

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TRAVMATİK İNTRASEREBRAL HEMORAJİLİ HASTALARDA
DİFÜZYON MR BULGULARI VE SERUM S100B
DÜZEYLERİNİN LEZYON PROGRESYONU İLE
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Osman DÖNMEZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fatih Serhat EROL**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Fatih Serhat EROL

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Fatih Serhat EROL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavı Jüri Üyeleri

_____	
_____	
_____	
_____	
_____	
_____	

TESEKKÜR

Fırat Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey kazandığım, yetişmemde büyük emeği olan Anabilim Dalı başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım olan Doç. Dr. Fatih Serhat EROL' a,

Asistanlığım süresince benden desteğini esirgemeyen, teorik ve pratik birikimlerimde büyük katkısı olan hocam Doç. Dr. Metin KAPLAN' a,

Tezimde yürütücü olarak görevlendirilmeyi kabul eden ve bu süreçte bana büyük destek ve katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nevin İLHAN ve Radyodiagnostik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR' e,

Bu fırsatla, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nın bütün hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana destek olan ve bulunduğum noktaya gelmemde büyük emekleri olan annem, babam ve kardeşlerime,

Ve manevi desteği için sevgili eşim Çiğdem DÖNMEZ' e teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Travmatik intraparakimal kanamaların progresyonu bu hastalardaki klinik kötüleşme ve ölümün en yaygın nedenidir. Hastaların başarılı şekilde tedavisi risk grubundaki hastaların belirlenip, progresyonunun nörolojik kötüleşme başlamadan saptanmasına ve tedavinin buna göre düzenlenmesine bağlıdır.

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) dakikalar içinde görüntü elde edilmesini sağlayan, kontrast madde kullanılmasını gerektirmeyen, kafa travmalı hastalarda kullanımı artan bir görüntüleme metodudur.

S100B proteini kafa travmalı hastalarda beyin hasarını takiben önce BOS'a, daha sonra da kana salınmaktadır. S100B düzeyleriyle kafa travmasının şiddeti, nörolojik tablo ve prognoz arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

Amacımız; hafif ve orta kafa travmalı hastalarda difüzyon MR bulguları ve serum S100B düzeylerinin lezyon progresyonuyla korelasyonunu araştırmaktır.

Çalışmamızda intraserebral hemoraji saptanan hafif veya orta kafa travmalı 30 hasta değerlendirildi. Hastalara travma sonrası ilk 6 saat içerisinde beyin difüzyon MRG tetkiki yapıldı. Ayrıca kabulde (1. saat), 24. ve 48. saatlerde BBT çektirildi ve aynı saatlerde plazma S100B düzeyleri bakıldı. Progresyon görülen ve görülmeyen bu iki hasta grubu karşılaştırıldı.

Progresyon gösteren travmatik intraserebral hemorajilerde lezyon etrafındaki iskemik alanın progresyon göstermeyen hastalara göre oransal olarak daha geniş olduğu tespit edildi. Özellikle difüzyon MRG'deki iskemi/hemoraji oranı 2'nin üzerinde olanlarda progresyon riskinin çok artmış olduğu görüldü. Progresyon gösteren ve göstermeyen travmatik intraserebral hemorajili hastaların 1, 24 ve 48. saat serum S100B düzeyleri arasında ise progresyon gösteren grup lehine istatistiki anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak; Difüzyon MRG'deki iskemi/hemoraji oranının progresyon riskinin belirlenmesine yardımcı önemli bir parametre olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Kafa travması, S100B, difüzyon ağırlıklı MRG, intraserebral hemoraji, progresyon.

ABSTRACT

The Correlation of Lesion Progression to the Diffusion MRI Findings and Serum S100B Levels in Patients with Traumatic Intracerebral Hemorrhage

The progression of traumatic intraparenchymal hemorrhages is the most common cause of clinical deterioration and death in patients with this hemorrhage. The successful treatment in these patients depends on identification of patients in the risk groups, detection of neurological deterioration before the beginning of progression and regulation of the treatment according to this.

Diffusion MRI that produces images in minutes and does not require the use of contrast agent is a imaging method for increasingly used in head-injured patients.

After brain injury, S100B protein in patients with head trauma is firstly released to CSF, and then into the bloodstream. A positive correlation was found between S100B levels and the severity of head injury, neurological table and prognosis.

Our aim is to investigate the corelation of diffusion MR findings and serum S100B levels with the lesion progression.

In our study, 30 trauma patients with detected intracerebral hemorrhage were evaluated. Patients' brain diffusion MRI was taken in the first 6 hours after trauma. Brain CT was taken at admission (1st hour), 24th hour, 48th hour and plasma S100B levels were measured at these hours. Patients with the progression and the progression-free patients were compared.

The ischemic area surrounding the lesion in patients with traumatic intracerebral hemorrhages showing progression were found proportionally larger than patients showing no progression. It was seen that progression risk was highly increased in especially the cases with ischemia/hemorrhage ratio above 2 in diffusion MRI. There was no statistically significant difference in favor of the group showing progression among S100B levels of patients with intacerebral hemorrhage showing progression and no pregression at 1st, 24th and 48th hours.

As result, we think that ischemia/hemorrhage ratio in diffusion MRI is an important assistant parameter in the determination of progression risk.

Keywords: Head trauma, S100B, diffusion-weighted MRI, intracerebral hemorrhage, progression

İÇİNDEKİLER	Sayfa
BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	ii
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	ii
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR LİSTESİ	iii
1. GİRİŞ	1
1.1. Travmatik İntraserebral Hemoraji	4
1.1.1. Tarihçe	4
1.1.2. Terminoloji ve Hemoraji Paternleri	4
1.1.3. Epidemiyoloji	8
1.1.4. Patogenez	9
1.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	12
1.2. Tanı Yöntemleri	13
1.2.1. Direkt Kafa Grafisi	14
1.2.2. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi	14
1.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	16
1.2.4. Difüzyon MRG	23
1.2.4.1. Tarihçe	23
1.2.4.2. Difüzyon	24
1.2.4.3. Difüzyon MRG Prensipleri	25
1.2.4.4. Normal Beynin Difüzyon MR Görüntülemesi	29
1.2.4.5. Artefaktlar	29
1.2.4.6. Travmatik İntraserebral Hemorajide Difüzyon MRG	31
1.2.4.6.1. Kontüzyonların Difüzyon MR Görünümleri	31
1.2.4.6.2. İntraserebral Hematomların Difüzyon MR Görünümleri	31
1.3. S100 Protein Ailesi	34
1.3.1. S100B	36

2. GEREÇ VE YÖNTEM	41
2.1. BBT Görüntüleme	42
2.2. Difüzyon MR Görüntüleme	42
2.3. Biyokimyasal Analiz	43
2.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	44
3. BULGULAR	45
4. TARTIŞMA	55
5. KAYNAKLAR	65
6. ÖZGEÇMİŞ	78

TABLO LİSTESİ	Sayfa
Tablo 1. Glasgow koma skalası	2
Tablo 2. Marshall BBT sınıflaması	15
Tablo 3. Pals sekans sınıflaması	20
Tablo 4. Sık görülen intrakranyal patolojilerin MR görünümüleri	21
Tablo 5. İSH'nin MRG sekanslarındaki sinyal intensitesi	22
Tablo 6. Hastaların özellikleri, 1, 24. ve 48. saat serum S100B düzeyleri	46
Tablo 7. 1, 24. ve 48. saat BBT'lerdeki intraserebral hemoraji hacimleri	47
Tablo 8. Difüzyon MRG'deki iskemi-ödem, hemoraji hacimleri ve bunların birbirlerine oranları	48
Tablo 9. Her iki hasta grubunda iskemi/hemoraji oranları	49
Tablo 10. 1, 24 ve 48. saat S100B değerleri	50
Tablo 11. 1, 24 ve 48. saat birim hacme düşen S100B değerleri	50

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Yetmiş yaşında erkek hasta. Frontal bölge orta hatta darbeye bağlı oluşan fraktür hatları ve sinüs içi hematoma, ayrıca darbeye maruz kalan bölgenin hemen altında kup hemoraji alanı	5
Şekil 2: Kırk altı yaşında erkek hasta. BBT’de sol paryetooksipitalde darbenin neden olduğu cilt altı hematoma ve bunun tam karşısında sağ frontalde konturkup hemoraji alanı	5
Şekil 3. Yirmi iki yaşında erkek hasta. Darbe alanının uzağındaki orta kup hemoraji alanı	6
Şekil 4. Altmış yaşında erkek hasta. Herniasyon sonucu beyin sapında gelişen kanama alanı	7
Şekil 5. On sekiz yaşında erkek hasta. Oksipital bölgede fraktür hattı altında hemoraji alanı	7
Şekil 6. MRG ünitesini oluşturan yapısal elemanlar	18
Şekil 7. Difüzyon ağırlıklı spin-eko imajı oluşturmak için kullanılan Stejskal ve Taner yaklaşımının basit şematizasyonu	23
Şekil 8. Difüzyonda hareket şekilleri	25
Şekil 9. S100 proteininin sekonder yapısının şematik görünümü	35
Şekil 10. Serbest (A) ve kalsiyum bağlı (B) S100B2’nin şematik görünümü	36
Şekil 11. Progresyon görülen ve görülmeyen hastaların yaş dağılımları	45
Şekil 12. Bir, yirmi dört ve kırk sekizinci saat ortalama S100B değerleri	49
Şekil 13. Çeşitli intrakranyal patolojilerde 1, 24 ve 48. saat ort. S100B değerleri	51
Şekil 14. Travmatik İSH’ye eşlik eden intrakranyal patolojiler	51
Şekil 15. Kalvaryal fraktür veya eşlik eden sistemik patolojisi bulunan hastalardaki 1, 24 ve 48. saat ort. S100B değerleri	52
Şekil 16. Kalvaryal fraktürlü ve sistemik patolojili hastaların dağılımı	52
Şekil 17. Otuz numaralı, 18 yaşında erkek hasta. 1. saat BBT’sindeki (a) İSH’nin (ok), 24. (b) ve 48. saat (c) kontrol BBT’lerinde gerilediği gözlenen hastanın travma sonrası ilk 6 saat içerisinde çekilen difüzyon MR’ında (d); hipointens lezyon alanı (ok), etrafında ince hiperintens iskemi/ödem alanı görülmekte.	53

- Şekil 18.** On dokuz numaralı 18 yaşında bayan hasta. 1. saat BBT'sindeki (a) İSH'nin (ok), 24. (b) ve 48. saat (c) kontrol BBT'lerinde artmadığı gözlenen hastanın travma sonrası ilk 6 saat içerisinde çekilen difüzyon MR'ında (d); hipointens lezyon alanı (ok), etrafında ince hiperintens iskemi/ödem alanı görülmekte. 53
- Şekil 19.** On iki numaralı, 46 yaşında erkek hasta. 1. saat BBT'sindeki (a) milimetrik İSH alanının (ok) 24. (b) ve 48. saat (c) kontrol BBT'lerinde progresyon gösterdiği izlenen hastanın, travma sonrası ilk 6 saat içerisinde çekilen difüzyon MR'ında (d); hipointens lezyon alanı (ok) etrafında geniş hiperintens iskemi/ödem alanı görülmekte. 54
- Şekil 20.** On sekiz numaralı, 30 yaşında bayan hasta. 1. saat BBT'sindeki (a) İSH'nin (ok) 24. (b) ve 48. saat (c) kontrol BBT'lerinde progresyon gösterdiği izlenen hastanın travma sonrası ilk 6 saat içerisinde çekilen difüzyon MR'ında (d); hipointens lezyon alanı (ok) etrafında geniş hiperintens iskemi/ödem alanı görülmekte. 54

KISALTMALAR LİSTESİ

ADC: Apparent diffusion coefficient

ATP: Adenozin trifosfat

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CISS: Constructive interference steady-state

DAI: Diffuz aksonal injuri

DESS: Double-echo steady-state

DNA: Deoksiribonükleik asit

DW: Diffusion weighted

EDH: Epidural hemoraji

EPI: Echo planar imaging

FISP: Fast imaging with steady-state precession

FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery

FLASH: Fast low-angle shot

GE: Gradient-echo

GFAP: Glial fibriller asidik protein

GRE: Gradient recalled echo

GKS: Glasgow koma skoru

HASTE: Half Fourier acquired single-shot turbo spin-echo

HASTIRM: Half Fourier acquired single-shot turbo spin-echo inversion-recovery magnitude

IL1- β : İnterlökin1-beta

IL6: İnterlökin 6

IR: İnversion-recovery

IRM: İnverson-recovery magnitude

İVH: İntraventriküler hemoraji

İSH: İntraserebral hemoraji

MP-RAGE: magnetization-prepared rapid acquired gradient echo

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NFκB: Nöronal κB taşıyıcı faktör

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentetaz

PD: Proton density

PKC: Fosfokinaz C

RF: Radyofrekans

SAH: Subaraknoid hemoraji

SDH: Subdural hemoraji

SE: Spin-eko

STIR: Short tau inversion recovery

TE: Time evolution

TGSE: Turbo gradient spin-echo

TIR: Turbo inversion recovery

TIRM: Turbo inversion recovery magnitude

TNF-α: Tümör nekroze edici faktör alfa

1.GİRİŞ

Travmatik beyin yaralanması özellikle genç ve orta yaş popülasyonunda hem gelişmekte olan hem de endüstriyel ülkelerde ölüm ve sakatlığın önde gelen nedenlerinden birini oluşturmakta, ülkelerin sağlık sistemlerinde ciddi maddi yük oluşturmaktadır. Travmatik beyin yaralanmasının başlıca nedenleri; yüksekten düşme, motorlu taşıt kazaları, delici-kesici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları, spor yaralanmaları, akselerasyon-deselerasyon yaralanmaları ve pediatrik hasta grubunda mutlaka akılda tutulması gereken sarsılmış bebek sendromudur (1, 2).

Değişkenlik göstermekle birlikte travmatik beyin yaralanması ortalama 100000 kişide 150–200 vaka olarak görülmektedir. Ancak yapılan birçok çalışmada hastaneye başvuran kafa travmalı hastalar göz önüne alındığından muhtemelen sıklık belirtilen rakamlardan çok daha fazladır. Travmatik beyin yaralanması nedeniyle acil servise getirilen hastaların yaklaşık %10' unu ciddi beyin yaralanmalı hastalar oluşturmaktadır (2). Ayrıca travmaya bağlı meydana gelen ölümlerin yarısından fazlasında hastalarda kafa travması tespit edilmektedir (3). Motorlu taşıt kazalarında hayatını kaybeden hastaların yaklaşık %75'inde beyin hasarına ait bulgular saptanmaktadır (4). Adekoya ve Majumder (5) çalışmalarında travmatik beyin yaralanmasında yıllık ölüm oranını 23.6/100000 olarak bulmuşlar, ölümcül yaralanmaların %75'inin erkek hastalarda görüldüğünü, ayrıca 65 yaş ve üzerindeki hastaların ölümle sonuçlanan beyin yaralanmasının en yüksek oranda görüldüğü hasta grubunu oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir.

Kafa travması sonucunda meydana gelen beyin hasarı travmaya bağlı oluşan kuvvetin direkt etkisiyle (kırılma, ezilme, yırtılma, dokuda gerilme, oluşan perküsyonun fonksiyonel etkileri) primer olarak veya kanama, iskemik hasar, enflamasyon, ödem vb. primer patolojilere bağlı sekonder olarak gelişebilmektedir. Büyük lezyonlar kitle etkisiyle, ikincil beyin hasarı oluşturarak nörolojik kötüleşmeye, herniasyona ve bunun sonucunda da ölüme neden olabilmektedirler (6). Doku hasarına bağlı intraserebral hemoraji gibi bazı sekonder patolojiler erken dönemde meydana gelirken; gecikmiş hemoraji, enflamasyon, beyin ödemi, aksonal hasar gibi diğer bazı sekonder patolojiler ise saatler, hatta günler sonra gelişebilmektedirler (5).

Hipoksi, hipotansiyon, hiperglisemi, hipoglisemi, hiperkarbi, hipertermi, elektrolit dengesizliği, anemi, sepsis gibi sistemik komplikasyonlar da gelişen sekonder hasarda önemli rol oynamaktadırlar.

Glasgow koma skoru (GKS) beyin yaralanması olan hastalarda bilinç düzeyini değerlendirmek için kullanılan, tüm hekimlerce çok iyi bilinmesi gereken çok önemli bir nörolojik skarlama sistemidir (Tablo 1). İlk kez Teasdale (7) tarafından önerilen bu skarlama sistemi günümüzde çoğu klinikte acil servis hastasının nörolojik değerlendirmesinin birincil belirtcidir. GKS 3–15 puan arasında değişir. GKS hesaplanırken hastanın göz yanıtı, verbal yanıtı ve motor yanıt değerlendirilmektedir. GKS beyin hasarı ciddiyetinin erken değerlendirmesinde altın standarttır, sağ kalım ve erken dönem prognozun belirlenmesi için faydalı bir belirtçedir. Hastanın şuur durumunu etkileyen alkol, uyuşturucu maddeler, hastanın kullandığı çeşitli ilaçlar, hastaya müdahale sırasında yapılan sedatifler hastanın nörolojik muayenesini değiştirebilmektedir. Hastanın değerlendirilmesi sırasında bu hususlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Çocuk yaş grubundaki hastalarda çoğu zaman GKS nörolojik değerlendirmede kullanılamamaktadır. Bu hastalar için çeşitli modifiye skarlama sistemleri geliştirilmiştir.

Tablo 1. Glasgow koma skalası

Puan	En İyi Göz Açma	En İyi Verbal Yanıt	En İyi Motor Yanıt
6	-	-	Emirlere uyar
5	-	Oryante	Ağrıyla lokalize eder
4	Spontan	Konfü	Ağrı ile çeker
3	Sesli uyararla	Uygun olmayan sözcükler	Fleksör (dekortike)
2	Ağrılı uyararla	Anlamsız sesler	Ekstansör (deserebre)
1	Yok	Yok	Yok

Travmatik beyin yaralanmalı hastalar GKS skoruna göre hafif, orta ve ağır kafa travmalı olarak sınıflandırılmaktadır (2, 8, 9) . Bu sınıflandırma hastalığın seyri ve prognoz açısından yol göstericidir.

GKS skoru 14–15 olan hastalar hafif travmatik beyin yaralanmalı olarak değerlendirilmektedir. Bu hastaların çoğunluğu bir hafta içerisinde normal yaşamlarına dönmektedir. Bununla birlikte olay sonrası geçici bilinç kaybı, baş dönmesi, inatçı bulantı atakları olan hastalarda 6 aydan fazla süren hafıza kaybı, mizaç değişiklikleri, dikkat bozukluğu gibi nörofizyolojik sekeller görülebilmektedir (2, 8).

GKS skoru 9–13 olan hastalar orta travmatik beyin yaralanmalı olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalarda prognoz ağır kafa travmalı hastalara kıyasla daha iyi olmakla birlikte motor ve nörofizyolojik sekeller kalabilmektedir (2).

GKS skoru 8 ve altında hastaneye kabul edilen kafa travmalı hastalar ciddi beyin yaralanmalı hastalar olarak değerlendirilmektedir. Travmatik beyin yaralanması nedeniyle acil servise getirilen hastaların yaklaşık %10' unu ciddi beyin yaralanmalı hastalar oluşturmaktadır. Ciddi travmatik beyin yaralanmalı hastaların önemli bir kısmında motor ve nörofizyolojik sekeller kalmakta, bu hastalar günlük yaşamlarına ve iş hayatlarına dönememektedirler. Bu hastalar özel tedavi ve bakıma ihtiyaç duymakta, bu hastaların sağlık giderleri de sağlık sistemine ciddi anlamda maddi yük oluşturmaktadır (2, 9).

Kafa travması; travmanın mekanizmasına göre kapalı kafa travması ve penetran kafa travması olarak sınıflandırılabilir. Bunlarda kendi içerisinde yüksek hızlı ve düşük hızlı travmalar olarak ikiye ayrılırlar.

Kafa travmalarına bağlı gelişen kranyal ptolojiler kalvaryal fraktür (kafa kubbesi kırıkları, kafa kaidesi kırıkları), serebral ödem, epidural hemoraji (EDH), subdural hemoraji (SDH), subaraknoid hemoraji (SAH), intraserebral hemoraji (İSH) (kontüzyon, hematoma), intraventriküler hemoraji (İVH), diffüz aksonal hasar (DAH) ve hipoksik-iskemik hasarı içermektedir (1, 10).

1.1. TRAVMATİK İNTRASEREBRAL HEMORAJİ

1.1.1. Tarihçe:

Nöroşürirji biliminin başlangıcı travmalar sayesinde olmuştur. Neolitik döneme ait arkeolojik çalışmalarda trepanasyon yapılmış olan kalıntılar bulunmuştur.

Fransa, Peru ve daha birçok bölgede yapılan kazılarda keskinleştirilmiş taşlarla kraniektomi yapılmış kafatasları bulunmuştur. Ancak bu dönemden günümüze ulaşan yazılı kaynak bulunmadığı için yapılan trepanasyonların amacı tam olarak anlaşılamamıştır. Bilinen en eski yazılı kaynak M.Ö. 1700'lü yıllara ait olan Edwin Smith papirüsleridir. Bu belgelerde kranial sütürler, meninksler, beynin dış yapısı, serebrospinal sıvı tariflenmiştir (11).

Hipokrat kafa travmasını sınıflamaya çalışmışsa da klasik olarak kommosyo-kontüzyo ve laserasyo serebri şeklinde ayrımı 17. yüzyılda Jean Louis Petit adlı Fransız bir cerrah tarafından yapılmıştır (12). 1891 yılında ilk kez Otto Bollinger kafa travmasına sekonder geç dönem intrakranial kanamaları tanımlamıştır (13, 14). 1930'lu yıllardan itibaren travmatik İSH patolojisi, 1950'li yıllarda ise cerrahisi ile ilgili çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (15, 16). Travmatik İSH ile ilgili ilk geniş seriler ve literatür taramaları ile ilgili çalışmalar ise 1970'li yılların başından itibaren yayınlanmaya başlamıştır (17, 18).

1.1.2. Terminoloji ve Hemoraji Paternleri:

Travmatik İSH'ler bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) paternlerine göre kontüzyon ve hematoma olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. BBT'de yüksek ve düşük karışık dansitede, çevre doku ile sınırları net olarak seçilemeyen silik sınırlı alanlar şeklinde görülen, peteşial karakterli kanama odakları kontüzyon olarak adlandırılmaktadır. Hematomlar ise çevre parankim dokusundan keskin sınırlarla ayrılan solid görünümlü kanama alanlarıdır (19).

Travmatik İSH'lar bulundukları lokalizasyona göre frontal, paryetal, temporal, oksipital ve posterior fossa kanamaları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

Travma sonrası darbeye maruz kalan bölgenin hemen altında gelişen, yüksek yüzey gerilimine bağlı pial damarlarda kopma nedeniyle oluşan hemorajilere kup hemoraji adı verilmektedir (Şekil 1) (1, 10, 12).

Darbenin karşı tarafında, beynin kafatası içerisindeki kemik çıkıntılara çarpması veya ezilmesi sonucu oluşan lezyon ise konturkup hemoraji olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2). Bu lezyonlar genellikle darbenin oluşturduğu düz bir çizginin öbür ucunda meydana gelir (1, 10, 12).

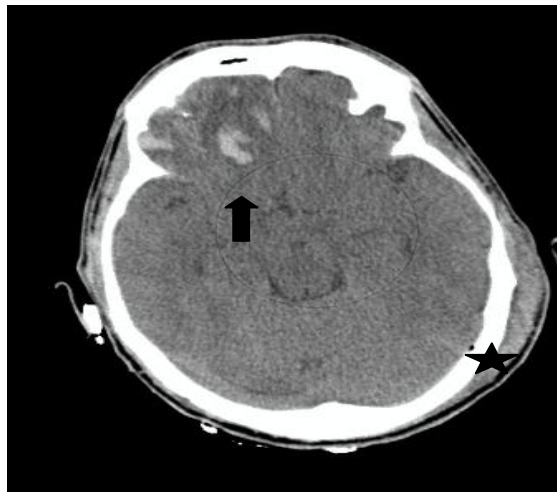
Darbenin olduğu yer ile karşı taraf arasındaki parankim kanamaları orta kup hemorajiler olarak adlandırılır (Şekil 3). En sık frontal ve temporal korteksleri

etkileyen travma nedeniyle silvian fissürde, inframedyal temporal lobda ve singulat girusta görülürler (12).



Şekil 1: 70 yaşında erkek hasta. Frontal bölge orta hatta darbeye bağlı oluşan fraktür hatları ve sinüs içi hematom (yıldız), ayrıca darbeye maruz kalan bölgenin hemen altında kup hemoraji alanı (ok)

Parasagittal (gliding) hemorajiler; deselerasyon yaralanması ile frontal ve paryetal loblarda serebral hemisferlerin dorsal paramedyan bölgesi beyaz ve gri cevherinde görülen kanama alanlarıdır. Genellikle küçük kontüzyon alanları şeklinde görülmekle birlikte geniş kontüzyon/hematom alanları şeklinde de görülebilirler ve sıklıkla bilateralirler (10, 12, 20).



Şekil 2: 46 yaşında erkek hasta. BBT’de sol paryetookspitalde darbenin neden olduğu cilt altı hematom (yıldız) ve bunun tam karşısında sağ frontaolde konturkup hemoraji alanı (ok)

Fraktür hemorajileri (Şekil 5); darbe sonucunda meydana gelen kalvaryal kırıkların hemen altında görülen kontüzyon tarzında kanama alanlarıdır (1, 10, 12).



Şekil 3: 22 yaşında erkek hasta. Darbe alanının uzağındaki orta kup hemoraji alanı (ok)

Herniasyon hemorajileri (Şekil 4); unkus ve serebellar tonsillerin tentoryal açıklığa itilmesi ve sıkışması sonucu oluşan kontüzyon şeklinde kanamalardır (10, 12).

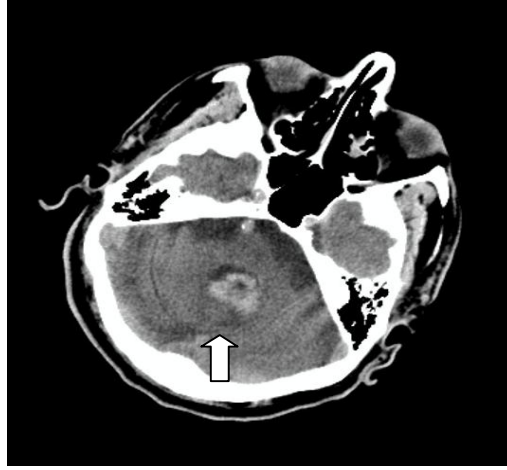
Travma sonrası pial ve glial membranların bütünlüğünün bozulması sonucu ise beyinde laserasyon meydana gelebilmektedir. Daha çok lokal lezyonlardır. Laserasyonlar pontomedüller bölgede dahil beyin parankiminin herhangi bir bölgesinde oluşabilirler. Kontüzyon laserasyon olmadan bulunabilir ancak laserasyon bulunan travma hastalarında birlikte daima kontüzyon veya hematomlarda bulunmaktadır (1, 10, 12, 20, 21).

Hareketli bir cisim duran kafatasına çarparsa beyin kafatası içerisinde hızla itilmiş gibi olur, bu akselerasyon yaralanması olarak adlandırılmaktadır. Hareket halindeki başın sabit bir cisme çarpması durumu ise deselerasyon yaralanması olarak adlandırılmaktadır. Travma sonucu meydana gelen darbenin şiddetine bağlı olarak başın bütünlüğünün ve şeklinin bozulduğu yaralanmalar ise deformasyon yaralanmaları olarak adlandırılmaktadır (21).

1.1.3. Epidemiyoloji:

Posttravmatik İSH travma hastalarına çekilen BBT'lerin %20-23'ünde saptanmaktadır (22). Posttravmatik İSH'lerin yaklaşık %1'ini hafif kafa travmalı

hastalar oluşturmaktadır (23, 24). Orta ve ciddi kafa travmalı hastalarda ise bu oran çok daha yüksektir, bu hastaların %55'inden fazlasında parenkimal kanama tespit edilmektedir (25). Davis ve ark. (26) kranyospinal travma nedeniyle ölen 37'si erkek, 13'ü bayan 50 hasta üzerinde yaptıkları otopsi çalışması sonucunda; hastalardan 2'sinde İSH, 18 hastada intraserebral kontüzyon, 11 hastada ise beyin lacerasyonu saptamışlardır.



Şekil 4: 60 yaşında erkek hasta. Herniasyon sonucu beyin sapında gelişen kanama alanı (ok)

Travmatik İSH en sık trafik kazaları sonrası görülmekle birlikte yüksekten düşme, delici-kesici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları, spor yaralanmaları, sarsılmış çocuk sendromu, akselerasyon-deselerasyon travmaları diğer nedenleri oluşturmaktadır (1, 2, 19).



Şekil 5: 18 yaşında erkek hasta. Oksipital bölgede fraktür hattı (beyaz ok), altında hemoraji alanı (siyah ok)

Siddique ve ark. (27) tarafından yapılan çalışmada travmatik İSH'nin ortalama görülme yaşının genel kafa travmalarının ortalama görülme yaşından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların değerlendirilmesi sonucunda; travmatik İSH'li hastaların ortalama yaşının 51, tüm kafa travmalı hastaların ortalama yaşının ise 21 olduğu ileri sürülmüştür.

Travma sonucu İSH gelişme riski 40 yaş üstü nüfusta daha fazladır, ayrıca bu hastalarda nörolojik kötüleşme daha genç hasta popülasyonuna göre daha sık görülmektedir (25). Yaşın ilerlemesiyle birlikte gelişen atrofi nedeniyle beynin darbelere karşı direncinin düştüğü, ayrıca yine yaşla birlikte oluşan vasküler değişikliklerin travma sonrası hemoraji gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir (27).

Penetran kafa travmaları penetran olmayan kafa travmalarına nispeten daha az görülmelerine rağmen; bu tip yaralanmalarda İSH gelişme riski oldukça yüksektir. Kirkpatrick ve ark. (28) ateşli silah yaralanması sonucu ölen 42 sivil üzerinde yaptıkları otopsi çalışmasında; bu hastalardan 21'inde kurşun giriş yerinde kontüzyonlar tespit etmişler ve kurşun etkisiyle oluşan kemik fragmanlarının bu kanamaya neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada 21 vakada da kurşun giriş deliğinin karşı tarafında parankim içi kanama odakları görülmüş ve ateşli silah yaralanması nedeniyle oluşan basınç dalgasının bu kanamalara neden olduğu düşünülmüştür. Ayrıca penetran kafa travmasına bağlı cerrahi uygulanan hastalarda operasyon sonrası takiplerde İSH gelişimi de sık karşılaşılan, mortalitesi yüksek önemli bir komplikasyondur (29).

Travmatik İSH'lerin en sık görüldüğü lokalizasyonlar frontal ve temporal bölgelerdir. En az görüldüğü lokalizasyonlar ise oksipital bölge ve posterior fossadır (19). Posterior fossa kanamaları oldukça ölümcül seyreder. Bu lokalizasyonda kanamalar sıklıkla beyin sapı kompresyonuna neden olmakta ve vakaların yaklaşık %40'ı ölümlle sonuçlanmaktadır (30). İSH birden fazla lokalizasyonda bulunabilmektedir. Davis ve ark. (26) yaptıkları otopsi çalışmasında özellikle temporal bölge hemorajisi olan hastalarda çok sayıda kanama alanının daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir.

Travmatik intraserebral kontüzyon ve hematomlar sıklıkla diğer intrakranyal kanamalarla birlikte görülebilmektedir. En sık eşlik eden patolojinin

subaraknoid kanama olduğu ileri sür÷lmüştür. Subdural kanama, epidural kanama, ventrikül içi kanama ise birliktelikleri daha az sıklıkta gör÷len intrakranial hemorajik patolojilerdir (19).

1.1.4. Patogenezi:

Kontüzyon oluşum mekanizması karmaşık ve multifaktöryeldir. Ancak genel olarak kontüzyonlar kafatası içerisinde beynin rölatif hareketi sonucu oluşan doku yırtıkları olarak adlandırılabilir. Kontüzyonlar beyin ve onu çevreleyen meninksler ve kemik yapıların çarpışma noktasını temsil etmektedir. Travma sonucu beynin meninkslerden ayrılması veya beyin ve meninkslere yapışık kemik yapının darbe sonucu farklı hareket dinamikleri kontüzyon oluşumuna neden olabilmektedir. Bazen de kafaya direkt darbe olmaksızın akselerasyon-deselerasyon travması da beyin, meninksler ve kemik yapılarda farklı hareket dinamiklerine neden olabilmekte ve kontüzyon gelişimiyle sonuçlanabilmektedir (10).

Hematomlar ise genellikle kontüzyon alanının genişleyerek çevre beyin parankiminden düzgün sınırlarla ayrılmasıyla oluşan kan dolu kavitelere (13, 18, 19). Ancak ateşli silah yaralanması ve diğer penetran yaralanmalarda olduğu gibi travma sonucu büyük vasküler bir yapının yaralanmasıyla direkt hematoma formasyonu oluşumu da gör÷lebilmektedir (28, 29).

Kontüzyonlar sıklıkla frontal lobun orbita arkasındaki kısmında, temporal lobun lateral ve bazal bölgelerinde ve silvian fissür duvarlarında gör÷lmektedirler (31, 32). Orbitofrontal kortekste kontüzyonların daha sık gör÷lmesi kafatasının bu bölümünün diğer bölgelere göre daha girintili çıkıntılı olmasına bağlanmaktadır. Ayrıca sfenoid çıkıntı ve frontotemporal bölgenin karmaşık mekanik etkileşimi beynin bu bölümlerinde kontüzyon oluşma riskini arttırmaktadır (31).

Paryetal ve oksipital kontüzyonların boyutları genellikle küçüktür. Ancak komşu kemik yapıda fraktür gelişen travmalarda ve kup hemorajilerde büyük hacimlere ulaşan kanama alanları da gör÷lebilmektedir (10). Oksipital travmalarda darbenin şiddetiyle oluşan parankimal kanama alanının boyutu arasında doğrusal bir ilişki vardır, başın yan tarafına olan travmalarda ise bu doğrusal ilişki görülmez (31).

Alkol almış olan hastalarda travma şiddetiyle uyumsuz büyük kanamalar gör÷lebilmektedir. Alkollü kişiler dengelerini tam olarak sağlayamadıklarından ve lokomotor refleksleri bozulduğundan düşme sonucu alkol almamış kişilere oranla

daha ciddi yaralanma riski altındadırlar. Ayrıca karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde alkol intoksikasyonu sonucu koagülasyon bozuklukları görülebilmektedir (10).

Kontüzyonların mikroskop altında vasküler yapılar arasında birbirine karışan hemaoraji alanlarından oluştuğu görülmektedir. Travmanın hemen sonrasında nöronlarda mekanik hasar veya iskemi gelişimini yansıtacak şekilde nonspesifik yapısal değişiklikler izlenmektedir (10). Oksijen hayatın devamı için esansiyeldir. Ancak travma sonrası gelişen iskemiye bağlı hipoksik ortam sonucunda oluşan süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri peroksidasyon sonucu lipid membranlarda, protein ve DNA' da hasara neden olabilir (33). Ayrıca beyin hasarı ve iskemi gibi patolojik durumlarda kalsiyum homeostazisinin bozulması sonucu aşırı eksitator aminoasit salınımı olmakta, bunun sonucunda da beyinde μ -calpain (calpain I) ve *m*-calpain olmak üzere iki izoenzimi bulunan calpain aktive olmaktadır. Calpain aktivasyonu sonucunda ise güçlü proteolitik etki meydana gelir, bu da intrasellüler proteinlerde ve membranlarda hasar oluşumuna neden olabilmektedir (34). Travma ve oluşan iskemiye bağlı hasar görmüş nöronlardan aşırı glutamat salınımı izlenir. Glutamat salınımına bağlı hücre içine sodyum akışı, membran depolarizasyonu ve bunları takip eden hücre içine su girişi sonrası hücresel şişme meydana gelmektedir (33).

Travmadan 3–5 saat sonra ise hemoraji alanının merkezinde keskin sınırlı perfüzyon bozukluğunu simgeleyen vakualizasyon alanları görülmeye başlamaktadır (35). Travma sonrası 6–24 saat içerisinde iskemik hasar oluşan nöronlarda sitoplazmik hipereosinofili ve nükleer piknoz gelişebilmektedir (9). Elektron mikroskopisi çalışmalarında hasar görmüş nöronlarda mitokondrilerde şişme, sitoplazmada vakualizasyon ve hücre çekirdeğinde ise piknoz geliştiği gözlenmiştir (36, 37).

Travmatik beyin yaralanmalı hastalarda intraserebral kanama alanındaki hücrelerin canlılığı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda Xenon gazı kullanılarak yapılan BBT çekimleri ile kanama alanının bölgesel kan akımı ölçülmeye çalışılmış ve kanama alanındaki hücrelerin canlılıkları araştırılmıştır. Von Oettingen ve ark. (38) toplam 26 kontüzyon alanına sahip 17 kafa travmalı hasta üzerinde yaptıkları Xe/BT çalışması sonucunda kontüzyo

alanındaki dokunun geri dönüşümsüz nekrotik hücrelerden oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Yapılan diğer bir Xe/BT serebral kan akımı çalışmasında ise travmatik kontüzyonların ikincil beyin hasarına hassas canlı dokular olduğu belirtilmiştir (39).

Travma sonrası parankim içi hemoraji alanlarında enflamatuvar cevap gelişmesi ve bunun zamanlaması değişkendir. Travma sonucu kan beyin bariyerinin bütünlüğü bozulur. Genel olarak nötrofillerin damar duvarına marginasyonu travma sonrası 3. saatte başlar ve 6. saatte hasarlı dokuda ekstravasküler nötrofiller görülmeye başlarlar. Travma sonrası 4. güne kadar hasarlı bölgede nötrofil görülebilmektedir. Makrofajlar, aktive mikroglialar ve lenfositler ise travma sonrası 3–4. günlerde lezyon alanında görülmeye başlarlar. Reaktif astrositler ise travma sonrası yaklaşık 5–7. günlerde izlenmektedir (10).

Travma sonrası glial hücre aktivasyonu gelişmekte ve buna bağlı sitokin salınımı olmaktadır. Travmatik beyin yaralanmasıyla ilgili yapılan deneysel çalışmalarda tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin1-beta (IL1- β) düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiştir (40, 41).

Travma sonrası oluşan parankimal hasar alanındaki kan ve nekrotik dokunun rezorpsiyonu haftalarca sürebilmektedir ve sonuçta kanama alanına uyan bölgede keskin sınırlı kaviteler oluşmaktadır. Eski kanama alanında hemosiderin birikimi olur. Kronik dönemde oluşan kavitenin boyutu genelde akut kanama alanının büyüklüğüyle orantılıdır, oluşan enflamatuvar cevapta lezyon boyutunda etkili bir faktördür (10).

1.1.5. Klinik belirti ve bulgular:

Hastalar şuuru açık olarak hiçbir şikayeti olmadan hastaneye başvurabileceği gibi koma tablosuyla da getirilebilir. Travmatik İSH'ye ait klinik bulgular; lezyonun lokalizasyonuna, boyutuna, eşlik eden ikincil patolojilere göre değişiklik gösterebilmektedir.

Diğer travma hastalarında olduğu gibi İSH'li hastalarda da baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma şikayetleri görülebilir. Travmatik İSH'li hastalarda sıklıkla baş dönmesinin eşlik ettiği baş ağrısı şikâyeti görülür. Baş ağrısı şikayeti hastanın diğer şikayetlerini gölgede bırakacak kadar şiddetli olabilir. Hastalar genellikle başın etrafında ince bir şerit şeklinde zonklayıcı veya bıçak batar tarzda ağrı tarifler. Ağrı fiziksel veya zihinsel aktivite ile artış gösterebilir (42).

Kontüzyonlarda erken dönem nöbet görülme riski yüksektir, ayrıca ciddi kafa travmalı GKS 8'in altında olan hastalarda nöbet geçirme riski hafif ve orta kafa travmalı hastalara göre daha yüksektir (1, 20).

Frontal lob konveksitesini içeren fokal hemorajilerde sosyal iletişimde azalma, pasif kişilik yapısı, perseverasyon, aşırı inatçı kişilik yapısı görülebilmektedir. Orbitofrontal yüzey yaralanmalarında ise uygunsuz davranışlar, duygulanım bozuklukları, sinirlilik, seksüel ve sosyal uygunsuz davranışlar görülebilmektedir (43). Ayrıca frontal lob hemorajilerinde koku almada kayıp, konuşma bozuklukları da görülebilir (44, 45).

Temporal lob lezyonlarında sıklıkla hafıza bozuklukları, kontrolsüz şiddet artışı, ani mizaç değişiklikleri, anlamsız gülme ve ağlama atakları, manik semptomlar, kuruntular görülebilir (1, 20).

Motor korteksi içine alan hemorajilerde veya motor korteks komşuluğunda bulunup kitle etkisi nedeniyle motor korteksin etkilendiği hastalarda nörolojik defisitler görülebilmektedir. İntraserebral hematomun yer kaplayıcı etkisi daha fazla olduğundan; kontüzyonlara oranla hematomlarda nörolojik defisit daha sık görülmektedir (21).

İntraserebral hemorajinin kitle etkisi veya özellikle kafatası kırıkları olmak üzere eşlik eden ikincil patolojiler nedeniyle kafa çiftlerinde hasar gelişebilir ve etkilenen kafa çiftinin fonksiyon bozukluğu sonucu nöropatolojik bulgular görülebilir (46).

Serebellar lokalizasyonda kanaması bulunan hastalarda kanamanın etkilediği yapılara bağlı olarak denge, koordinasyon ve yürüyüş bozuklukları görülebilmektedir (46).

1.2. Tanı Yöntemleri:

Travmatik İSH'li hastaların değerlendirilmesi tüm travma hastalarında olduğu gibi fiziki ve nörolojik muayene ile başlar. Muayene bulguları hastadaki muhtemel lezyonun lokalizasyonu hakkında ipucu verebilir. Muayeneyi takiben hastanın laboratuvar tetkikleri yapılır, ardından da görüntüleme yöntemlerine geçilir ve hastanın fiziki ve nörolojik muayene sonuçlarına göre kranyal, spinal ve multitravmalı hastalarda sistemik patolojileri ortaya çıkarmak için gerekli diğer radyolojik tetkikler yapılır.

1.2.1. Düz kafa grafisi:

Direkt kafa grafileri çoğu intrakranyal patolojinin tespitinde olduğu gibi travmatik intraserebral kanama tanısında da yetersiz bir tetkiktir. Ancak yine de hafif kafa travmalı hastalarda birtakım bilgiler (lineer kırık, çökme kırığı, sütür ayrışması, pnömoşefali v.b.) verebilmektedir. Direkt kafa grafisinde tespit edilen kalvaryal fraktür, bu fraktür alanına komşu intrakranyal hemoraji riski açısından uyarıcı olacaktır.

1.2.2. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

Diğer tüm kafa travmalı hastalarda olduğu gibi intraserebral hemorajili hastalarda da BBT artık çoğu merkezde rahatlıkla yapılabilmesi, beyin parankiminin detaylı görüntülenmesine olanak tanınması ve vücudun diğer bölgelerinin de taranmasının mümkün olması nedeniyle tanıda en değerli yöntemlerden birisidir.

Bilgisayarlı Tomografi Amerikalı fizik profesörü A.M. Cormack tarafından geliştirilmiştir. Bilgisayarlı tomografi tetkiki vücudun ince bir kesitinden geçen X-ışınlarının zayıflamalarının dedektörlerle ölçülerek, bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülmesi ilkesine dayanır. Bilgisayarlı tomografi ile kesitler halinde vücut görüntüleri elde edilir. Görüntüler kesitler halinde alındığı için organ ve dokular süperpozisyondan kurtulmuş olur. Bilgisayarlı tomografi tetkikinde X-ışını çok iyi sınırlandırıldığı için saçılma en aza indirilmiş olup, doku yoğunluğu farklılıkları daha belirgin hale getirilmiştir. Bilgisayarlı tomografi; X ışını kaynağı ve dedektörlerin bulunduğu kısım, bilgilerin toplanıp değerlendirildiği bilgisayar ünitesi ve görüntülerin oluşturulduğu görüntüleme birimi olmak üzere üç bölümden meydana gelmektedir (47).

BBT ile parankimal hemorajiler ve buna eşlik eden epidural kanama, subdural kanama, subaraknoid kanama, kalvaryal fraktürler, maksillofasyal travma, göz ve optik sinir yaralanmaları gibi ikincil patolojiler kolaylıkla saptanabilir. Ancak kemik yapıya yakın küçük hemorajiler ve beyin sapı bölgesinde olduğu gibi kemik yapının yoğun olduğu alanlardaki küçük kanamalar, kemik dokunun neden olduğu artefaktlar nedeniyle gözden kaçırılabilir.

Marshall ve arkadaşları çalışmaları sonucunda Marshall BBT sınıflamasını ileri sürmüşlerdir (48). Marshall BBT sınıflaması hastada meydana gelen kafa travmasının ve beyin hasarının ciddiyetini yansıtan, klinik seyir ve hastanın

prognozu açısından da yol gösterici olan çok değerli bir sınıflama sistemidir. Bu sınıflamada aksiyel BBT kesitlerindeki patolojiler değerlendirilmekte; sisternler, herniasyon miktarı, hemorajilerin hacmi ve cerrahi uygulanıp uygulanmadığına göre hastalar sınıflandırılmaktadır (Tablo 2). Travmatik intraserebral hemorajili hastalarda da Marshall BT skoru prognozu etkileyen parametrelerden biri olarak değerlendirilmektedir (19).

Tablo 2: Marshall BBT sınıflaması

Diffüz injuri 1	Patojoli yok
Diffüz injuri 2	Sisternler belirgin, 0–5 mm arası orta hat şifti, 25 cc üzeri mikst dansiteli lezyon yok
Diffüz injuri 3	Sisternler bası altında, 0–5 mm arası orta hat şifti
Diffüz injuri 4	5 mm üzerinde orta hat şifti, 25 cc üzerinde yüksek veya mikst dansiteli lezyon yok
Boşaltılmış kitle etkili lezyon	Cerrahi olarak boşaltılmış herhangi bir lezyon
Boşaltılmamış kitle etkili lezyon	Cerrahi olarak boşaltılmamış 25 cc üzerinde yüksek veya mikst dansiteli lezyon

Hastanın klinik takibi sırasında çekilen kontrol BBT'lerinde kanama progresyonunun tespiti için kanama alanlarının hacim ölçümleri gerekir. İntraserebral kanamanın hacmi Kothari ve ark. (49) tarafından ileri sürülen $AxBxC$ formülü ile kolaylıkla hesaplanabilir. Bu formülde;

—A: Kanama alanının maksimum çapı

—B: Maksimum çapa 90 derece açılı çap

—C: Kanamanın görüldüğü 10 mm. kalınlıktaki aksiyel kesitlerin toplam sayısı

Elde edilen sonuç cm^3 cinsindendir.

1.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

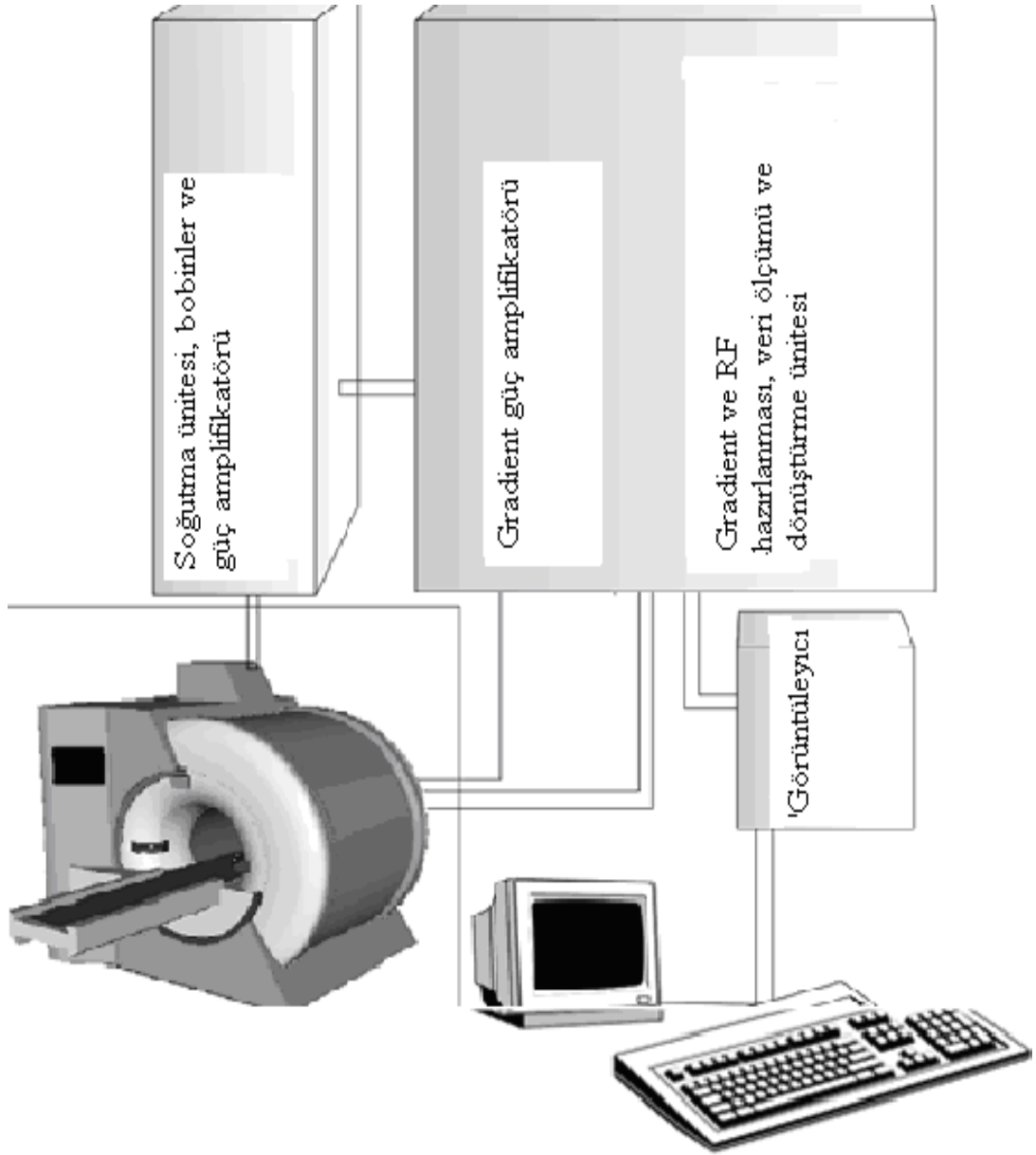
Beyindeki yapılar hakkında çok detaylı bilgiler verebilmesi nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle detaylı yapısal inceleme gerektiren kafa travmalı hastalarda kullanılmaktadır (50). Çok yönlü inceleme, X ışını

kullanılmaması, vasküler yapılardaki akım dinamikleri hakkında bilgi vermesi, doku ve sıvı karakterizasyonu MRG'nin avantajlarıdır. BT ile karşılaştırıldığında yumuşak doku detayları MRG'de çok daha net bir şekilde ortaya konabilir. Bu nedenle beyin sapı, kafa tabanı ve kranyal sinirler çok daha iyi değerlendirilebilir. Posterior fossayı çevreleyen kemik yapılar nedeniyle BBT görüntülerinde çoğu zaman artefaktlar oluşabilir ve bu bölgedeki yapılar net değerlendirilemeyebilir (51).

Akut travmalı hastaların tedavilerinin planlanması, cerrahi kararının verilmesi kontrastsız BBT sonucuna göredir. MRG ise BBT ile görüntülenemeyen gizli lezyonların tespitinde ve kafa travmalı hastaların uzun dönem takiplerinde önemlidir. MRG kronik dönem kafa travmalı hastalarda sekellerin değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır, beyaz cevher yapılarının analizinde, atrofiye gidişin değerlendirilmesinde çok yardımcıdır. Posttravmatik epilepsili hastaların değerlendirilmesinde hasar gören beyin yapılarının analizi içinde MRG'ye sıkça başvurulur. MRG intrakranyal kan ürünlerinin yaşının tespitinde çok duyarlıdır (50, 51).

İyileştirilmiş donanımlar ve güçlü mıknatıslar MRG'nin çekim süresini kısaltsa da hala BBT'den daha uzun sürmektedir. Ayrıca hastadaki çeşitli implantlar, üzerinde taşıdığı metalik cisimler hastaya zarar verebilir ve görüntüde artefaktlara neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı akut kafa travmalı hastalarda MRG'nin kullanımı sınırlıdır (51).

İnsan vücudu su, doğal elementler, mineraller ve protein, yağ, karbonhidrat gibi büyük moleküllü yapılardan oluşur. MRG eksternal manyetik alan ve radyofrekans palslara bağlı hareket eden protonların oluşturduğu sinyallere dayanır. Bir MRG ünitesi güçlü eksternal manyetik alan, verici bobinler, alıcı bobinler, hasta masası ve dijital çalışma istasyonundan oluşur (Şekil 6). Güçlü bir manyetik alan uygulandığında vücuttaki protonlar manyetik alana paralel veya antiparalel olarak konumlanırlar. Protonların çoğu düşük enerji durumunda paralel olarak konumlanırlar ve eksternal manyetik alan yönünde net moment oluştururlar. Bu dış manyetik alan yönündeki net manyetik moment uzunlamasına vektör olarak adlandırılır (50–52).



Şekil 6: MRG ünitesini oluşturan yapısal elemanlar

Her protonda bir spin ve devinim olarak adlandırılan bir hareket görülür. Daha güçlü manyetik alanlar daha hızlı devinim oluşturur. Bu özellik, daha güçlü bir sinyal ve geliştirilmiş görüntü kalitesi sağlar. Çoğu tıbbi merkezdeki MRG cihazlarının mıknatısları 1–1,5 tesla aralığındadır (51).

Radyofrekans (RF) pals sonucu protonların devinimleri başlar. Bu pals eksternal manyetik alan içindeki paralel/antiparalel protonların eşitliğini bozar. Bazı protonlar yüksek enerjili hale gelir veya antiparalel konumlanırlar. Bu eksternal manyetik alan yönündeki net manyetik uzunlamasına vektörü ortadan kaldırır. Bu

uzunlamasına vektördeki kesinti veya RF pals enerjisinin devinim gösteren protonlara aktarımı rezonans olarak adlandırılır. RF pals uzunlamasına manyetik vektörün azalma veya ortadan kalkmasıyla sonuçlanır, ayrıca protonların birbiriyle faz devinimlerine neden olur. Protonların RF pals boyunca fazda devinimleri nedeniyle yatay yönde net bir manyetizasyon oluşturulmuş olur. Bu nedenle RF pals açıldığında uzunlamasına eksternal manyetik alan doğrultusundaki manyetizasyon düşer, protonların faz devinimlerine bağlı yeni bir yatay manyetizasyon meydana getirilmiş olur (51, 52).

Radyofrekans palsın kapatılmasıyla birlikte protonlar düşük enerjili durumda eksternal manyetik alana paralel olarak konumlanırlar, böylece uzunlamasına manyetizasyon vektörü tekrar belirir. Uzunlamasına vektörün tekrar belirmesi longitudinal relaksasyon olarak adlandırılır ve sabit T1 zamanı veya longitudinal relaksasyon zamanı olarak tariflenir. RF palsın kapatılmasıyla protonların devinimleri sonucu oluşan yatay manyetizasyon kaybolur. Bu durum yatay relaksasyon zamanı veya T2 zamanı olarak tanımlanır. T1 relaksasyonu; eksternal manyetik alanın gücüne, dokunun bileşimine ve yapısına bağlıdır. T2 relaksasyonu ise manyetik alan düzensizliklerinden etkilenir (51).

Her doku MRG'deki görünümünü belirleyen benzersiz T1 ve T2 özelliklerine sahiptir. RF pals kapatıldığında hasta etrafındaki özel bobinler uzunlamasına vektördeki sinyal artışını ve yatay vektördeki düşüşü ölçer. Bu relaksasyon özelliklerindeki artış ve azalışlar grafik üzerinde gösterilebilir. Her doku birim hacim başına belli oranda protona sahiptir. Proton yoğunluğuna göre görüntü parametreleri değişebilir. Örneğin, su veya sıvılar uzun T1 zamanına sahiptirler ve tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde koyu renkte (hipointens) görülürler. Sıvılar T2 ağırlıklı görüntülerde ise parlak (hiperintens) görülürler. Yağ dokusu ise kısa T1 zamanına sahiptir ve hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerde tipik olarak parlak (hiperintens) görünürler (51).

MRG sekansları spin-eko (SE) grubu ve gradient-eko (GE) grubu olmak üzere temel iki gruba ayrılmaktadır. Her iki grup içinde konvansiyonel tek-eko yaklaşımlar ve daha çağdaş olan çoklu-eko yaklaşımlar bulunmaktadır. Turbo gradient spin-eko (TGSE) gibi gradient-eko ve spin-eko karışımı sekanslarda bulunmaktadır (52). Tablo 3'te pals sekans sınıflaması sunulmaktadır.

Tablo 3: Pals sekans sınıflaması

	Spin-eko sekansları	Spin-eko ve gradient-eko karışımı sekanslar	Gradient-eko sekansları
Tek-eko teknikleri	SE	PSIF DESS CISS trueFISP	GRE FLASH FISP
Manyetizasyon hazırlıklı spin-eko teknikleri	IR IRM STIR		TurboFLASH (TFL) MP-RAGE
Çoklu-eko teknikleri	TSE	GRASE TGSE	segmented EPI
Manyetizasyon hazırlıklı çoklu-eko teknikleri	TIR TIRM turboSTIR turboFLAIR		Segmented IR- EPI Segmented DW- EPI
Tek-vuruş teknikleri	HASTE		EPI
Manyetizasyon hazırlıklı çoklu-eko teknikleri	HASTIRM		IR-EPI DW-EPI

Normal beyin yapılarının ve çeşitli patolojilerin MR görünüşleri farklılıklar göstermektedir. MR görüntülemeye parankime göre düşük sinyal veren yapılar hipointens, aynı sinyali veren yapılar isointens, yüksek sinyal veren yapılar hiperintens olarak adlandırılmaktadır. Bazı yapılar ise sinyal kaybı meydana getirmektedir. Sıklıkla görülen patolojilerin ve yapıların MR görünüşleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

İntraserebral hemoraji hiperakut (ilk birkaç saat), akut (1–3 gün), erken subakut (3–7 gün), geç subakut (14 gün- 4 hafta), kronik (4 haftadan sonra) dönemlerinde MR görüntülemeye farklı özellikler gösterir. Kanamanın yapısı, eritrositleri hasar düzeyi, hemoglobinin yapısı ve oksidasyon durumu görüntü karakteristiklerini etkilemektedir (52). Kanamanın dönemine göre kan elemanlarının yapısal özellikleri ve T1, T2 ağırlıklı imajlardaki görüntü karakteristikleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Sık görülen intrakranyal eleman ve patolojilerin MR görünimleri

	T1	T2	FLAIR	T2 GRE	PD
BOS*	Düşük sinyal	Yüksek sinyal	Koyu	Gri	İzointens
Ödem*	Düşük sinyal	Yüksek sinyal	Parlak	Açık gri	Yüksek sinyal
Hemosiderin*	Daha koyu	Daha koyu	Daha koyu	Çok koyu	Koyu
Hava*	Sinyal kaybı	Sinyal kaybı	Sinyal kaybı	Sinyal kaybı	Sinyal kaybı

FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; GRE: gradient recalled echo; PD: proton density

*: Normal beyin parankimine göre görünimleri

1.2.4. Difüzyon MRG

1.2.4.1. Tarihçe

İlk olarak 1965 yılında Stejskal ve Tanner büyüklükleri birbirine eşit ve yönleri zıt olan iki ekstra gradyan pals eklenmiş spin-eko (SE) T2 ağırlıklı pals sekansını kullanmışlar ve difüzyon ağırlıklı sekansın erken tarifini yapmışlardır (53). Bu sekans belli bir zaman diliminde bir yöndeki net su hareketinin ölçülmesine olanak sağlamıştır (Şekil 7). Difüzyon MRG 1986 yılında keşfedilmiş (54), 1990’lı yılların ortalarında ise klinik kullanıma girmeye başlamıştır (55). Ancak yüksek performanslı manyetik alan gradyanları gerektirmesi nedeniyle, MR mühendisliğinin gelişimiyle son yıllarda geniş kullanım alanı bulmuştur. Artık günümüzde birçok merkezde rahatlıkla yapılabilmektedir.

Difüzyon MRG beynin canlılığını sürdürülebilirliği hakkında eşsiz bilgiler sağlar. Birincil olarak serebral iskemi ve enfarkt tespitinde kullanılmakla birlikte gittikçe artan bir hızla diğer birçok intrakranyal patolojide de kullanılmaya başlanmıştır (56).

1.2.4.2. Difüzyon

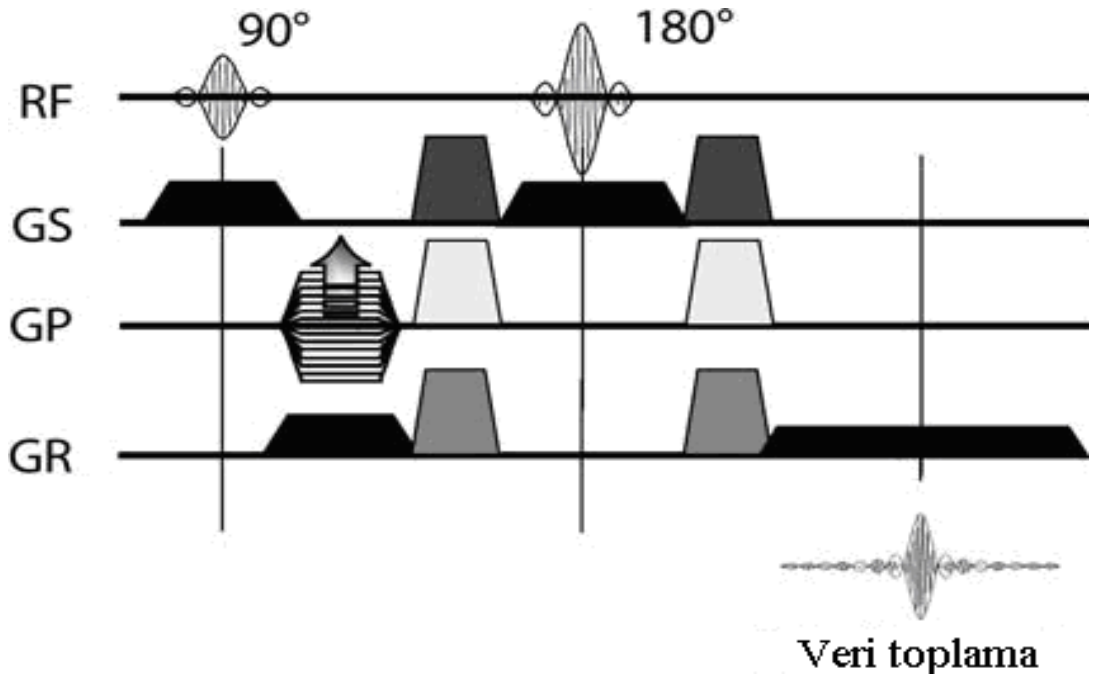
Ortamda çözünen moleküllerin yüksek konsantrasyonlu alandan düşük konsantrasyonlu alana geçişi difüzyon olarak adlandırılır. Difüzyon sıvı haldeki su moleküllerinin hareketleri sonucunda oluşur. Vücut ağırlığımızın %60–80’ inı su molekülü meydana getirmektedir. Vücut ısısından elde edilen enerjinin kinetik enerjiye dönüşümü ile protonlar ortamda Brown devinimi fenomeniyle uyumlu

rastgele hareket ederler. Bu hareket fenomeni bir su kabına birkaç damla mürekkep damlatılarak gözlemlenebilir. Başlangıçta mürekkep küçük bir hacimde bulunurken hızla yayılır ve suyun kalanıyla karışır (57). Birçok MRG proton görüntülemesidir. Klinik proton görüntüleme büyük oranda su görüntüleme olduğu için difüzyon ağırlıklı görüntüleme suyun mikroskobik hareketini ifade eder (57, 58).

Tablo 5: İSH'nin MR görüntüleme sekanslarındaki sinyal intensitesi

	Hiperakut kanama	Akut kanama	Erken subakut kanama	Geç subakut kanama	Kronik kanama
Kanamamanın safhası	Ekstravazasyon	Deoksijenizasyon	Deoksi-Hb/met-Hb oksidasyonu	Hücre lizisi	Makrofaj aktivasyonu
Zaman	↓12 saat	Saatler-günler	Birkaç gün	4-7 gün-1 ay	Haftalar-yıllar
Kırmızı kan hücreleri	İntakt eritrositler	Hipoksik eritrositler	Ciddi hipoksik eritrositler	Lizis	Ensefalomala zi
Hb	Hücre içi oksi-Hb (HbO ₂)	Hücre içi deoksi-Hb (Hb)	Hücre içi Met-Hb (HbOH)	Hücre dışı met-Hb	Hemosiderin ve ferritin
Oksidasyon durumu	Ferröz (Fe ²⁺) Eşleştirilmiş e- yok	Ferröz (Fe ²⁺) 4 eşleştirilmemiş e-	Ferrik (Fe ³⁺) 5 eşleştirilmemiş e-	Ferrik (Fe ³⁺) 5 eşleştirilmemiş e-	Ferrik (Fe ³⁺) 2000x5 Eşleştirilmemiş e-
Manyetik özellikler	Diamanyetik	Paramanyetik	Paramanyetik	Paramanyetik	Süperparamanyetik
T1 imajlarda sinyal intensitesi	≈ veya ↓	≈(veya ↓)	↑↑	↑↑	≈(veya ↓)
T2 imajlarda sinyal intensitesi	↑	↓	↓↓	↑↑	↓↓

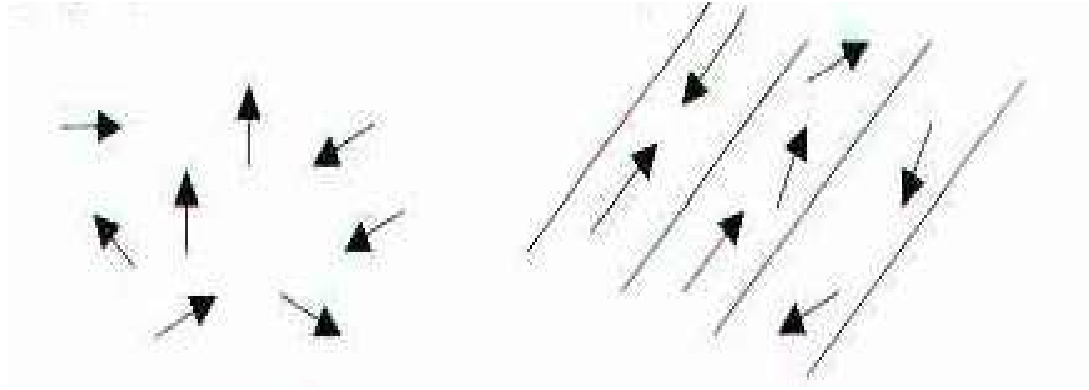
Difüzyon iki şekilde gerçekleşir (Şekil 8); izotropik difüzyonda moleküller her yöne doğru hareket eder ve bu difüzyon tipi mikro yapıları rasgele dizilmiş, moleküler hareketlere düzenli engeller göstermeyen ortamlarda görülür. Mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş olan dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir, bu durum anizotropik difüzyon olarak adlandırılır (59). Anizotropik difüzyonda ölçüm eksenine paralel doğrultuda seyreden liflerde hızlı difüzyon (düşük sinyal), ölçüm eksenine dik seyreden liflerde ise yavaş difüzyon (yüksek sinyal) görülür (60).



Şekil 7: Difüzyon ağırlıklı spin-eko imajı oluşturmak için kullanılan Stejskal ve Taner yaklaşımının basit şematizasyonu.

Homojen yapıdaki sıvılar (beyin omurilik sıvısı, araknoid kist, homojen yapıda içeriğe sahip kistik tümör vb.) içerisinde izotropik difüzyon görülmektedir. Beyin parankimi ise fibröz, globüler yapıların ve membranların bulunduğu karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu yapılar suyun serbestçe dolaşımına izin verebilir veya dolaşımını engelleyebilirler. Su hücrenin çeşitli kompartımanlarında farklı konsantrasyonlarda bulunur; boyar madde ile işaretlendiğinde farklı yönlerde

yayıldığı görülür. Uygulayıcının ölçtüğü difüzyon oranı veya difüzyon katsayısı kullanılan üniteye ve bir takım başka faktörlere bağlıdır ki bu durum difüzyon anizotropisini oluşturur (56, 57).



İzotropik difüzyon

Anizotropik difüzyon

Şekil 8: Difüzyonda hareket şekilleri

1.2.4.3. Difüzyon MRG Prensipli

Biyolojik ortamlarda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, aksonal yollar, BOS akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere de bağlıdır. Ayrıca MR görüntüleme ile konsantrasyon gradyanına bağlı moleküler hareket; termal gradyan, basınç gradyanı ve iyonik etkileşimler sonucu oluşan moleküler hareketten ayrılmaz. Bu yüzden MR görüntüleme ile ölçülen difüzyon sabiti gerçek difüzyon sabiti olan "D" yerine genellikle "apparent diffusion coefficient" (ADC) olarak isimlendirilir. Biyolojik sistemlerde su hareketinin orijini kesin olarak bilinmediğinden "apparent" sözcüğü bir tanımlayıcı olarak kullanılmaktadır (57, 61). Difüzyon katsayısı moleküllerin büyüklüğüne, sıcaklığa ve ortamın yoğunluğuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (60).

Voksel; bir noktayı üç boyutlu düzlemde tanımlayan grafik bilgisidir, hacim elemanı olarak ta isimlendirilebilir. Dokunun voksel sinyal şiddeti aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır (56, 57);

$$S = S_0 \times \exp(-b \times ADC)$$

S: Ölçülen sinyal şiddeti

S₀: Difüzyon gradyanları olmaksızın elde edilen sinyal şiddeti

b: Gradyan faktörü (basitçe “b faktör” olarak adlandırılır)

Gradyan faktörü (b faktör); gradyanın güç ve süresini yansıtan sn/mm² birimine sahip bir parametredir, aşağıdaki formülle hesaplanır;

$$b \text{ faktör} = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

$$\gamma = 42 \text{ MHz/tesla (proton giromanyetik oranı)}$$

$$G = \text{difüzyon gradyan pals gücü}$$

$$\delta = \text{difüzyon gradyan süresi}$$

$$\Delta = \text{difüzyon gradyan RF palsları arasındaki zaman}$$

Birinci denklemden anlaşılacağı gibi difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde sabit bir “b faktör” kullanıldığında ADC değeri daha yüksek olan dokular daha düşük şiddette sinyal üretirler. Beyin omurilik sıvısının (BOS) ADC değeri sıvı içeriğinden dolayı beyaz cevher ve gri cevher gibi hücreli yapılardan oluşan beyin kısımlarına göre çok daha yüksektir. Bu nedenle difüzyon ağırlıklı imajda tipik olarak BOS alanları koyu renkli, doku sinyalleri ise daha parlaktır. Farklı b değerlerinde bir seri difüzyon ağırlıklı imaj alındığında her piksel için bir parametrik ADC değerleri haritası oluşturulabilir (56, 57).

MR sinyalleri, sürekliliği ve ayırımı ayarlanabilir olan, bir çift keskin manyetik alan gradyan pals kullanılarak difüzyona duyarlı yapılabilir. Bunun dışında bir homojen alanda, kısa bir süre için, manyetik alan bir yön boyunca yavaşça değişkenlik gösterirken; ilk pals, boyutsal konumlarına göre su molekülleri tarafından taşınan hidrojen çekirdeklerini (ya da protonları) manyetik olarak sınıflandırır. İkinci pals; hipotetik hareketsiz dönüşlere değişik fazlar uygulamak için ve iki pals arasındaki zaman aralığı (ya da difüzyon zamanı) boyunca konumu değişen çekirdekleri saptamak için, kısa bir süre sonra uygulanır. Gradyan yönü boyunca su moleküllü hidrojen çekirdeğinin konumundaki bir değişiklik, bu çekirdek tarafından fark edilen manyetik alandaki bir değişiklikle ve net yer değiştirmeye oranlı olan bir faz kayması ile sonuçlanır (60).

Büyük oranda yaygın su moleküllerinden oluşan bir popülasyon göz önünde tutulursa; tüm hidrojen çekirdeklerine karşılık gelen faz kaymalarının dağılımı manyetik alan boyunca bu popülasyondaki tüm su moleküllerinin yer değişimini ve böylelikle istatistiksel difüzyon sürecini yansıtır. Bu faz kaymalarının dağılımı, tamamıyla statik moleküllerin ya da kusursuz homojen alanda yaygın moleküllerin

bir hipotetik popülasyonundan elde edilebilen sinyalle karşılaştırıldığında, MRG sinyalinin hafif azalması ile sonuçlanır. Bu sinyal zayıflaması, tam ve nicel olarak moleküller tarafından maruz kalınan manyetik alan varyasyonunun derecesine ve böylelikle yer değişim dağılımının genliğine bağlıdır (60).

Hızlı (yavaş) difüzyon, faz kaymalarının büyük (küçük) bir dağılımıyla ve büyük (küçük) sinyal azalması ile sonuçlanır. Elbette etki; “b-faktör” ile gösterildiği gibi, manyetik alan gradyan palsinin uygun zamanda yoğunluğuna ve düzenlemesine de bağlıdır. Gradyan yönü boyunca sadece difüzyonal yer değişim bileşeninin tespit edildiğine dikkat etmek önemlidir (54, 60).

Uygulamada, difüzyona yeterli manyetik alan gradyan palsleri eklenerek herhangi bir MRG tekniği hassaslaştırılabilir. Çeşitli gradyan pals genlikleri ile ilgili bilgi elde edilerek, difüzyon duyarlılığının farklı dereceleri ile birlikte görüntüler elde edilebilir. Bu görüntülerdeki farklılıklar difüzyona bağlıdır, fakat su relaksasyon zamanları gibi diğer MR parametrelerinden de etkilenir. Böylelikle; bu görüntüler, her görüntü lokasyonundaki difüzyon katsayısının tahminini saptamak için, bir global difüzyon modeli kullanarak sıklıkla sayısal olarak birleştirilir. Bunun sonucu olarak elde edilen görüntüler difüzyon sürecinin haritalarıdır ve sayısal ölçek kullanılarak gözümüzde canlandırılabilirler (60). Difüzyon ağırlıklı görüntüler aslında güçlü gradyan palsler kullanılarak difüzyona duyarlı hale getirilmiş T2-ağırlıklı görüntülerden oluşmaktadırlar.

Çoğu klinik MRG’de imaj piksel boyutu milimetre düzeyinde olmasına rağmen daha küçük skalalarda hücresel ve moleküler olaylar hakkında bilgi sahibi olunabilir. Tipik bir MRG süresi boyunca su spinlerinin hücresel yapıların boyutlarıyla tutarlı olarak onlarca mikrometre boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Nörolojik patolojisi olan hastalarda suyun farklı hücresel kompartımanlardaki dağılımı veya hücre zarlarından geçiş özellikleri değişebilir, bu durumda ölçülen ADC değerlerinin değişmesine neden olur (54). Birçok patolojik durum su difüzyonunun ölçümüyle gözlemlenebilir. ADC ölçümü ayrıca difüzyon ölçümünün süresi ve ölçüm yönü gibi faktörlere de bağlıdır. Anizotropik ortamlardaki difüzyon ise daha karmaşıktır ve işlemin eksiksiz tanımlanması için tensör analiz uygulanır (62).

Difüzyon ağırlıklı MRG’de beynin çoğunluğunu inceleyebilmek için 15–20 kesit gerekir. İyi bir üç boyutlu çözünürlük için yaklaşık 5–8 mm kalınlıkta ve 1–3 mm aralıklı görüntü alınması, ayrıca kısa TE (time evolution) ve yeterli difüzyon duyarlılığı gerekir. Bununla birlikte en önemli etken görüntüleme boyunca hastanın hareketine olan duyarlılığın ortadan kaldırılmasıdır. Klinik uygulamalarda kullanılan şimdiye kadarki en uygun yöntem çok yönlü (x, y, z), iki b faktörlü tek-vuruş (single-shot) ekoplanar görüntüleme tekniğidir (57).

Klinik uygulamalarda tüm difüzyon ağırlıklı MRG çalışmalarında aynı b değerini kullanmak görüntülemeyi kolaylaştırır, ayrıca çeşitli hastalıklardaki patolojik bulguları daha kolay tespit etmemizi sağlar. Yüksek kaliteli görüntülemelerde b değeri yüksek olmalıdır. Yüksek b değeri içinde uzun süreli ve uzun zaman aralıklı gradyanlar kullanılmalıdır (57).

Difüzyon gradyanları konvansiyonel SE T2 yerine ekoplanar SE T2 sekansa uygulanmaktadır (56). Üreticiler, MRG tarayıcılarında ekoplanar görüntüleme (EPI)’yi mümkün hale getirdiklerinde, difüzyon MRG, klinik çalışma alanına girmiştir ve şu anda EPI, klinik difüzyon MRG için altın standarttır. Bu yöntemle inceleme zamanı ve artefaktlar belirgin şekilde azaltılmıştır (60).

1.2.4.4. Normal Beynin Difüzyon MR Görüntülemesi

Erişkin beyninin izotropik difüzyon ağırlıklı görüntülemesinde bazal ganglionlar sıklıkla düşük sinyal intensitesi gösterir. Hipointensitenin nedeni bu bölgedeki demir depozitleridir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemedeki bu hipointensite özellikle T2 kontrastı ile ilgilidir, ayrıca “bo” imajlarda da gösterilebilir. ADC haritaları sıklıkla izointens alanlar olarak gösterir. Ancak demir depozisyonunun neden olduğu artefakt etkisi nedeniyle hipointens veya hiperintens te görülebilir (63).

Difüzyon ağırlıklı MR görüntülerde gri cevher beyaz cevhere göre genellikle daha hiperintens görülür. Erişkin beyinde gri ve beyaz cevherin ADC değerleri birbirine çok yakındır (62). Bazı kaynaklarda yaşla ADC değerinin yükseldiği ileri sürülmektedir (64, 65), ancak bu yükselme tüm beyin bölümlerinde tespit edilmektedir. Yaşla birlikte ADC yükselmesi beyaz cevher ve lentiform nükleuslarda beynin geri kalan bölümlerine oranla daha belirgindir (63).

Difüzyon MRG’de; internal kapsülün arka bacağında, kortikospinal yollarda, medyal lemniskusta ve süperior serebellar pedinküllerin çaprazlaşma alanlarında hiperintens odaklar görülür. Bu alanlar T2 kontrast nedeniyledir, normal bulgulardır ve klinik önemleri yoktur (63).

Koroid pleksuslar difüzyon MRG’de ılımlı ADC yüksekliği nedeniyle hiperintens görünümde olabilirler. Bu alanlardaki ADC değerleri sıklıkla beyaz cevherden daha yüksek, beyin omurilik sıvısından ise daha düşüktür. Difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki yüksek sinyal intensitesinin koroid pleksuslarda yaşla birlikte meydana gelen jelatinöz kistik değişiklikler sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir (63).

1.2.4.5. Artefaktlar

İndüksiyon akımları MRG tarayıcısının herhangi bir iletken kısmından (kriyostat, RF spiraller vb.) başlayabilir ve gradyan palsların şiddetine göre çoğalabilir. Sırasıyla, indüksiyon akımları görüntüleme gradyan palsları ile vektörel olarak birleşen manyetik alan gradyanlarını yaratırlar. Öyle ki; görüntülenen nesnelerdeki spinler tarafından maruz kalınan gerçek gradyanlar, görüntüyü tekrar oluşturmaya ve üretmeye programlanmış olanlarla tam olarak aynı biçimde değildir. Bundan dolayı, lokal gradyanlardaki bu hata (yazılımın yeniden kurulması esnasında hesaba katılmayan) nihai görüntülerde geometrik bozulmalara yol açar. Difüzyon duyarlı görüntülerde görüntünün küçülmesi ya da genişlemesi, tümüyle değişim ya da kesilme şeklinde 3 model gözlemlenebilir. Gradyan palslar daha güçlü ve daha büyük olduğunda teşhis etmesi kolay olan bu bozulmalar (örn. difüzyon duyarlı görüntüleri hatasız anatomik görüntüler ile karşılaştırarak) gittikçe kötüleşir (60, 66).

Şiddetli gradyan palsların kullanımına bağlı olan artefaktların önemli bir nedeni hasta hareketidir. Herhangi bir MRG dizisi hareket artefaktına az ya da çok meyilli iken, difüzyon MRG harekete oldukça duyarlıdır. Uzun ve şiddetli gradyan palslarının mevcut olması durumunda harekete bağlı su molekülleri yer değişimleri faz kaymalarını indükler. Makroskobik hareketler (baş hareketi, kalp atımı vb.) sonucu, spinler büyük yer değişimine uğrar, bu durum da büyük faz kaymaları ile sonuçlanır. Hareket artefaktlarını önlemek için elde edilen veriler hareket kaynağı ile senkronize edilebilir (“kardiyak gating” kullanmak gibi). Sinyal kaybı ya da iz oluşumunun engellenmesi sonucu hareketle indüklenen faz kaymaları her eko için benzer olacaktır. Ne yazık ki,

kardiyak gating her zaman güvenilir değildir ve akuzisyon zamanlarını artırmaktadır. Diğer bir yol ise “navigatör ekolar” adlı ekolar kullanarak hareketi izlemektir. Navigatör ekoların ardındaki düşünce, kaydedilen diğer tüm ekoların fazlarını düzeltmek için kullanılan ilave faz kodlanmamış eko kaydetmektir. Eğer difüzyon duyarlılaştırılmış gradyan ve faz kodlama görüntüleme gradyanı aynı doğrultuda ise, her iki yer değişiminin ve rotasyonun etkileri sadece yeterli olarak düzeltilebilir. Eğer difüzyon duyarlılaştırma gradyanının yönünde tam bir serbestlik gerekli ise, ikinci bir navigatör eko ilkinin dik olarak uygulanabilir. Navigatör ekolar işe yarayabilirler, fakat yönlendirilmeleri kolay değildir. Nihai olarak, hareket artefaktlarından kaçınmanın tek yolu ya hareketi yok etmek (anestezi uygulanmış hayvanlarla yapılan çalışmalarda olduğu gibi) ya da hareket artefakta daha az meyilli olan MRG dizisi kullanmaktır (60, 66).

1.2.4.6. Travmatik İntraserebral Hemorajide Difüzyon MRG

1.2.4.6.1. Kontüzyonların Difüzyon MR Görünümleri

Kontüzyonlarda hem sitotoksik, hem de vazojenik ödem görülebilir, heterojen yapıdaki ödem difüzyon MRG ile tespit edilebilir. Sitotoksik ödem difüzyon MRG’de karakteristik olarak düşük ADC değerli hiperintens alanlar şeklinde görülür. ADC azalması altında yatan kesin mekanizmalar bilinmemektedir. En yaygın kanı ekstrasellüler alandaki sıvının intrasellüler alana geçişidir. Vazojenik ödem ise difüzyon MRG’de yüksek ADC değerleri ile birlikte değişken görünüme sahiptir (67, 68).

Difüzyon MR görüntülerinde kontüzyonlar ADC değeri yüksek olan düşük intensitede çekirdeğe sahiptir. Çekirdeğin etrafını ise yüksek intensitede ve düşük ADC değerine sahip ikinci bir katman çevreler. Merkezi alanda hücre içi ve hücre dışı elemanların homojen şekilde dağıldığı, çevresel alanda ise hücresel şişmenin ön planda olduğu ve difüzyon MR görünümünü bu yapıların oluşturduğu ileri sürülmektedir (68).

1.2.4.6.2. İntraserebral Hematomların Difüzyon MR Görünümleri

İntraserebral hematomların 1.5 tesla MR’daki klasik görünümü iyi bilinmektedir. Bununla birlikte hastalar arasındaki bireysel farklılıklardan dolayı kanamanın evresi her zaman doğru olarak tespit edilememektedir. Kanama alanındaki zamana bağlı sinyal değişiklikleri, hemoglobinin oksijenizasyon

derecesi, kırmızı kan hücrelerinin membran bütünlüğü, proteinler ve hematokrit gibi birçok değişken faktöre bağlıdır. En önemli etkenler ise hemoglobinin yapısı ve eritrosit membran bütünlüğüdür (69).

Hiperakut hematomaın erken safhalarında hasar görmemiş olan eritrositlerin içerisinde oksijene hemoglobin hakimiyeti vardır. Oksihemoglobin diamanyetik bir maddedir, çoğu normal dokuda olduğu gibi uygulanan manyetik alanı azaltır ve karşıt bir manyetik alan oluşturur. Oksihemoglobinin içerdiği demir iyonunda eşleştirilmemiş elektron bulunmadığı için proton-proton ve dipol-dipol etkileşimleri görülür. Bu evrede hematomlar protein içeriklerine bağlı olarak suya göre daha kısa relaksasyon zamanına sahiptirler, T1 ağırlıklı görüntülerde beyin parankimine göre hafif hipointens veya izointens görünürler. T2 ağırlıklı görüntülerde ise oksihemoglobin yüksek su içeriğinden dolayı hafif hiperintens alanlar şeklinde görülmektedirler. Bu safhadaki hematomların difüzyon MR görünüşleri tam olarak karakterize edilememiş olmakla birlikte hiperakut intraparakimal hemorajilerin ADC değerlerinde düşme ile birlikte hiperintens lezyonlar şeklinde görüldükleri ileri sürülmektedir. ADC değerlerindeki düşmenin muhtemel nedenleri pıhtı büzüşmesine bağlı olarak hücre dışı boşlukta daralma, yüksek vizkosite ve hemoglobin konsantrasyonundaki değişikliklerdir (69–71).

Kanamayı takiben oksihemoglobinin deoksihemoglobine dönüşümü sonucu hemoglobinde kademeli oksijen desatürasyonu görülmektedir. Oksijen kaybı sonucu hemoglobindeki demirin geometrik yapısı değişir, 4 eşleştirilmemiş elektron bırakması sonucu hemoglobin paramanyetik hale gelir. Bir manyetik alana maruz kaldığında, paramanyetik maddeler manyetik alanın etkisini artırırlar. Bu manyetik duyarlılık uygulanan transvers relaksasyon sonucu görüntü kontrastını etkileyecektir. Manyetik duyarlılık yerel manyetik alan düzensizliklerine neden olur. Bunun sonucunda protonların transvers manyetizasyonlarında ani kayıp meydana gelir ve bu alanlarda T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal kaybı oluşur. Bu nedenle deoksihemoglobin T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak görülür. Deoksihemoglobin konsantrasyonunun yanı sıra eritrosit konsantrasyonu ve pıhtı oluşumunda T2 ağırlıklı görüntülerdeki bu hipointensiteyi etkileyebilir. Manyetik duyarlılık etkisi nedeniyle gradient eko görüntüleri akut kanamaların tespitinde difüzyon ağırlıklı ve T2 ağırlıklı görüntülerden daha duyarlıdır (69, 72).

Difüzyon MRG’de de akut hematomlar manyetik alan inhomojenitesine neden olan paramanyetik deoksihemoglobin nedeniyle belirgin hipointens lezyonlar şeklinde görülürler. ADC değerlerinin düştüğü bildirilmekle birlikte tam olarak hesaplama çoğunlukla zor olmaktadır (71, 73).

Subakut hematomun erken aşamasında eritrositlerdeki enerji düzeylerinde düşme görülür ve hemoglobin methemoglobine okside olur. Methemoglobinde demir hala globin proteininin hem kısmına bağlıdır, ancak beş eşleşmemiş elektrona sahip ferrik hale geçer. Bu dönüşüm normalde kanama çevresinde başlar, yavaşça merkeze doğru ilerler. Methemoglobine dönüşüm sonucu moleküler konformasyonel değişiklikler meydana gelir. Sudaki protonlar methemoglobinde bulunan demirdeki eşleşmemiş elektronlara ulaşım olanağına sahip olur, bunun sonucunda proton-elektron ve dipol-dipol etkileşimleri meydana gelir. Dipolar relaksasyondaki artış methemoglobini T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens yapar. Methemoglobin paramanyetik etkiyle transvers relaksasyonu etkiler, buna T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünmesine neden olur. Difüzyon MR incelemede hücre içi methemoglobin paramanyetik etkileri nedeniyle hipointens görülür, ADC ölçümleri ise güvenilir değildir (70, 73).

Eritrositlerin enerji düzeyinin düşmesinin sonucunda hücre zarları zarar görür, bunun sonucunda da hücre içindeki yapılar hücre dışına doğru yer değiştirir ve buna bağlı hücre dışı sıvıya geçen paramanyetik etkili methemoglobinde seyrelme oluşur. Geç dönem subakut kanamalarda T2 ağırlıklı görüntülerde su içeriğine bağlı olarak hiperintens sinyal elde edilir. T1 ağırlıklı görüntülerde erken dönem subakut kanamalarda proton-elektron ve dipol-dipol etkileşimleri devam ettiğinden hiperintens sinyal elde edilir. Difüzyon MR incelemede geç subakut hematomlar hiperintens görülmektedir (71, 73, 74). Geç subakut hematomların ADC değerleri ise tartışmalıdır. ADC değerlerinin düştüğünü bildiren yayınlar olduğu gibi, geç subakut hematomlarda normal beyaz cevhere göre ADC değerlerinin daha yüksek olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. Kang ve ark. (69) çalışmalarında geç dönem intraserebral kanamalarda ADC değerlerinin normal beyaz cevhere göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Atlas ve ark. (70) ise geç dönem intraserebral kanamalarda ADC değerlerinin normal beyaz cevhere göre

daha yüksek olduğunu belirtmişler ve eritrositlerin lizisinin moleküler difüzyonda artışa neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Zaman içinde methemoglobin rezorbe olur ya da yapısı bozulur, T1 ağırlıklı görüntülerdeki etkisi azalır. Kronik süreçteki yüksek su içeriği uzamış T1 ve T2 relaksasyon zamanına neden olacaktır. Kanama başlangıcından itibaren hem proteinleri sürekli fagosit edilir. Ferritin ve hemosiderin hemoglobinin nihai yıkım ürünleridir. Bu yıkım ürünleri fagositoz yapan hücreler içerisinde kalırlar, hematoma çevresinde birikirler ve eski kanama göstergesidirler. Ferritin ve hemosiderine su protonları ulaşamadığı için relaksivite etkileri yoktur. Manyetik duyarlılık etkileri T2 ağırlıklı görüntülerde daha belirgindir ve sinyal kaybına neden olur. Kronik hematomlarda difüzyon MR incelemede hiperintens görülürler. ADC değerinin arttığı bildirilmiştir, ancak manyetik duyarlılık artefaktları nedeniyle çoğu zaman ölçmek zordur (70, 71, 73).

İntraserebral hemorajilerde enflamasyon gelişimi sonucunda kan beyin bariyeri bozulur, kanama alanını çevreleyen normal beyin parankimine serum proteinlerinin geçişi görülür, bunun sonucunda da hücre dışı kompartmanda ödem oluşumu meydana gelir. Ayrıca hücre hasarı sonucu sitotoksik ödem tablosu da görülmektedir. İntraserebral hematomlarda kanama alanı etrafındaki vazojenik ödem ile ADC değerlerindeki yükselme arasında direkt ilişki olduğu tespit edilmiştir (75).

1.3. S100 Protein Ailesi:

Beyin patolojilerinde hücresel reaksiyonları gözlemlemek amacıyla beyine spesifik proteinlerin kullanımı gittikçe popülerleşmektedir (76). Özellikle astrositik aktivasyonu gösteren proteinler ilgi çekmektedir. Astrositlerin beyin homeostazisinin sağlanmasında baskın role sahip olmaları santral sinir sistemi patolojilerinde fonksiyonlarının etkilenmesini açıklamaktadır. Vücut sıvılarında bulunan beyin spesifik protein düzeylerinin temel belirleyicileri (77);

- Kitle etkisi (primer merkezi sinir sistemi lezyonunun boyutu)
- Beyin homeostazisinde bozukluğa neden olan patolojinin ciddiyet derecesi
- Zaman etkisi (patolojinin başlangıcı ve süresi)

Beyin patolojilerinde astrositik reaksiyonların gözlenmesi için beyin spesifik proteinlerin kullanımı yukarıdaki bilgilerin rehberliğinde yapılabilir. Beyin spesifik

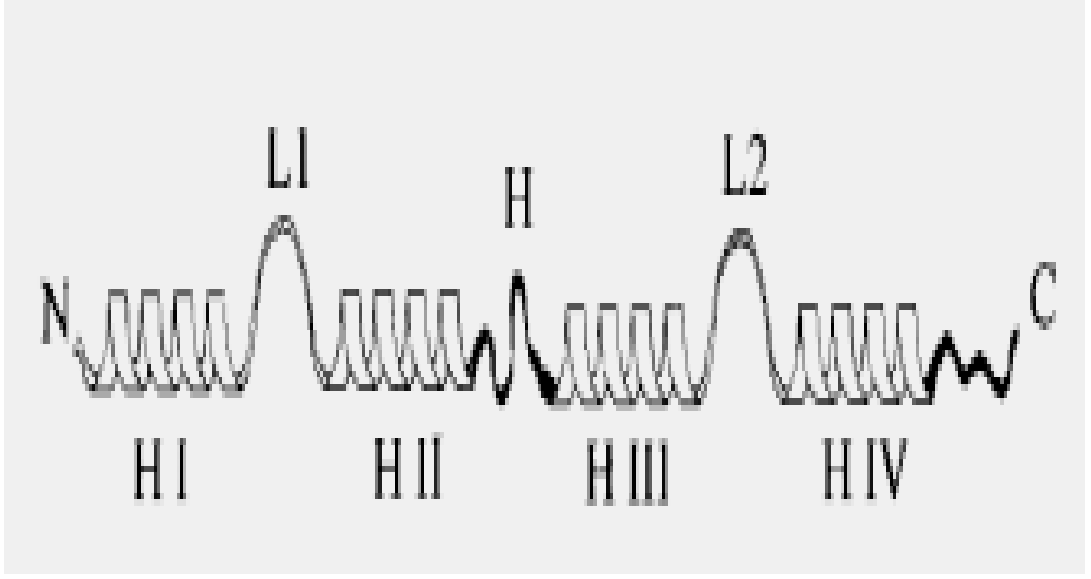
proteinlerin fonksiyonlarını değerlendirebilmek için her bir proteinin salınım ve eliminasyon süreçlerini anlamak gerekir (77).

Kalsiyum birçok hcressel olayda düzenleyici haberci olarak işlev görür (78). Kalsiyum sinyal ağı EF-el tipi yapısal motifle karakterize geniş bir aile olan kalsiyum taşıyıcı proteinleri de içeren birçok moleküler bileşenden oluşur. S100 proteinleri ise kalsiyum taşıyıcı protein ailesinin en büyük alt grubunu oluşturur (79).

S100 proteinleri küçük asidik proteinlerdir. Bu protein ailesinin yeleri EF-el tipi iki kalsiyum bağlayıcı bölge içermektedirler. Bu kalsiyum bağlayıcı bölgelerden biri proteinin N-terminal yarısında, diğeri ise C-terminal yarısında bulunmaktadır (ekil 9). Kalsiyum bağlayıcı bu bölgelerin affinitesi birbirinden farklılık göstermektedir. C-terminal kısmın kalsiyuma affinitesi N-terminal kısma göre 100 kat daha fazladır. EF-el tipi olan bu iki kalsiyum bağlayıcı yapı bir ara bölge ile birbirlerine bağlanır ve bu ara bölge mentee bölgesi olarak adlandırılmaktadır. S100 proteinleri çoğunlukla bu mentee bölgesinin uzunluğu, sırası ve C-terminal uzantılarına göre birbirlerinden farklılık göstermektedirler. Bu nedenle S100 proteinlerinin biyolojik aktivitelerini bu bölümlerinin belirlediği düşünülmektedir (80).

S100 proteinleri hücre büyümesi, hücre hareketi, hücre siklusu, transkripsiyon ve farklılaşma gibi hcressel olaylarda düzenleyici görevleri olan, 20 yesi tanımlanmış protein ailesidir. Bu protein ailesinin üyelerinin önemli bir özelliği de spesifik hcressel bölümlerde bulunmaları ve kalsiyum aktivasyonuna bağlı olarak yer değitirebilmeleridir. Bazı yeleri hücre dışına salınarak sitokin benzeri aktiviteler gösterir (81).

Son yıllarda kardiyomiyopati, kanser, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok patolojide S100 proteinleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Ayrıca bu hastalıklarda tanısıl değerinin olduğuna inanılmaktadır. Klinik yönetimi pozitif etkileyebilecek, hastaların sağ kalımına olumlu etki edebilecek prediktif belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (81).



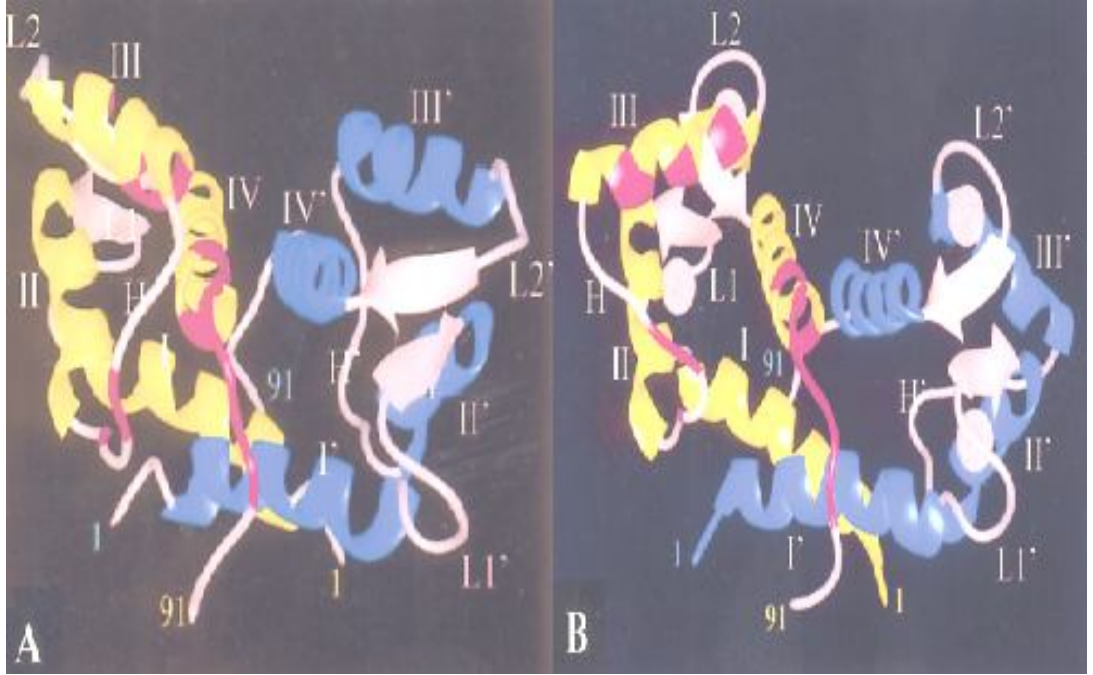
Şekil 9: S100 proteininin sekonder yapısının şematik görünümü. Kalsiyum taşıyıcı bölümler (N-terminal ve C-terminal yarımlarındaki L1 ve L2 kavileri) alfa heliks yapılarıyla (HI, HII, HIII, HIV) çevrilidir. Mentеше bölümü (H) HII ve HIII heliks yapılarını birbirine bağlar (80).

S100 proteinlerinin her bir üyesi farklı hücre bölümlerinde bulunmaktadır ve kalsiyum aktivitesi sonucu yer değiştirebilirler. S100 protein üyelerinin hücre dışına salınması sırasında farklı yollar (Endoplazmik Retikulum-Golgi yolu, tubilin veya aktin aracılığıyla) kullanıldığı düşünülmektedir (82).

1.3.1. S100B:

S100B proteini S100 protein ailesinin bir üyesidir. Bu protein ailesi %100 doymuş amonyum sülfatta çözündüklerinden dolayı S100 ismi verilmiştir (83). S100B proteini 21 Kda ağırlığında, iki beta alt ünitesi içeren homodimer yapıda asidik bir proteindir (Şekil 10). İki monomer rotasyon eksenleri etrafında iki kez dönerek şekillenir ve disülfid bağlarıyla birbirlerine tutunurlar. S100B EF-el tipi kalsiyum taşıyıcı bir proteindir, 4 adet kalsiyum taşıyıcı bölgesi mevcuttur. S100B ayrıca bu 4 taşıyıcı bölgede bakırda taşır ve 6–8 bölgede de Zn^{2+} taşır. S100B geni insanlarda 21q22.3 kromozomunda yerleşmiştir ve kromozom terminaline 100–140 kb mesafededir (84).

S100B proteini santral sinir sisteminin tüm bölümlerinde ağırlıklı olarak glial hücrelerin sitozollerinde bulunan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. S100B proteini santral sinir sistemi içerisinde de ağırlıklı olarak beyinde bulunur (85).



Şekil 10: Serbest (A) ve kalsiyum bağlı (B) S100B2'nin şematik görünümü. Bir S100B monomeri sarı, diğeri mavi renkle gösterilmiş, heliksler roma rakamı ile numaralandırılmıştır. Kalsiyum iyonları açık pembe noktalar şeklinde şematize edilmiştir. L1, L2 monomerlerdeki kalsiyum bağlayıcı bölgeleri, H menteşe bölgelerini ifade etmektedir. Eflatun renkli alanlar ise bir yüzey çözücüne maruz kalma sonucu oluşan artıkları temsil etmektedir (80).

S100B proteini MARCKS, MARCKS benzeri retinal fosfoprotein p80, anneksin II, GAP-43 (nöromodulin), nörogranin, fosfokinaz C (PKC)'nin düzenleyici bölümü, kaldesmon, glial fibriler asidik protein (GFAP), aktin kapayıcı protein CapZalfa, vimentin ve p53 gibi bazı proteinlerin fosforilasyonunu engeller. Bununla birlikte bu proteinlerin çoğunun işlevsel ilişkileri hala bilinmemektedir (84). Güncel bilgilere göre S100B proteini hücre içi kalsiyum düzeylerindeki artışa bağlı olarak hedef protein fosforilasyon durumunu etkileyerek sinyal iletiminde rol oynuyor olabilir (86). Bu durum yukarıda sayılan hedef proteinlerin sinyal iletimin basamaklarında düzenleyici rolleri olabileceği anlamına gelmektedir.

S100B' nin früktoz 1,6 bifosfat aldolaz ve fosfoglukomutaz enzimlerini aktive ettiğinin belirlenmesinden sonra beyin hücrelerinin enerji metabolizmasında düzenleyici rolünün olduğu düşünülmeye başlanmıştır. S100B ayrıca tviçkin kinaz, Ndr ve membrana bağlı guanilat siklaz gibi bazı enzimleri de aktive etmektedir. Ndr hücre siklus düzenlenmesinde, membrana bağlı guanilat siklaz enzimi ise

fotoreseptörlerin karanlığa adaptasyonunda görev yapmaktadır. S100B'nin tviçhin kinaz üzerindeki uyarıcı etkisi ise henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (84).

S100B hücre iskeleti bütünlüğünde de etkilidir. S100B proteini tübülün sekestrasyonu ile ayrıca mikrotübül öncüllerine kalsiyum duyarlılığını aktive ederek mikrotübül çatısının oluşumunu inhibe eder. S100B ayrıca ara filaman alt ünitelerinin birleşmesini önleyerek tip 3 ara filamanlarının da kümeleşmesini önler. S100B ayrıca aktomiyozin ATPaz aktivitesinin kaldesmon ve kalponin bağımlı inhibisyon sürecini tersine çevirir (87–89).

S100 proteinlerinin hücre dışı düzeylerinin fizyolojik cevapta önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Glial hücrelerden salgılanan S100B konsantrasyonuna bağımlı olarak trofik veya toksik etki göstermektedir (84).

S100B'nin in vitro ortamda tavuk embriyosunun serebral korteks nöronlarında ve dorsal kök ganglionlarında nanomolar konsantrasyonlarda hücre büyümesini uyarıcı etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca çeşitli nöronların (tavuk embriyosundaki nöronlar, dorsal kök ganglionları ve schwann hücreleri; yeni doğan rat astrositleri; C6 glioma hücrelerinde; hasar sonrası glukoz yetersizliği görülen rat hipokampal nöronları) canlılıklarını sürdürmesinde olumlu katkısı olduğu görülmüştür. Bütün bu bulgular sinir hücresinin gelişimi ve hasar sonrası tamir süreçlerinde S100B proteinin nörotrofik faktör olarak görev yapıyor olabileceğini düşündürmektedir (84, 90, 91). İn vitro ortamda S100B proteininin glutamat ve starosporin aracılı hücre hasarını önlediği gözlenmiştir. Tavuk embriyonal nöronlarında, transfekte N18 fare nöroblastomunda ve C6 rat gliomunda S100B proteininin nöral büyümeyi aktive edebilmesi için; hedef hücrelerde Nuclear Factor κ B (NF κ B)'nin hücresel translokasyonu ve antiapoptotik faktör Bcl 2 aktivasyonu gereklidir (92).

Nöronlar üzerindeki parakrin etkilerinin yanı sıra in vitro ortamda nanomolar düzeyindeki S100B proteininin rat C6 glioma hücrelerinde otokrin etkiye neden olarak glial proliferasyonu uyardığı görülmüştür. N18 nöroblastoma hücre kültürlerine S100B ilavesiyle kolşisinin indüklediği apoptozis önlenmiştir. S100B proteininin astrosit proliferasyonunu aktive edici etkisiyle tutarlı olarak hücre dışında ERK1/2 fosforilasyonunu uyardığı görülmüştür (93–95).

İn vitro ortamda hücre dışı S100B mikromolar konsantrasyonlarda zararlı etkiler gösterebilir (84). Nöronal hücre kültürlerinin S100B proteinine maruz kalması sonucu β -amiloid öncül proteini ve mRNA 'sının salınımının arttığı görülmüştür. Bununla birlikte fare beyninde yapılan çalışmalar S100B protein kronik yüksekliğinin β -amiloid plaklarının oluşumu için yeterli olmadığı gösterilmiştir. β -amiloid astrosit kültürlerinde S100B mRNA ve S100B protein üretimini uyarır. Bu temelde S100B proteinin aynen interlekin 1 (İL 1) gibi; düşük konsantrasyonlarda nöronal yaşamı koruyan, yüksek konsantrasyonlarda ise zararlı etkileri olan bir sitokin olduğu düşünülmektedir. Ancak bu mekanizmaların ilişkisini kanıtlayabilmek için daha karmaşık bir ortamda in vivo deneylerin yapılması gereklidir. 100 nanomolar üzerindeki S100B konsantrasyonları fetal rat kortikal nöronlarında proinflatuar sitokin olan interlekin 6 (İL-6) sekresyonuna neden olmaktadır. S100B in vitro PC12 hücrelerinde, B104 nöroblastoma hücrelerinde ve primer embriyonik rat hücrelerinde apoptozisi uyarmaktadır. S100B primer neonatal rat astrositlerinde indüklenabilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) mRNA salınımını arttırarak aktivitesini yükseltir (96–98).

Fetal rat kortikal nöronlarında ekstraselüler S100B nöronal κ B taşıyıcı faktör(N κ BF) nükleer translokasyonunu uyararak nöronal İL-6 salınım ve ekspresyonunu arttırır (98). Mikromolar düzeylerde S100B interferon gama ile benzer etki göstererek kültüre mikrogliya hücrelerinden nitrik oksit salınımını arttırır; bu durum nörodejenerasyonda ve beynin inflamatuvar hastalıklarında S100B proteininin mikrogliyal hücreleri uyararak nöropatolojik sürece katkıda bulunabileceğini işaret etmektedir (99). İnterferon gama BV2 mikrogliyal hücrelerde S100B mRNA ekspresyonunu baskılar; BV2 hücrelerinin S100B ile tedavisi iNOS mRNA ekspresyonu ve NO salınımını arttırır. Erişkin insan temporal lob astrosit kültürünün interlekin 1- β ile tedavisi S100B içeriğini arttırır ve GFAP seviyelerini düşürür (100, 101).

S100B proteini ve seratonerjik aktivite üzerinde yapılan çalışmalar kısmen de olsa S100B proteininin seratonin reseptörleri tarafından regüle edildiğini ve sağlıklı bir hafıza için S100B düzeylerinin dengede olması gerektiğini göstermektedir (84).

Wiesmann ve arkadaşları (85) 200 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı ölçümlerde ortalama S100B konsantrasyonunu 0,052 µg/L olarak bulmuştur (10. persantil 0,023 µg/L, 90. persantil 0,097 µg/L). Erkeklerdeki ortalama S100B konsantrasyonu 0,055 µg/L, kadınlarda ise 0,048 µg/L olarak tespit etmişler; yaptıkları çalışmalarında her iki cins arasındaki konsantrasyon farkı istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Artan yaş ile birlikte, S100B plazma konsantrasyonlarının hafifçe azaldığını tespit etmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada Ling ve ark. (105) 60 sağlıklı gönüllüde yaptıkları ölçümlerde serum S100B konsantrasyonlarını $0.067 \pm 0.022 \mu\text{g/L}$ olarak bulmuşlardır. De Kruijk ve ark. (106) ise 92 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmalarında ortalama S100B konsantrasyonunu 0.02 µg/l (0.00 – 0.13 µg/l) olarak bulmuşlardır.

Portela ve arkadaşları (104) 19 sağlıklı yenidoğan, 4–16 yaş arası 25 sağlıklı çocuk ve 18–70 yaş arası 85 sağlıklı erişkin üzerinde yaptıkları serum S100B ölçümün sonuçlarında her iki cinsiyet arasında anlamlı istatistiki fark saptamamışlardır. Yaptıkları çalışma sonucunda 0–20 yaş arası grupta S100B protein konsantrasyonunun yaşla negatif korelasyon gösterdiğini, 21–70 yaş arası grupta ise yaş ve S100B konsantrasyonları arasındaki belirgin bir ilişki bulunmadığını saptamışlardır.

İnsan vücudunda S100B proteini metabolize edilmeden böbrekler yoluyla atılır, yarılanma ömrü 120 dakikadır (84).

Son yıllarda birçok travmatik beyin yaralanmalı hasta grubu üzerinde S100B ölçüm çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalardan çoğu olayın akut devresindeki S100B düzeyleri ile hastalığın ciddiyeti ve klinik gidişatı belirlemeye yönelik çalışmalardır (84). Travma sonrası hasarlı astrositlerin sitozollerinden beyin omurilik sıvısı içerisine hızlı bir S100B salınımı olmaktadır. Travma hastalarında BOS S100B düzeyinin diğer merkezi sinir sistemi patolojisi olan hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Subaraknoid hemorajili ve intraserebral hemorajili hastalarda da travma sonrası serumda gecikmiş S100B yükselmeleri olabildiği, bu yüzden düzeylerinde farklılıklar görüldüğü saptanmıştır (76, 77, 80, 81).

Bu literatür bilgileri ışığında hafif ve orta kafa travmalı hastalar üzerinde yaptığımız çalışmamızda; hastalardan belirli aralıklarla kan örneği alarak,

progresyon gösteren travmatik intraserebral hemorajili hastalarda kanama hacimlerindeki artışla plazma S100B düzeylerindeki değişim arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, Radyodiagnostik ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalları'nda gerçekleştirildi.

Bu çalışmada Aralık 2009 - Temmuz 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğine, hafif (GKS 14 veya 15) ve orta dereceli (GKS 9–13) kafa travması nedeniyle yatırılan 30 hasta değerlendirildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1-Hastanın geçirdiği kafa travmasını takip eden ilk 6 saat içerisinde hastanemiz acil servisine kabul edilmiş olması

2-Hastada hastanemiz veya herhangi bir dış merkez acil servisinde çekilmiş olan beyin tomografisinde travma sonucu gelişmiş intraserebral hemoraji (kontüzyo serebri ve/veya intraserebral hematom) tespit edilmesi

3-Hastanın Glasgow koma skorunun 9-15 arasında olması, yani hafif/orta kafa travmalı hasta grubunda bulunması

4-Hastanın hastanemize kabulü ve bunu izleyen ilk 48 saat içerisinde yoğun bakım ve/veya entubasyon ihtiyacı olmaması

5- Hastaya acil serviste değerlendirildiği andan itibaren ilk 48 saat içerisinde Nöroşürirjikal ve/veya başka bölümlerle ilgili herhangi bir cerrahi müdahalede bulunulmaması

6- Hasta yaşının 18 ve üzerinde olması (pediatrik yaş grubunda bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir)

7- Hastada difüzyon MRG çekimini engelleyecek metalik implant (kardiak stent, kalp pili, ortopedik protez vb.) bulunmaması

Hastalara travma sonrası ilk 6 saat içerisinde beyin difüzyon MRG çektirildi. Yatış anında (1. saat), 24. ve 48. saatlerde beyin BT çektirildi. BBT'de saptanan patolojiler, eşlik eden minör sistemik patolojiler (klavikula fraktörü, humerus fraktörü, radyus fraktörü, ulna fraktörü, minör batın yaralanması) ve major sistemik patolojiler (femur fraktörü, pelvis fraktörü, ciddi batın yaralanması, yanık) kaydedildi. Yine beyin BT çekimleri ile aynı saatlerde serum S100B düzeyleri bakıldı.

Yukarıdaki özellikleri taşımayan veya cerrahi müdahale, exitus, hastaneden ayrılma gibi çeşitli nedenlerle gerekli biyokimyasal analizleri ve görüntüleme tetkikleri tamamlanamayan travmatik intraserebral hemorajili hastalar çalışma dışında bırakıldı.

2.1. BBT Görüntüleme

Çalışmaya katılan olguların BBT görüntülemeleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı tomografi biriminde elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların çok kesitli BBT incelemeleri Toshiba Aquilion 64 slice CT Scanner ile 0,5 mm kesit kalınlığında yapıldı. Çekimler supin pozisyonunda, herhangi bir sedatif uygulanmadan, hasta ve hasta yakınlarına gerekli uyarılar ve bilgilendirmeler yapılarak; hastaların yatışı anında (1. saat), yatış sonrası 24. ve 48. saatlerde yapıldı. Çekilen BBT'lerde saptanan kalvaryal fraktür, epidural kanama, subdural kanama, subaraknoid kanama kaydedildi. BBT çekimlerinde saptanan intraserebral hemorajilerin hacimleri $\frac{A \times B \times C}{2}$ formülü (49) ile hesaplandı. Bu formülde;

A: Kanama alanının maksimum çapı

B: Maksimum çapa 90 derece açılı çap

C: Kanamanın görüldüğü 10 mm. kalınlıktaki aksiyel kesitlerin toplam sayısı

Elde edilen sonuç cm^3 cinsindendir, sonuçlar mm^3 'e çevrilmiştir.

Çekilen BBT'lerde bir önceki BBT'ye göre 2 cm^3 ve üzeri hacim artışı olan ve/veya bir önceki BBT'lerde kanama görülmemesine rağmen takip eden BBT'lerde tespit edilen yeni intraserebral hemorajiler progresyon olarak kabul edildi.

2.2. Difüzyon MRG

Çalışmaya katılan olguların beyin difüzyon ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemeleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı MRG biriminde elde edildi.

Difüzyon MRG travma sonrası ilk 6 saat içerisinde yapıldı. Çalışma, 1.5 T GE Signa Highspeed Scanner Excite MR sistemi (General Electric, Milwaukee, WI, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm olgular supin pozisyonunda; beyin koilinin merkezine gelecek biçimde tetkike hazırlandı. İnceleme esnasında uymaları gereken hususlar hakkında hastalara ve/veya hastaların yakınlarına bilgi verildi. İnceleme esnasında

MRG uyumlu kulaklık sistemi aracılığıyla hastalarla iletişim kuruldu. Çekim yapılırken hastalara herhangi bir sedasyon uygulanmadı.

3-plane-localizer (pilot) görüntülerin alınmasının ardından, aksiyel planda b1000 ağırlıklı imajlar elde edildi. Görüntülerde kullanılan parametreler şunlardır:

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme; Matriks: 128x128, Number of Excitations (NEX): 1, Field of view FOV: 36x36 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesitler arası boşluk: 0, difüzyon yönü: Tüm yönler, Repetition Time (TR): 8000 msn, Echo Time (TE): Minimum.

Elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntüler, MRG sisteminin çalışma istasyonunda (Advantage Windows, 4, 2 software version, GE Medical Systems) değerlendirildi.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye saptanan travmatik intraserebral hemoraji lezyonunun ve varsa etrafındaki iskemi/ödem alanının hacmi hesaplandı. Hacim hesaplaması beyin BT' de kullanılan formülle yapıldı. Toplam hacimden hemoraji alanının hacmi çıkarılarak hemoraji alanı etrafındaki iskemi/ödem alanının hacmi bulundu.

2.3. Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya alınan tüm hastalardan yatışlarının yapıldığı sırada (1. saat), kliniğimize yatışlarının 24. ve 48. saatlerinde rutin tetkikler için alınan 6 ml kandan serum S100B protein düzeyi ölçümü için kan örneği ayrıldı. Örnekler 20–30 dakika pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 3500–4000 RPM'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -70 °C'de muhafaza edildi ve örnekler toplu olarak çalışıldı.

Serum S100B proteini ölçümü uygun kit kullanılarak sandviç prensibinin kullanıldığı immunoluminometrik (LIA) yöntemle, Cobas-Roche e-immunoassay analizörü ile yapıldı. Sandviç prensibi iki monoklonal antikorla kaplı paramanyetik partiküller ve izoluminol türevleri ile işaretlenmiş monoklonal izleyici antikorlara dayanmaktadır. S100B protein konsantrasyonları kemiluminisans reaksiyonunun arttırılmasıyla belirlenmektedir. S100B protein konsantrasyonları her örnekte kalibrasyon eğrisine bağlı olarak hesaplandı. Bu hesap 2 noktalı ana kalibrasyon eğrisine göre oluşturuldu. Sonuçlar µg/L cinsinden belirtildi.

2.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

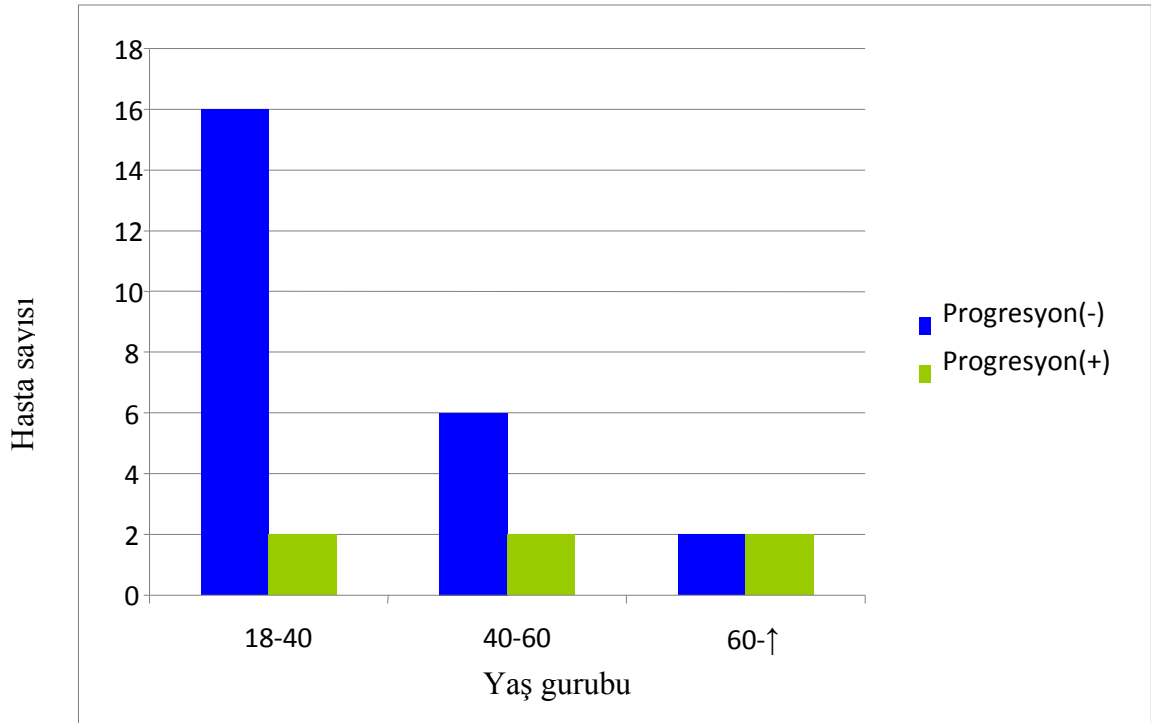
Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal veriler için aritmetik ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte, kategorik değer alan değişkenler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Ölçümle belirtilen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Ölçümle belirtilen değişkenlerde iki grup arası farklılıkların analizi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ölçümle belirtilen bağımlı değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon İşaret Testi kullanıldı. Ölçüm değişkenleri arasındaki değişimi incelemek için korelasyon analizinden yararlanıldı. Sonuçlar spearman korelasyon katsayısı ile yorumlandı. Çalışmanın analizinde p değeri 0,05'in altında bulunan karşılaştırmalar anlamlı kabul edildi. Lezyon progresyonu ile difüzyon MRG bulguları ve serum S100B protein düzeyindeki değişimler, progresyon göstermeyen hastalardaki difüzyon MRG bulguları ve serum S100B protein düzeyindeki değişimler ile karşılaştırıldı.

3. BULGULAR

Bu çalışma, yaşları 18 ile 78 arasında değişmekte olan, 8'i bayan (% 26,7) ve 22'si erkek (%73,3) olmak üzere toplam 30 olgu üzerinde uygulandı. Olguların ortalama yaşı $39,07 \pm 18,33$ idi.

30 hastanın 6'sında hemoraji progresyonu tespit edildi; bu hastalardan 4'ü erkek, 2 hasta ise bayandı.

En yüksek oranda hemoraji progresyonu 60 yaş üstü hastalarda görülürken, en düşük oranda hemoraji progresyonu ise 18–40 yaş arası hasta grubunda izlendi (Şekil 11).



Şekil 11: Progresyon görülen ve görülmeyen hastaların yaş dağılımları

1, 24. ve 48. saat serum S100B düzeylerinin > 0.005 ile $1.17 \mu\text{g/l}$ arasında değiştiği görüldü. Hastaların özellikleri, 1, 24. ve 48. saat serum S100B düzeyleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hastaların 1, 24. ve 48. saat BBT'lerdeki intraserebral hemoraji hacimlerinin $0-52422,3 \text{ mm}^3$ arasında değiştiği görüldü (Tablo 7).

Hastaların Difüzyon MR'daki iskemi/İSH oranlarının 0.34–3.88 arasında değiştiği görüldü. Difüzyon MR'daki iskemi, hemoraji hacimleri ve bunların birbirlerine oranları ise Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastaların özellikleri, 1, 24. ve 48. saat serum S100B düzeyleri

Sıra	Yaş	Cinsiyet	S100B 1 (µg/l)	S100B 24 (µg/l)	S100B 48 (µg/l)
1	39	E	0.276	0.625	0.062
2	27	K	0.963	0.279	0.134
3	40	E	0.097	0.075	0.063
4	42	E	0.177	0.107	0.099
5	53	E	0.124	0.104	0.079
6	38	E	0.051	0.027	> 0.005
7	44	E	0.127	0.102	0.069
8	74	E	0.912	1.06	0.340
9	49	E	0.046	0.034	0.032
10	18	E	0.169	0.124	0.084
11	19	E	0.457	0.218	0.103
12	46	E	0.606	0.333	0.169
13	39	K	0.080	0.052	0.054
14	46	K	0.160	0.092	0.168
15	25	E	0.692	0.214	0.115
16	70	E	0.630	0.270	0.213
17	58	E	0.911	0.106	0.088
18	30	K	0.462	0.261	0.168
19	18	K	0.160	0.168	0.092
20	18	E	0.233	0.086	0.056
21	19	E	0.171	0.372	1.05
22	71	K	0.402	0.344	0.154
23	38	K	0.627	0.041	0.055
24	56	E	0.171	0.125	0.041
25	78	K	0.947	0.510	0.227
26	34	E	0.410	0.192	0.124
27	22	E	0.111	0.064	0.039
28	25	E	0.162	0.086	1.17
29	18	E	0.098	0.066	0.320
30	18	E	0.356	0.239	0.093

Tablo 7: 1, 24. ve 48. saat BBT’lerdeki intraserebral hemoraji hacimleri

Sıra	İSH 1 (mm ³)	İSH 24 (mm ³)	ISH 48 (mm ³)
1	335	567,5	420
2	142,5	161,7	127,5
3	164,9	93,7	51,3
4	223,9	172,3	164,8
5	152,2	4923,9	5528,1
6	255,4	132,9	123,1
7	881,5	1213,5	1028,7
8	16455	20415	21860
9	324	283,5	141,1
10	1123	907,5	902,3
11	1291,3	975,3	714,6
12	335,7	2691	2000,7
13	173,4	89	73
14	283	0	0
15	801,9	722,6	321,1
16	1101,2	1139,8	792,7
17	824,6	683,3	535,7
18	8925,7	39843,6	52422,3
19	3347,9	2049,2	1502,8
20	175,9	145	80,1
21	435,1	463,3	324
22	257,8	2325,6	973,6
23	539,5	491,4	225,4
24	154,3	96,1	102,6
25	983,7	819,4	584,2
26	3645,1	3847,3	4228,3
27	0	395	233
28	127,5	103,6	88,2
29	536,6	175,4	159
30	1142,5	1167,5	992,5

Tablo 8: Difüzyon MR'daki iskemi, hemoraji hacimleri ve bunların birbirlerine oranları

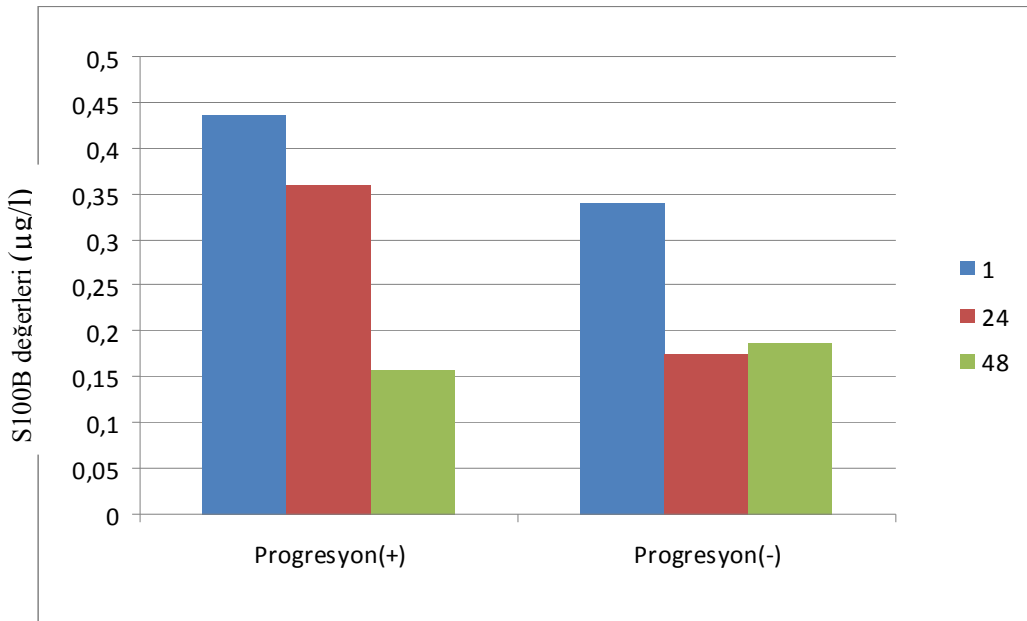
Sıra	İskemi (mm ³)	İSH (mm ³)	İskemi/ İSH
1	475,8	393,2	1,21
2	197,1	214,7	0,91
3	155,7	200,4	0,77
4	335,1	251,7	1,33
5	5377,8	2498,3	2,15
6	527,5	1027,5	0,51
7	2091,7	745,1	2,80
8	39065,7	21245,1	1,83
9	433,9	602,4	0,72
10	2329,2	4200,9	0,55
11	1127,8	1312,8	0,85
12	8382,6	2159,1	3,88
13	81,9	153	0,53
14	245,6	329,1	0,74
15	226,1	658,7	0,34
16	675,9	1183,3	0,57
17	353,1	702,5	0,50
18	20858,1	39673,2	0,52
19	2536,1	2434	1,04
20	312,5	167,9	1,86
21	570,1	574,1	0,99
22	3359,5	1153,5	2,91
23	1022,3	762,9	1,34
24	118,3	201,4	0,58
25	346	764	0,45
26	6013,5	4568,7	1,31
27	3956,2	1279,2	3,09
28	140,7	204,9	0,68
29	604,5	710	0,85
30	832,2	1465,8	0,56

Progresyon gösteren hasta grubunda intraserebral hemoraji etrafındaki iskemik alanın progresyon göstermeyen hastalara göre daha geniş olduğu ve lezyon bölgesindeki iskemi/hemoraji hacim oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 9). İskemi/hemoraji oranı 2'nin altında olan 25 hastanın sadece ikisinde (%8) progresyon tespit edilirken, iskemi /hemoraji oranı 2'nin üzerinde olan 5 hastanın dördünde (%80) hemoraji progresyonu gözlemlendi.

Tablo 9: Her iki hasta grubunda iskemi/hemoraji oranları

	Progresyon	Ortalama	Medyan	Min.	Max.	p
İskemi /hemoraji oranları	Evet	2,489 ±1,006	2,533	0,52	3,882	< 0,001
	Hayır	1,017 ± 1,009	0,796	0,343	2,800	

Başvuru anındaki ve 24. saat ortalama S100B değerlerinin progresyon gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 12), ancak progresyon gözlenen ve gözlenmeyen bu iki hasta grubu arasında S100B değerleri açısından istatistiki anlamlı fark izlenmedi (Tablo 10).



Şekil 12: 1, 24 ve 48. saat ortalama S100B değerleri

Tablo 10: 1, 24 ve 48. saat S100B değerleri

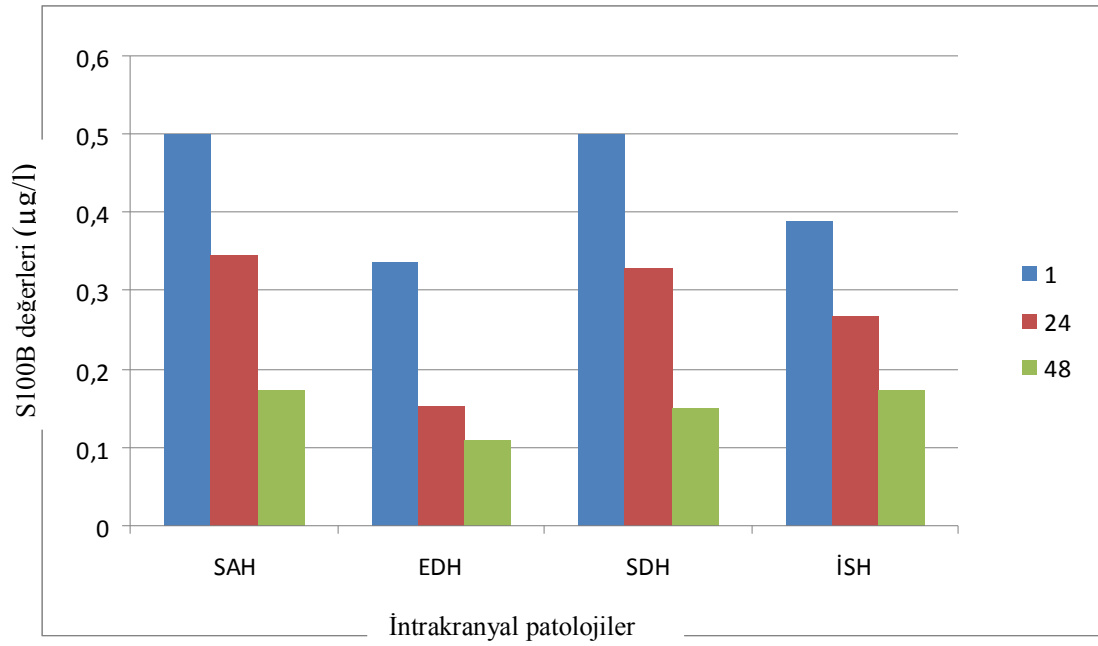
	Progresyon	Ortalama	Medyan	Min.	Max.	p
S100B 1	Evet	0,43617	0,43200	0,111	0,912	0,561
	Hayır	0,34046	0,17400	0,046	0,963	
S100B 24	Evet	0,36100	0,29700	0,064	1,060	0,174
	Hayır	0,17542	0,11550	0,027	0,625	
S100B 48	Evet	0,15817	0,16100	0,039	0,340	0,402
	Hayır	0,18821	0,09250	0,005	1,170	

Progresyon gösteren ve göstermeyen her iki hasta grubunda 1, 24 ve 48. saatlerde birim hacime düşen S100B değerleri (S100B değeri/BBT'deki hemoraji hacmi) arasında progresyon gösteren grup lehine istatistiki anlamlı fark izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11: 1, 24 ve 48. saat birim hacime düşen S100B değerleri

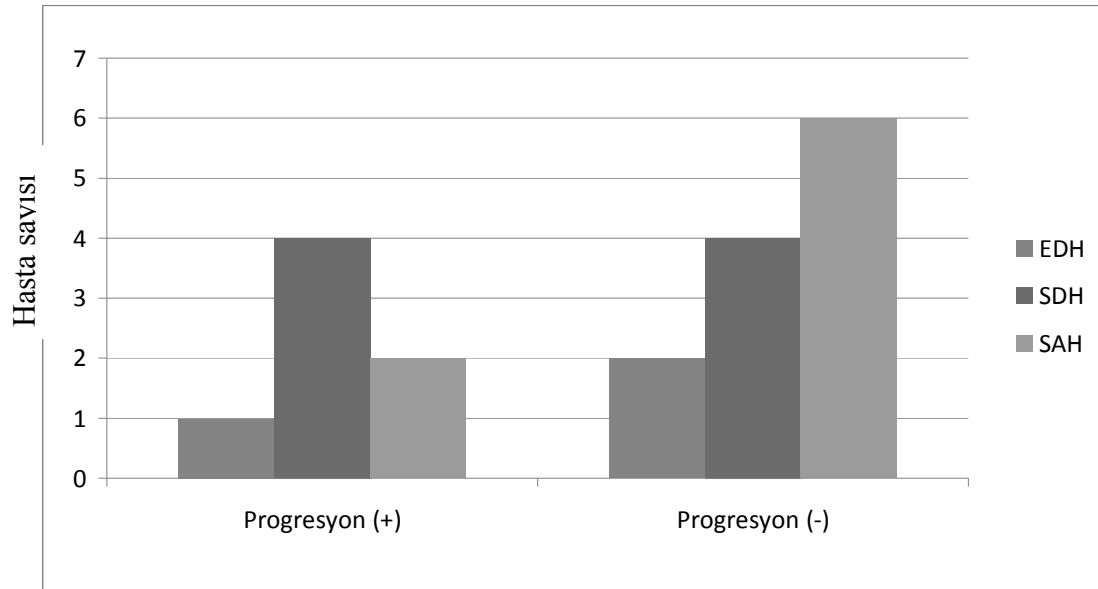
	Progresyon	Ortalama	Medyan	Min.	Max.	p
S100B 1 / BT 1	Evet	0,00086 ± 0,00082	0,00081	0,00005	0,0081	0,889
	Hayır	0,00085 ± 0,0013	0,00057	0,00005	0,0068	
S100B 24 / BT 24	Evet	0,000086 ± 0,000067	0,000088	0,00001	0,00016	0,005
	Hayır	0,00049 ± 0,00044	0,00030	0,00005	0,0017	
S100B 48 / BT 48	Evet	0,000074 ± 0,000075	0,00050	0	0,00017	0,008
	Hayır	0,0011 ± 0,0028	0,00027	0,00003	0,013	

1 ve 24. saat ortalama S100B değerlerinin SAH ve SDH'li hastalarda EDH ve İSH'li hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 13).



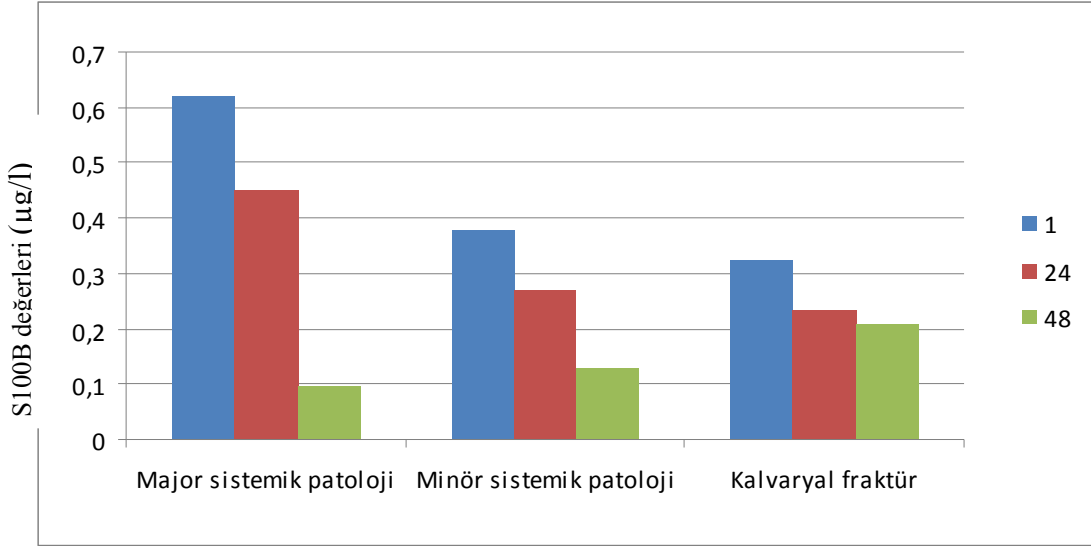
Şekil 13: Çeşitli intrakranyal patolojilerde 1, 24 ve 48. saat ort. S100B değerleri

Progresyon göstermeyen hasta grubunda diğer gruba göre daha fazla eşlik eden intrakranyal patolojiye rastlandı (Şekil 14).



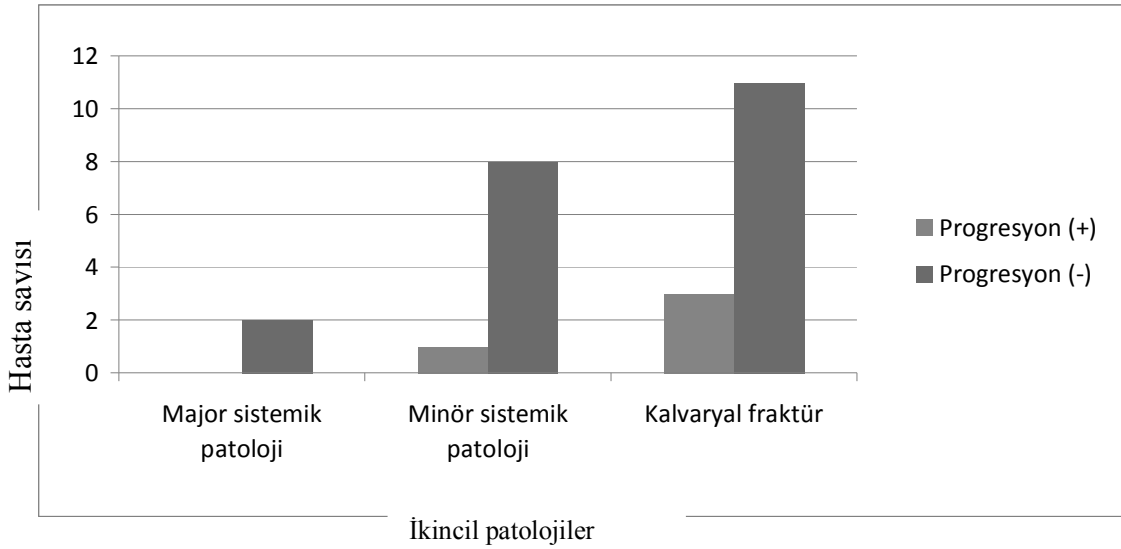
Şekil 14: Travmatik İSH'ye eşlik eden intrakranyal patolojiler

Major sistemik patolojisi (femur fraktürü, pelvis fraktürü, ciddi batın yaralanması, yanık) bulunan hastalarda 1 ve 24. saat ortalama S100B değerlerinin yüksek seyrettiği saptandı (Şekil 15).



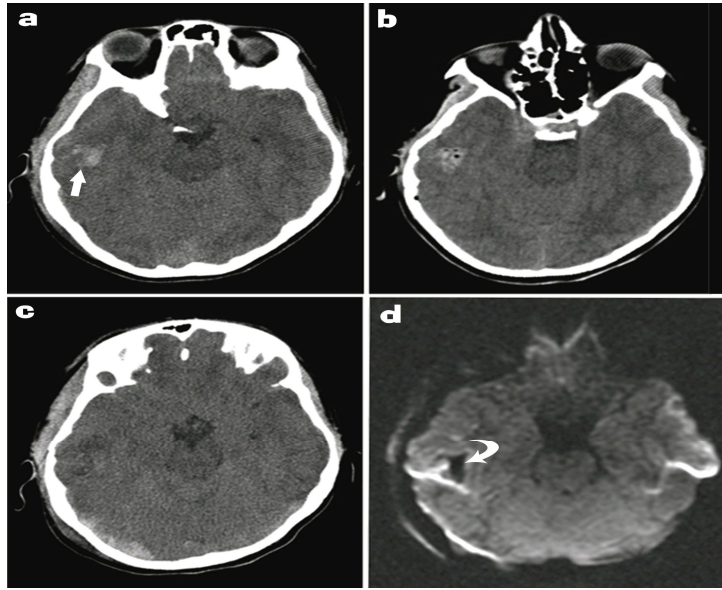
Şekil 15: Kalvaryal fraktür veya eş i İkincil patolojiler i bulunan hastalardaki 1, 24 ve 48. saat ort. S100B değerleri

Kalvaryal fraktür ve sistemik patolojiler daha çok progresyon izlenmeyen grupta görüldü (Şekil 16).

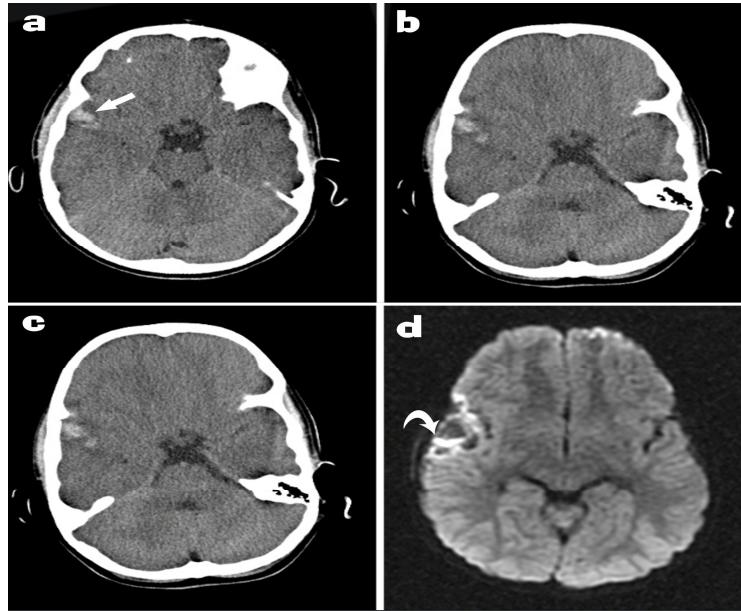


Şekil 16: Kalvaryal fraktürlü ve sistemik patolojili hastaların dağılımı

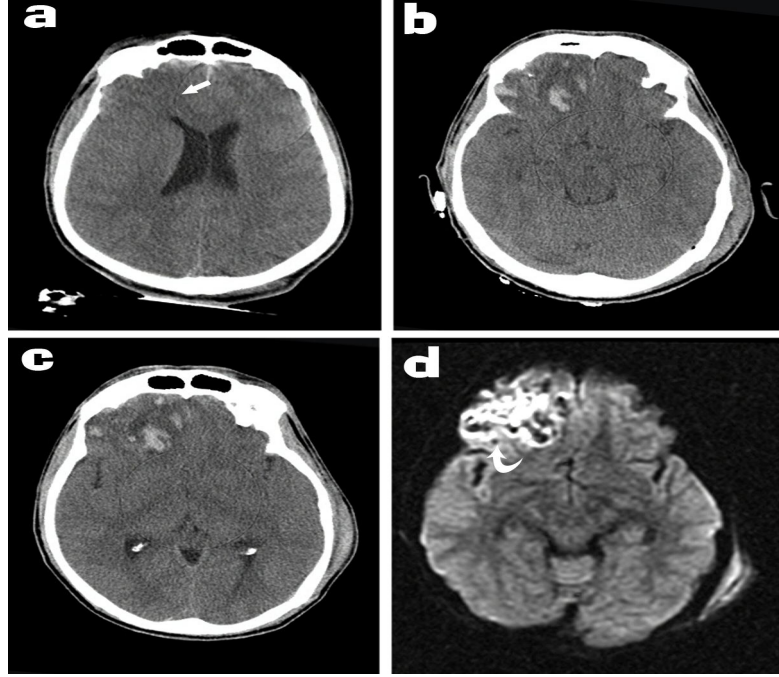
Olgu örnekleri;



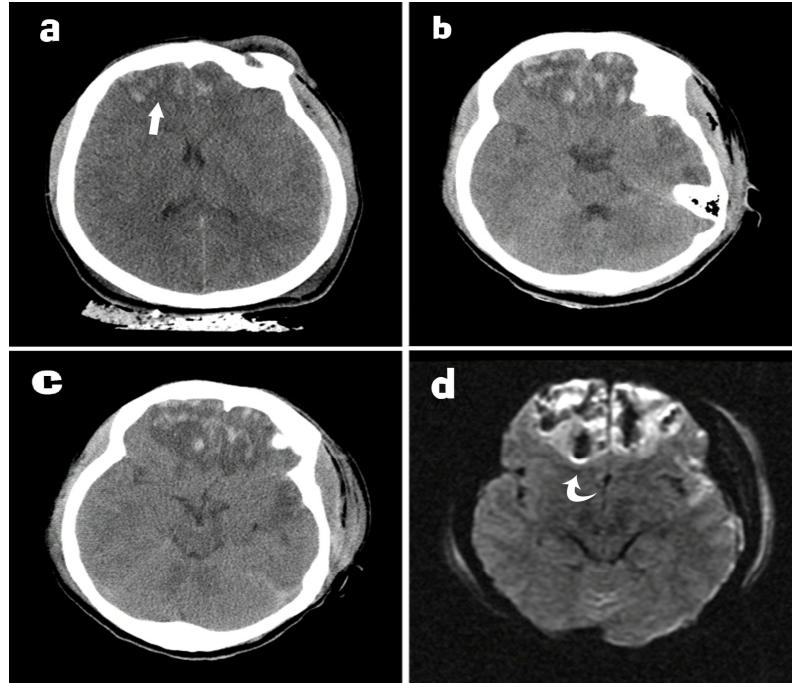
Şekil 17: 30 numaralı 18 yaşında erkek hasta. 1. saat BBT'sindeki (a) İSH'nin (ok), 24. (b) ve 48. saat (c) kontrol BBT'lerinde gerilediği gözlenen hastanın travma sonrası ilk 6 saat içerisinde çekilen difüzyon MR'ında (d); hipointens lezyon alanı (ok), etrafında ince hiperintens iskemi/ödem alanı görülmekte.



Şekil 18: 19 numaralı 18 yaşında bayan hasta. 1. saat BBT'sindeki (a) İSH'nin (ok), 24. (b) ve 48. saat (c) kontrol BBT'lerinde artmadığı gözlenen hastanın travma sonrası ilk 6 saat içerisinde çekilen difüzyon MR'ında (d); hipointens lezyon alanı (ok), etrafında ince hiperintens iskemi/ödem alanı görülmekte.



Şekil 19: 12 numaralı, 46 yaşında erkek hasta. 1. saat BBT'sindeki (a) milimetrik İSH alanının (ok) 24. (b) ve 48. saat (c) kontrol BBT'lerinde progresyon gösterdiği izlenen hastanın travma sonrası ilk 6 saat içerisinde çekilen difüzyon MR'ında (d); hipointens lezyon alanı (ok) etrafında geniş hiperintens iskemi/ödem alanı görülmekte.



Şekil 20: 18 numaralı, 30 yaşında bayan hasta. 1. saat BBT'sindeki (a) İSH'nın (ok) 24. (b) ve 48. saat (c) kontrol BBT'lerinde progresyon gösterdiği izlenen hastanın travma sonrası ilk 6 saat içerisinde çekilen difüzyon MR'ında (d); hipointens lezyon alanı (ok) etrafında geniş hiperintens iskemi/ödem alanı görülmekte.

4.TARTIŞMA

Travmatik intraserebral hemoraji, travmatik beyin yaralanmasının önemli bir komponentini oluşturmaktadır. Kafa travması sonrası gelişen intraparaknimal kontüzyon ve hematomların büyümeleri klinik kötüleşme ve ölümün en yaygın nedenleridir (19). Bu hastalarda genellikle lüsid interval tablosu görülmektedir; travma sonrası şuur kaybı olan hastanın şuuru geçici olarak açılır, ancak daha sonra tekrar hastada şuur kaybı ve bunu izleyen koma tablosu görülür (105). Ayrıca progresyon görülen travmatik intraserebral hemorajili hastalarda cerrahi müdahale gereksiniminin progresyon görülmeyen hastalara göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (106).

Travmatik intraserebral hemorajide en sık etyolojik neden olarak motorlu taşıt kazaları öne çıkmaktadır (19, 105–108). Çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın 17'sinde motorlu taşıt kazası, 11'inde düşme, 2 hastada ise darp etyolojik nedeni oluşturdu.

Travmatik intraserebral hemorajili hastalarda progresyon riski diğer intrakraniyal patolojilere göre daha yüksektir. Sanus ve ark. (109), intraserebral kanamanın subaraknoid ve subdural kanamaya göre daha yüksek progresyon riski taşıdığını belirtmişler, intraserebral kanamada %40.4, subaraknoid kanamada %21.2, subdural kanamada ise %12.7 progresyon oranları bildirmişlerdir.

Kafa travmalı hastalar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda farklı progresyon oranları bulunmuştur. Chabok ve ark. (105) 361 orta ve ağır kafa travmalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastaların 35'inde (%9,7) gecikmiş intraserebral hemoraji ve progresif intraserebral hemoraji saptamışlardır. Çalışmalarında 35 hastanın 22'sinde ilk tomografisinde izlenmemesine rağmen, takipleri sırasında çekilen kontrol beyin tomografilerinde hematom veya kontüzyon (9 hastada hematom, 13 hastada kontüzyon) saptanmış, 13 hastada ise ilk tomografide saptanan kanama alanının büyüdüğü gözlenmiştir. Chang ve ark. (19) 229 intraserebral hemorajiye sahip 113 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında ilk ve son BBT çekimleri arasında lezyonların %4'ü küçüldüğünü, %58'i değişmediğini, % 38'inin ise büyüdüğünü saptamışlardır. Yadav ve ark. (107) 326 kafa travmalı hastanın 294'ünde kontüzyon, 32'sinde intraserebral hematom saptamışlar, bu hastalardan 47'si ilk BBT sonrası opere edildiği için çalışma dışı bırakmışlardır. Çalışmaya dahil

edilen 262 intraserebral hemorajili hastanın 43'ünde lezyon hacminde artış saptamışlardır. White ve ark. (108) ise 660 kafa travmalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında BBT'lerinde travmatik intraserebral hemoraji saptanan hastaların %65'inde erken dönem (ilk 24 saatte) kanama progresyonu saptamışlardır. Hastaların acil servisteki değerlendirmesinde %41' i ağır kafa travmalı, %9' u orta kafa travmalı, %50' si hafif kafa travmalı olarak saptanmıştır. Biz ise 5 tanesi orta kafa travmalı, 25'i hafif kafa travmalı 30 travmatik intraserebral hemorajili hasta üzerinde yaptığımız çalışmamızda, hastaların 6'sında (%20) hemoraji progresyonu tespit ettik. Bizim çalışmamızdaki progresyon oranının düşük olmasının nedeninin çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların büyük çoğunluğunu hafif kafa travmalı hastaların oluşturması ve hiç ağır kafa travmalı hastanın bulunmayışı olduğunu düşünüyoruz.

Kan basıncı düzensizlikleri (hipertansiyon, hipotansiyon) hemoraji progresyonu için risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir, bu nedenle travmatik intraserebral hemorajili hastaların kan basıncını mümkün olduğunca normal sınırlar içerisinde tutmak önemlidir (105). Çalışmamızda hemoraji progresyonu görülen 6 hastanın 3'ünün hipertansiyon öyküsü mevcuttu ve klinikteki takipleri sırasında hipertansif seyretiler. Koagülopati de travmatik intraserebral hemoraji progresyonu için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. White ve ark. (108) çalışmaları sonucunda %33 üzerinde kanama alanı artışı görülenlerde INR değerinin %33 altında kanama artışı görülenlere oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca INR değeri 1,2 üzerinde olan hastalarda kanama progresyonu riski INR değeri 1,2 ve altında olanlara göre yaklaşık üç kat daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle koagülopatisi olan hastalar yakından izlenmeli, lezyon progresyonu açısından uyanık olunmalı ve gereğinde seri BBT'lerle klinik takip yapılmalıdır. Çalışmamızda hemoraji progresyonu görülen hastalarımızdan birinde koagülopati tespit edilmiştir. Ayrıca bu hasta çalışmaya dahil edilen 30 hasta içerisinde hayatını kaybeden tek hastadır.

Anemili hastalarda kanın oksijen taşıma kapasitesi azalacağından sekonder beyin hasarı için predispozan bir faktör olabilir (105).

Hiperglisemi kafa travmalı hastalarda kötü prognoz göstergesidir ve genellikle kafa travmasının şiddetiyle korelasyon gösterir (105). Çalışmamızda

hemoraji progresyonu görülen hastalardan birinde diabet tanısı bulunmaktaydı, ayrıca hayatını kaybeden hasta da takipleri sırasında hiperglisemik seyretti.

Subdural hemoraji de kanama progresyonu için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca diğer intrakranyal kanamalarla birlikte bulunan travmatik intraserebral hemorajilerde progresyon oranları daha yüksek bulunmuştur (106, 107). Çalışmamızda travmatik intraserebral kanamaya ek olarak 4 hastada subdural kanama, 2 hastada subaraknoid kanama, 1 hastada epidural kanama izlendi.

İleri yaş kanama progresyonu için risk faktörü olarak gösterilen bir diğer faktördür (106). Çalışmamızda hemoraji progresyonu izlenen hastalardan biri 60–70 yaş arasında, ikisi ise 70 yaşın üzerindeydi ve hayatını kaybeden hasta da bu 70 yaş üstü hastalardan biriydi. İleri yaş hasta grubunda diabet, hipertansiyon, serebral amiloid anjiyopati, kronik obsrükatif akciğer hastalığı (KOAH), kalp yetmezliği gibi progresyonu kolaylaştıran ikincil sistemik patolojiler daha sık görüldüğünden ve salisilik asit, heparin gibi kanama eğilimini arttıran ilaç kullanımı daha sık olduğundan bu hastalarda prognoz daha kötü olmaktadır.

Travmanın şiddeti, elektrolit düzensizlikleri, travma ile çekilen ilk BBT arasında kısa süre olması, çok sayıda kanama alanı, orta hat şifti, sulkuslarda silinme, sisternlerde dolgunluk, ilk tespit edilen kanama hacminin büyüklüğü, başvuru anında çekilen BBT'deki Marshall BBT skoru serebral ödem ve iskemi gelişimini tetikleyen, bunun sonucunda da intrakranyal basıncı arttıran parametrelerdir ve progresyon riskini arttıran diğer faktörler olarak değerlendirilmektedirler. Yapılan önceki çalışmalarda her iki cinsiyet arasında ise belirgin fark saptanmamıştır (19, 105–108). Dekompresif cerrahi girişimler kafa içerisindeki potansiyel boşluğu arttırmakta; bu da muhtemelen hemoraji progresyonu için kolaylaştırıcı bir durum oluşturmaktadır. İskemi, ödem, intrakranyal basınç yüksekliği hastanın nörolojik tablosunu da etkilemekte ve GKS skoru düşük hastalarda da bu bulgularla uyumlu olarak progresyon daha fazla görülmektedir. Ayrıca GKS skoru düşük şuuru kapalı hastalarda elektrolit düzensizlikleri, kan basıncı düzensizlikleri, biyokimyasal düzensizlikler daha sık görüldüğünden tablo daha da ağırlaşmakta ve progresyon riski artmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada travmatik intraserebral hemoraji progresyonunun en sık ilk 24 saatte, özellikle de ilk 6 saatte geliştiği saptanmıştır (19, 105, 106, 107,

108). Çalışmamızda da diğer çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak hemoraji progresyonu izlenen 6 hastanın tümünde de hacim artışının ilk 24 saatte geliştiği tespit edilmiştir. Hastalar acil servise kabul edildiği andan itibaren kan tetkikleri, görüntüleme tetkikleri yapılmakta, gerekli durumlarda sedatize edilip entübe edilmekte, analjezileri sağlanmakta, kan şekerleri ve kan basınçları düzenlenmeye çalışılmakta, gerekli durumlarda kafa içi basıncını azaltmaya yönelik antiödem tedavi başlanmakta; kısaca hastalar stabilize edilmektedir. Risk faktörleri mümkün olduğunca ortadan kaldırıldığında hemoraji progresyon riskinin de azalacağı muhakkaktır. Hastalarda travma sonrası instabil dönemde progresyon riski daha yüksektir, hastalara mümkün olduğunca erken müdahale edip, hastaneye transportunu sağlamak ve durumunu erken dönemde stabilize etmek progresyon riskini azaltacaktır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda en sık frontal ve temporal bölge intraserebral hemorajilerinde progresyon tespit edilmiştir (19, 107). Bu bölgelerdeki kemik çıkıntıların kafatasının diğer bölgelerine göre daha fazla olması, travmaya bağlı oluşan akselasyon ve deselerasyonlar sonucu hasar gelişme ve kanama oluşma riskini arttırmaktadır. Ayrıca temporal bölgede kemik yapının ince olması bu bölgede travma sonucu daha fazla fraktür hattı görülmesine neden olmakta, bunun altında da daha sık beyin hasarı gelişmektedir. Bizim çalışmamızda da yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak 4 hastada frontal bölgedeki hemoraji alanının, 2 hastada ise hem frontal bölgedeki hem de temporal bölgedeki hemoraji alanlarının progresyon gösterdiği saptandı.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda travmatik intraserebral hemoraji progresyonunun patofizyolojisi net olarak ortaya konulamamıştır, ancak ortaya atılan çeşitli görüşler mevcuttur. Von Oettingen ve ark. (38); travmatik intraserebral hemorajili hastalar üzerinde yaptıkları Xe/CT serebral kan akımı çalışmaları sonucunda kontüzyoların irreversibil iskemik, cansız dokular olduğunu ileri sürmüşler, kontüzyo merkezinden uzaklaştıkça bölgesel kan akımının kademeli olarak arttığını ve merkezden yaklaşık 1 cm uzaklıkta normal değerlere yaklaştığını tespit etmişlerdir. Yapılan diğer Xe/CT çalışmalarında da bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir ve travmatik intraserebral hemorajilerde iskemik inmedeki iskemik penumbral bölgeye benzeyen, kontüzyon etrafında ödem alanı ve yine bu

bölgede bölgesel düşük kan akımı tespit edilmiştir (35, 108). Bu çalışmalarda kontüzyon veya hematoma etrafındaki bu alanın sekonder hadiseler ve hemoraji progresyonu için risk oluşturduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak hemoraji alanı etrafındaki iskemi-ödem alanı progresyon gösteren hasta grubunda çok belirgindi. Progresyon görülmeyen hastaların birçoğunda ise lezyon etrafındaki bu sekonder alan önemsenmeyecek kadar azdı. Bu nedenle BBT'lerinde lezyon etrafında belirgin iskemi-ödem alanı izlenen hastaların progresyon açısından yüksek riskli kabul edilip sıkı gözlem altında tutulması, sık aralıklı nörolojik muayene ve kontrol BBT'lerle takip edilmeleri gerektiğini düşünüyoruz.

Travmatik intraserebral hemorajilerdeki iskemik beyin hasarına neden olan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bouma ve ark. (111) GKS skoru 8 ve altında olan, 18 yaş ve üzerindeki 186 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında travma sonrası 4–6 saatte yapılan ilk ölçümlerde serebral kan akımı değerlerinin düşük olduğunu ve bunu takip eden ilk 24 saat içerisinde kademeli olarak hiperemiye yansıtacak şekilde arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca arteriyovenöz oksijen farkının ise ilk ölçümlerde normal olduğunu, bununla birlikte ilk 24 saat içerisinde düştüğünü ileri sürmüşlerdir. Kontüzyo serebri oluşturulan ratlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada hemoraji alanına komşu kortikal arter ve dallarında hasar olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada lezyon alanındaki bazı yüzeysel ve derin damarlarda ilk 24 saat içerisinde oklüzyon geliştiği, geç dönemlerde ise bu damarların daha proksimal segmentlerinde de oklüzyon geliştiği saptanmıştır. Bu alanlarda gelişen iskeminin arter ve venlerde gelişen oklüzyona veya ödemin kompresif etkisi sonucu ekstrasvasküler basının sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (112). Bu bulgular da intraserebral hemorajili hastalarda özellikle ilk 24 saat içerisinde progresyon gelişimini kolaylaştırıcı beyin kan akımı değişiklikleri meydana geldiğini göstermektedir.

İntraserebral hemorajilerde lezyon alanında enflamatuar reaksiyon meydana geldiği ve bunun da ikincil beyin hasarını tetiklediği düşünülmektedir. Holmin ve ark. (113) çalışmalarında travmatik kontüzyonu bulunan hastalarda proinflamatuar IL-1 beta, IL-6, IFN-gama ve antienflamatuar IL-4'ün intraserebral ekspresyonlarını analiz etmişlerdir. Kontüzyonu bulunan 12 hastadan 8'ini travma

sonrası ilk 24 saatte, 4'ünü ise travmayı takiben 3–5 gün içerisinde opere etmişler ve operasyon sırasında kontüze dokudan biopsi örneği almışlardır. Çalışma sonucunda antienflamatuar IL–4 ekspresyonunun travma sonrası erken dönemde yüksek olduğu ancak geç fazlarda dramatik şekilde düştüğünü saptamışlar, bununla birlikte proinflamatuar IL–1 beta ve IFN ekspresyonunun geç fazda yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca sitokinleri asıl olarak perikontüzyonel dokuda üretildiğini tespit etmişlerdir. Travmatik intraserebral hemorajilerde gecikmiş dönemde oluşan kötüleşmenin enflamatuar reaksiyon sonucu gelişen vasküler permeabilite artışı nedeniyle gelişen ödem ve ikincil nöronal hasara bağlı olabileceğini ileri sürmüşler, proinflamatuar ve antienflamatuar sitokinlerin regülasyonlarının bilinmesinin bunlara yönelik tedavi stratejisi geliştirilmesinde yol gösterici olabileceğini belirtmişlerdir. Woiciechowsky ve ark. (114) ise ağır kafa travmalı hastalar üzerinde yaptıkları geriye dönük çalışma sonucunda; bu hastalarda travma sonrası ilk 2–6 saatte proinflamatuar ve antienflamatuar sitokinlerin, akut faz proteinlerinin, nöroendokrin hormonların düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişler, ayrıca yükselmiş plazma interlökin 6 plazma konsantrasyonunun travma sonrası 1. günden itibaren stabilleştiğini, IL6 düzeylerinin stabilleşmesinin kısa dönem prognoz ve travma sonrası ilk haftadaki enfeksiyon gelişim riski açısından prediktif olduğunu ileri sürmüşlerdir. Lezyon bölgesindeki enflamasyon gelişimine karşı tedavi stratejileri oluşturulması, beyine spesifik antienflamatuar ajanların geliştirilmesinin bu hastalardaki progresyon oranlarını düşüreceği ve prognoza olumlu katkı yapacağı görülmektedir. Bu nedenle bu yönde tedavi stratejileri geliştirilmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Eksitator aminoasitlerin de travmatik beyin yaralanmalı hastalarda en azından kısmen nöronal hasarı arttırıyor olabileceği düşünülmektedir. Rose ve ark. (115) çalışmalarında kortikal bölge kontüzyonlarında intersitisyel glutamat konsantrasyonlarının arttığını, ayrıca kontüzyon bölgesinden uzakta bulunan hipokampusta da glutamat düzeylerinin normal düzeyin üzerinde olduğunu saptamışlardır. Ayrıca glutamat inhibitörlerinin kullanımının kontüzyon alanındaki glutamat düzeylerini düşürdüğünü, ancak hipokampüsteki düzeylerini etkilemediğini tespit etmişlerdir. Qureshi ve ark. (116) ise tavşanlar üzerinde yaptığı deneysel çalışma sonucunda glutamat ve diğer aminoasitlerin intraserebral hematoma

etrafındaki ekstrasellüler sıvıda erken dönemde geçici olarak arttığını tespit etmişlerdir. Bu aminoasitlerin nöronal hasar patogenezindeki rollerinin ortaya çıkarılması ve buna yönelik tedavi stratejileri için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Beyin ödemi hücre içi veya hücreler arası ortamda sıvı birikimi olarak tariflenebilir. Hücre içi sıvı birikimi sitotoksik veya hücrel ödem, hücreler arası sıvı birikimi ise vazojenik ödem olarak adlandırılır. Her iki ödem çeşidi de aynı anda, iç içe geçmiş şekilde bulunabilmektedir (117).

Konvansiyonel MR görüntüleme sitotoksik ve vazojenik ödem birbirinden ayırt etmemizde yetersiz kalabilir. Su moleküllerinin beyin dokusundaki mikroskobik hareketleri temeline dayanan difüzyon MR görüntüleme ise vazojenik ödem sitotoksik ödemden ayırt etmemizi sağlayabilir (118).

Sitotoksik yani hücrel ödem difüzyon MR’ da hiperintens olarak görülür ve ADC değerlerinde düşme ile birliktedir. Sitotoksik ödem status epileptikus, multipl sklerozun akut fazı, ensefalit, myelinolizis gibi patolojilerde de görülebilmekle birlikte; esas olarak iskemi/enfarkt alanlarında ve travma hastalarında görülen ödem tipidir. İskemik veya hipoksik dokularda enerji açığına bağlı ATP eksikliği nedeniyle sodyum-potasyum pompası sağlıklı çalışmaz. Hücre içinde sodyum ve kalsiyum birikmesi ozmotik gradyanda artışa neden olur, bunun sonucunda da hücre içerisine su girişiyle sitotoksik ödem meydana gelir. Ayrıca hipoksik ortamda oksidatif fosforilasyonun yerini anaerobik glikolizis alır ve laktat üretimi olur. Meydana gelen laktat ozmotik gradyanı daha da arttırarak sitotoksik ödem tablosunu ağırlaştırır (119).

Vazojenik ödem; kan beyin bariyerinde bozulma nedeniyle vasküler alanda bulunan protein, elektrolit ve suyun hücreler arası kompartmana geçmesi sonucu oluşur. Ayrıca ozmotik ve hidrostatik gradyanlarda vazojenik ödem gelişimine neden olabilir. Beyin tümörlerinde, travmatik ve spontan intraserebral kanamada, serebral abselerde, iskemi ve enfarktta vazojenik ödem gelişimi görülebilir. Vazojenik ödemde genişlemiş ekstrasellüler alandaki serbest su varlığına bağlı olarak artmış ADC değerleri görülür, bununla birlikte difüzyon MR görüntülemeye değişken görünüme sahiptir. Vazojenik ödem genellikle geri dönüşümlü olmakla birlikte, sitotoksik ödemle birlikte olduğunda sıklıkla geri dönüşümsüzdür (119). Biz

çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarımızda ağırlıklı olarak hücresel hasar ve iskeminin belirtisi olan sitotoksik ödem tablosunu gördük.

Serum ve serebrospinal sıvı S100B düzeyleri ile intrakranial hemorajinin hacmi, intrakranyal hemoraji progresyonu ile S100B düzeyleri ve hastaların prognozu ile S100B düzeyleri arasında korelasyon bulunduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kirchhoff ve ark. (120) 18 yaşından büyük ciddi kafa travmalı (GKS ≤ 8), kontüzyon, epidural, subdural ve intraserebral kanaması bulunan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastaları ICP değerlerine göre gruplara ayırmışlar ve çalışma sonucunda S100B değerlerinin ICP değeri ile güçlü korele olduğunu tespit etmişlerdir. Raabe ve ark. (121) 44 ciddi kafa travmalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastaların 11'inde intraserebral hemoraji tespit etmişlerdir. İntraserebral hemoraji ve subdural hemorajili hastalarda S100B düzeyleri epidural kanamalı hastalara göre daha yüksek bulmuşlar, ayrıca intraserebral hemoraji volümüyle serum S100B düzeyi arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır. Çalışmaları sonucunda serum S100B düzeylerinin ciddi kafa travmalı hastalarda hasar derecesini belirlemede yardımcı olabileceğini, hastaların klinik/nörolojik seyirlerini önceden tahmin etmede yardımcı olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda İSH'lı hastalardaki ortalama S100B değerlerinin EDH'lu hastalara göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca SDH ve SAH 'li hastaların ortalama S100B değerlerinin hem EDH, hem de İSH'lı hastalardan daha yüksek olduğunu tespit ettik. Pleines ve ark. ise (122) ağır kafa travmalı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında kafa travması ve beyin patolojisi olmayan kontrol grubunda Serum S100B düzeylerinin çok düşük düzeyde olduğunu, buna karşın kafa travmalı tüm hastalarda düzeylerinin arttığını, düzeylerindeki artışın da özellikle travma sonrası ilk günlerde gerçekleştiğini saptamışlar, ayrıca hastalardaki lezyon boyutuyla serum S100B düzeyleri arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır. Biz de çalışmamızda 1. ve 24. saat ortalama S100B değerlerinin 48. saatteki değerlere göre daha yüksek olduğunu tespit ettik.

S100B üretiminin nöral dokulara özellikli olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Çoğu kaynakta S100B nöral bir belirteç olarak değerlendirilse de çeşitli ekstrakranyal yaralanmalarda da S100B düzeylerinin artabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır. Anderson ve ark. (123) çalışmaları sonucunda yumuşak doku hasarı

ve kemik fraktürü olan hastalarda kafa travması olmasa bile serum S100B konsantrasyonlarında artış tespit etmişlerdir. Bu konsantrasyonların kafa travmalı hastalardaki serum düzeyleriyle benzer veya daha yüksek olabileceğini ileri sürmüşler, kemik kırıklarında ve yumuşak doku travmalarında S100B düzeylerinin hızla düştüğünü tespit etmişlerdir. Çalışmaları sonucunda ekstrakranyal travmalı hastalarda hastaneye kabulde yüksek olan S100B düzeylerinin travmanın ikinci günü düştüğü görülmüştür, bununla birlikte yanıklı hastalarda travmanın ikinci gününden sonra da S100B düzeylerinin yükselmeye devam ettiği saptanmıştır. Savola ve ark. (124) 224'ü kafa travmalı (54'ünde ekstrakranyal travma da mevcut), 155'i ise ekstrakranyal travmalı 379 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında kafa travması olan hastalarda ortalama S100B değerleri 0.17 mikrog/l, kafa travması olmayanlarda ise ortalama 0.07 mikrog/l olarak bulmuşlardır. Kafa travması olan, fakat beyin hasarı olmayan hastalarda ortalama serum S100B değeri 0.10 mikrog/l, hafif beyin hasarı olan hastalarda ortalama 0.16 mikrog/l, orta/ağır beyin hasarı olan hastalarda ise ortalama değer 1.27 mikrog/l olarak bulunmuştur. Çalışmaları sonucunda ekstrakranyal yaralanmalı veya kafa travması olduğu halde beyin yaralanması olmayan hastalardan çok azında serum S100B düzeylerinin 0.50 mikrog/l'yi geçtiğini tespit etmişlerdir. Serum S100B düzeyi 0.50 mikrog/l'yi geçen ekstrakranyal travmalı hastaları femur fraktürü, pelvis fraktürü, major batin yaralanması gibi ciddi derecede yaralanmaları olan hastaların oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca çoklu organ yetmezliği bulunan yoğun bakım hastalarında beyin hasarı olmadan serum S100B düzeylerinin yükselebileceği tespit edilmiştir (125). Biz çalışmamızda femur fraktürü olan 2 hastada S100B değerlerinin genel ortalamanın üzerinde değerlerde seyrettiğini tespit ettik, ancak çalışmaya katılan hastalar içerisinde sadece 2 major travmalı hasta olduğu için bu konuda değerlendirmede bulunmak mümkün değildir, anlamlı bir sonuç elde etmek için daha çok sayıda hastaya sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. Minör sistemik patoloji (radius fraktürü, humerus fraktürü, klavikula fraktürü, spinöz proçes fraktürü, kas içi hematoma vb.) eşlik eden hastalarda ortalama S100B değerlerinin genel hasta ortalamasına çok yakın olduğunu, kalvaryal fraktürlü hastalarda ise genel ortalamanın altında seyrettiğini tespit ettik.

Çalışmamız sonucunda progresyon gösteren hasta grubunda intraserebral hemoraji etrafındaki iskemik alanın progresyon göstermeyen hastalara göre daha geniş olduğu, lezyon bölgesindeki iskemi/hemoraji hacim oranlarının progresyon gösteren hasta grubunda diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. Başvuru anındaki ve 24. saat ortalama S100B değerlerinin progresyon gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi, ancak iki grup arasında istatistiki anlamlı fark izlenmedi. Progresyon gösteren ve göstermeyen her iki hasta grubunda 1, 24 ve 48. saat birim hacime düşen S100B değerleri (S100B değeri/BBT'deki hemoraji hacmi) arasında progresyon gösteren grup lehine istatistiki anlamlı fark izlenmedi. Her iki grup arasında S100B değerlerinde anlamlı fark saptanamamasının olası nedenleri; hasta sayısının, özellikle de progresyon görülen hasta sayısının az olması, eşlik eden intrakranyal ve ekstrakranyal patolojilerin S100B değerlerini etkilemesi, eşlik eden patolojilerin progresyon saptanmayan grupta daha fazla olması ve bu hasta grubundaki ortalama S100B değerlerini arttırması, yaş dağılımının her iki hasta grubunda farklı olması olabilir.

Sonuç olarak; travmatik intraserebral hemorajili hastaların başarılı şekilde tedavisi büyük oranda hekimin risk grubundaki hastaları yakından takip etmesi, uygun profilaktik tedaviyi uygulaması, intraserebral hemoraji progresyonunu nörolojik kötüleşme başlamadan tespit etmesi ve gereğinde vakit kaybetmeden gerekli cerrahi girişimde bulunmasına bağlıdır. Travmatik intraserebral kanamalı, lezyon etrafında geniş iskemik alan bulunan, özellikle de iskemi/hemoraji oranı 2'nin üzerinde olan hastaların yüksek riskli grupta olduğunu düşünüyoruz. Bu hasta grubunda sık aralarla kranyal görüntüleme yaparak hemoraji progresyonunu erken dönemde tespit edebiliriz ve vakit kaybetmeden hastanın tedavisini buna göre düzenleyebiliriz. Ancak bu konuda daha geniş hasta grubuna sahip, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Kraus JF, Chu LD. Epidemiology. Silver JM, McAllister TW, Yudofsky SC (editors). Textbook of Traumatic Brain Injury. 1. baskı. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2005: 3–27.
2. León-Carrión J, Domínguez-Morales Mdel R, Barroso y Martin JM, Murillo-Cabezas F. Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. Pituitary 2005; 8: 197–202.
3. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis and immunity. JPEN 1990; 14: 226–229.
4. Pickard JD, Czosnyka M. Management of raised intracranial pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 845–858.
5. Adekoya N, Majumder R. Fatal traumatic brain injury, West Virginia, 1989–1998. Public Health Rep 2004; 119: 486–492.
6. Bullock R, Golek J, Blake G. Traumatic intracerebral hematoma—Which patients should undergo surgical evacuation? CT scan features and ICP monitoring as a basis for decision making. Surg Neurol 1989; 32: 181–187.
7. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974; 2: 81–84.
8. Dacey RG Jr, Alves WM, Rimel RW, Winn HR, Jane JA. Neurosurgical complications after apparently minor head injury. Assessment of risk in a series of 610 patients. J Neurosurg 1986; 65: 203–210.
9. Bullock MR, Povlishock JT. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2008; 25: 76–78.
10. Shkrum MJ, Ramsay DA (editors). Craniocerebral Trauma and Vertebrospinal Trauma. Forensic pathology of trauma: common problems for the pathologist. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. 2007: 547–557.

11. Wilkins RH, Rengachary SS (editors). History of Neurosurgery. Neurosurgery. İkinci baskı. Illinois, The McGraw-Hill Companies 1996: 25–36.
12. Rakunt C, İyigün Ö. Kafa travmaları. Şahinoğlu H (editör). Yoğun Bakım Sorunları Ve Tedavileri. 2. baskı. Ankara, Türkiye Klinikleri 2003: 347–407.
13. Oertel M, Kelly DF, McArthur D, Boscardin WJ, Glenn TC, Lee JH, et al. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. J Neurosurg 2002; 96: 109–116.
14. Bollinger OV. Ueber traumatische Spat-Apoplexie: Ein Beitrag zur Lehre der Hirnerschütterung, in Internationale Beitrage zur Wissenschaftlichen Medizin. Berlin: Festschrift, Rudolf Virchow, A Hirsrschwald, 1891; 2: 457–470.
15. Moody AM. Contusion hemorrhages of the brain. Cal West Med 1932; 36: 166–167.
16. Mclaurin RL, McBride BH. Traumatic intracerebral hematoma; review of 16 surgically treated cases. Ann Surg 1956; 143: 294–305.
17. Morin MA, Pitts FW. Delayed apoplexy following head injury ("traumatische spat-apoplexis"). J Neurosurg 1970; 33: 542-547.
18. Brown FD, Mullan S, Duda EE. Delayed traumatic intracerebral hematomas. Report of three cases. J Neurosurg 1978; 48: 1019–1022.
19. Chang EF, Meeker M, Holland MC. Acute traumatic intraparenchymal hemorrhage: Risk factors for progression in the early post-injury period. Neurosurgery 2006; 58: 647–656.
20. Granacher RP (editor). The Epidemiology and Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. Traumatic brain injury: Methods for clinical and Forensic Neuropsychiatric Assessment. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2000: 18–41.

21. Gökalp HZ, Erongun U. Kafa Travmaları. Nöroşirürji ders kitabı. Ankara, 1988; 202–251.
22. Dublin AB, French BN, Rennick JM. Computed tomography in head trauma. Radiology 1977; 122: 365-369.
23. Andrews BT, Chiles BW 3rd, Olsen WL, Pitts LH. The effect of intracerebral hematoma location on the risk of brain-stem compression and on clinical outcome. J Neurosurg 1988; 69: 518-522.
24. Chesnut RM, Gautille T, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LE. The localizing value of asymmetry in pupillary size in severe head injury: relation to lesion type and location. Neurosurgery 1994; 34: 840-845.
25. Ragaisis V. Brain contusion: morphology, pathogenesis and treatment. Medicina (Kaunas) 2002; 38: 243–249.
26. Davis D, Bohlman H, Walker AE, Fisher R, Robinson R. The pathological findings in fatal craniospinal injuries. J Neurosurg 1971; 34: 603–613.
27. Siddique MS, Gregson BA, Fernandes HM, Barnes J, Treadwell L, Wooldridge TD, Mendelow AD. Comparative study of traumatic and spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurosurg 2002; 96: 86–89.
28. Kirkpatrick JB, Di Maio V. Civilian gunshot wounds of the brain. J Neurosurg 1978; 49: 185–198.
29. Hammon WM. Analysis of 2187 consecutive penetrating wounds of the brain from Vietnam. J Neurosurg 1971; 34: 127–131.
30. d'Avella D, Servadei F, Scerrati M, Tomei G, Brambilla G, Massaro F, et al. Traumatic acute subdural haematomas of the posterior fossa: clinicoradiological analysis of 24 patients. Acta Neurochir (Wien). 2003; 145: 1037–1044.

31. Ryan GA, McLean AJ, Vilenius AT, Kloeden CN, Simpson DA, Blumbergs PC, Scott G. Brain injury patterns in fatally injured pedestrians. *J Trauma* 1994; 36: 469–476.
32. Adams JH, Doyle D, Graham DI, Lawrence AE, McLellan DR, Gennarelli TA, et al. The contusion index: a reappraisal in human and experimental non-missile head injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1985; 11: 299–308.
33. Kermer P, Klöcker N, Bähr M. Neuronal death after brain injury. Models, mechanisms, and therapeutic strategies in vivo. *Cell Tissue Res* 1999; 298: 383–395.
34. Kampfl A, Posmantur RM, Zhao X, Schmutzhard E, Clifton GL, Hayes RL. Mechanisms of calpain proteolysis following traumatic brain injury: implications for pathology and therapy: a review and update. *J Neurotrauma* 1997; 14: 121–134.
35. Chieragato A, Fainardi E, Servadei F, Tanfani A, Pugliese G, Pascarella R, Targa L. Centrifugal distribution of regional cerebral blood flow and its time course in traumatic intracerebral hematomas. *J Neurotrauma* 2004; 21: 655–666.
36. Dietrich WD, Alonso O, Halley M. Early Microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *J Neurotrauma* 1994; 11: 289–301.
37. Sutton RL, Lescaudron L, Stein DG. Unilateral cortical contusion injury in the rat: Vascular disruption and temporal development of cortical necrosis. *J Neurotrauma* 1993; 10: 135–149.
38. von Oettingen G, Bergholt B, Gyldensted C, Astrup J. Blood flow and ischemia within traumatic cerebral contusions. *Neurosurgery* 2002; 50: 781–788.
39. McLaughlin MR, Marion DW: Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. *J Neurosurg* 1996; 85: 871–876.

40. Tchelingirian JL, Quinonero J, Booss J, Jacque C. Localisation of TNF alpha and IL-1 alpha immunoreactivities in striatal neurons after surgical injury to hippocampus. *Neuron* 1993; 10: 213–224.
41. Balasingam V, Tejada-Berges T, Wright E, Bouckova R, Yong VW. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines. *J Neurosci* 1994; 14: 846–856.
42. Brend WA. Differential diagnosis of contusion of the brain and psychoneurosis. *Br Med J* 1941; 1: 885–887.
43. Mattson AJ, Levin HS. Frontal lobe dysfunction following closed head injury. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 282–291.
44. Callahan CD, Hinkebein J: Neuropsychological significance of anosmia following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1999; 14: 581–587.
45. Sarno MT. The nature of verbal impairment after closed head injury. *J Nerv Ment Dis* 1980;168: 685–692.
46. Granacher RP (editor). *The Neuropsychiatric Mental Status and Neurological Examinations Following Traumatic Brain Injury. Traumatic brain injury: Methods for clinical and Forensic Neuropsychiatric Assessment.* Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2000: 126–37.
47. Bal A. Hafif ve Orta Şiddetteki Akut Kafa Travmalı Hastalarda İlk 24 Saat İçinde Bilgisayarlı Tomografi Değişiklikleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, 2005.
48. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 1992; 9: 287–292.

49. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996; 27: 1304–1305.
50. Bigler ED. Structural imaging. Silver JM, McAllister TW, Yudofsky SC. *Textbook of traumatic brain injury*. First edition. Arlington: American Psychiatric Publishing 2005: 79, 105.
51. Barkley JM, Morales D, Hayman LA, Diaz-Marchan PJ. Neuroimaging and norodiagnostic testing. Zasler ND, Katz DI, Zafonte RD. *Brain Injury Medicine: principles and practice*. New York: Demos Medical Publishing, 2007: 127-165.
52. Parizel PM, Tanghe H, Hofman PAM. Magnetic Resonance Imaging of the Brain. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA. *Clinical MR Imaging: a practical approach*. Second edition. Germany: Springer Berlin Heidelberg New York, 2004: 77, 146.
53. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288–292.
54. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401–407.
55. Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, Kitamura M, Naruse S, Higuchi T, et al. Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging* 1996; 14: 1113–1116.
56. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331–345.
57. Moritani T, Ekholm S, Westesson PL, Zhong J. Basics of diffusion measurements by MRI. Heillman U (editor). *Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 1–5.

58. Moseley ME, Butts K, Yenari MA, Marks M, de Crespigny A. Clinical aspects of DWI. *NMR Biomed* 1995; 8: 387–396.
59. Rowley HA, Grant PE, Roberts TP. Diffusion MR imaging. Theory and applications. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9: 343–361.
60. Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 478–488.
61. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1998; 6: 125–138.
62. Le Bihan D, Van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed* 2002; 15: 431–434.
63. Moritani T, Ekholm S, Westesson PL, Zhong J. Diffusion-weighted imaging of the normal brain. Heillman U (editor). *Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 7–10.
64. Chun T, Filippi CG, Zimmerman RD, Uluğ AM. Diffusion changes in the aging human brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1078–1083.
65. Helenius J, Soinne L, Perkiö J, Salonen O, Kangasmäki A, Kaste M, et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 194–199.
66. Moritani T, Ekholm S, Westesson PL, Hiwatashi A, Zhogn J. Pitfalls and artifacts of DW imaging. Heillman U (editor). *Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 11–25.
67. Kawamata T, Katayama Y, Mori T, Aoyama N, Tsubokawa T. Mechanisms of the mass effect of cerebral contusion: ICP monitoring and diffusion MRI study. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 281–283.

68. Zhong J, Moritani T, Ekholm S. Trauma. Heillman U (editor). Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2005: 149–160.
69. Kang BK, Na DG, Ryoo JW, Byun HS, Roh HG, Pyeun YS. Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral hemorrhage. Korean J Radiol 2001; 2: 183–191.
70. Atlas SW, DuBois P, Singer MB, Lu D. Diffusion measurements in intracranial hematomas: implications for MR imaging of acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21: 1190–1194.
71. Clark RA, Watanabe AT, Bradley WG Jr, Roberts JD. Acute hematomas: effects of deoxygenation, hematocrit, and fibrin-clot formation and retraction on T2 shortening. Radiology 1990; 175: 201–206.
72. Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, Ogawa T, Hatazawa J. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. Stroke 2000; 31: 1646–1650.
73. Bradley WG Jr. MR appearance of hemorrhage in the brain. Radiology 1993; 189: 15–26.
74. Brooks RA, Di Chiro G, Patronas N. MR imaging of cerebral hematomas at different field strengths: theory and applications. J Comput Assist Tomogr 1989; 13: 194–206.
75. Carhuapoma JR, Barker PB, Hanley DF, Wang P, Beauchamp NJ. Human brain hemorrhage: quantification of perihematoma edema by use of diffusion-weighted MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2002; 23: 1322–1326.
76. Thompson EJ, Green AJ. Protein markers of brain damage. Mult Scler 1998; 4: 5–6.

77. Petzold A, Keir G, Lim D, Smith M, Thompson EJ. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash-out pattern. *Brain Res Bull* 2003;61: 281-285.
78. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1: 11–21.
79. Kawasaki H, Nakayama S, Kretsinger RH. Classification and evolution of EF-hand proteins. *BioMetals* 1998; 11: 277–295.
80. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 540–551.
81. Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* 2002; 7: 1356–1368.
82. Kerkhoff C, Klempt M, Sorg C. Novel insights into structure and function of MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9). *Biochim Biophys Acta* 1998; 1448: 200–211.
83. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19: 739–744.
84. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 614–632.
85. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clin Chem* 1998; 44: 1056–1058.
86. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 637–668.

87. Sorci G, Agneletti AL, Bianchi R, Donata R. Association of S100B with intermediate filaments and microtubules in glial cells. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1448: 277–289.
88. Garbuglia M, Verzini M, Giambanco I, Spreca A, Donato R. Effects of calcium-binding proteins (S-100a(o)S-100a, S-100b) on desmin assembly in vitro. *FASEB J* 1996; 10: 317–324.
89. Wills FL, McCubbin WD, Kay CM. Characterization of the smooth muscle calponin and calmodulin complex. *Biochemistry* 1993; 32: 2321–2328.
90. Van Eldik LJ, Christie-Pope B, Bolin LM, Shooter EM, Whetseel WO Jr. Neurotrophic activity of S-100 beta in cultures of dorsal root ganglia from embryonic chick and fetal rat. *Brain Res* 1991; 542: 280–285.
91. Barger SW, Van Eldik LJ, Mattson MP. S100 β protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res* 1995; 677: 167–170.
92. Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *J Biol Chem* 2000; 275: 40096–40105.
93. Selinfreund RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3554–3558.
94. Goncalves DS, Lenz G, Karl J, Goncalves A, Rodnight R. Extracellular S100B protein modulates ERK in astrocyte cultures. *Neuroreport* 2000; 11: 807–809.
95. Brewton LS, Haddad L, Azmitia EC. Colchicine-induced cytoskeletal collapse and apoptosis in N-18 neuroblastoma cultures is rapidly reversed by applied S-100 beta. *Brain Res* 2001; 912: 9–16.

96. Yao J, Kitt C, Reeves RH. Chronic elevation of S100 beta protein does not alter APP mRNA expression or promote beta-amyloid deposition in the brains of aging transgenic mice. *Brain Res* 1995; 702: 32–36.
97. Peña LA, Brecher CW, Marshak DR. Beta-Amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100 beta in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 34: 118–126.
98. Li Y, Barger SW, Liu L, Mrak RE, Griffin WS. S100 beta induction of the proinflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. *J Neurochem* 2000; 74: 143–150.
99. Petrova TV, Hu J, Van Eldik LJ. Modulation of glial activation by astrocyte-derived protein S100B: differential responses of astrocyte and microglial cultures. *Brain Res* 2000; 853: 74–80.
100. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia* 2001; 33: 131–142.
101. Davies DL, Niesmann IR, Boop FA, Phelan KD. Heterogeneity of astroglia cultured from adult human temporal lobe. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18: 151–160.
102. Ling SH, Tang YL, Jiang F, Wiste A, Guo SS, Weng YZ, Yang TS. Plasma S100B protein in Chinese patients with schizophrenia: comparison with healthy controls and effect of antipsychotics treatment. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 36–42.
103. 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.
104. Portela LV, Tort AB, Schaf DV, Ribeiro L, Nora DB, Walz R, et al. The Serum S100B concentration is age dependent. *Clin Chem* 2002; 48: 950–952.

105. Chabok SY, Moghadam AD, Ebrahimi S, Safaei M, Melksari HM. A review of intraparenchymal hemorrhage and contusion progression in traumatic brain injury. *Neurosurg Q* 2010; 20: 65–67.
106. Alahmadi H, Vachhrajani S, Cusimano MD. The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression. *J Neurosurg* 2010; 112: 1139–1145.
107. Yadav YR, Basoor A, Jain G, Nelson A. Expanding traumatic intracerebral contusion/hematoma. *Neurology India* 2006; 54: 377–381.
108. White CL, Griffith S, Caron JL. Early progression of traumatic cerebral contusions: characterization and risk factors. *J Trauma* 2009; 67: 508–514.
109. Sanus GZ, Tanriverdi T, Alver I, Aydin S, Uzan M. Evolving traumatic brain lesions: predictors and results of ninety-eight head-injured patients. *Neurosurg Q* 2004;14: 97–104.
110. Schröder ML, Muizelaar JP, Bullock MR, Salvant JB, Povlishock JT: Focal ischemia due to traumatic contusions documented by stable xenon-CT and ultrastructural studies. *J Neurosurg* 1995; 82: 966–971.
111. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991; 75: 685–693.
112. Daneyemez M. Microangiographic changes following cerebral contusions in rats. *Neuroscience* 1999; 92: 783–790.
113. Holmin S, Höjeberg B. In situ detection of intracerebral cytokine expression after human brain contusion. *Neurosci Lett* 2004; 369: 108–114.
114. Woiciechowsky C, Schöning B, Cobanov J, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD. Early IL–6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients. *J Trauma* 2002; 52: 339–345.

115. Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res* 2002; 935: 40–46.
116. Qureshi AI, Ali Z, Suri MF, Shuaib A, Baker G, Todd K, et al. Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: an in vivo microdialysis study. *Crit Care Med* 2003; 31: 1482–1489.
117. Milhorat TH. Classification of the cerebral edemas with reference to hydrocephalus and pseudotumor cerebri. *Childs Nerv Syst* 1992; 8: 301–306.
118. Ebisu T, Naruse S, Horikawa Y, Ueda S, Tanaka C, Uto M, et al. Discrimination between different types of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 863–868.
119. Moritani T, Ekholm S, Westesson PL, Zhong J. Brain edema. Heillman U (editor). *Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 27–38.
120. Kirchhoff C, Buhmann S, Braunstein V, Leidel BA, Vogel T, Kreimeier U, et al. Cerebrospinal s100-B: a potential marker for progressive intracranial hemorrhage in patients with severe traumatic brain injury. *Eur J Med Res* 2008; 13: 511–516.
121. Raabe A, Grolms C, Keller M, Döhnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140: 787–792.
122. Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Joller H, Trentz O, Kossmann T. S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001; 18: 491–498.
123. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Dijlai-Merzoug R, Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery* 2001; 48: 1255–1260.

- 124.** Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemelä O, Hillbom M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma* 2004; 56: 1229 –1234.
- 125.** Kleine TO, Benes L, Zöfel P. Studies of the brain specificity of S100B and neuron-specific enolase (NSE) in blood serum of acute care patients. *Brain Res Bull* 2003; 61: 265–279.

6. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Osmaniye’de doğdum. İlkokulu Osmaniye Atatürk İlkokulu, ortaokulu Osmaniye İmam Hatip Lisesi, lise tahsilimi ise Düziçi Anadolu Öğretmen Lisesi’nde tamamladıktan sonra, 1996 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden 2002 yılında mezun oldum. 2006 yılı şubat ayında Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda ihtisasa başladım ve halen bu göreve devam etmekteyim. Evliyim ve iki çocuk babasıyım.