERUM FOSFORİLE NÖROFİLAMAN AĞIR ZİNCİR VE NÖRON
SPESİFİK ENOLAZ'IN PROGNOSTİK YÖNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.MEHMET KASA

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2015

DANIŞMAN: PROF. DR. MEHMET GÜL

TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan, yardım ve desteğini esirgemeyen tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet Göl'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, eğitimimizi her Őeyin üstünde tutan Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. BaŐar Cander başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah Sadık GiriŐgin'e, Doę. Dr. Sedat Koęak'a, Yrd. Doę. Dr. Mehmet Ergin'e, Yrd. Doę. Dr. Zerrin Defne Dündar'a,

Tezimin hazırlanmasının her aŐamasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doę. Dr. İbrahim Kılınç'a ve asistan arkadaşım Dr. Nejla Özer'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel günler geçirdiğimiz ve beraber çalıŐtıđım asistan, hemŐire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük emeęe sahip olan aileme,

Her zaman yanımda olan biricik eŐim Nagihan'a ve sevgili oğlum Ahmet İlker'e teşekkür ederim.

DR. MEHMET KASA

ÖZET

Giriş

Bu prospektif çalışmada serum fosforile nörofilaman ağır zincir (pNF-H) ve nöron spesifik enolaz (NSE) biyobelirteçlerinin kafa travması hastalarındaki prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Metot

Çalışma ocak 2015-haziran 2015 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Acil Servisine başvuran kafa travmasına maruz kalmış ve beyin cerrahi kliniği tarafından kontrol beyin tomografi çekilmesi önerilen hastalar, kanaması olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı ve kontrol grubu olarak 3. bir grup kafa travması olmayan travma hastalarından seçildi. Her grup için 15 hasta çalışmaya alındı. Her 3 grup içinde hastaneye başvuru anında demografik verileri, vital bulguları, GKS değerleri not edildi. NSE ve pNF-H serumda çalışmak üzere kan numunesi alındı. Kanaması olan ve olmayan grupta 24. saatinde de kan numunesi alındı ve GKS kayıt edildi. 1 aylık GOK'ları değerlendirildi.

Bulgular

Her 3 grup için 15 hasta toplamda 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri arasında fark yoktu. ($p>0.05$) NSE için 0. saatinde ve 24. saatinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$) pNF-H için, 0. saatte kanaması olan grup ile kontrol grubu arasında fark vardı. ($p<0.05$). NSE ve pNF- H hastaların prognozunu göstermede istatistiksel olarak anlamsız bulundu. ($p>0.05$)

Sonuç

NSE ve pNF-H kafa travmasında prognozla ilişkili görünmemektedir. Hastaneye başvuru anında, pNF-H'in kontrol grubuna göre kanama grubunda anlamlı yüksek olması, pNF-H'in beyin hasarını gösterebilecek bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.

ABSTRACT

INTRODUCTION

In this prospective study, it aimed to search prognostic value of serum biomarkers like phosphorylated neurofilament heavy chain (pNF-H) and neuron-specific enolase (NSE) in patients with head trauma.

METHODS

The patients who applied to emergency department of Necmettin Erbakan University on between 15 January-15 June with head trauma and suggested to have a control CT scan by neurosurgery department, were separated into two groups as have hemorrhage or not. A third group was selected as a control group from patients with trauma which is not head trauma. 15 patients were taken to study per group. Demographic information, vital signs and GCS scores of all three groups were written down. Blood samples were taken to study for serum NSE and pNF-H levels. Blood samples of the group with hemorrhage and the group have not hemorrhage were taken at the 24th hour, and their GCS scores were noted. Their a month Glasgow outcome scale (GOS) were evaluated.

FINDINGS

15 patients for every 3 groups, totally 45 patients were included to the study. There was no difference between the demographic information of the patients. ($p>0.05$). There was no significant difference between the groups for NSE at the 0th and 24th hours. ($p>0.05$). There was variation between the control group and the group with hemorrhage at the 0th hour for pNF-H. ($p<0.05$). NSE and pNF-H were found meaningless to show prognosis of the patients statistically.

CONCLUSION

NSE and pNF-H are not found connected with prognosis in head traumas. Being significantly high of pNF-H levels in the group with hemorrhage than the control group at applying moment to the hospital, make think that pNF-H is a biomarker which can show brain damage.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR	İ
ÖZET	İİ
ABSTRACT	İİİ
İÇİNDEKİLER.....	İV
TABLolar.....	VI
ŞEKİLLER	VII
KISALTMALAR	VIII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.TANIM.....	2
2.2.TARİHÇE.....	2
2.3.EPİDEMİYOLOJ	3
2.4.KAFA TRAVMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	3
2.5.GLASKOW KLİNİK SONUÇ SKALASI	9
2.6.PATOFİZYOLOJİ	9
2.6.1 PRİMER BEYİN HASARI	9
2.6.1.1. SKALP YARALANMALARI.....	9
2.6.1.2. KRANIUM FRAKTÜRLERİ	10
2.6.1.3. KAFA İÇİ HASARLANMALAR	10
2.6.2. SEKONDER BEYİN HASARI	13
2.6.2.1 KAN BEYİN BARIYERİ VE BEYİN ÖDEMİ	16
2.6.2.2. KALSİYUMA BAĞLI HÜCRE HASARI	16
2.6.2.3.EKSİTOTOKSİTE	17

2.6.2.4.İNFLAMASYON.....	18
2.6.2.5.OKSİDATİF HASAR.....	22
2.7. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ.....	23
7.FOSFORİLE NÖROFİLAMAN AĞIR ZİNCİR.....	25
3.METARYAL VE METOD.....	26
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	34
6.SONUÇLAR.....	38
7.KAYNAKLAR.....	39
8.EKLER.....	51

TABLULAR

TABLO 1A	:	GLASKOW KOMA SKALASI
TABLO 1B	:	NEW ORLEANS KRİTERLERİ
TABLO 1C	:	CANADIAN COMPUTED TOMOGRAPHY HEAD RULE
TABLO 1D	:	GLASKOW KLİNİK SONUÇ (OUTCOME) SKALASI
TABLO 4A	:	HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ
TABLO 4B	:	HASTANEYE BAŞVURU, BBT ÇEKİLME ve NUMUNE ALINMA SÜRELERİ
TABLO 4C	:	HASTALARIN GLASKOW KOMA SKALASI
TABLO 4D	:	BBT TESPİT EDİLEN PATOLOJİLER
TABLO 4E	:	HASTALARIN NSE ve pNF-H VERİLERİ
TABLO 4F	:	HASTALARIN GLASKOW OUTCOME SKALASI

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1 : SEKONDER BEYİN HASARI PATOFİZYOLOJİSİ

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	:	AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ
AMPA ASİT	:	α -AMİNO- 3-HİDROKSİ-5-METİL-4-İSOKSAZOLEPROPİONİK
ATP	:	ADENOZİN TRİFOSFAT
BBT	:	BİLGİSAYARLI BEYİN TOMOGRAFİ
BOS	:	BEYİN OMURİLİK SIVISI
CCHR	:	CANADİAN COMPUTED HEAD TOMOGRAPY HEAD RULE
DAH	:	DİFFÜZ AKSONAL HASAR
DNA	:	DEOKSİRİBONÜKLEİK ASİT
GKS	:	GLASGOW KOMA SKALASI
GOS	:	GLASGOW OUTCOME SKALASI
H₂O₂	:	HİDROJEN PEROKSİT
IL-1	:	İNERLÖKİN -1
IL-6	:	İNERLÖKİN -6
IL-8	:	İNERLÖKİN -8
IL-10	:	İNERLÖKİN -10
KBB	:	KAN BEYİN BARİYERİ
KİB	:	KAFA İÇİ BASINCI
MAX	:	MAKSİMUM
MDA	:	MALONDİALDEHİD
MİN	:	MİNİMUM
mRNA	:	MESSENGER RİBONÜKLEİK ASİT
NF	:	NÖROFLAMENT
NFH	:	NÖROFLAMENT AĞIR ZİNCİR
NFL	:	NOROFAMENT HAFİF ZİNCİR

NFM	:	NÖROFLAMENT ORTA ZİNCİR
NMDA	:	N-METİL-D-ASPARTİK ASİT
NNE	:	NONNÖRONAL ENOLAZ
NO	:	NİTRİK OKSİT
NOK	:	NEW ORLEANS KRİTERLERİ
NSE	:	NÖRON SPESİFİK ENOLAZ
O2-	:	SÜPER OKSİT
OH-	:	HİDROKSİL RADİKALI
pNF-H	:	PHOSPHORILATED NÖROFLAMENT HEAVY
ROT	:	REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ
SAK	:	SUBARAKNOİD KANAMA
SOR	:	SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ
SSS	:	SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
TBH	:	TRAVMATİK BEYİN HASARI
TGF-β	:	TÜMÖR GROWTH FAKTÖR-BETA
TNF-α	:	TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA
WHO	:	DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ

1.GİRİŞ

Kafa travmaları modern toplumların en önemli sorunlarından birini oluşturmaktadır. Her geçen gün artan araç kullanımı, iş hayatında alınan önlemlere rağmen iş kazalarının devam etmesi ve hızlanan sosyal hayat nedeni ile kafa travması insidansında artış yaşanmaktadır. Bu tür kazalar ciddi mortalite, morbidite ve iş gücü kaybına neden olmaktadır.

Travmaya bağlı olarak santral sinir sisteminde (SSS) ilk skalp yaralanması, kemik kırığı, kontüzyon, diffüz aksonal yaralanma, ve intrakranial kanama gibi primer beyin hasarı oluşmaktadır. Primer beyin hasarını takiben saatler ve günler içinde gelişen karmaşık fizyopatolojik olaylar sonucu sekonder beyin hasarı gelişmektedir.

Travma ve serebral iskemide; sekonder beyin hasarının başlatıcısı olarak hücre içi serbest kalsiyum artışını takiben antioksidan mekanizmalardaki bozulma ve lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır.

Yurt dışında ve ülkemizde kafa travması hastaneye başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Tüm travma hastalarının %55-60'ında hafif veya ciddi kafa travması bulunmaktadır ve travmaya bağlı ölümlerin %50'sinden kafa travması sorumludur. Kafa travması ile başvuran hastalarda intrakranial yaralanmaları tespit etmede bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) altın standart haline gelmiştir. Orta ve ağır kafa travması ile başvuran hastalarda geliş Glaskow Koma Skoru(GKS) prognoz açısından önemli bir göstergedir. Gerek maliyeti gerek yüksek doz radyasyon içermesi nedeni ile BBT yerini alabilecek ve/veya çekilen BBT sayını minimize etmek ve hastaların prognozunu tahmin etmek için klinik ve deneysel çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada hafif, orta ve ağır kafa travması nedeni ile acil servise başvuran hastalarda fosforile nörofilaman ağır zincir (pNF-H) ve Nöron Spesifik Enolaz'ın (NSE) başvuru anında ve 24. saatinde serum düzeylerine bakılıp BBT yerini alabilecek tanısal bir test olup olmadığının araştırılması, kontrol amaçlı BBT çekilen hastanın prognozunu tahmin etmekte kullanılabilecek bir prediktör olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Kafa travması, hareketli bir cismin durmakta olan kraniuma çarpması sonucu akselerasyon veya hareketli kraniumun sabit bir yüzeye çarpması sonucu deselerasyon etkisi oluşur. Etyolojisinde en sık trafik kazaları, iş kazaları, düşme, delici kesici alet yaralanmaları ve spor yaralanmaları yer almaktadır. Travmatik beyin hasarı (TBH) ile kafa travması klinik uygulamalarda ve bazen literatürde eşanlamlı olarak kullanılmaktadır. Kafa travması, kafada meydana gelen her türlü yaralanmayı kapsar (örn: skalp kesisi, hematoma, maksillofasial yaralanma vs.) ama her zaman beyin hasarı olduğu anlamına gelmez. Travmatik beyin hasarı; travma sonucu oluşan beyindeki patofizyolojik değişiklikleri içine alan, geçici veya kalıcı olarak bilişsel, fiziksel ve psikososyal fonksiyonları etkileyebilme potansiyeline sahip dinamik bir süreçtir.

2.2.TARİHÇE

Kafa travmasına ait ilk rapor M.Ö 2800 yıllarda yaşayan mısırlı hekim Imhotep'e aittir. Kafa travmalarını 3 gruba ayırmış; tedavi edilir, edilebilir ve edilemez. Avusturya ve Fransa'da cilalı taş devrine ait mezarda bulunan kafataslarının % 10'unda burr hole belirtileri görülmüştür. Avrupada tedavi amacı ile burr hole Hippocrates (M.Ö.460-355), Cornecius Celcus (M.S. 1. yy), *Galen* (M.S.131-201) gibi eski Roma tıbbi doktorlarınca kullanılmıştır. İbni Sina (Avicenna) M.S. 9. yüzyılda burr hole önermiştir(Erbengi 1993, Gökalp 1998).

Berengorius Bologna Üniversitesi'nde bir profesör olan Caprri Jacop, 1518'de kafa travmaları üzerine ilk kitabı yazmıştır. Bu kitap sadece nöroşirürji konuları üzerine yazılmış ilk kitaptır (Paşaoğlu 2005). Anadoluda, arkeolojik çalışmalar sonucu Kültepe yöresinde yaşamış Asurların burr hole yaptıkları ortaya çıkarılmıştır. Arkeolojik çalışmalardaki en çarpıcı bulgu Urartu dönemine (M.Ö. 800) ait Dilkaya-Van yöresinde bulunan kafatasıdır. Kafa travması geçirmiş, orta meningeal dallarını çaprazlayan, frontalden oksipitale uzanan lineer fraktüre sahip bir hastada, muhtemelen epidural bir hematoma boşaltmak için 11x6 cm boyutlarında serbest flep kraniotomi gerçekleştirilmiştir. Onüç tane burr hole açılmış ve bunlar bir keski yardımıyla birleştirilerek kemik kaldırılmış ve işlem sonrası tekrar yerine konulmuştur (Erbengi 1993).

Travmatik intrakranyal lezyonların tedavisinde, 19. yüzyıl sonunda ve 20. yüzyıl başlarında nöroşirürjinin öncülerinden Victor Horsley, Harvey Cushing, W.H. Jacobson,

Hugh Cairns ve Walter Dandy'nin katkıları sayesinde ilerleme elde edilmiştir. 1970'li yıllarda Hounsfield tarafından Bilgisayarlı Tomografinin geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi ile kranial patolojilerin değerlendirilmesinde bir devrim gerçekleştirilmiştir (Erbengi 1993, Gökalp 1998)

2.3.EPIDEMİYOLOJİ

Rutland-Brown ve arkadaşlarının (2006) yaptığı bir çalışmaya göre, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl yaklaşık 1,1 milyon kişi kafa travması nedeniyle hastaneye başvurmakta, 235.000 hasta yatırılarak tedavi edilmekte ve 50.000 kişi de hayatını kaybetmektedir. (Rutland-Brown 2006) ABD'de 2014 yılında 100.000 de 715.7 kişi acil servise kafa travması nedeni acil servislere başvurmuştur. ABD'de 2014 yılında kafa travmasına bağlı ölümler 100.000 de 17.1 olarak tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre yılda 100.000 de 83.7 tüm travmalara bağlı ölüm bildirilmiştir. Bu oran ülkemizin de bulunduğu Avrupa bölgesinde 100.000'de 131,5'tir (World Health Organization 2012). Bu yaralanmaların çoğunluğu gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Ülkemizde ise travmaya bağlı ölümler yılda 100.000 de 120'dir. Ülkemizde kafa travması insidansı ve epidemiyolojisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yapılan az sayıda çalışmada, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de şehirleşme ve endüstrileşmenin bir sonucu olarak trafik kazaları, iş kazaları (yüksekten düşme gibi) ve bireysel silahlanın sonucu olarak da ateşli silah yaralanmaları kafa travmalarının en sık görülen sebepleridir (Ökten 1997, Çırak 1999). Ülkemizde 2006 yılında yapılan bir çalışmada, acil servise başvuran 1787 kafa travmalı hastanın 430 hastaneye yatırılmış ve TBH en sık iki nedeni düşme (%40) ve trafik kazası (%37) olduğu gösterilmiştir. Kafa travması kadın/erkek oranı 1/2 dir (Karasu 2009).

2.4.KAFA TRAVMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Birçok klinikte kafa travmasını değerlendirmek için Glaskow Koma Skoru (GKS) kullanılmaktadır. Koma klasifikasyonu skorlama sistemi 1974 yılında Glasgow Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü beyin cerrahisi profesörleri Graham Teasdale ve Bryan J. Jennett tarafından geliştirilip, yayınlanmıştır (Eizadi 2011). GKS başlangıçta kafa travmalarında bilinç seviyesini değerlendirmek için kullanılsa da artık günümüzde ilk yardım, 112 acil ve her türlü akut medikal ve travma hastaları için kullanılmaktadır. Ayrıca hastanelerde yoğun bakım ünitelerindeki kronik hastaları monitorize etmek için de kullanılmaktadır. Nörolojik

disfonksiyonun ciddiyetini tahmin etmeyi ve yaralanma sonrası 2 hafta içinde mortaliteyi %85 oranında tahmin etmeyi sağlar. GKS en düşük 3 puan, en yüksek 15 puandır (Atlanta,GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2003).

TABLO 1A: GLASKOW KOMA SKALASI

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

Glasgow Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü

Klinisyenler ve araştırmacılar GKS kullanarak kafa travmalarını hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayırmışlardır.

GKS skoru 8 ve altında olanlar ağır,

GKS skoru 9-12 arasında olanlar orta,

GKS skoru 13-15 arasında olanlar ise hafif TBH olarak sınıflandırılmıştır(Atlanta,GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2003).

Bugüne kadar yapılan birçok araştırmada, intrakraniyal komplikasyonlar ve görüntüleme ihtiyacı açısından hafif kafa travması geçiren hastaların hangilerinin risk altında olduğunun saptanması amaçlanmıştır. Fakat araştırmaların sonuçları farklı tanımlar, farklı metotlar ve farklı sonuçlardan dolayı kesinlik kazanamamıştır. Hafif kafa travmalı hastaların yaklaşık %3'ünde ani, beklenmeyen nörolojik kötüleşme geliştiği görülmüş ve hastaların %1'inden azında cerrahi açıdan önemli lezyonlar saptanmıştır (Reilly 1975,Rockswold 1987, Heegaard 2007).

Bilgisayarlı Beyin Tomografinin geliştirilmesi kafa travmalı hastaların tanısal değerlendirilmesinde bir dönüm noktası olmuştur. Bu yöntemle intrakraniyal hematomlara (intraserebral, epidural, subdural), herniasyon, beyin ödemi, travmatik infarkt ve kafa tabanı kırıkları gibi hemorajik olmayan lezyonlara kolayca tanı konabilir duruma gelinmiştir. Yöntem ilk olarak beynin incelenmesinde kullanılmış ve adına Komputerize Aksiyal Tomografi denilmiştir. Ülkemizde ilk defa 1975 yılında uygulanmaya başlanan bu yönteme bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) adı verilmiştir (Heegaard 2007).

Hızlı değerlendirme, yaygın kullanım alanı, kontrendikasyonlarının olmaması ve kesin tanı konabilmesi kafa travmalı hastalarda BBT'nin değerlendirmede ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmasını sağlamıştır (Heegaard 2007). Batı ülkelerinin birçoğunda hafif kafa travmalı hastaların değerlendirilmesinde BBT rutin kullanılmaya başlanmış, 1990'ların başlarında yapılan geriye dönük çalışmalarda hafif kafa travması ile başvuran hastaların tümüne BBT çekilmesi önerilmiştir (Stein 1990, Harad 1992). Kanada'da on büyük hastanede yapılan bir çalışmada hafif kafa travmalı hastalarda BBT kullanımının %30-80'lerden %165'lere yükseldiği gösterilmiştir (Stiell 2005).

Her ne kadar hafif kafa travmalarında BBT'nin kullanımı yaygınlaşsa da anormal BBT bulguları oranı %3-9 ve bunlardan cerrahi müdahale gerekenlerin oranı %0,1-0,4 civarındadır (Rosengren 2004). Dolayısıyla hafif kafa travmalarında çekilen BBT'lerin büyük bir kısmının normal saptandığı ve bu nedenle seçici kullanımının gerekliliği konusunda fikir birliği giderek artmaktadır.

ABD'deki acil servislerde, kafa travması nedeniyle tahmini olarak yılda yaklaşık 270.000 BBT çekilmektedir. ABD'de BBT'nin ortalama maliyeti 500-800 USD arasında değişmektedir. Bu da yılda 135-216 milyon USD ulusal maliyet demektir. ABD verilerine göre hafif kafa travmalı hastalarda intrakraniyal lezyonlar için çekilen BBT'nin getirisi %0,7-3,7 arasında olup çok düşüktür (Stiell 1997, Stiell 2001).

Sonuç olarak BBT'nin hafif kafa travmalı hastalarda daha selektif kullanılması sağlık sisteminde gider yükünü azalttığı, acil servis kalabalığını ve tomografi cihazlarının bulunmadığı kırsal kesimlerden gereksiz sevkleri önlediği söylenebilir (Stiell 1997, Stiell 2005).

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada hafif kafa travmalı hastalarda nörokraniyal travmatik lezyonlar ve cerrahi müdahale olasılığı nedeniyle risk sınıflandırmasına gidilmiş ve

kimlere BBT çekilmesi konusunda bazı klinik belirteçler ve klinik karar verme kuralları uygulanmaya çalışılmıştır. Günümüzde bu konu halen tartışmalıdır. Bu grup hastalar düşük, orta, yüksek risk grubuna ayrılmıştır (Heegaard 2007).

Uygulama açısından bakıldığında risk değerlendirmesi yapılarak bu grup hastalarda selektif BBT kullanımı ve selektif uzamış gözlem yapılması acil servis doktorlarının tercihi olmuştur. Orta riskli hastalarda ya BBT ile değerlendirme ya da uzamış gözlem önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda ise yazılı önerilerle BBT çekilmeden evlerine gönderilmeleri tavsiye edilmektedir. Burada amaç nörolojik kötüleşme gerçekleşebilecek hastaları saptayabilmektir (Servadei 2001, Heegaard 2007).

Bugüne kadar hangi hastaların BBT'den yarar sağlayacağını belirlemek için birçok araştırma yapılmış ve bir takım klinik karar kuralları geliştirilmiştir. Klinik karar kuralları orijinal araştırmalar sonucu ortaya çıkan klinik bir problem hakkında karar vermede yardımcı olan öykü, fizik muayene ve de basit testlerden yararlanarak üç ya da daha fazla değişkenin sorgulandığı bir strateji aracıdır (Rosengren 2004). Bu stratejilerden bazılarının geçerliliği kabul edilmiş, klinik uygulamalarda etki sağladığı görülmüştür. Klinik ve demografik faktörlerden dolayı bu stratejiler farklılıklar gösterebilmektedir. Bu stratejilerin bazı çalışmalarında karşılaştırıldığı fakat anlamlı olarak birinin diğerinden daha iyi sonuçlar verdiği gösterilememiştir.

Literatüre bakıldığında bağımsız olarak geliştirilen ve üzerinde en çok durulan iki karar verme kuralı mevcuttur (Rosengren 2004).

Haydel ve ark (2000) tek bir merkeze başvuran, tümüne BBT çekilen ve GKS skoru 15 olan 1429 kafa travmalı hastanın analizi sonucu elde edilen New Orleans Kriterlerini (NOK) geliştirmiştir. Bu kriterler Tablo 1B'de belirtilmiştir. NOK'a göre 7 kriterden birinin olması halinde hastaya BBT çekilmesi gerekmektedir. GKS skoru 15'in altında olan hastaların hepsi BBT incelemesi gerektirir.

Tablo 1B : New Orleans Kriterleri- Haydel ve ark.'ndan (2000) alınmıştır

Künt kafa travması sonrası bilinç kaybı ya da amnezi ve GKS skoru 15 olan hastalar aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması durumunda BBT ile değerlendirilmelidir.

1. 60 yaş üstü
2. Baş ağrısı Ω
3. Kusma
4. Alkol ya da ilaç zehirlenmesi Δ
5. Kısa bellekte defisit*
6. Klavikula üzeri bölgede travma bulgusu**
7. Nöbet***

Ω Diffüz ya da lokal

Δ Klinik olarak ya da düzey bakılarak saptanan alkol alımı

*Kalıcı antegrad amnezi

**Kontüzyon, abrazyon, laserasyon, deformite, yüz ve kafatası kemiği kırığı bulguları

*** Postravmatik nöbet ya da nöbet şüphesi

NOK'un ortaya konduğu bu çalışmaya 3 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmiştir. Başka nedenlerden dolayı BBT çekilemeyen, bilinç kaybı ya da amnezi tariflemeyen, travmadan 24 saat sonra başvuran ve nörolojik muayenesinde defisit saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (Haydel 2000).

NOK'un anormal BT bulguları esas alındığında duyarlılığı %100, özgüllüğü %25, negatif tahmini değeri de %100 olarak saptanmıştır. NOK kullanımı sonucunda kontrol popülasyonuna göre BBT kullanımında %22 oranında azalma tespit edilmiştir. Fakat bu çalışma yetersiz vaka sayısı, gözlemciler arası onayın ve diğer potansiyel önemli klinik parametrelerin değerlendirilmemesinden dolayı eleştirilmiştir (Rosengren 2004).

Stiell ve ark. (2001) tarafından yapılan 3128 hastanın analiz edildiği çok merkezli bir çalışma sonucunda Canadian Computed Tomography Head Rule (CCHR) kuralı geliştirilmiştir. Bu çalışmada GKS skoru 13-15 olan hastalar, nöroşirürjikal müdahale ve klinik açıdan önemli BBT bulguları (beyin cerrahlarının, nöroradyologların ve acil tıp doktorlarının oluşturduğu uzlaşmaya göre) yönünden değerlendirilmiştir. Fakat bu çalışmada merkezlerin farklı hasta değerlendirme politikalarından dolayı hastaların %33'üne BBT çekilmemiştir.

CCHR kuralının oluşturulduğu bu çalışmaya 16 yaş ve üzeri, künt kafa travması sonrası 24 saat içerisinde başvuran, bilinç kaybı, oryantasyon bozukluğu ve belirgin amnezisi

olan hastalar dahil edilmiştir. Travma öyküsünün birincil ve de net olmadığı (örn. epileptik nöbet, senkop sonrası), gözle görülür penetran yaralanması veya muayene ile saptanabilen kafatası çökme kırığı olan, akut fokal nörolojik defisit saptanan, majör travma nedeniyle unstabil vital bulguları olan, acil serviste değerlendirme öncesi nöbet geçiren, kanama bozukluğu öyküsü ya da oral antikoagülan (örn. varfarin) kullanımı olan, tekrar aynı nedenden ötürü 24 saat içerisinde başvuran ve gebe olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (Stiell 2001).

CCHR kuralının nörolojik müdahale açısından duyarlılığı %100, özgüllüğü %68,7 bulunmuştur. Yüksek risk faktörleri ile değerlendirildiğinde bu hastaların sadece %32'sine BBT gerekmiştir. Klinik açıdan önemli beyin hasarını göstermede duyarlılığı %98,4, özgüllüğü %49,6 saptanmıştır. Orta risk faktörleri de dahil edilerek hastalar değerlendirildiğinde hastaların %52'sine BBT gerekmiştir (Stiell 2001). Tablo 1C'de CCHR kriterleri gösterilmiştir.

TABLO 1.C:Canadian Computed Tomography Head Rule Kriterleri

Nöroşirürjikal müdahale açısından minör kafa travmalı* hastada yüksek risk kriterlerinden en az birinin varlığında BBT çekilmelidir.
Yüksek Risk
<ol style="list-style-type: none"> 1. GKS skoru travmadan 2 saat sonra 15'in altında olması 2. Şüpheli açık ya da kafatası çökme kırığı bulgusu 3. Kafa kaidesi kırığı bulgularından herhangi birinin olması (hemotimpanum, Panda göz (bilateral periorbital ekimoz), Savaşçı Belirtisi (preaurikular bölgede ekimoz), otere ya da rinore) 4. 2 ya da daha fazla kusma 5. 65 yaş ve üstü
Orta Risk
<ol style="list-style-type: none"> 1. Travmadan 30 dakika öncesi ya da daha fazlasına kadar olan amnezi 2. Tehlikeli travma oluş mekanizması (yayaya motorlu araç çarpması, motorlu araçtan fırlama, 1 metre ya da 5 basamak yükseklikten düşme)
*Minör kafa travmalı hasta GKS skoru 13-15 arasında olan, bilinç kaybının, belirgin amnezinin ya da oryantasyon bozukluğunun şahitli olduğu hastalar olarak tanımlanmıştır.

Stiell ve arkadaşlarından alınmıştır.

2.5.GLASGOW KLİNİK SONUÇ (OUTCOME) SKALASI

Glasgow Klinik Sonuç Skalası (GOS) kafa travmalı hastaların düzenli aralıklarla nörolojik muayeneleri yapılarak, iyileşme derecesini takip etmede kullanılan bir skorum sistemidir. Tablo 1D'de gösterilmiştir. İzlem aralıkları 1, 3, 6, 9 ve 12 ay ile yıl ve yıllar şeklinde olabilmektedir (Bekar 2005). En kötüden en iyiye doğru 1' den 5' e kadar puanlandırılan hasta grubunda 4 ve 5 alan hastalar iyi klinik sonuç olarak kabul edilirken 1, 2, 3 alan hastalar ise kötü klinik sonuç olarak kabul edilmektedir.

TABLO 1D : GLASKOW KLİNİK SONUÇ (OUTCOME) SKALASI

GLASGOW OUTCOME SKALASI		
Skor	Durum	Tanım
5	Tam İyileşme	Ufak tefek sakatlıkların dışında normal yasama geri döner
4	Hafif Maluliyet	Bağımsızdır, ancak malüldür, bazı işlerde bağımsız çalışabilir
3	Ciddi Maluliyet	Bilinçlidir, fakat malüldür, günlük işlerde birine bağımlıdır
2	Kalıcı Vejetatif Yasam	Çok az yanıt verebilir ve uyku ile uyanıklık döngüsü karışmıştır
1	Ölüm	

2.6.PATOFİZYOLOJİ

2.6.1.PRİMER BEYİN HASARI

Primer beyin hasarında makroskopik düzeyde bakıldığında beyaz madde yollarında kopma, fokal kontüzyonlar, intraserebral veya ekstraserebral hematomlar ve diffüz ödem görülebilir. Hücresel düzeyde ise, ilk hasardan dakikalar ya da saatler sonra, membranlarda küçük deliklerin oluşması, iyon kanallarından sızıntılar ve proteinlerde yapısal değişiklikler gibi erken sinir hasarı bulguları ortaya çıkar. Şiddetli yırtılmalar mikrohemorajilere neden olabilir.

Patofizyolojik olarak primer beyin hasarı, fokal ve diffüz olarak ikiye ayrılmaktadır. Fokal beyin hasarında kubbe ve kaide kırıkları gibi kafatası kırıkları, kontüzyon ve hematomlar görülür (Maas 2008). Fokal travmalar esas olarak uygulanan lokalizasyona ve büyüklüklerine bağlı olarak morbidite ve mortaliteyi etkilerler. Diffüz aksonal hasarlar (DAH)

ise sıklıkla motorlu araç yaralanmalarından sonra ortaya çıkar. Beyin ve beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasarla karakterizedir ve beyaz cevherde diffüz dejenerasyona yol açar (Cernak 2005). Klinik pratikte difüz aksonal hasar ve fokal hasarlar çoğunlukla birlikte görülürler (Marik 2005). Sık görülen primer kafa travmalarını aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

2.6.1.1.Skalp yaralanmaları

Künt travmalarda ezilme ve sıyrılma şeklinde yaralanma olabileceği gibi şiddetli travmalarda parçalanma ve hatta kranyum üzerinden tamamen sıyrılma şeklinde ciddi yaralanmalar olabilir. En sık görülen skalp yaralanması laserasyon veya avüzyon şeklinde olmaktadır (Jennet 1994).

2.6.1.2.Kranium fraktürleri

Kafatası fraktürleri lineer, komünike veya depresyon fraktürleri şeklinde olabilir. Fraktürlerin; üstünde uzanan bir laserasyonun varlığına veya fraktürlerin paranazal sinüslere ya da orta kulağa uzanışına göre, açık veya kapalı fraktürler olarak daha ileri bir sınıflama yapılabilir (Jennet 1994).

2.6.1.3.Kafa içi hasarlanmalar

1-Kommosyo Serebri

Travmadan hemen sonra kısa bir süre için şuur kaybıyla karakterize klinik tabloya kommosyo serebri denir. Bu, beyinde patolojik bir değişiklik olmadan, fizyopatolojik olarak beyin sapındaki uyanıklık durumunu idare eden retiküler formasyonun reversible fonksiyon bozukluğu ile açıklanmaktadır.

2-Kontüzyon ve Laserasyon

Serebral kontüzyon ile laserasyon deyimleri arasında kesin bir sınır olmasa da, kontüzyon denilince; beyinde, sıyrıklar ve eziklerin yaygın olarak bulunduğu anlaşılır. Doku ve vasküler sistem yırtılmamıştır. Fakat kapiller staz oluşmuş, Beyin omurilik sıvısı (BOS) emilimi azalmış ve ödem meydana gelmiştir. Yer yer peteşiyel kanamalar görülebilir. Laserasyonda ise olay daha lokalize ve daha ciddidir. Damarlar yırtılmış ve beyin dokusunun bütünlüğü bozulmuştur. Beyin laserasyonunda sinir dokusu lezyonu geri dönüşümsüzdür ve hemen daima glial bağ dokusu oluşumu ile iyileşir (Jennet 1983, Jennet 1994).

3-Subaraknoid Kanama

Şiddetli kafa travmaları sonucunda, subaraknoid mesafeye kan sızması hemen daima kortikal kontüzyonla birlikte ve bu tabloya travmatik subaraknoid kanama denir. Travmatik subaraknoid kanama oluşumunda büyük olasılıkla çok yönlü mekanizmalar rol oynar. İntrakraniyal arterler ve köprü venlerinin, komplet, inkomplet tek veya çoklu travmatik yırtılması yada kortikal kontüzyonlardan diffüzyon yoluyla travmatik subaraknoid kanama olabilir. Bu kanamalar beyin omurilik sıvısı dolaşımını engelleyip, kafaiçi basıncının artmasına ve sekonder beyin lezyonlarının gelişimine neden olur.

4-Epidural Hematom

Epidural hematomlar nisbeten daha az sıklıkta görülmektedir ve genellikle düşük hızlı künt travmalara bağlıdır. Epidural hematoma hastaların travma sonrası bilincini tamamen kaybetmeyen kısa süreli komaya giren ve toparlanan veya hasardan sonra devam eden komatöz halleri olur. Epidural hematomun yarısından fazlası serebral hemisferin konveksitesinde arteriya meningeal media ve dallarının beslediği bölgelerde görülür. Epidural hematomlar sıklıkla temporal veya temporoparietal bölgede yer alırlar. %10'u frontal bölgede veya posteriör fossada ortaya çıkar. Hematomun klinik tablosu klasik olarak; kısa süreli bir şuur kaybı periyodu, bunu takiben bir lucid interval ve daha sonra şuur kaybı ile fokal bulguların ortaya çıkmasıdır. En erken bulgular, ipsilateral pupilin dilate olmaya başlaması, bunu takiben internal ve eksternal okülomotor sinir paralizisi ve şuur düzeyindeki hızlı bozulmadır (Jennet 1983, Jennet 1994).

5-Subdural Hematom

Subdural hematom, kanın duramater ile araknoid membran arasındaki subdural mesafede toplanmasıdır. Subdural hematomların büyük çoğunluğu venöz orjinlidir(34). Akut subdural hematomlar, kural olarak posttravmatiktir ve beynin hareketi ile bağlantılı lezyonlardır. Duranın iç yüzeyi ile beynin yüzeyi arasında bir köprü yapan bir venin rüptürü veya beynin yüzeyindeki küçük bir arterin rüptürü ile oluşabilir, bunlar kafatası kırığının varlığında sıkça görülmelerine rağmen kırık yeri subdural hematomun karşı tarafında olabilir. Beyinde hemorajinin en sık kaynağı, genellikle patlamaya hazır lob olarak adlandırılan temporal lobun temporal polünün laserasyonu olabilir (Jennet 1983, Jennet 1994, Marik 2002).

6-İntraserebral Hematom

İntrakraniyal hemoraji hafif veya şiddetli kafa travmalarından sonra oluşur ve genellikle kitle lezyonu oluştururlar. Parankim içerisindeki kan, bilgisayarlı tomografide hiperdens gözlenir. İntraparankimal hematomların pek çoğu travmadan ancak 24 saat sonra görünür hale gelir. Bu nedenle klinik kötüleşme veya progresif kontrol edilemeyen intrakraniyal hipertansiyon durumlarında yeniden görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Büyük intraserebral hematomlar, beyin frontal ve temporal bölgelerinde bulunur. İntraserebral hematomlar, kurşun yaralanmaları, perforasyon yaralanmalar ve depresyon fraktürleri gibi darbenin, kafanın nispeten küçük bir bölgesine isabet ettiği vakalarda görülür (Marik 2002).

Kontüzyon, beyin derin yapılarının deformasyonu olup komaya kadar varabilen bilinç kaybı ile seyreden yaygın nörolojik hasara yol açar ve DAH daha hafif bir formu olarak kabul edilir. “kup” veya ”kontrkup” kontüzyonlar vasküler harabiyet ile doku harabiyetinin kombinasyonu ile oluşur. Kup kontüzyon, kafatasına direk olarak gelen darbeye bağlı bir kuvvetin etkili olduğu bölgede, kontrakup kontüzyon ise darbeye bağlı kuvvetin etkili olduğu bölgenin zıt tarafında, beyin deforme olup tekrar eski şeklini alması sürecinde meydana gelen negatif basınç sonucu oluşur (Ergüngör 2005).

Travmatik intrakraniyal kanamalar, ağır TBH bulunan hastaların %25 - %35’ inde, orta TBH olan hastaların %5-%10’unda görülebilmektedir (Maas 2008).

DAH, genellikle motorlu araç kazalarından sonra fokal ve diffüz beyin travmasında travmanın şiddetinden bağımsız olarak oluştuğu gibi iskemi sonucu da ortaya çıkabilir (Adams 1989)

Beyin ve beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasarla karakterizedir ve beyaz cevherde diffüz dejenerasyona yol açar (Maas 2008). DAH’nın kötü prognoz için gerçekçi bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır ancak hala tanı koymada güçlükler vardır (Fork 2005). DAH’na yol açan, ilk travmanın etkisi ile oluşan yırtılma kuvvetlerinin dışında gecikmiş başka mekanizmaların olduğu görülmüştür. Travmayı takiben gelişen primer beyin hasarında DAH’nın karakteristik özellikleri olarak, şişen aksoplazmaya ait amorf, belirgin bir şekle sahip olmayan ve retraksiyon topları olarak adlandırılan, beyaz cevher içerisine dağılmış aksonal parçalanmalar görülür (Povlishock 1993).

Aksonal hasar için özgül immunohistokimyasal belirteçler, gelişmiş görüntüleme teknikleri ve serum biyobelirteçlerinin kullanılması ile beyaz cevher hasarının ilerleyen ve gecikmiş dejeneratif bir süreç olduğu orta ve şiddetli TBH'nda oluşabileceği gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar, beyaz cevher hasarının aktif ilerleyen bir süreç olduğunu göstermiştir. Travmayı takiben inflamasyonun neden olduğu aktif lezyonlar görülür, hücre iskeletinde kırılmalar olur ve sonuçta aksonal iletim bozulur. Beyaz cevher lezyonlarının daha önce düşünülenenden daha fazla olarak birçok semptomdan sorumlu olabileceği ve hafif TBH'ndan sonra hastaları etkileyen ilerleyen nörokognitif sorunların kaynağı olabileceği artık kabul edilmektedir (Marik 2002).

2.6.2.SEKONDER BEYİN HASARI

Primer beyin hasarı, travma sırasında direkt olarak mekanik kuvvetlerin etkisiyle oluşmaktadır. Sekonder beyin hasarı ise travmadan sonra saatler ve günler içerisinde ortaya çıkan ve başlangıçtaki darbeye karşı vücudun sistemik fizyolojik cevabı sonucunda oluşan nöronal hasardır. Beyin travmasını takiben nöronal hasarın yayılmasında rol oynadığı düşünülen birçok biyokimyasal madde mevcuttur. Bu maddelerin salınımı hücrelerin membran bütünlüğünü bozarak ve iyon değişikliklerine yol açarak hasar görmüş olan beyin daha da kötüleşmesine yol açacak bir süreci başlatmaktadır. Bu maddeler glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitler, sitokinler ve serbest radikallerdir (Gourin 1997, Shoumi 1997).

Hipoksi ve hipotansiyon sekonder beyin hasarının oluşmasında temel rol oynamaktadır. Travmadan sonraki ilk 24 saat içinde serebral kan akımı normal bireylerdekinin yarısına kadar inmekte ve iskemik sınırlara varmaktadır. Yapılan otopsilerde %80 oranında posttravmatik iskemik lezyonlara rastlanmıştır (Marik 2002). Kafa travması sürecindeki olaylar genellikle aynı anda gerçekleşir ve intrakraniyal olarak birbirlerine karşı etkileri karmaşık olabilmektedir. Beyin perfüzyon basıncındaki düşüş, intrakraniyal basıncın artması veya sistemik arteriyel basıncın azalmasına bağlıdır. Sonuçta serebral dolaşım zarar görebilmektedir. Eğer sistemik hipoksi mevcutsa beyin oksijenasyonunun daha fazla tehlike altında olduğu söylenebilir (Hatton 2001).

Serebral kan akımı, 100 gram beyin dokusundan 1 dk'da geçen mililitre cinsinden kan miktarıdır ve beyinde bölgesel olarak değişmekle beraber, ortalama 50 mL/100 g/dk'dır. Serebral kan akımı 18 mL/100 g/dk'nın altına düşerse geri dönüşümsüz nöronal hasar ortaya çıkar. Serebral perfüzyon basıncı, kanı beyine iten güç olup, ortalama arteriyel kan basıncı ve kafa içi basıncı arasındaki farktan oluşur [Serebral perfüzyon basıncı = ortalama arteriyel kan

basıncı - kafa içi basınç (KİB)]. Serebral vasküler direnç ise, kanın serebral arterlerden venlere doğru akımına karşı koyan güçtür. Bu da başlıca kan viskozitesine ve vasküler faktörlere bağlıdır (Marik 2002). Serebral kan akımı değişikliklerinde serebral arterler, kapillerler, venüller ve venler önemli rol oynarlar. Serebral kan akımı değerleri serebral vasküler direnç ile değişir. Direnci azaltan; kan pH düşmesi, serebral metabolizmanın artması, pCO₂'nin artması ve pO₂'nin 50 mmHg'nin altına inmesi gibi faktörler serebral vazodilatasyona neden olarak serebral kan akımını artırır. Direnci artıran; kan pH yükselmesi, serebral metabolizmanın azalması ve pCO₂'nin azalması gibi faktörler de serebral vazokonstrüksiyona neden olarak serebral kan akımını azaltır (Bouma 1991).

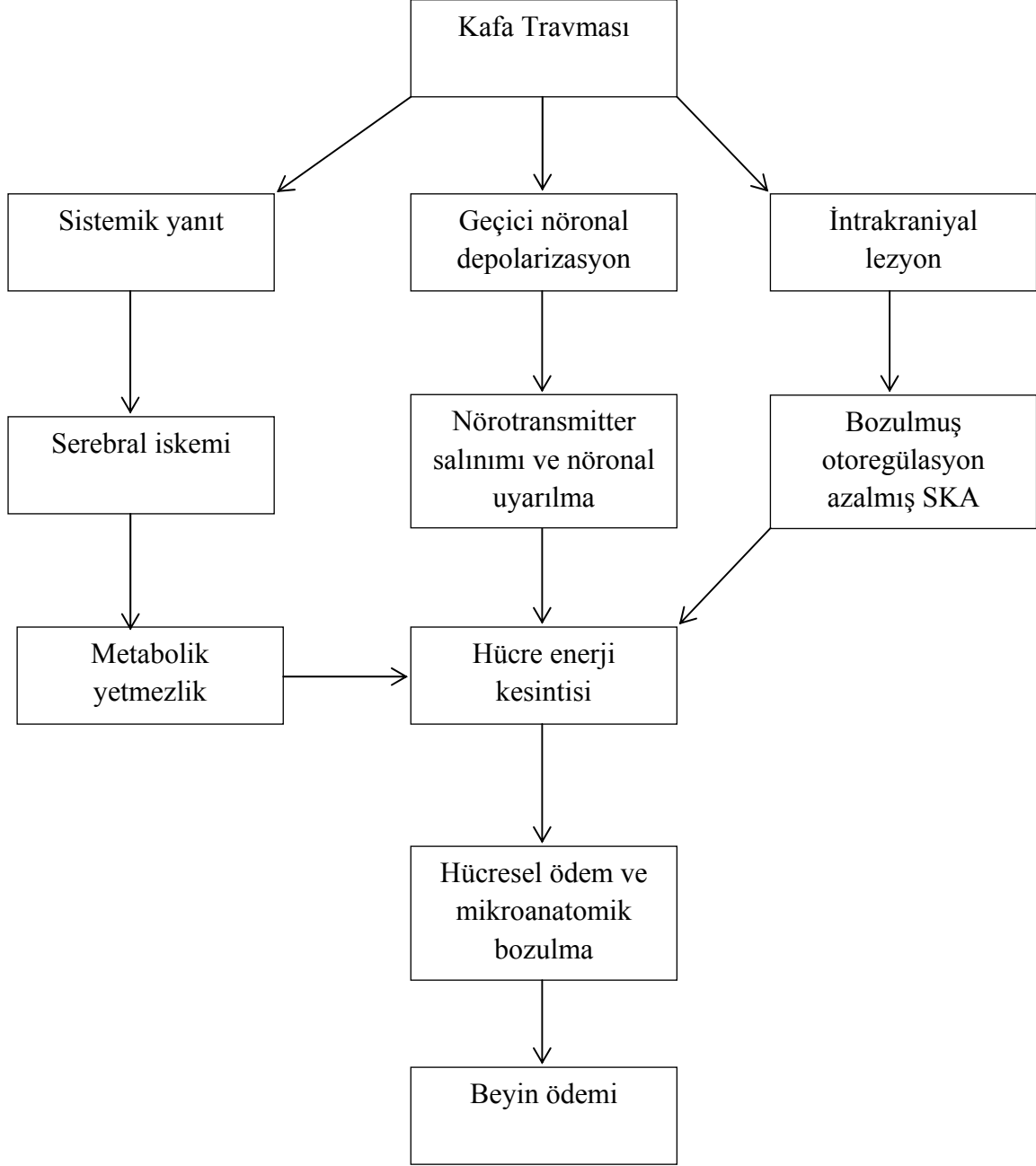
Akut kafa travmasında KİB'ın artması serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucu olarak beyine gitmek üzere arkus aorta ve karotid arterlerden geçen kan miktarı azalır ve aortik ark ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerden kalkan impulslar bulbusta bulunan vazomotor refleksi uyarak kalpten pompalanan kanı artırır. Böylece sistemik arteryel kan basıncını artırarak serebral kan akımının artmasına neden olur ve beyin dokusunun beslenmesi için gerekli olan perfüzyon basıncını sağlamaya çalışır. "Cushing refleksi cevabı" olarak bilinen bu koruyucu mekanizma klinikte ani tansiyon yükselmesi ile kendini gösterir (Kocsis 2008).

Akut kafa travmalı hastalarda, serebral dokuların kanlanması için gerekli olan perfüzyon basıncı 70 mmHg'nin üzerinde olmalıdır (Marik 2002). 50 mmHg'nin altına indiğinde hipoksi, 40 mmHg'nin altına indiğinde iskemi oluşur ve beyinde otoregülasyon bozularak irreversible değişiklikler başlar (Marmarou 1991).

Kafa travmasında prognozu etkileyen faktörlerden birisi de KİB'tır. KİB'ın normal değerleri erişkinlerde 0-10 mmHg'dir. Erişkinlerde 20 mmHg (1 mmHg = 1.36 cmH₂O) üzeri basıncın 5 dakikadan uzun sürmesi patolojik olarak kabul edilir. KİB arttığında önce kan, sonra da BOS kafa içi boşluğunu terk eder ve bunların terk ettiği yeri beyin doldurur ve herniasyon tabloları oluşur. KİB'ın normal sınırlarda tutulması, kafa travmalarında mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir ve tüm tedavilerde KİB'ı azaltmak amaçlanmalıdır (Marik 2002).

Bütün kafa travmaları değişik süreç ve sonuçlara yol açabilecek birçok farklı patofizyolojik mekanizmaları başlatabilir. Sekonder hasar saatler veya günler sonra gelişir ve kalsiyuma bağımlı hücre hasarı, nörotransmitter salınımı, reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu, gen aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtı içerir (Maas 2008). Sekonder beyin hasarı patofizyolojisi şekil 1'de özetlenmiştir.

ŞEKİL 1: SEKONDER BEYİN HASARI PATOFİZYOLOJİSİ



(SKA: Serebral kan akımı)

ROSEN'S 7. BASKI 2009

2.6.2.1.KAN BEYİN BARIYERİ ve BEYİN ÖDEMİ

Beyin ödemi ağır kafa travmalı olguların hemen hepsinde oluşur. Orta şiddetteki kafa travmalarında ise bu oran %5-10 arasındadır. Posttravmatik ilk 30 dakika içerisinde ekstrasellüler volümde artış olur. Bu artışın kaynağı travmanın oluşturduğu mekanik etkiye bağlı olarak kan-beyin bariyerindeki (KBB) orta ağırlıklı moleküller için olan geçici açılmadır. Posttravmatik 1. saatten sonra ekstrasellüler mesafe hızlı bir şekilde küçülerek su molekülleri hücre içerisinde artmaya başlar. Bu sırada meydana gelen glikozun mikrosirkülasyona ulaşamaması veya sekonder gelişen iskemi sebebi ile iyonik hemostazın tekrar sağlanamaması hücre içi ödemin daha da fazla artmasına sebep olur. Genel olarak beyin ödemi değerlendirildiğinde; posttravmatik ilk günde görülen beyin ödemi ister genel isterse de fokal orjin olarak vazojenikten daha fazla sitotoksik olarak kabul edilir. Vazojenik ödem pek muhtemel olarak posttravmatik 10-15 günlerde fokal kontüzyon alanlarının etrafında belirgin olmaya başlamaktadır.

2.6.2.2.KALSİYUMA BAĞLI HÜCRE HASARI

Beyaz ve gri cevherdeki sekonder hasarın ilerlemesinde, anormal kalsiyum dengesi önemli rol oynamaktadır. Sinir hücre hasarında eksitotoksik hücre ölümü, programlanmış hücre ölümünün başlaması ve postsinaptik reseptör modifikasyonları ile ilişkilidir. Aksonal hasarda kalsiyum, aksonlar arasındaki bağlantının kesilmesi ile sonuçlanan olaylar kaskadını başlatır. Hem sinir hem de aksonal hasarda fazla kalsiyum erken mitokondriyal şişme ile ilişkilidir (Buki 2006). Mitokondri tarafından fazla kalsiyum tutulması kendi membranında depolarizasyona, membran permeabilite geçiş porlarının açılmasına ve programlanmış hücre ölümü faktörlerinin salınışının başlamasına neden olur (Saelens 2004). Mitokondriyal fonksiyonun kaybolması yalnız kalsiyum tamponlama kapasitesini elimine etmez, aynı zamanda adenosin trifosfat (ATP) bağımlı iyon pompalarının bozulması ile sonuçlanan kalsiyum akışına katkıda bulunur. İmmünsupresif ve mitokondriyal membran permeabilite porlarının inhibitörü bir ilaç olan siklosporin A'nın aksonal patoloji ve nöronal hücre kaybını azaltması bu durumun önemini açıklayan bir örnek olarak verilebilir (Buki 2006).

Beyaz cevherin sekonder hasarında önemli diğer mekanizma aksonal membranın sızdırır yani hücre dışı kalsiyumun geçişine izin verir hale gelmesidir (Wolf 2001). Aksonda kalsiyumun artması sonucu, ana yapısal proteinleri indirgeyen enzimler uyarılır ve aksonun şeklinin korunmasından ve transporttan sorumlu proteinler zarar görür. Tüm bu olaylar

taşınmış proteinlerin birikimine, aksonal ödeme ve sonunda iletimin bozulmasına neden olur (Maxvell 1997). Bir enzim ailesi olan kalpainler aksonal hasarın ana mediatörleri olarak oldukça ilgi görmektedirler. Bu enzimlerin farmakolojik antagonistleri hayvan modellerinde güçlü bir koruma sağladıkları için beyaz cevher hasarında potansiyel tedavi hedefi olabilirler (Posmantur 1997, Buki 2003). Kalpainler hücre içi kalsiyum düzeyinin düşük olması gibi normal fizyolojik durumlarda birçok düzenleyici fonksiyonu yerine getirirler. Patofizyolojik durumlarda ise yapı ve transpottan sorumlu aksonal proteinleri hedef alırlar (Huang 2001).

2.6.2.3.EKSİTOTOKSİTE

Beyin travmasını takiben uyarıcı nörotransmitter glutamatın hücre dışı konsantrasyonu artar. Presinaptik membrana bağlı iyon pompalarının bozulması ve kalsiyum aracılı ekzositoz, nöronlardan depolarizasyona bağlı glutamat salınımına neden olur (Yi 2006). Bu fazla nörotransmisyonun hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun toksik düzeyde artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Glutamat reseptörleri kimyasal agonistlerine duyarlılıklarına göre AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) veya NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörleri olarak sınıflandırılır.

AMPA reseptör iletiminde gerilmeye bağlı değişiklikler tanımlanmıştır. Benzer olarak kortikal nöronlara travmatik hasar AMPA reseptör agonistlerine artmış iletim cevabına yol açar. Hasarlı nöronlarda daha fazla AMPA reseptör iyon iletimi, güçlü hipereksitabilite, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonlarında artış görülür ve diğer toksik olmayan konsantrasyonlardaki sentetik glutamat reseptör analoglarına duyarlılık gösterirler (Goforth 1999). AMPA reseptör duyarsızlaşmasında azalma veya fazla duyarlılık olduğunda, travmadan sonra sinaptik glutamatın kısa süreli artışına bağlı nörotoksisite hipereksitabiliteye, epileptik aktiviteye veya kalsiyuma bağlı hücre şişmesine, hücre hasarı ve ölümüne yol açabilir.

AMPA reseptörleri 4 alt birime sahiptir (GluR1-4). GluR2 alt birimi eksik reseptörler kalsiyuma fazla geçirgendir (Isaac 2007). TBH'nı takiben hasar alanını infiltre ettiği bilinen proinflamatuvar bir sitokin olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) belirgin olarak hücre kültüründe nöronlardaki sinaptik GluR2 düzeylerini azaltır ve GluR2 alt birimi eksik AMPA reseptörlerinin yüzey ekspresyonunu artırır (Steelwagen 2005). Sinaptik glutamat ile birleştiğinde, hasarlı glia ve inflamatuvar hücrelerden salınan TNF- α tarafından kompozisyonu

yeniden düzenlenen AMPA reseptörleri, hasar sonrası kalsiyumun aşırı yüklenmesine yol açar. Bir inflamatuvar mediatör ve glutamaterjik sinir iletimi arasındaki bu ilişki, AMPA reseptörlerine bağlı gecikmiş eksitotoksiste için yeni bir ışık tutmaktadır.

GluR2 alt birimi eksik AMPA reseptörleri çinkoya da fazla geçirgendir (Sensi 2004). Serbest çinko, çinko dengesini korumak için mitokondri tarafından alınır. Mitokondriye fazla kalsiyum alımına benzer olarak, mitokondriyal disfonksiyona, uzamış mitokondriyal membran potansiyel kaybına ve ROT oluşumuna yol açar (Koppenol 1999). Bu etkiler GluR2 kaybının nöronal hücre hasarı ve ölümünde önemli bir basamak olduğunu gösterir.

AMPA reseptörlerine bağlı hipereksitabiliteye ek olarak, birçok TBH çalışmasında artmış NMDA reseptör aktivitesine dikkat çekilmiştir. Hücre içi NMDA reseptörünün reaktif oksijen ve nitrojen parçacıkları ile birleşmesi glutamaterjik uyarıdan sonra, başta kalsiyum iyonları olmak üzere ölümcül bir iyon akışına neden olur. Örneğin, nöronlarda nitrik oksit (NO) oluşumu NMDA reseptör aktivitesine bağlıdır. Eksitotoksiste boyunca mitokondri fazla serbest kalsiyumu tutup hücre içi kalsiyum dengesini korumaya çalışır. Mitokondrideki artmış kalsiyum düzeyleri süperoksit iyonunu içeren ROT'nin üretimini artırır. Mitokondride oluşan süperoksit iyonlarının NMDA hiperaktivitesi sonucu oluşan NO ile reaksiyonu oldukça reaktif nitratlayıcı türler olan peroksinitritleri oluşturur (Koppenol 1999). Deneysel TBH'nda artmış peroksinitritler ölümcül hücresel süreçler olan aminoasitlerin aromatik halkalarının nitratlanmasına, lipid peroksidasyonuna, ve DNA kırılmalarına neden olur (Dawson 2004).

Travma sonrası NMDA reseptörleri ve nöronal NO oluşumu arasındaki fiziksel ilişkideki düzensizlik beyin hasarının tedavi girişimlerine ümit vermiştir. Reseptör kompleksi ve yapısal proteinler arasındaki etkileşim engellenerek, travmanın uyardığı peroksinitrit ve NO oluşumu in vitro olarak başarıyla azaltılmıştır (Arundine 2004).

2.6.2.4.İNFLAMASYON

SSS'nin dış uyarılara karşı yanıt verebildiği son 20 yıldır düşünülmektedir. Bu zamana kadar beyin dokusu, lenfatik sistemi olmadığı ve KBB hücreler ve çözülmüş maddelere karşı geçirgen olmadığı için "immünolojik açıdan ayrıcalıklı" olarak değerlendirilmekteydi (Benveniste 1998). Yapılan çalışmalar, TBH'dan sonra KBB'den immün hücrelerin özellikle de lökositlerin göçü olduğunu göstermiştir (Hickey 1991). "Immünolojik açıdan ayrıcalıklı" olma teorisinin temelinde olan KBB'nin geçirimsizliğinin bozulması, artık travmadan sonraki immünolojik olaylarda kolaylaştırıcı faktör olarak düşünülmekte ve günümüzde iç doku bileşenleri ile devam eden nöroinflamasyon olarak adlandırılmaktadır (Lu 2005). SSS'nin kalıcı hücreleri olan astrosit ve mikroglia, düşük düzeyde sınıf 1 ve 2 majör histokompatibilite

kompleksleri eksprese etmenin yanında sitokin, kemokin ve onların reseptörlerini de sentezleyebilir (Benveniste 1998).

TBH, son zamanlarda SSS'nin nöroinflamatuvar bir hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Beyinde erken inflamasyonun göstergesi aktive mikrogliaların, nötrofillerin ve ödemin bulunmasıdır. Mikroglia, immün reaktif denetleyici bir hücre gibi davranır ve patojenlerin tutulması, konakçı savunması ve doku onarımı için gereklidir (Kreutzberg 1996). Travmayı takiben mikroglia periferik makrofajdan morfolojik ve immunolojik olarak ayırt edilemez hale gelir. Sık kullanılan nöroinflamasyon modellerinde mikrogliaların interlökinler ve reaktif oksijen türevleri gibi proinflamatuvar moleküllerin ana kaynağı olduğu bildirilmiştir (Nakajima 2004). Buna karşılık astrositlerin, anjiogeneze yardım eden büyüme faktörlerini salgılayarak, enerji kaynağı azalmış nörona glutamin ve laktat gibi alternatif enerji kaynakları sağlayarak ve yeni oluşan nöronların farklılaşmasını destekleyerek yardımcı rolü olduğu kabul edilmiştir. Ne tamamıyla nörotrofik ne de nörotoksik bir hücre olan mikrogliaların sinir büyüme faktörü ailesinin nörotrofinlerinin de kaynağı olduğu gösterilmiştir (Dong 2001). Aynı zamanda astrositlerin glial skar oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir ve nöronların canlılığı ve aksonal rejenerasyonda tartışmalı bir faktördür (Rostworowski 1997).

DeneySEL fokal hasarda immün sistemin serebral cevabı tanımlanmışsa da, TBH sonrası ilk 24 saatte nötrofilik infiltrasyon ve 3–5 günde makrofajlarla takviye edilen inflamatuvar sürecin gerçekleşmesi aslında beyin kontüzyonuna bağlıdır (Clark 1994). Buna karşılık deneySEL diffüz aksonal hasarda, sistemik dolaşımdan akut nötrofil cevabı olmadan astrosit ve mikrogliaların immünaktivasyonu ve periferik makrofajların infiltrasyonu gösterilmiştir. Bu immün reaksiyonlardaki farklılık KBB'deki değişik derecelerdeki bozulmalardan ya da kişinin gösterdiği immün yanıtta kaynaklanabilir. Birçok deneySEL TBH araştırması fokal hasar modellerine odaklanmakla birlikte DAH'daki immün yanıt son yıllarda aydınlanmaya başlamıştır (Csuka 2000).

Çeşitli immün ve immün olmayan hücrelerden sistemik ve intratekal üretilen sitokinler, periferden hematogen hücrelerin takviyesi, serebrovasküler geçirgenliğin artması ve SSS'deki kalıcı hücrelerin aktivasyonunun devam etmesi ile nöroinflamasyona aracılık ederler (Lucas 2006). Bu mediatörler yalnızca nöroinflamatuvar yanıtın yayılmasından sorumlu değil aynı zamanda onun varlığının bir göstergesidir. Sitokinler hasarla eş anlamlı değildir. Nöroprotektif ve nörotrofik etkileri gösterilmiş olmakla beraber sinir gelişimi ve normal SSS fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli oldukları da iyi bilinmektedir (Benveniste 1998).

İnterlökin 1 (IL-1)'in zararlı etkileri, fokal hasarda mikroglialardan, diffüz hasarda nöronlar ve travmanın erken dönemlerinde açığa çıkan reaktif astrositlerden eksprese edilen IL-1 reseptörü aracılığı ile (Rothwell 2003, Lu 2005). IL-1'den kaynaklanan hasar, yalnız sitokinin kendisine bağlı değil daha çok TNF- α , siklooksijenaz 2, fosfolipaz A2 ve prostaglandinleri içeren diğer proinflamatuvar sitokinleri aktive etmesi, onlarla sinerjistik etki göstermesi ve glutamat aracılı eksitotoksisteyi artırmasına bağlıdır. TBH'nda IL-1 başlıca proinflamatuvar ve nörotoksik molekül olsa da astrositlerdeki nöron büyüme faktörünü uyarması ile nöroprotektif özelliğe de sahiptir (Rothwell 2003). IL-1 ile devam eden nöroinflamasyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. TBH olan hastalardan serebrospinal sıvılarında yüksek IL-1 düzeylerine sahip olanlarda Glaskow Koma Skalası daha düşük bulunmuştur (Shiozaki 2005). TNF- α , IL-1 gibi, TBH çalışmalarında sadece proinflamatuvar bir sitokin olarak düşünülürken, son yıllarda olası nöroprotektif özellikleri ortaya çıkmaya başlamıştır.

TNF- α 'nın mikrogliaların üretimini ve hipertrofiye olmalarını arttırdığı, bu hücrel kaynaklardan parakrin etki ile kendi üretimini attırdığı bilinmektedir. Ayrıca özellikle diffüz hasarda önemli olan periferik dolaşımdan lökosit toplanmasını, KBB'nin bozulmasına yol açan proteolitik enzimlerin salınımını ve astrositik yeniden yapılanmanın ve nöronal rejenerasyonun inhibisyonunu destekler (Shohami 1999). Fokal hasar modelleri, TNF- α 'nın etkilerinin yayılan özelliğini göstermektedir. Örneğin TNF- α ekspresyonu fokal hasarlı farede kontralateral korteks ve hipokampusta artmış olarak bulunmuştur; kontrollü kortikal çarpma modellerinde ise pik serebral ödem olmadan önce en yüksek düzeyde saptanmıştır (Kita 1997). Buna karşılık diffüz hasar modelleri beyin dokusunda ekspresyon olmadan 24 saat içinde serum TNF- α düzeylerinin arttığını göstermiştir. Bu da diffüz hasarın çok farklı immün yanıtlara neden olduğu tartışmasına yol açmıştır (Kamm 2006).

İnterlökin 6 (IL-6), nöroinflamasyonda sitokinlerin "dual rolü"ne prototiptir. Periferik ve santral olarak akut faz reaksiyonundaki rolü iyi bilinmektedir ve endotelden nöronlara kadar geniş bir kaynağa sahiptir (Romano 1997). Spesifik antiinflamatuvar özellikleri, TNF- α 'nın baskılanması ve IL-1 reseptörlerinin indüksiyonunu içerir. Fakat nöroprotektif özellikleri nöron büyüme faktörünün üretimini uyarılmasına, oksidatif stres ve glutamat aracılı toksisteye karşı savunmayı ve revaskülarizasyonu arttırmasına bağlıdır (Penkowa 2000). Nöronlardan, astrositlerden ve mikroglialardan IL-6 üretimi SSS'de akut faz reaktanlarının ana kaynağıdır ve astrositlerin aktivasyonları IL-6'ya bağımlıdır (Hans 1997). Reaktif astroglisis, glial fibriler asidik protein eksprese eden astrositlerle belirlenir ve TBH'nın hücrel yanıtında tartışmalı bir konudur. Literatürde glial skar oluşumunu ve

proinflamatuvar sitokin salınımını sürdürdüğü veya bozulmuş KBB'nin onarımına yardım ettiği kabul edilmektedir (Herx 2001). DAH modelinde reaktif astrogliosis, IL-6 mRNA upregülasyonu ile birlikte ilk 2 saat içinde başlar ve travmadan sonra 2 hafta devam eder (Kremlev 2005). İnterlökin-10 (IL-10) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), immünsüpresif etkileri olan antiinflamatuvar sitokinlerdir ve etkilerini TNF- α , IL-1 ve interferon- γ gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek gösterirler (Lu 2005, Kremlev 2005). IL-10, santral nöroinflamasyonu azaltırken politravmalı hastalarda periferik olarak immünsüpresyona yol açar. Multitravmalı hastalarda bu çok önemlidir, çünkü sistemik antiinflamatuvar yanıtlar klinik olarak enfeksiyona yatkınlığı arttırmak gibi sekonder beyin hasarına katkı sağlayabilir. Bunun dışında antiinflamatuvar sitokinin kendisi nöroinflamasyona bağlı sekonder beyin hasarını azaltabilir. Sitokinlerin üretiminin beyin dokusunda artması lokal sonucu iyileştirirken, sistemik olarak üretilmesi genel sonucu kötü etkileyebilmektedir. Bu da intraserebral ve periferik immunolojik olaylar arasındaki ilişkinin dikkat çekici bir özelliğidir. Lökosit iletişimi ve göçündeki rolleri ile bilinen kemokinler, TBH'dan sonra periferik lökositlerin göçünü başlatırlar. Yapılan çalışmalarda kemokinlerin intraserebral üretimi gösterilmiştir (Ransohoff 1998).

Kemirgenlerde makrofaj inflamatuvar protein-2 olarak bilinen interlökin 8(IL-8), nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür ve proteazları indükleyerek sekonder hasara aracılık ettiği bildirilmiştir (sherwood 2000). Şiddetli kafa travması geçiren hastalarda ilk 6 saat içinde serebrospinal sıvıda IL-8'in üretiminin arttığı gösterilmiştir. IL-8'in, kemotaksis dışında, KBB disfonksiyonunu ve nöron büyüme faktörünün üretimini uyarmak gibi etkileri de vardır (Kossmann 1997).

Monosit kemoatraktan protein-1 kan kaynaklı monositlerin göçü için çok önemlidir (stamatovic 2005). Diffüz hasar modelinde monosit kemoatraktan protein-1 proteininin artışı, hasardan sonra 4-16 saat içinde gösterilmiş, ancak immünohistokimyasal inceleme ile monosit/makrofajların perivasküler görünümüne benzer olarak makrofaj inflamatuvar protein-2 ve akut nötrofilik infiltrasyon görülmemiştir (Rothwell 2003). Bu nedenle kemokin salınım şekli nöroinflamasyonun bir yönüdür ve farklı tip primer beyin hasarı ile ilgili hücreyel yanıtları düzenlediği düşünülmektedir.

Günümüzde artık SSS'nin periferik immün infiltrasyona reaktif bir yapı olmadığı ve santral immünoaktivasyonun periferik immünolojik olayları etkilediği düşünülmektedir.

2.6.2.5.OKSİDATİF HASAR

Oksidatif hasar TBH'da gelişen sekonder hasarın önemli bir bileşenidir. Beyin dokusu aşağıda sıralanan birçok özelliği nedeni ile oksidatif hasara daha duyarlıdır:

1) Beyin dokusunu oluşturan hücrelerin membranları lipid bakımından diğer organların hücrelerinden daha zengindir.

2) Nöronların membran/stoplazma oranları diğer hücelere göre daha büyüktür, yani oran membran yönüne doğru kaymıştır.

3) Oksidatif metabolik aktivite oldukça yüksektir.

4) Oksidan strese koruyucu enzimler olan antioksidan enzim aktiviteleri düşüktür.

5) Spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla endojen olarak fazla miktarda ROT üretilmektedir. Bunun en iyi örneği dopamin oksidasyonudur.

6) Periferel hasara yatkın olan uzamış akson morfolojisi ile uyumlu nöronlara özgü özellikleri vardır.

7) Nöronların son bölünmesini tamamlamış olması ve dolayısıyla bölünememesi hasara uğrayan hücrenin yerine yenisinin gelememesi sonucunu doğurmaktadır, bu da dokunun hasara daha yatkın hale gelmesine neden olmaktadır.

Bütün bu özellikleri dolayısıyla oksidatif strese diğer doku ve organlardan daha yatkın olan beyin dokusunun korunma ihtiyacı diğer dokulardan daha fazladır (Stamatovic 2005).

Serbest radikaller, atomların ve moleküllerin yapısında elektronlar çiftler halinde bulunurlar. Her çift, nukleus etrafındaki boşlukta hareket eder. Serbest radikal, bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren yapılar olarak tanımlanır. Çiftleşmemiş elektronlar atom veya molekülün kimyasal reaktivitesini değiştirir ve onu daha reaktif hale getirirler (Potts 2006).

Reaktif serbest radikaller, radikal olmayan pekçok molekül ile de reaksiyona girebilirler. Böylece serbest radikal zincir reaksiyonu yoluyla yeni radikallerin ortaya çıkmasına neden olurlar (Ör: Lipid peroksidasyonu) (Potts 2006).

Normal şartlar altında serbest oksijen radikal (SOR) üretimi ve yıkımı arasında bir denge vardır. İskemi yaratan olaylarda (ödem, damar hasarı, damar oklüzyonu) SOR'ların üretimi artmaktadır. Serebral iskemide rol oynayan SOR'lar arasında; süperoksit (O₂⁻), nitrik oksit (NO), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikali (OH⁻) sayılabilir (Potts 2006).

Serbest radikallerin patolojik etkisiyle iki yoldan hücre hasarı gelişir:

1) Lipidlerin peroksidasyonu ile hücre zarının geçirgenliği bozulur

2) Oluşan serbest radikaller çevrelerindeki zincirleme reaksiyonun yayılmasıyla daha uzaktaki biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek hasar oluşturur.

Serbest radikallerin oluşturduğu patolojik süreç; lipid peroksidasyonuna yol açarak hücre membranının geçirgenliğinin bozulmasına yol açar. Bu sürece bağımlı ve bağımsız oluşan zincirleme reaksiyonlar ile hücrenin diğer organelleri içerisinde bulunan doymamış yağ asitleri, bazı enzimlerin yapısına giren proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler de hasar oluştururlar (İkeda 1990, Siesjö 2008).

Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesi ile sona erer. Peroksidasyon, membranın lipid yapısındaki değişiklikler nedeni ile zar işlevinin bozulması, oluşan serbest oksijen radikallerinin hücrenin diğer bileşenlerine etkisi ile vasküler geçirgenlikte artma, enflamasyon, ödem, kemotaksis ile sekonder hücre hasarına yol açar (İkeda 1990, Siesjö 1995). Lipid peroksidasyonunun son ürünü malondialdehid (MDA)'dir.

Beyin biyobelirteci genellikle protein yapısındadır. Kafa travmasında çalışılabilecek biyobelirteç biyolojik sıvılarda defalarca ve güvenli şekilde çalışılabilmelidir. Biyobelirtecin özelliklerini anlamak klinisyene ilgili organ hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. İdeal biyobelirteç nasıl olmalıdır;

- 1-Sipesifite: beyin dokusuna özgü olmalı ve beyin hasarını yansıtabilmeli
- 2-Sensivite: son derece bol ve kolay ölçülebilmeli
- 3-Tedavi etkinliğini ölçmek: biyobelirtecin seviyeleri başarılı tedavi müdahaleleri yansıtabilmeli

2.7.Nöron Spesifik Enolaz

Enolaz yaygın olarak bulunan glikolitik enzim 2-fosfo-D-gliserat hidrolazın bir izomeridir (Geofrey 1975). Enolaz, 2-fosfogliseratı fosfoenol pruvata çeviren glikolitik bir enzimdir. Üç immünolojik subünitesi bulunur (α , β , γ). Dimerik $\alpha\alpha$ formu glial hücreler için spesifiktir. Deneysel çalışmalarda, travmatik ve iskemik beyin hasarından sonra BOS' da önemli oranda artışlar gösterdiği bildirilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında nöron spesifik enolaz (NSE) travma şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (Woertgen 2001). İnsan çalışmalarında ise GKS ile ters bir korelasyon sergilemiştir (Güzel 2008). Klinik çalışmalarda da; SSS'ni ilgilendiren pek çok durumda (inme, kafa travması, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetler) BOS'daki NSE düzeylerinde benzer şekilde artışlar saptanmıştır (Janice 1983).

2.7.1.NSE nin yapısı ve özellikleri

Moore ve ark.(1965) iki asidik protein olan S-100 ve 14-3-2 proteini izole etmiştir. Daha sonraki yıllarda 14-3-2 proteinin yapısal, fonksiyonel ve immünolojik kriterlere göre NSE ile aynı olduğu gösterilmiştir. Enolazın $\alpha\alpha$ izoenzimi gliyal hücrelerde saptandığından nonnöronal enolaz (NNE) şeklinde isimlendirilmiştir. En asidik form NSE, en az asidik formun NNE olduğu gösterilmiştir (Cicero 1970, Murty 1986)

NSE ve NNE magnezyum varlığında 2 fosfoglisereta yüksek affinite göstermektedir. NNE üre, klorür ve ısıya oldukça hassas olmasına karşın NSE ısı klorür ve üreye belirgin direnç göstermektedir. NNE 0,5 M NaCl içinde 15 dakikada tamamen inaktive olurken, NSE inaktivasyonu için 3 saat kadar süre gerekmektedir. NNE 3 M üre konsantrasyonunda 10 dakikada inaktive olurken, NSE inaktivasyonu için daha yüksek üre konsantrasyonu gerekmektedir (Marongos 1980, Kasier 1989)

2.7.2.NSE'nin saptandığı dokular

Dokularda α izoenzimi en yaygın olarak bulunmaktadır. Kas enolazı $\alpha\alpha$, karaciğer enolazı $\beta\beta$ dimerlerinden oluşur. NSE α ve γ dimerlerinden oluşur. Beyinde en fazla $\alpha\alpha$ dimerleri bulunmakla beraber $\alpha\gamma$ ve $\gamma\gamma$ dimerleri de bulunmaktadır (Marangos 1980, Henry 1986, Kasier 1989).

NSE nöronların sitoplazmasında belirgin lokalize ve yavaş aksoplasmic taşınmaya katılır (Li 2009). NSE hasarlanmamış nöronlar tarafından ekstraselüler sıvıya sekrete edilmez. Ne zaman aksonlar hasar görürse hemostazı sağlamak için upregüle edilir (De 2001). Diğer proteinler arasında NSE'nin bu upregülasyonu yaralanma sonrası ilk haftada hasarlanmış beyin ve perikontüzyonel alanda glükoz azalması ve artmış glükoz metabolizmasının kanıtıdır (Wu 2004). NSE'nin konumu ve hasarlanmamış nöronlardan salınmaması travmatik beyin hasarı için yüksek özgüllü ve duyarlılık beklenen bir biyomarkırdır (Berger 2002). Buna göre NSE nörolojik yoğun bakımlarda terapötik monitör ve uzun vadeli prognostik belirteç olarak yüksek bir potansiyele sahip görünmektedir. Periferal santral nöroendokrin hücrelerde (APUD hücreleri) tespit edilebilir (Begaz 2006). APUD hücreli nöroendokrin tümörlere (nöroblastoma, retinoblastoma, tiroid medüller ca, pankreas islet hücreli ca, karsinoid tm, feokromasitoma ve küçük hücreli akciğer ca) spesifik bir belirteçtir. Ayrıca septik şok, pnömoni ve nöral travmalarda NSE düzeyinde yükselmeye neden olabilir (Zhang 2010).

2.8.Fosforile nörofilaman ağır zincir

Sinir lifi nöronların önemli bir yapısal elemanı olup, heteropolimer yapısındadır: hafif zincir (NFL 68 kDa) , orta zincir (NFM 150 kDa) ve ağır zincir (NFH 190-210 kDa) α -internexin (58-66 kDa) (Petzold 2005 a,b). Nörofilaman (NF) alt birimleri somada lokalize ve akson transportunda görev alırlar böylece bağlantısız aksonlarda birikirler (Chen 1999). Yaralanma sonrası kalsiyum akını fosforilasyon durumunu değiştiren kalsinörünü aktive eder ve itici güçler NF yan kollarını harekete geçirir. Bu tür güçler NF sıkışmasına yol açar ve hücre iskelet bütünlüğünde kayıpla sonuçlanır (Jafari 1999). Nörofilaman beyin omurilik sıvısında aksonal yaralanma, dejenerasyon ve nöronal kayıp ve tespiti için nöronal hasarın derecesine hakkında bilgi sağlayan özel bir biyobelirteçtir (Hu 2002, Norgren 2003, Rosen 2004, Nylen 2006, Lewis 2008, Matsushige 2009, Zanier 2011). Özellikle daha büyük çaplı aksonlardan konsantre edilir (Boylan 2009). pNF-H proteolize nispeten dayanıklı, bu nedenle diğer nörofilamanlara göre kanda bozulmuş olma olasılığı daha azdır. Çalışmalar gösterdiği pNF-H diğer alt birimlere göre kalpain ve diğer proteolazlara daha dirençlidir (Schlaepfer 1985, Pant 1988, Jhanson 1991, Greenwood 1993, Shaw 2004).

pNF-H serbest travmatik beyin hasarı ve iskemik inme hayvan modellerinde beyinde de bulunmuştur (Aronowski 1999, Huh 2002).

Periferik kanda pNF-H seviyelerinin artması spinal kord yaralanması, travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama ve iskemik inmeli erişkin hastalarda hasar şiddeti ve prognoz ile ilişkili bulunmuştur (Shaw 2005 Matsushige 2009, Shing 2011, Hayakawa 2012, Vajtr 2012). pNF-H çocuklarda travmatik beyin hasarı ve nöbetlerle ilişkilidir (Zurek 2011, Matsushige 2012).

Beyin hasarını takiben periferik dolaşıma yeteri kadar salınır ve proteolize dirençli olması nedeni ile ölçülebilir. Akut beyin hasarı olan diğer klinik hastalıklarda, ELİSA ile tespit edilmiş ve klinik şiddeti ve klinik sonuç ile ilişkilendirilmiştir (Lewis 2008, Shing 2011, Hayakawa 2012, Vajtr 2012, Matsushige 2012).

3.MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Karar sayısı: 2015/95)

Bu klinik prospektif çalışmada kafa travması nedeni ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil servisimize başvurmuş, BBT çekilmiş ve amnezi, inatçı baş ağrısı, tekrarlayan kusma ve/veya GKS düşüklüğü nedeni ile beyin cerrahi kliniği ile konsültasyon yapılan ve beyin cerrahi tarafından kontrol BBT önerilen kafa travmalı hastalar dahil edildi. Kontrol grubu için kafa travması olmayan (ekstremitre travmaları izole göğüs veya batin travması) diğer travma hastaları çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- 1-18 yaş üstü yetişkin,
- 2-Gebe olmayan hastalar

Dışlanma kriterleri:

- 1-18 yaş altı çocuk ve adolesanlar
- 2- Gebe olan ve emziren bayanlar
- 3- Kendisinden veya yakınlarından gönüllü olur onamı alınamayan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalar 3 gruba ayrıldı.

1. Grup : İlk ve kontrol BBT’de kanaması olmayan hastalar
2. Grup : İlk BBT’de kanama olan ve kontrol BBT çekilen hastalar
3. Grup : Kontrol grubu (kafa travması olmayan; ekstremitre, izole göğüs ve batin travmalı hastalar)

Bilinci yerinde olan hastaların kendisinden, bilinci yerinde olmayan hastaların birinci derece yakınlarından bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındıktan sonra hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Kendisinden veya yakınından onam alınamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma süresince hastalar için klinisyenin karar vereceği tetkik ve tedavi sürecine kesinlikle müdahale edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, kontrol grubu için hastaneye başvuru anında, 1. ve 2. grup için başvuru anında ve başvurunun 24. saatinde 5-10 ml venöz kan numunesi alındı. Numune alındığında hastanın GKS, ışık refleksi, nörolojik muayenesi , travmanın oluş şekli, özgeçmişi, yapılan rutin tahlilleri (hemogram, PT, PTT, INR ,glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT,) , çekilen BBT'lerin radyoloji raporları kayıt edildi. Hastaların 1. Saat, 24. saat GKS ve 30. Gün nörolojik durumları değerlendirilip GOS hesaplandı. 30.gün GOK için hastaların hastane kayıtları incelendi ve telefon ile hastalara ulaşıldı.

Numuneler 1000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra -80°C'de saklandı. Çalışmanın sonunda elde edilen numunelerin hizmet alım yöntemiyle temin edilen kitler aracılığıyla ELİSA yöntemi ile serumda çalışılması yapıldı.

Çalışmada Kullanılan Cihaz ve Aletler

1. Bio-tek ELx 50 marka ELİSA yıkayıcısı
2. BİOTEC marka ELİSA okuyucusu
3. Abbott Architect c16000 marka rutin otoanalizörü
4. New Brunswick U570 marka -80 °C' lik derin dondurucu
5. Eppendorf marka santrifüj cihazı
6. Nichiryo ve Socorex marka otomatik pipetler
7. LMS marka vortex
8. 37 °C' lik inkübatör

Kullanılan Kitler

NSE ELİSA kiti (DRG marka Almanya lot no:3902)

pNF-H ELİSA kiti (YH Biosearch marka Çin lot no:20150706)

NSE ve pNF-H ölçümü

Serum NSE ve pNF-H düzeyi, çift antikorlu sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak ölçüldü. Serum numuneleri konulduktan sonra plate'in üstü kapatılarak 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plate içeriği aspire edildi ve tüm kuyucuklara 100 mikrolitre biyotin işaretli anti-human NSE ve pNF-H antikor solüsyon eklendi ve 37 °C'de 60 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar, yıkama tamponu ile ELİSA yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Yıkama sonrasında her bir kuyucuğa 100 mikrolitre ABC solüsyonu eklendi ve 37 °C'de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar,

yıkama tamponu ile ELİSA yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Yıkamanın ardından tüm kuyucuklara 90 mikrolitre TMB solüsyonu eklendi ve 37 °C'de 20-25 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından kuyucuklara 100 mikrolitre TMB stop solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen rengin absorbanı, yarı otomatik ELİSA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Çekilen BBT'ler çalışmadan haberi olmayan hastanemizde çalışan radyoloji uzmanları tarafından yorumlanmıştır

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 16.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama \pm standart sapma ve yüzdelerle ifade edildi. Verilerin normal dağılımı (parametrik ya da non-parametrik) Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. Nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Demografik özellikler ve komorbid durumlar açısından hasta ve kontrol grupları arasında farkın anlamlı olup olmadığının tespiti için, Ki-Kare testi uygulandı. Korelasyon analizi için Pearson testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya her 3 grup için 18 yaş üstü 15 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 45 hastanın 37'si (%82.2) erkek, 8'i (%17.8) kadındı. Kadın/erkek oranı 1. grup için 1/4, 2. grup için 2/13, kontrol grubu için 1/4 idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). 1. grup için yaş aralığı 18-83 yaş, ortalaması 41.7 ± 23.9 , 2. grup için yaş aralığı 18-84 yaş, ortalama 33.0 ± 18.6 ve kontrol grubu için yaş aralığı 18-84 yaş, ortalama 42.8 ± 24.0 ve tüm gruplar için ortalama 40 ± 22.4 yaş idi. Olguların etyoloji göre dağılımı; 1. grup için düşme 3 (%20), araç içi trafik kazası 5 (%33.3), araç dışı trafik kazası 5 (%33.3), Diğer 2 (%13.3) idi. 2. grup için düşme 5 (%33.3), araç içi trafik kazası 3 (%20), araç dışı trafik kazası 5 (%33.3), ve kontrol grubunda etyolojisinde delici kesici alet yaralanması ve kafa travması olmayan düşme ve çarpma yer almaktaydı. 1. grupta 3 hasta diabetes mellitus, 2. grupta 1 hasta hipertansiyon, 2 hasta koroner arter hastalığı ve kontrol grubunda 2 hasta hipertansiyon ve 1 koroner arter hastalığı özgeçmişine sahipti. 2. grupta 2 hastanın kan etanol düzeyleri yüksekti. 3 grupta oral antikoagulan kullanımı yoktu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, etyoloji, ek hastalık ve ilaç kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$) Hastaların demografik verileri tablo 4A'da verilmiştir.

TABLO 4A : Hastaların Demografik Verileri

		1. Grup (n=15)	2. Grup (n=15)	Kontrol Grubu (n=15)
Cinsiyet	Kadın/Erkek	1/4	2/13	1/4
Yaş	Ortalama	41.7±23.9	33.0±18.6	42.8±24.0
	Aralık	18-83	18-84	18-84
Etyoloji	Düşme	3 (%20)	5 (%33.3)	--
	AİTK	5 (%33.3)	3 (%20)	--
	ADTK	5 (%33.3)	5 (%33.3)	--
	Diğer	2 (%13.3)	2 (13.3)	--
Özgeçmiş	DM	3 (%20)	0	0
	HT	2 (%13.3)	1 (%6.6)	2 (%13.3)
	KAH	0	2 (%13.3)	1 (6.6)
İlaç	Aspirin	1 (%6.6)	2 (%13.3)	2 (13.3)
	Coumadin	0	0	0
Etanol yüksekliği		0	2 (%13.3)	0
AİTK : araç içi trafik kazası, ADTK: araç dışı trafik kazası, DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: kroner arter hastalığı				

Hastaneye başvuru süresi 1. grup için minimum: 18 dakika maximum: 380 dakika, ortalama 88 ± 100 dakika, 2. grup için minimum: 20 dakika, maximum: 151 dakika, ortalama 54 ± 37 dakika, kontrol grubu için minimum: 20 dakika, maximum: 140 dakika, 58 ± 44 olarak hesaplandı. 1. grupta ilk çekilen BBT ile kontrol BBT arasında geçen süre minimum: 11 saat, maximum: 18 saat, ortalama 13 ± 2.4 saat, 2. grup için minimum: 9 saat, maximum: 56 saat, ortalama 21 ± 8.3 saat olarak tespit edildi. 1. grup için ilk kan numunesi ile ikinci kan numunesi alımı arasında geçen süre minimum: 23 saat, maximum: 26 saat, ortalama 24.2 ± 0.5 saat, 2. grup için geçen süre minimum: 23 saat, maximum: 25 saat, ortalama 24.4 ± 0.6 saat olarak hesaplandı. Hastaneye başvuru süresi, ilk BBT ile ikinci BBT arasında geçen süre ve ilk kan numunesi ile ikinci kan numunesi arasında geçen süreler tablo 4B’de gösterilmiştir.

TABLO 4B : Hastaneye başvuru, BBT ve numunelerin toplanma süresi

		1.Grup	2.Grup	Kontrol
Hastaneye başvuru süresi (dakika)	En düşük	18	20	20
	En yüksek	380	151	140
	Ortalama	88 ± 100	54 ± 37	58 ± 44
İlk BBT ile ikinci BBT arasında geçen süre (saat)	En düşük	11	9	--
	En yüksek	18	56	--
	Ortalama	13 ± 2.4	21 ± 8.3	--
İlk kan ile ikinci kan arasında geçen süre (saat)	En düşük	23	23	--
	En yüksek	26	25	--
	Ortalama	24.2 ± 0.5	24.4 ± 0.6	--

Hasta grupları GKS göre hafif, orta ve ağır olarak değerlendirildiğinde 1. grupta hastaneye başvuru anında 13 (%86.6) hasta hafif kafa travmasına ve 2 (%13.3) hasta orta kafa travmasına sahipti. Bu iki hastanın birisinin 0. saat GKS’u 10’du ve 24. saat GKS’u 14’e yükseldi. Bu hastanın kan etanol düzeyi normaldi ve idrarda uyuşturucu testinde opiyad pozitif olarak tespit edildi. Orta kafa travmasına sahip diğer hastanın GKS’u 0. saatte 9 idi ve hasta entübe edildi, sedasyon verildi ve 24. saat GKS’u 5 olarak tespit edildi. Bu hastanın kan etanol ve idrarda uyuşturucu testi negatifti. 3 gün sonra hasta extübe edildi ve extübe edilirken GKS’u 15 idi. Orta kafa travmasına sahip iki hastanın çekilen kontrol BBT’lerinde patoloji

tespit edilmedi. Hastalara GKS’u düşük olması nedeni ile diffüz aksonal hasar (DAH) değerlendirmek için MR çekildi fakat hastalarda DAH yoktu. İkinci grupta ise GKS’na göre 0. saatte 5 (%33.3) hasta hafif, 2 (%13.3) hasta orta, 8 (%53.3) hasta ağır kafa travmasına sahipti. 24. saatte ise 5 (%33.3) hasta hafif, 10 (%66.6) hasta ağır kafa travmasına sahipti. İkinci grupta 7 hastaya sedasyon verildi ve iki hastanın kan etenol düzeyleri yüksekti. 1. ve 2. gruptaki hastaların GKS’ları tablo 4C’de gösterilmiştir.

TABLO 4C : Hastaların GKS gruplarına göre dağılımı

		1. Grup		2. Grup	
		0. Saat	24. Saat	0. Saat	24. Saat
Glasgow	13--15	13 (%86.6)	14 (%93.3)	5 (%33.3)	5 (%33.3)
	Koma	9--12	2 (13.3)	1 (%6.6)	2 (%13.3)
Skalası	3--8	0	0	8 (%53.3)	10(%66.6)

n (%) olarak ifade edilmiştir.

Birinci grupta çekilen ilk ve kontrol BBT’de kanama tespit edilmedi. Bu grupta 5 (%33.3) hastada skalp yaralanması ve/veya skalp hematomu ve 2(%13.3) hastada da lineer fraktür tespit edildi. 2. grubun çekilen ilk BBT’de ise 6 (%40) hastada skalp yaralanması, 4 (%26.6) hastada lineer fraktür, 7 (%46.6) hastada SAK, 1 (%6.6) hastada epidural kanama 3 (%20) hastada subdural kanama, 7 (%46.6) hastada kontüzyon ve/veya mikrohemoraji, 1 (%6.6) hastada intraparakimal hematoma, ve 5 (%33.3) hastada beyin ödemi vardı. 2. Grupta çekilen kontrol BBT’lerde 1 (%6.6) hastada subdural kanama, 1 (%6.6) hastada mikrohemoraji ve 2 (%13.3) hastada beyin ödemi geliştiği görüldü. En sık görülen patoloji 8 (%53.3) hasta ile kontüzyon ve mikrohemoraji olurken en az görülen patoloji ise 1(%6.6) hasta ile epidural ve intraparakimal hematoma oldu. 2. grupta 10 (%66.6) hastanın BBT’lerinde birden fazla patoloji mevcuttu. 2. grupta 3 (%20) hasta beyin cerrahi tarafında acil operasyona alındı. Travma etyolojisi ile BBT tespit edilen patolojiler arasında istatistiksel

anlamli bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Çekilen BBT’de tespit edilen patolojiler tablo 4D’de gösterilmiştir.

TABLO 4D : BBT’de tespit edilen patolojiler

Patoloji	1. grup		2. grup	
	İlk BBT	Kontrol BBT	İlk BBT	Kontrol BBT
Patoloji yok	8 (%53.3)	8 (%53.3)	0	0
Skalp yaralanması	5 (%33.3)	5 (%33.3)	6 (%40)	6 (%40)
Lineer fraktür	2 (%13.3)	2 (%13.3)	4 (%26.6)	4 (%26.6)
SAK	0	0	7 (%46.6)	7 (%46.6)
Epidural	0	0	1 (%6.6)	1 (%6.6)
Subdural	0	0	3 (%20)	4 (%26.6)
Kontüzyon/Mikrohemoraji	0	0	7 (%46.6)	8 (%53.3)
Intraparankimal Hematom	0	0	1 (%6.6)	1 (%6.6)
Beyin Ödemi	0	0	5 (%33.3)	7 (%46.6)

Hastaların alına kan örneklerinde 0. saat ve 24. saat serum NSE ve pNF-H düzeyleri ölçüldü. Buna göre NSE, hastaneye başvuru anında, kontrol grubunda 25.89 ± 1.41 ng/ml, 1. grupta 28.22 ± 1.44 ng/ml, ve 2. grupta 32.53 ± 1.35 ng/ml, ölçüldü. 24. saatte ise 1. grupta 27.35 ± 1.59 ng/ml, ve 2. grupta 30.82 ± 2.89 ng/ml olarak tespit edildi. Gruplar arasında NSE açısından istatistiksel anlamli bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). pNF-H ise hastaneye başvuru anında kontrol grubunda 6.33 ± 4.42 ng/ml, 1. grupta 43.45 ± 9.25 ng/ml, ve 2. grupta 83.31 ± 1.40 ng/ml, olarak tespit edildi. 24. saatte, 1. grupta 66.07 ± 1.20 ng/ml, ve 2. grupta 70.71 ± 1.30 ng/ml ölçüldü. 0. saatte kontrol grubu ile kanaması olan grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulundu. ($p<0.05$) 0. saatte kontrol grubu ile kanaması olmayan grupta ve kanaması olmayan grup ile kanaması olan grup arasında istatistiksel açıdan anlamli fark bulunmadı. ($p>0.05$) Tablo 4E’de grupların NSE ve pNF-H değerleri gösterilmiştir.

TABLO 4E :Hastaların NSE VE pNF-H verileri

GRUP	NSE 0. saat ng/ml	NSE 24. saat ng/ml	pNFH 0. saat ng/ml	pNFH 24. saat ng/ml
1.GRUP ORTALAMA	28.22±1.44	27.35±1,59	43.45±9.25	66.07±1.20
2.GRUP ORTALAMA	32.53±1.35	30.82±2.89	82.31±1.40	70,71±1.30
KONTROL ORTALAMA	25.89±1.44		6.33±4.42	
Toplam ORTALAMA	28.8±1.41	29.09±2.30	44.03±9.99	68.39±1.23

Hastalar 30. gün GOK puanlarına göre iki gruba ayrıldı. 1-2-3 iyi sonuç, 4-5 kötü sonuç olarak değerlendirildi. 1. grupta 15 (%100) hastada iyi klinik sonuçla taburcu edildi. 2. grupta ise 3 (%20) hasta kötü klinik sonuca ve 12 (%80) hasta ise iyi klinik sonuca sahipti. Kötü klinik sonuca sahip hastalar beyin cerrahi tarafından acil operasyona alınan hastalardı. Bunlardan ikisi hastane takibi sırasında vefat etti ve biri vejetatif yaşamdaydı. GOK açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) Hastaların 1 ay sonrası GOK puanlarına göre dağılımları tablo 4F’de gösterilmiştir.

TABLO 4F : GOK sınıflamasına göre hasta dağılımları

		1. Grup	2. Grup
Glaskow Outcome Skalası	5	15 (%100)	10 (%66.6)
	4	0	2 (%13.3)
	3	0	0
	2	0	1 (6.6)
	1	0	2 (%13.3)

TARTIŞMA

Bilim, teknoloji ve tıp alanında yaşanan gelişmelere rağmen kafa travması ülkemizde ve dünyada ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Kafa travmasına bağlı ölümler tüm ölümlerin %2-4 teşkil etmektedir. Travmatik beyin hasarının ciddiyetini miktarını ve prognozunu tahmin etmek için bilim adamları tarafından birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

Kafa travması erkeklerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sık görülür (Guerrero 2011). Kafa travmasını yaş gruplarına göre dağılımı trifazik bir grafik izler. Buna göre 5 yaş altında, 15-29 yaş arasında (en sık) ve 65 yaş üzerinde daha sık görülür (Tinet 2006). Pickett ve ark. (2001) yaptığı çalışmada Kanada'nın Ontario bölgesinde künt kafa travmalarının yaşlara göre dağılımı ve nedenleri araştırılmış, her yaş grubunda erkeklerin kadınlara göre daha fazla kafa travmasına maruz kaldığı, her iki cinsiyet içinde çocukluk yaş grubunda yetişkinlere göre daha fazla kafa travmasına maruz kaldığı tespit edilmiş. Kadın/erkek oranı 1/2'dir. Yine aynı çalışmada çocukluk yaş grubuna istenmeden düşmeler, yetişkinlerde trafik kazaları ilk sırada tespit edilmiştir (William 2006). Söğüt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 100 hastanın 69'u 16 yaş altı ve 31'i 16 yaş üstü olarak tespit edilmiş ve yüksekte düşme en sık neden olduğu gözlemlenmiştir (Söğüt 2010). Söğüt ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada Kadın/erkek oranı 1/4 idi. Bazı çalışmalarda ise Kadın/erkek oranı 1/2 idi. Bizim çalışmamızda da Kadın/erkek oranı 1/4 olarak tespit edildi. Kadın erkek oranı arasındaki farkın toplumsal farklılıklardan, sosyoekonomik koşullar ve seçilen hasta grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığını düşündürmektedir.

Karasu ve ark. (2009) yaptığı çalışmada, acil servise başvuran 1787 kafa travmalı hastanın 430 hastaneye yatırılmış ve TBH'nın en sık iki nedeni düşme (%40) ve trafik kazası (%37) olduğu gösterilmiştir. Yapılın başka bir çalışmada, çocuklarda en sık kafa travması sebebi düşme olmasına rağmen en sık ölüm nedeni trafik kazaları olarak tespit edilmiştir (Ayoğlu 1996). Bizim yaptığımız çalışmada en sık kafa travması sebebi %76 trafik kazası ve %26.6 düşme olarak tespit ettik. Trafik kazalarının fazla olması çalışmamızda 18 yaş ve üstü hastalar dahil edildiği için olduğunu düşündürmektedir.

Çırak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil servise başvuran tüm travma hastalarının demografik verileri içinde acil servise başvuru süreleri değerlendirilmiş. 1597 hastanın %31'i (n=489) 1 saat içinde ve %53'ü (n=851) 1-4 saatler arasında acil servise başvurduklarını göstermişler(Çırak 1999). Bizim çalışmamızda ise hastaların %71'i ilk saat

içinde ve %95'i ilk 4 saat için acil servisimize başvurdu. Bizim çalışmamızdaki yüzdelerin daha yüksek olmasının sebebi kafa travmasının toplum tarafından daha ciddi bir sağlık sorunu olarak algılanması ve hızlı bir şekilde 112 aranmasının veya hastaneye başvurulmasının sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Çete ve ark.(2001) yaptığı çalışmada travma mekanizması ile intrakraniyal yaralanma açısından istatistiksel bir anlam bulunamamıştır. Miller ve ark. (2012) ve Gomez ve ark. (2011) yaptığı çalışmada travma mekanizmasının intrakranial yaralanma için risk faktörü olmadığı göstermişler. Fakat Stiell ve ark. (1997) CCHR geliştirdikleri çalışmada motorlu araç kazalarında özellikle yayaya araç çarpması, araç dışına fırlama, yüksekten düşme gibi yüksek enerjili durumlarda anormal BBT bulguları ile travma mekanizması arasında istatistiksel olarak ilişkilendirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada travma mekanizması ile intrakranial yaralanma açısından istatistiksel bir ilişki tespit edilmedi. Buda bize travmanın oluş şekline göre daha ziyade travmanın şiddetinin önemini göstermektedir.

Acil servise getirilen kafa travmalı hastalarda travmanın şiddetini değerlendirmede GKS klinisyenlere oldukça değerli bilgiler sağlamaktadır. GKS avantajları yanı sıra klinisyenleri zorladığı durumlarda mevcuttur. Hastanın alkollü olması, sedatize edilmiş olması nörolojik muayenesini etkileyebilecek herhangi bir ilaç almış olması hastanın muayenesinde alınmış olan GKS yanıltıcı olabilmektedir. (Gabble 2003) GKS değerlendirilen göz hareketleri, ekstremitelerdeki hareketleri ve sözel yanıt değerlendirmesini etkileyen patolojiler sonucu GKS yanıltıcı olabilir.

GKS kafa travmalı hastalarda travma sonrası sağkalımın prediktörü olarak doğruluğunu tanımlayan birçok çalışma yayınlanmıştır (Meredith 1995, Tornetta 1999). GKS'nun motor komponentinin travmayı takiben mortaliteyi tahmin etmede etkili olduğu gösterilmiştir. (Tornetta 1999) Luke ve ark. (1999) yaptığı retrospektif çalışmada 136 tane helikopterle transfer edilmiş hastada GKS'nun travmanın erken döneminde sağkalımda faydalı bir gösterge olduğu bulunmuş. Aynı çalışmada GKS artan hasta grubunda sağkalımda benzer bir artış tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda GKS 3-8 arası olan 8 hastanın 3'ü (%37.5) GOK kötü sonuçlandı. Bu hastaların geliş GKS'ı aynı gruptaki diğer hastalara göre daha düşüktü. Takiplerinde GKS'ı gelişine göre artan hastalarda sekelsiz iyileşti.

BBT geliştirilmeye başlandığı 1970'li yıllardan sonra kafa travmalı hastaların değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir. Doktorlar tarafından cerrahi bir patolojinin atlanma korkusu kafa travmalı hastalarda gereksiz yere BBT kullanıma ve artan

bir maliyete neden olmaktadır. Hafif kafa travması ile başvuran hastaların %95'inde normal BBT bulguları ve %01'inde cerrahi gerektiren patoloji tespit edilmiştir. (Stiell 1997) NOK ve CCHR gibi karar verme kuralları yapılan çalışmalarda gereksiz BBT kullanımını engellemektedir (Stiell 1997, Çırak 1999).

Travmanın direkt etkisi ile primer beyin hasarı ve bu takip eden saatler ve günler içerisinde gelişen sekonder beyin hasarı oluşmaktadır. Sekonder beyin hasarında; kalsiyuma bağlı hücre hasarı, serbest radikallerin oluşumu, norotransmitter salınımı, inflamatuvar yanıt gibi mekanizmalar üzerine çalışmalar yapılmaktadır. (Maas 2008) travmatik beyin hasarında prognozu önemli ölçüde olumsuz etkileyen sekonder beyin hasarına neden olan mekanizmaların bazıları tedavi ile ortadan kaldırılıp mortalite ve morbiditenin azaltılması hedeflenmektedir (Teunissen 2005).

Tıp alanındaki gelişmeler, hücre yapısının ve işleyişinin daha net anlaşılması sonrasında sistemleri ve organların fonksiyonlarını daha net değerlendirmek için biyokimyasal parametreler geliştirilmiştir. (örn: üre-cre, ast-alt CK-MB-troponin) (Turkish Journal of Biology 2000) Bu güne kadar kafa travmasında oluşan hücre hasarını gösteren beyin için özgül olabilecek bir biyobelirteç bulmak için birçok çalışma yapılmıştır. Şimdiye kadar laktat dehidrojenaz (LDH), CK-BB, a-II Spectrin Breakdown Product (SBDP) , Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 (UCHL1) , Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) , S100b , Myelin Basic Protein (MBP) , Cleaved-Tau (C-Tau) ve benzeri biyomarkırlar nöron hasarı için çalışılmıştır (Ost 2006, Ottens 2008, Geyer 2009, Dvorak 2009, Papa 2010, Reeves 2010, Su 2012).

Son yıllarda NSE'nin beyin hücre hasarını gösterdiğini saptayan çalışmalar yapıldı. Literatürde yapılan bu çalışmalar incelendiğinde değişik sonuçlar elde edilmektedir. Rabbe ve ark. yaptığı çalışmada NSE ve kafa travmalı hastaların kontüzyon hacmi ve hasarın yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir (Raabe 1998). Chabok ve ark. 2012 yılında yaptığı çalışmada DAH olan 28 hastanın serum NSE düzeyi ve klinik sonuç arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. İlk 3 gün içindeki yüksek NSE düzeyi ile kötü klinik sonucu ilişkili bulmuşlardır. Söğüt ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada yaşayan grupla ölen grup arasında istatistiksel olarak NSE düzeylerini anlamlı yüksek bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada ise NSE düzeyi kontrol grubunda düşük, kanama olmayan grupta hafif yüksek ve kanama olan grupta daha da yüksek ortalamaya sahip olsada, kötü klinik sonuç ve

gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi. Çalışma gruplarındaki hasta sayıları çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Bir başka çalışmada TBH sonrası 66 hastada NSE ve S100b serum salınım paterni ile BBT patolojik bulguları arasındaki ilişki incelenmiştir. Kortikal kontüzyonu olan hastalarda travmadan sonra ölçülen ilk değer NSE'nin pik değeri idi ve 24 saatte ölçülmüştü. Bu pik değer 4 gün içerisinde geriledi. DAH ve kitle etkisi yapmayan beyin ödeminde ise 4 gün boyunca giderek arttığını göstermişlerdir. NSE ve S100b tüm konsantrasyonları kontüzyon hacmi ile ilişkiliydi. Ancak alınan ilk örnek TBH en geçerli göstergesiydi (Herrmann 2000). Literatüre bakıldığında genel görüş olarak kafa travmasına özgü olabilecek biyobelirteçlerin yüksekliğinin kontüzyon hacmi ile doğru orantılı olarak arttığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda kontüzyon ve kanama hacimlerinin değerlendirilmemesi bir kısıtlılık olarak görülebilir.

Stein ve ark. yaptığı çalışmada ise artmış ICP (>20 mmHg) ve NSE arasındaki ilişki incelenmiştir. Travmadan 12 saat öncesini ve 12 saat sonrasını incelemişler ve geç faz (12 saat sonrası) NSE düzeyleri ile artmış ICP arasında zayıf bir korelasyon tespit etmişler (Stein 2011).

Son yıllarda beyin hasarını göstermesi açısından çalışılan bir biyobelirteçde norofilamandır. Zurek ve ark. TBH olan çocuklarda yaralanma tipi ve klinik sonuç tahmini için serum NFH ölçümü kullanılabileceğini bildirdi. Bu çalışmada ilk tomografisi yaygın aksonal hasar olan çocuklarda anlamlı derecede yüksek bulundu. (Zurek 2011 b) Vajtr ve ark yaptığı çalışmada ise DAH ve fokal hasar olan hastaların serum NFH seviyelerini karşılaştırmışlar. DAH olanların fokal aksonal hasar olanlara göre medyan serum NFH seviyeleri 10 gün boyunca yüksek bulunmuş (Vajtr 2012). Gatson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre BBT (+) grupta pNF-H'nin 100 kat artmış olarak bulmuşlardır.(Gatson 2014). Bizim yaptığımız çalışmada ise 13 katlık bir artış olduğunu gördük. Çalışmamızda kontrol grubunun ortalamasına göre 1. grubun ortalamasında 7 kat artış ve 2. grubun ortalamasında 13 katlık bir artış olduğunu gördük. Çalışmamızda gruplar arasında böyle bir artış tespit etmemiz bize pNF-H'nin, NSE'a göre kafa travması için daha spesifik bir biyobelirteç olduğunu düşündürmekte ve kanaması olan hastaları, kanaması olmayan hastalardan ayırt edebilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli prospektif bir çalışmadır.

Çalışmamızdaki hasta sayıları azdır.

Çekilen BBT'de kanama ve kontüzyon hacimleri hesaplanmamıştır.

Kontrol grubundaki hastaların 24. saat pNF-H ve NSE'nin verileri yoktur.

SONUÇ

Çalışmamız sonucunda kafa travmasında NSE ve pNF-H hastaların prognozunu göstermede yetersiz görünmektedir.

Hastaneye başvuru anında, pNF-H'in kontrol grubuna göre kanama grubunda anlamlı yüksek olması, pNF-H'in santral hadiseleri gösterebilecek ve gereksiz BBT çekimini minimize edebilecek bir test olabilir. Bunun için daha büyük ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Adams JH, Doyle D, Ford I. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989; 15(1): 49–59.
- Aronowski J, Cho KH, Strong R, Grotta JC. Neurofilament proteolysis after focal İschemia; when do cells die after experimental stroke? *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:652–60.
- Arundine M, Aarts M, Lau A, Tymianski M. Vulnerability of central neurons to secondary insults after in vitro mechanical stretch. *J Neurosci* 2004; 24(37): 8106–23.
- Ayaođlu F, Işıık A.F, Bumin MA. Gazi Universitesi Tıp Fakóltesi Acil Servisine başvuran adli vakaların analizi. V. ulusal halk sağlığı kongresi, Bildiri kitabı, 12-16 ekim 1996, ss:96-100
- Bauma GJ, Muizelar JP, Choi SC et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991; 75(5): 685–93.
- Bayram Çırak, M Bahadır Güven, Serdar Işıık, Nejmi Kıymaz, Özgür Demir Acil servise başvuran travma hastaları ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 1999; 5(3): 157-159
- Begaz T, Kyriacou DN, Segal J, Bazarian JJ. Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006;23:1201–1210.
- Bekar A. Kafa travmalarında nörolojik muayene. Ertekin C, Tavilođlu K, Gülođlu R, Kurtođlu M.(editörler). *Travma*. I. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005:625-634.
- Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9(3-4): 259–75.
- Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR, et al. Neuronspecific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatrics* 2002;109:E31
- Buki A, Farkas O, Doczi T et al. Preinjury administration of the calpain inhibitor MDL–28170 attenuates traumatically induced axonal injury. *J Neurotrauma* 2003; 20(3): 261–8.
- Boylan K, Yang C, Crook J, et al. Immunoreactivity of the phosphorylated axonal neurofilament H subunit (pNF-H) in blood of ALS model rodents and ALS patients: evaluation of blood pNF-H as a potential ALS biomarker. *J Neurochem* 2009;111: 1182–91
- Buki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148(2): 181–93.

- Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx* 2005; 2(3): 410-22.
- Cete Y, Pekdemir M, Oktay C, Eray O, Bozan H, Ersoy FF. [The role of computed tomography for minor head injury]. *Ulus Travma Derg* 2001;7(3):189-94.
- Chabok SY, Moghadam AD, Saneei Z, Amlashi FG, Leili EK, Amiri ZM. Neuron specific enolase and S100BB as outcome predictors in severe diffuse axonal injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1654–1657.
- Chen XH, Meaney DF, Xu BN, et al. Evolution of neurofilament subtype accumulation in axons following diffuse brain injury in the pig. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:588–596.
- Cicero TJ, Cowan WM, Moore BW, et al. The cellular localization of the two brain specific proteins S-100. *Brain Res.* 1970; 25- 34
- Clark RS, Schiding JK, Kaczorowski SL et al. Neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats: comparison of weight drop and controlled cortical impact models. *J Neurotrauma* 1994; 11(5): 499–506.
- Control NCfIPa, editor. Report to Congress on Mild Traumatic Brain Injury in the United States: Steps to Prevent a Serious Public Health Problem. Atlanta,GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2003
- Csuka E, Hans VH, Ammann E et al. Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat. *Neuroreport* 2000; 11(11): 2587–90.
- Çırak B, Güven MB, Işık S, Kıymaz N, Demir Ö. Acil servise başvuran travma hastaları ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma. *Ulus Travma Derg* 1999;5:157-9.
- Dawson VL, Dawson TM. Deadly conversations: nuclear-mitochondrial cross-talk. *J Bioenerg Biomembr* 2004; 36(4): 287–94.
- de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls. *Acta Neurol Scand* 2001;103:175–179
- Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001; 36(2): 180–90.
- Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:37–41.
- Eizadi Mood,¹ A. M. Sabzghabae,^{2,*} Gh. Yadegarfar,³ A. Yaraghi,¹ and M. Ramazani Chaleshtori Glasgow Coma Scale and Its Components on Admission: Are They Valuable Prognostic Tools in Acute Mixed Drug Poisoning? *Crit Care Res Pract.* 2011; 2011: 952956.
- Erbengi A. History and development of neurosurgery in Anatolia (part one). *Turkish neurosurgery* 1993; 3: 1-5

- Ergüngör MF. Kafa travmalarında patofizyoloji. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer N. Temel Nöroşirürji. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları. 2005: 298–305.
- Fork M, Bartels C, Ebert AD. Neuropsychological sequelae of diffuse traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005; 19(2): 101–8.
- Gabble BJ, Cameron PA, Finch CF. The status of the Glasgow Coma Scale. *Emerg. Med(fremantle)*.2003;15(4):353-60.
- Gatson JW, Barillas J, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Wolf SE, Minei JP. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2014 Nov;121(5):1232-8
- Geoffrey Zubay (Ed). *Biochemistry, USA*, third edition pp.1975:323-345
- Geyer C, Ulrich A, Grafe G, Stach B, Till H. Diagnostic value of S100B and neuron-specific enolase in mild pediatric traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4:339–344.
- Goforth PB, Ellis EF, Satin LS. Enhancement of AMPA-mediated current after traumatic injury in cortical neurons. *J Neurosci* 1999; 19(17): 7367–74.
- Gomez PA, Lobato RD, Ortega JM, De La Cruz J. Mild head injury: differences in prognosis among patients with a Glasgow Coma Scale score of 13 to 15 and analysis of factors associated with abnormal CT findings. *Br J Neurosurg* 2011;10(5):453-60.
- Gourin CG, Shackford SR. Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta by human cerebral microvascular endothelium after percussive trauma. *J Trauma* 1997; 42(6): 1101-7.
- Gökalp Z. Hamit. Nöroşirürji ders kitabı, Mars Matbaası, Ankara, 1998.
- Greenwood JA, Troncoso JC, Costello AC, Johnson GV. Phosphorylation modulates calpain-mediated proteolysis and calmodulin binding of the 200-kDa and 160-kDa neurofilament proteins. *J Neurochem* 1993;61:191–9.
- Guerrero SL, Thuma DJ, Siniezek JE, Emergency department visits associated with traumatic brain injury:United States (1995-1996).*Brain In*.2011;7:134-40.
- Guzel A, Er U, Tatli M, et al. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury. *Neurosurg Rev* 2008;31:439Y444.
- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344(8924): 721-4.
- Hans VH, Kossmann T, Joller H et al. Interleukin–6 and its soluble receptor in serum and cerebrospinal fluid after cerebral trauma. *Neuroreport* 1999; 10(2): 409–12.

- Harad FT, Kerstein MD. Inadequacy of bedside clinical indicators in identifying significant intracranial injury in trauma patients. *J Trauma* 1992;32(3):359-61; discussion 61-3.
- Hatton J. Pharmacological Treatment of Traumatic Brain Injury: A Review of Agents in Development. *CNS Drugs* 2001; 15(7): 553–81.
- Hayakawa K, Okazaki R, Ishii K, et al. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H as a biomarker for evaluating the severity of spinal cord injury patients, a pilot study. *Spinal Cord* 2012;50:493–6.
- Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000;343(2):100-5.
- Heegaard W, Biros M. Traumatic brain injury. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25(3):655-78, viii.
- Henry J, Barnett M, Bennett MS, Mohr JP, Yatsu FM . Stroke pathophysiology, diagnosis and management. USA. 1986; 281- 89.
- Herrmann M, Jost S, Kutz S, et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma* 2000;17:113–122.
- Herx LM, Yong VW. Interleukin–1 beta is required for the early evolution of reactive astrogliosis following CNS lesion. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(10): 961–71.
- Hickey WF, Hsu BL, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res* 1991; 28(2): 254–60.
- Hu YY, He SS, Wang XC, et al. Increased levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients. *Neurosci Lett* 2002;320: 156–60.
- Huang Y, Wang KK. The calpain family and human disease. *Trends Mol Med* 2001; 7(8): 355–62.
- Huh JW, Laurer HL, Raghupathi R, Helfaer MA, Saatman KE. Rapid loss and partial recovery of neurofilament immunostaining following focal brain injury in mice. *Exp Neurol* 2002;175:198–208.
- Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and edema: The role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 1990; 27(1): 1-11.
- Isaac JT, Ashby M, McBain CJ. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron* 2007; 54(6): 859–71.

- Jafari SS, Maxwell WL, Neilson M, Graham DI. Axonal cytoskeletal changes after non-disruptive axonal injury. *J Neurocytol* 1997;26:207–221
- Janice AR, Gaelwyn BDJ, Norman AL, et al. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 1031- 36.
- Jennett B, Lindsay KW. *Temel Nörosirürji*. Çeviri:Özcan OE, Turgut M,Açıkgöz B. 1994; s. 229-32.
- Jenneth B, Galbraith S. *Head injuries: Pathology and natural history of head injury. An introduction to neurosurgery* (4th ed). William Heinemann, London 1983, pp. 214-33.
- Johnson GV, Greenwood JA, Costello AC, Troncoso JC. The regulatory role of calmodulin in the proteolysis of individual neurofilament proteins by calpain. *Neurochem Res* 1991;16:869–73.
- Kamm K, Vanderkolk W, Lawrence C et al. The effect of traumatic brain injury upon the concentration and expression of interleukin-1beta and interleukin-10 in the rat. *J Trauma* 2006; 60(1): 152–57.
- Karasu A, Sabancı P, Cansever T, Hepgül K, Imer M, Dolaş İ ve ark. Epidemiological study in head injury patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15:159–63.
- Kasier E, Pregant P, Kumits R, et al. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim*. 1989; 13- 31.
- Kita T, Liu L, Tanaka N, Kinoshita Y. The expression of tumor necrosis factor-alpha in the rat brain after fluid percussive injury. *Int J Legal Med* 1997; 110(6): 305–11
- Kocsis B, Fedina L, Pasztor E. Effect of preexisting brain ischemia on sympathetic nerve response to intracranial hypertension. *J Appl Physiol* 2008; 70(5): 2181–87.
- Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA et al. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 1992; 5(6): 834–42.
- Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM et al. Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production. *J Cereb Blood Flow Metab*1997; 17(3): 280–9.
- Kremlev SG, Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol* 2005; 162(1-2): 71–80.
- Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996; 19(8): 312–8.
- Lewis SB, Wolper RA, Miralia L, Yang C, Shaw G. Detection of phosphorylated NF-H in the cerebrospinal fluid and blood of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:1261–71

- Li XY, Feng DF. Diffuse axonal injury: Novel insights into detection and treatment. *J Clin Neurosci* 2009;16:614–619
- Lu KT, Wang YW, Yang JT et al. Effect of interleukin–1 on traumatic brain injury-induced damage to hippocampal neurons. *J Neurotrauma* 2005; 22(8): 885–95.
- Lucas S, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 232–40.
- Luk S, Jacops L, Ciraluo D, Cortes V, Sable A, Dowel V. outcome assesment of physiologic and clinical predictorsof survival in patients after traumatic injury with a Trauma Score less than 5. *J.Trauma*.1999;46:122-7
- Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008; 7(8): 728–41.
- Marangos PJ, Schmechel DE. The neurobiology of the brain enolase in: neurochemistry and neuropharmacology. *Ann Rev Neurosci*. 1980; 211- 47.
- Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *Chest* 2002; 122(2): 699-711.
- Marmarou A, Eisberg HM, Foulkes MA et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991; 75: 59–66.
- Matsushige T, Ichiyama T, Kajimoto M, Okuda M, Fukunaga S, Furukawa S. Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis. *J Neurol Sci* 2009;280:59–61.
- Matsushige T, Inoue H, Fukunaga S, Hasegawa S, Okuda M, Ichiyama T. Serum neurofilament concentrations in children with prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci* 2012;321:39–42.
- Maxwell WL, Povlishock JT, Graham DL. A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review. *J Neurotrauma* 1997; 14(7): 419–40.
- Meredith W, Rutledge R, Hansen A et al. Field triage of trauma patients based upon the ability to follow commands: s study in 29,573 injured patients. *J.Trauma*.1995;38:129-35
- Miller EC, Derlet RW, Kinser D. Minor head trauma: Is computed tomography always necessary? *Ann Emerg Med* 2012;27(3):290-4.
- Murty MR, Viillard JL, Dastugue B. Rapid electrophoretic determination of NSE isoenzymes. *Clin Chem*. 1986; 593- 96.
- Nakajima K, Kohsaka S. Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004; 4(1): 65–84.
- Norgren N, Rosengren L, Stigbrand T. Increased neurofilament levels in neurological diseases. *Brain Res* 2003;987:25–31.

- Nylén K, Csajbok LZ, Ost M, et al. CSF-neurofilament correlates with outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett* 2006;404:132–6.
- Ost M, Nylén K, Csajbok L, et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology* 2006;67:1600–1604.
- Ottens AK, Golden EC, Bustamante L, Hayes RL, Denslow ND, Wang KK. Proteolysis of multiple myelin basic protein isoforms after neurotrauma: Characterization by mass spectrometry. *J Neurochem* 2008;104:1404–1414.
- Ökten Aİ, Ergün R, Akdemir G, Okay Ö, Duyar M, Anasız H ve ark. Kafa travmalarının epidemiyolojisi: 1450 olgunun verileri. *Ulus Travma Derg* 1997;3:291-7.
- Pant HC. Dephosphorylation of neurofilament proteins enhances their susceptibility to degradation by calpain. *Biochem J* 1988;256:665–8.
- Papa L, Akinyi L, Liu MC, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2010;38:138–144.
- Paşaoğlu A. Erişkinde Kafa Travmaları. *Temel Nöroşirürji Cilt I, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları* 2005, Ankara; s.316-23.
- Penkowa M, Giralt M, Carrasco J et al. Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and neurodegeneration after brain injury in interleukin-6- deficient mice. *Glia* 2000; 32(3): 271–85.
- Petzold A. Neurofilament phosphoforms: Surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci* 2005;233:183–198.
- Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci* 2005;233:183–98.
- Posmantur R, Kampfl A, Siman R et al. A calpain inhibitor attenuates cortical cytoskeletal protein loss after experimental traumatic brain injury in the rat. *Neuroscience* 1997; 77(3): 875–88.
- Potts MB, Koh S, Whetstone WD et al. Traumatic Injury to the Immature Brain: Inflammation, Oxidative Injury, and Iron-Mediated Damage as Potential Therapeutic Targets. *NeuroRx* 2006; 3(2): 143–53.
- Povlishock JT. Pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and man. *Ann Emerg Med* 1993; 22(6): 980–86
- Raabe A, Grolms C, Keller M, Dohnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir*, 1998; 140:787-792.
- Ransohoff RM, Tani M. Do chemokines mediate leukocyte recruitment in post-traumatic CNS inflammation? *Trends Neurosci* 1998; 21(4): 154–59

- Reeves TM, Greer JE, Vanderveer AS, Phillips LL. Proteolysis of submembrane cytoskeletal proteins ankyrin-G and alphaII-spectrin following diffuse brain injury: A role in white matter vulnerability at Nodes of Ranvier. *Brain Pathol* 2010;20:1055–1068.
- Reilly PL, Graham DI, Adams JH, Jennett B. Patients with head injury who talk and die. *Lancet* 1975;2(7931):375-7.
- Rockswold GL, Leonard PR, Nagib MG. Analysis of management in thirty-three closed head injury patients who "talked and deteriorated". *Neurosurgery* 1987;21(1):51-5.
- Romano M, Sironi M, Toniatti C et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997; 6(3): 315–25.
- Rosén H, Karlsson JE, Rosengren L. CSF levels of neurofilament is a valuable predictor of long-term outcome after cardiac arrest. *J Neurol Sci* 2004;221:19–24.
- Rosengren D, Rothwell S, Brown AF, Chu K. The application of North American CT scan criteria to an Australian population with minor head injury. *Emerg Med Australas* 2004;16(3):195-200.
- Rostworowski M, Balasingam V, Chabot S et al. Astrogliosis in the neonatal and adult murine brain post-trauma: elevation of inflammatory cytokines and the lack of requirement for endogenous interferon-gamma. *J Neurosci* 1997; 17(10): 3664–74
- Rothwell N. Interleukin–1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun* 2003; 17(3): 152–7.
- Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21:544-8.
- Saelens X, Festjens N, Vande Walle L et al. Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene* 2004; 23(16): 2861–74
- Schlaepfer WW, Lee C, Lee VM, Zimmerman UJ. An immunoblot study of neurofilament degradation in situ and during calcium-activated proteolysis. *J Neurochem* 1985;44:502–9.
- Sensi SL, Jeng JM. Rethinking the excitotoxic ionic milieu: the emerging role of Zn(2+) in ischemic neuronal injury. *Curr Mol Med* 2004; 4(2): 87–111.
- Servadei F, Teasdale G, Merry G. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. *J Neurotrauma* 2001;18(7):657-64.
- Shaw G, Yang C, Zhang L, Cook P, Pike B, Hill WD. Characterization of the bovine neurofilament NF-M protein and cDNA sequence, and identification of in vitro and in vivo calpain cleavage sites. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;325: 619–25.
- Shaw G, Yang C, Ellis R, et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H is a serum biomarker of axonal injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;336:1268–77.

- Sherwood ER, Prough DS. Interleukin-8, neuroinflammation, and secondary brain injury. *Crit Care Med* 2000; 28(4): 1221-3
- Singh P, Yan J, Hull R, et al. Levels of phosphorylated axonal neurofilament subunit H (pNfH) are increased in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2011;304: 117-21.
- Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O et al. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early phase severe traumatic brain injury. *Shock* 2005; 23(5): 406-10.
- Shohami E, Gallily R, Mechoulam R. Cytokine production in the brain following closed head injury: dexanabinol (HU-211) is a novel TNF-alpha inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol* 1997; 72(2): 169-77.
- Shohami E, Ginis I, Hallenbeck JM. Dual role of tumor necrosis factor alpha in brain injury. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999; 10(2): 119-30.
- Siesjö BK, Zhao Q, Pahlmark K et al. Glutamate, calcium and free radicals as mediators of ischemic brain damage. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(5): 1316-20.
- Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 2008; 108(3): 616-31.
- Sogut O¹, Guloglu C, Orak M, Sayhan MB, Gokdemir MT, Ustundag M, Akkus Z Trauma scores and neuron-specific enolase, cytokine and C-reactive protein levels as predictors of mortality in patients with blunt head trauma. *J Int Med Res.* 2010 Sep-Oct;38(5):1708-20.
- Stamatovic SM, Shakui P, Keep RF et al. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25(5): 593-606.
- Stein SC, Ross SE. The value of computed tomographic scans in patients with low-risk head injuries. *Neurosurgery* 1990;26(4):638-40.
- Stein DM, Kufera JA, Lindell A, et al. Association of CSF biomarkers and secondary insults following severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2011;14:200-207
- Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci* 2005; 25(12): 3219-28.
- Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Laupacis A, Brison R, Eisenhauer MA, et al. Variation in ED use of computed tomography for patients with minor head injury. *Ann Emerg Med* 1997;30(1):14-22.

- Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 2001;357(9266):1391-6.
- Stiell IG, Clement CM, Rowe BH, Schull MJ, Brison R, Cass D, et al. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. *JAMA* 2005;294(12):1511-8.
- Su E, Bell MJ, Kochanek PM, et al. Increased CSF Concentrations of Myelin Basic Protein After TBI in Infants and Children: Absence of Significant Effect of Therapeutic Hypothermia. *Neurocrit Care* 2012;17:401–407.
- Teunissen CE, Dijkstra C, Polman C. Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:32–41.
- Tinet L, Hausser E, Thiccoipe M, et al. The epidemiology of head trauma in Aquitaine(France). 2006;a community-based study of hospital.
- Tornetta P, Mostafavi H, Rina J et al. Morbidity and mortality in elderly trauma patients. *J. Trauma*. 1999;46:702-6
- Turkish Journal of Biology, 24. Cilt , 2000
- Vajtr D, Benada O, Linzer P, et al. Immunohistochemistry and serum values of S-100B, glial fibrillary acidic protein, and hyperphosphorylated neurofilaments in brain injuries. *Soud Lek* 2012;57:7–12
- Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int* 2006; 48(5): 394–403.
- Zanier ER, Refai D, Zipfel GJ, et al. Neurofilament light chain levels in ventricular cerebrospinal fluid after acute aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:157–9.
- Zhang X, Yao H, Huang X, et al. Nerve fibres in ovarian endometriotic lesions in women with ovarian endometriosis. *Human Reproduction*. 2010; 392-97.
- Zurek J, Bartlová L, Fedora M. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a predictor of mortality after brain injury in children. *Brain Inj* 2011;25:221–6.
- Zurek J, Bartlova L, Fedora M. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a predictor of mortality after brain injury in children. *Brain Inj* 2011;25:221–226.
- Žurek J, Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagoin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:93–103.

- William P, Kelly S, Robert JB. Rates and external causes of blunt head trauma in Ontario; Analysis and review of Ontario trauma registry datasets. *Chronic Diseases in Canada*. 2004;25:5-14
- Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Neuron-specific enolase serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma* 2001;18:569Y573
- Wolf JA, Stys PK, Lusardi T et al. Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *J Neurosci* 2001; 21(6): 1923–30.
- World Health Organization. Injuries and Violence Prevention Dept. The injury chart book : a graphical overview of the global burden of injuries. 2012:iii, 75 p
- Wu HM, Huang SC, Hattori N, et al. Selective metabolic reduction in gray matter acutely following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004;21:149–161

EKLER

Ek 1 : HASTADAN ALINMIŞ AYDINLATILMIŞ ONAM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil servis tarafından tıbbi bir araştırma olarak yapılacağı belirtilerek “**Kafa travması nedeniyle acil servise getirilen hastalarda serum pNF-H ve NSE ‘nin prognostik yönden değerlendirilmesi**” adlı bu araştırmayla ilgili bana **Dr.Mehmet KASA** tarafından ayrıntılı bilgi aktarıldı. Araştırma için benden hastaneye başvuru anında ve 24 saat sonrasında 5-10 cc kan alınıp çalışma için kullanılacağı bu işlemin hastalığının tanısı ve tedavisinde herhangi bir gecikmeye yol açmayacağı anlatıldı. Beyin tomografisi çekimi esnasında radyasyona maruz kaldığım, radyasyonun kısa ve uzun vadede yan etkilerin olabileceği, gerekli durumlarda tomografi çekilmesinin zaruri bir ihtiyaç olduğu, bu araştırmaya katılmam nedeni ile bana gereksiz yere tomografi çekilmeyeceği bilgisi verildi. Araştırmada zararına olabilecek girişimsel bir uygulama olmayacağı bana söylendi. Bu bilgilerden sonra araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygıyla yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla (yayın,bildiri vb.) kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında araştırmadan çekilme hakkımın olduğunu biliyorum (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca, araştırmacılar tarafından da araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunuyla karşılaşsam herhangi bir saatte, hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda, adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Tel:

İmza:

Katılımcıyla görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Araş. Gör. Dr.Mehmet KASA

Tel: 0536 526 5531

İmza:

0332 223 7203

Ek 2 : HASTA YAKININDAN ALINMIŞ AYDINLATILMIŞ ONAM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil servis tarafından tıbbi bir araştırma olarak yapılacağı belirtilerek “**Kafa travması nedeniyle acil servise getirilen hastalarda serum pNF-H ve NSE ‘nin prognostik yönden değerlendirilmesi**” adlı bu araştırmayla ilgili bana **Dr.Mehmet KASA** tarafından ayrıntılı bilgi aktarıldı. Araştırma için bilinci tam anlamıyla yerinde olmayan 1. Derece yakınım (.....) hastaneye başvuru anında ve 24 saat sonrasında toplar damardan 5-10 cc kan alınacağı bu işlemin yakınımın tanısında ve tedavisinde bir gecikmeye yol açmayacağı anlatıldı. Beyin tomografisi çekimi esnasında radyasyona maruz kalındığı, radyasyonun kısa ve uzun vadede yan etkilerin olabileceği, gerekli durumlarda tomografi çekilmesinin zaruri bir ihtiyaç olduğu, bu araştırmaya katılmam nedeni ile yakınıma gereksiz yere tomografi çekilmeyeceği bilgisi verildi. Araştırmada yakınımın zararına olabilecek girişimsel bir uygulama olmayacağı bana söylendi. Bu bilgilerden sonra araştırmaya “katılımcı” olarak yakınım adına davet edildim.

Yakınıma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygıyla yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla (yayın,bildiri vb.) kullanımı sırasında yakınıma ait kişisel bilgilerin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında yakınımın kendine gelmesi ve istemesi halinde veya benim isteğim halinde araştırmadan çekilme hakkımızın olduğunu biliyorum.(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca, araştırmacılar tarafından da araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili ben ve yakınım herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyoruz. Bize de bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunuyla karşılaşsak herhangi bir saatte, hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Bu araştırmaya yakınımın adına karar vererek “katılımcı” olmasına izin verdiğimin farkındayım.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda, adı geçen bu araştırma projesinde yakınımın “katılımcı” olarak yer almasına izin veriyorum. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak yakınım adına kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı yakınımın

Adı, soyadı (yakınlık derecesi):

İmza:

Tel:

Katılımcıyla yakınıyla görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Araş. Gör. Dr.Mehmet KASA

Tel: 0536 526 5531

İmza:

0332 223 7203