

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KAFA TRAVMALARINDA
TRAVMA CİDDİYETİ VE ALLOPREGNANOLON DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Göker COŞKUN

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nesrin Gökben BECEREN**

ISPARTA - 2019

ÖNSÖZ

Öncelikle tezimin tasarlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, bilimsel ufkumun genişlemesine katkı sağlayan tez danışmanım değerli Doç. Dr. Nesrin Gökben Beceren'e

Uzmanlık eğitimim boyunca tıbbi bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik mesleğime yön veren Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Önder Tomruk'a,

Bu uzmanlık eğitimim boyunca beni her konuda yetiştiren saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Hamit Hakan Armağan, Dr. Öğr. Üyesi Altın Oskay ve Dr. Öğr. Üyesi Kıvanç Karaman'a,

Asistanlık eğitimim süresi boyunca sevinçli ve üzüntülü günlerimde benimle beraber olan başta eş kıdemlilerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Acil servisin tüm zorlu koşullarında yanımda olan ayrıca bu çalışmaya katkıda bulunan intörn, hemşire, sağlık memurları arkadaşlarım olmak üzere Acil Tıp Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına,

Ayrıca numunelerin uygun koşullarda saklanması hususunda yardımcı olan Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi kan merkezi çalışanlarına, laboratuvar analizi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Hakan Doğangönül'e,

Ayrıca bu zorlu süreçte ve hayatımın her anında, manevi desteklerini esirgemeyen aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Bu tez çalışması Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No:TTU-2018-6797)

Dr. Göker Coşkun

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİL ve GAFİKLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kafa Travması	3
2.2. Kafa Travmalarının Epidemiyoloji ve Etyolojisi	3
2.3. Kafa Anatomisi.....	4
2.3.1. Kafa Derisi (Scalp).....	4
2.3.1.1. Cilt	4
2.3.1.2. Cilt Altı Doku	5
2.3.1.3. Galea Aponeurotica	5
2.3.1.4. Gevşek Bağ Dokusu (Areolar Doku).....	5
2.3.1.5. Perikraniyum.....	5
2.3.2. Kafatası	5
2.3.3. Meninksler	6
2.3.3.1. Dura Mater	6
2.3.3.2. Araknoid zar	6
2.3.3.3. Piamater	6
2.3.4. Beyin	7
2.3.5. Beyin Omurilik Sıvısı	7
2.4. Kafa Travmasının Patofizyolojisi.....	8
2.4.1. Nöronal Dokuda Oluşan Süreç	8
2.4.2. Vasküler Dokuda Oluşan Süreç	8
2.4.3. Kan Beyin Bariyerinde Oluşan Süreç ve Beyin Ödemi	9
2.4.4. İnflamatuar Süreç	9
2.5. Kafa Travmasının Sınıflandırılması	9
2.5.1. Ciddi Şiddette Travmatik Beyin Hasarı	11
2.5.2. Orta Şiddette Travmatik Beyin Hasarı	11
2.5.3. Hafif Şiddette Travmatik Beyin Hasarı.....	11
2.6. Nörosteroidler.....	13
2.6.1. Tanım	13
2.6.2. Nörosteroidlerin Biyosentezi	14
2.6.3. Nörosteroidlerin Farmakolojik Etkileri.....	16
2.6.3.1. Genomik Olmayan Etkiler	17

2.6.3.1.1. GABA-A Reseptörleriyle Etkileşim	17
2.6.3.1.2. Diğer Reseptörlerle Etkileşim.....	18
2.6.3.2. Genomik Etkiler.....	19
2.6.4. Nörosteroidlerin Sinir Sistemindeki Fizyopatolojik Süreçteki Rolü ...	19
2.6.5. Allopregnanolon.....	20
3. MATERYAL METOD	21
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
ÖZET.....	51
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	53



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

3α, 5α THDOC	: 3 α , 5 α tetrahidrodeoksikortikosteron
3α, 5α THP	: 3 α , 5 α tetrahidroprogesteron (allopregnanolon)
3α, 5β THP	: 3 α , 5 β tetrahidroprogesteron (pregnanolon)
3α HSOR	: 3 α hidroksisteroid oksidoredüktaz
5α-DHDOC	: 5 α -dihidrodeoksikortikosteron
5α-DHP	: 5 α -dihidroprogesteron
5β-DHP	: 5 β -dihidroprogesteron
5-HT	: 5 Hidroksitriptamin (serotonin)
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AVP	: Arginin vazopressin
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron-sülfat
GABA	: Gamma-aminobutirik asit
GKS	: Glaskow Koma Skalası
İKB	: İntrakraniyal basınç
KT	: Kafa travması
NMDA	: N-metil D-aspartat
OAB	: Ortalama arteriyel kan basıncı
P450SSC	: P450 side chain cleavage
SDÜ	: Süleyman Demirel Üniversitesi
SPB	: Serebral perfüzyon basıncı
SSS	: Santral sinir sistemi
TBH	: Travmatik beyin hasarı
TÜİK	: Türkiye istatistik kurumu

ŞEKİL ve GAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Nöroaktif Steroidlerin Biyosentez basamakları	16
Şekil 2. GABA-a reseptörü ve bağlanma bölgelerinin şeması	18
Şekil 3. Standart numune hazırlama basamakları	22
Grafik 1. Standart numune konsantrasyon-absorbans grafisi.....	23
Grafik 2. Kafa Travmalı pediatrik hasta grubunda yaş dağılımı	26
Grafik 3. Kafa travmalı yetişkin hasta grubunda yaş dağılımı	27
Grafik 4. Pediatrik kafa travması dağılım grafiği.....	27
Grafik 5. Yetişkin kafa travması dağılım grafiği	28
Grafik 6. Pediatrik kafa travma nedenlerinin dağılımı	28
Grafik 7. Yetişkin kafa travma nedenlerinin dağılımı	29
Grafik 8. Pediatrik grupta kafa travması ile numune alımı arasındaki sürenin dağılımı	29
Grafik 9. Yetişkin grupta kafa travması ile numune alımı arasındaki sürenin dağılımı	30
Grafik 10. Pediatrik hasta grubunda BBT sonuç dağılımı.....	30
Grafik 11. Yetişkin hasta grubunda BBT sonuç dağılımı	31
Grafik 12. Pediatrik hasta ve kontrol grubunda Allopregnanolon düzeyleri	32
Grafik 13. Yetişkin hasta ve kontrol grubunda allopregnanolon düzeyleri	32
Grafik 14. Kafa travmalı tüm hastalarda Allopregnanolonun cinsiyete göre düzeyleri	33
Grafik 15. Kontrol grubu Allopregnanolon seviyelerinin cinsiyet göre düzeyleri	33
Grafik 16. Pediatrik hastalarda GKS'ye göre Allopregnanolon seviyelerindeki dağılım	34
Grafik 17. Yetişkin hastalarda GKS'ye göre Allopregnanolon seviyelerindeki dağılım.....	35
Grafik 18. GKS ve BBT'de patoloji arasındaki ilişki	36
Grafik 19. Pediatrik kontrol grubu ve BBT'de patoloji olan hastalarda allopregnanolon seviyeleri	37
Grafik 20. Pediatrik kontrol grubu ve BBT'de patoloji olan hastalarda allopregnanolon seviyeleri	38
Grafik 21. Pediatrik grupta numune alım zamanı ile Allopregnanolon arasındaki ilişki	39
Grafik 22. Yetişkin grupta kan numune alım zamanı ile Allopregnanolon arasındaki ilişki	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Pediatrik, infant ve yetişkin Glaskow Koma Skalası.....	10
Tablo 2. Hafif kafa travmasında risk sınıflaması.....	12
Tablo 3. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri.....	21
Tablo 4. Pediatrik hastalarda cinsiyet dağılımı.....	25
Tablo 5. Yetişkin hastalarda cinsiyet dağılımı.....	26
Tablo 6. Pediatrik hasta ve kontrol grubunda Allopregnanolon düzeylerinin karşılaştırılması	31
Tablo 7. Yetişkin hasta ve kontrol grubunda Allopregnanolon düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 8. Pediatrik kafa travmalı grupta GKS, Allopregnanolon korelasyonu	34
Tablo 9. Yetişkin kafa travmalı grupta GKS, Allopregnanolon korelasyonu.....	35
Tablo 10. Yetişkin grupta kan numune alım zamanı ile Allopregnanolon arasındaki ilişki	40

1. GİRİŞ

Acil servise başvuran travma olgularının büyük bir bölümünde kafa travması söz konusudur. Bu olgular izole kafa travmalı olgular olabildiği gibi kafa travmasının eşlik ettiği çoklu organ sistemlerinin etkilendiği politravma olguları da olabilmektedir. Kafa travmaları, çağımızın önemli bir problemi halini almakta, yerleşim merkezlerinde nüfusun artması, kentlerdeki nüfus yoğunluğundaki artış ve motorlu taşıtların çoğalması ile bu sorun giderek büyümektedir. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri (ABD) acil servislerine yaklaşık 4,8 milyon hasta kafa travması ile başvurmaktadır. Kafa travması ile başvuran hastaların insidansı tahmini 100-300/100.000 idi (1). Kafa travmaları ve özellikle motorlu taşıt kazaları sonrasında uzun süreli tedavi, bakım gereksinimi ve ciddi sakatlıklar söz konusu olmakta sonuç olarak önemli bir sosyoekonomik problem oluşturmaktadır.

Nörolojik yaşamsal bulgu skalası olarak kullanılan “Glaskow koma skalası (GKS)” standardize edilmiş bir skoreleme sistemi olup travmatik beyin hasarı (TBH) olan hastalarda klinisyenler arasında güvenilir bir nörolojik değerlendirme yapılmasını sağlar (2). GKS, Teasdale ve Jennett tarafından 1974 yılında bozulmuş bilinç, koma derinliğini ve süresini değerlendirmek için bir klinik ölçek olarak geliştirilmiştir (3).

Klinik uygulamaya girmesiyle birlikte bilgisayarlı tomografinin geliştirildiği 1970’lerden bugüne bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) kafa travmalı hastaların değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir. Bu yöntemle intrakraniyal hematom (intraserebral, epidural, subdural), herniasyon, beyin ödemi, travmatik infarkt ve kafa tabanı kırıkları gibi lezyonlara kolayca tanı konabilir duruma gelinmiştir (4).

BBT’nin kraniyal patolojileri değerlendirmedeki yararları ve kafa içi patolojilerin tip ve büyüklüğünün belirlenmesindeki rolü oldukça önemlidir. Ancak, tomografi cihazları masum cihazlar değildir. İyonize radyasyon faktörünün gebelikte olan olumsuz etkileri, lensin radyasyona maruz kalmasıyla ortaya çıkan

problemler, özellikle çocuklarda çoklu görüntülemeler sonrası artmış kanser olma ihtimali gibi reddedilemez riskleri içermektedir (5).

Merkezi sinir sisteminde adrenal bezlerden ve gonadlardan bağımsız olarak kolesterolden sentezlenen steroid ‘nörosteroid’ olarak tanımlanır. Nörosteroidlerin nöronlar üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu iyi bilinmektedir. Periferik üretimden bağımsız olarak insan beyinde de novo üretilen progesteron kaynaklı bir steroid olan allopregnanolon lipofilik özelliği ve düşük molekül ağırlığı sebebiyle kan beyin-bariyerinden de kolay geçebilmektedir (6).

Nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olan allopregnanoloun kafa travması sonrası davranışı bilinmemesi nedeniyle bu çalışmada, kafa travmasında travma ciddiyeti ve allopregnanolon düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, kafa travmasında hangi hastaya BBT görüntüleme yapılması hakkında ortak bir sonuca varılmamış olması, BBT’nin iyonize radyasyon riski, henüz BBT’de patoloji öngörebilen biyo-belirtecini olmaması gibi nedenlerden dolayı da allopregnanolonun BBT’de patoloji saptama başarısı değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kafa Travması

Hareket halindeki bir cismin sabit duran kafaya, hareket halindeki kafanın duran bir cisme çarpması veya değişik hızlarda hareket eden kafa ile cisimlerin çarpışmaları sonucu oluşan kinetik enerjinin kafatası ve içindekileri ilgilendiren bir hasara dönüşmesidir (7). Kafa travması (KT) ya da kafa yaralanması, tanım olarak kafada meydana gelen her türlü yaralanmayı içerir. Terminolojide fikir birliği sağlanamamış olmasına karşın kafa travması ile TBH terimleri klinik uygulamalarda ve literatürde eş anlamlı olarak kullanıldığı görülmektedir. TBH, doğrudan yada dolaylı olarak dış mekanik kuvvetler nedeniyle meydana gelen, beyin dokusundaki patofizyolojik değişiklikleri içeren, geçici veya kalıcı bilişsel, fiziksel ve psikososyal fonksiyonları etkileyebilme olasılığına sahip beraberinde azalmış ya da değişken bilinç durumunun görüldüğü bir süreçtir (2, 8).

2.2. Kafa Travmalarının Epidemiyoloji ve Etyolojisi

Travmaya bağlı ölümler dünyada tüm ölümlerde 3-4. sırada, 20-40 yaşları arasında ise ilk sırada yer almaktadır. Kafa travması kaynaklı ölüm oranları, tüm travmalarından kaynaklı ölüm oranının 1/3'ünü oluşturmaktadır.

Kafa travması, gelişmekte olan ülkelerde ve büyük kentlerde özellikle genç nüfusta ölüm ve sakatlıklara neden olan en önemli halk sağlığı sorunlarından. Aynı zamanda hastanelerin acil servislerinde tedavi edilmeye çalışılan, ölüm ve sakatlık oranları yüksek olan bir travma grubudur (9, 10).

TBH, KT'yi takiben beyin parankiminde potansiyel ciddi yaralanma olarak tanımlanır. Daha çok genç nüfusta görülmesi ve bu yaş grubunda ölümlerin 1. sırada nedeni olmasından dolayı kafa travmasının erken dönemde tanınıp doğru tedavisinin yapılması gereklidir.

En sık KT nedenleri azalan sıklıkla; trafik kazası, düşmeler, darp ve spor yaralanmaları gibi mekanik güçlerle veya daha nadiren ateşli silah ve kesici-delici aletlerle gerçekleşir. KT'ler klinik değerlendirme ve Glasgow Koma Skalasına göre hafif (GKS:14-15), orta (GKS:9-13), ağır (GKS:3-8) olmak üzere üçe ayrılır. Hastaların %80'i hafif-orta düzeyli kafa travması olanlardır (11). Ağır kafa travmalarının büyük bir kısmı hastaneye ulaştırılmadan olay yerinde kaybedilmektedir. Hastane öncesi travma ölümlerinin %90'ından kafa travmaları sorumludur (12).

Ülkemizde de en sık travmadan ölüm sebebi trafik kazalarıdır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre; Türkiye'de 2017 yılında meydana gelen 182 bin 669 adet ölümlü yaralanmalı trafik kazası sonucunda 3 bin 534 kişi kaza yerinde, 3 bin 893 kişi ise yaralanıp sağlık kuruluşlarına sevk edildikten sonra kazanın sebep ve tesiriyle 30 gün içinde hayatını kaybetmiştir (13).

2.3. Kafa Anatomisi

2.3.1. Kafa Derisi (Scalp)

Kafa derisini oluşturan 5 katmandan oluşur.

2.3.1.1. Cilt

Dermis ve epidermis tabakalarından oluşmakta, yağ, ter bezleri ve kıl foliküllerini içeren tabakadır. Oldukça iyi arteriyel beslenmeye, venöz ve lenfatik drenaja sahiptir.

2.3.1.2. Cilt Altı Doku

Saç foliküllerini ve kafa derisinin zengin vasküler desteğini içeren tabakadır. Yaygın vasküler ağ ve geniş damarlar nedeniyle laserasyon anında tam olarak kasılamazlar ve ciddi kan kaybına neden olabilirler (14).

2.3.1.3. Galea Aponeurotica

Sert ve dayanıklı fasya dokusudur. Kaşların kaldırılması, alnın kırıştırılması ve kafa derisinin öne, arkaya hareketleri gibi işlevsel fonksiyon sağlayan oksipitofrontal ve temporoparyetal kasları içermektedir (14).

2.3.1.4. Gevşek Bağ Dokusu (Areolar Doku)

Subgaleal hematomlar ve skalp ayrışmaları genellikle bu tabakada meydana gelmektedir (14).

2.3.1.5. Perikraniyum

Kafatasına sıkıca yapışmayı sağlar.

2.3.2. Kafatası

Kalvariyum adı verilen bir çatı ve bazis adı verilen bir kaideden oluşur. Frontal, sfenoid, oksipital, etmoid, iki paryetal ve iki temporal kemikten meydana gelmektedir. Kalvariyum özellikle temporal bölgede çok ince yapıdadır. Kaide parçası ise düzensiz fakat çok sağlamdır. Kemiklerin dış yüzeyi pürüzsüz bir yapıdayken, iç kısımda oldukça fazla kenar, girinti ve çıkıntı bulunmaktadır. Bu

nedenle beyin, akselasyon ve deselasyon esnasında kafatası içinde hareket ederken kemik iç yüzüne çarparak yaralanabilir (2).

2.3.3. Meninksler

Meninksler 3 katmandan oluşur.

2.3.3.1. Dura Mater

Kollajen bağ doku yapısında oldukça kalın ve sağlam bir zardır. Kalvariyum seviyesinde kemiklerden kolayca ayrılabilir, kafa tabanında ise neredeyse tüm kemik çıkıntılarına sıkıca yapışmıştır. Bu nedenle kafaya gelen darbelerde, özellikle kalvariyum bölgesinde kemikte kırık olmaksızın da zar kemiklerden ayrılabilir. Kafa tabanı kırıkları ise genellikle durayı yırtar. Sonuçta BOS burun, kulak veya nazofarinksten boşalabilir (14).

2.3.3.2. Araknoid zar

İnce bir zardır. Beyni bir torba gibi sarar. Altındaki piamater ile arasında içi BOS ile dolu bir aralık vardır. Araknoid ile üstteki dura arasında çok sayıda köprü venler vardır (14).

2.3.3.3. Piamater

Çok damarlı, ince bir bağ dokusu zarıdır. Beynin yüzeyine sıkıca yapışmıştır, tüm fissür ve sulkuslara sokulur (14).

2.3.4. Beyin

Yetişkin beyni 1300-1500 gram ağırlığındadır ve kafatası hacminin %80'ini kaplar. Serebrum, serebellum ve beyin sapı olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Dura, beyin bölümlerinin arasına uzantılar göndererek ikisi supratentoriyal ve biri subtentoriyal olmak üzere üç büyük boşluk oluşturur. Subtentoriyal boşlukta serebellum ve beyin sapı, supratentoriyal boşluklarda beyin hemisferleri yerleşmiştir. Falks serebri ise iki beyin hemisferi arasında uzanan bir septumdur. Falks beynin iki yana doğru serbest hareketlerini önler. Tentoriyum serebelli ise beynin oksipital lobları ile serebellumu birbirinden ayırır. Vücudun toplam oksijen gereksiniminin %20'sini ve toplam kardiyak debinin %15'ini beyin kullanır. Beyin özellikle iskemi ve düşük oksijen seviyelerine duyarlıdır (15).

2.3.5. Beyin Omurilik Sıvısı

Lateral ventriküllerde bulunan koroid pleksuslar tarafından üretilir ve beyin ventrikülleri içine salınır. Bu sıvı ventriküler sistemi terk ederek subaraknoidal boşluğa girer. Su yastığı mekanizması ile merkezi sinir sistemini korur. BOS 1900 mililitre (ml) olan intrakraniyal kavitenin 150 ml'sini oluşturur ve 25-30 ml'si ventriküllerde bulunur. Koroid pleksuslardan günde ortalama 500 ml üretilir. Kan, beyin, BOS ve diğer komponentlerin (örneğin; hematoma, tümör) intrakraniyal hacimlerinin toplamı sabittir ve bunların herhangi birindeki artış diğerindeki eşit azalma ile dengelenir. Bu hacimler, elastik olmayan, tamamen kapalı bir kap (kafatası) içinde bulunurlar ve basınç, eşit olarak tüm intrakraniyal boşluk içinde dağılır. Herhangi bir travma nedeniyle oluşabilecek yaralanmalar için birkaç önemli fizyolojik kavram vardır. Bunlar serebral kan akımı, serebral perfüzyon basıncı (SPB), intrakraniyal basınç (İKB) ve Monroe-Kellie doktrini (15). Serebral kan akımı aşağıdaki eşitlik ile saptanabilen SPB'ye bağlıdır. $SPB = \text{Ortalama arteriyel kan basıncı (OAB)} - \text{İKB}$. Normal bir erişkinde SPB >50 mm Hg'dir. İKB ise <15 mm Hg'dir. Kafaiçi boşluğu dolduran BOS, kan ve nöral doku hacimleri arasındaki ilişki Monroe-Kellie doktrini ile ifade edilebilir (15). Serebral otoregülasyon, İKB'de

artış olsa bile ortalama kan basıncında kompensatuar bir artışa yol açarak beyin kan akışını sürdürmeye çalışır. İKB'deki 50-100 ml'lik artışlar kompanse edilebilir. Normal kompensatuar rezerv tükendiğinde kafa içi hacminde oluşacak ufak değişiklikler bile SPB'nin azalmasına neden olacak, bu da önemli derecede İKB'nin artması ile sonlanacaktır. Sonuçta SPB düşer, bu da beyni iskemiye daha da duyarlı kılar (15, 16). Kafa travması sonucu primer ve sekonder hasarlar meydana gelmektedir. Primer hasarlar mekanik olarak nöron ve aksonlarda meydana gelen durumlar iken sekonder hasarları yapan ödem, iskemi, İKB artışı gibi durumlar tedavi edilebilir. Sekonder hasarlar ne kadar iyi tedavi edilirse mortalite ve morbidite o kadar yüz güldürücü olmaktadır.

2.4. Kafa Travmasının Patofizyolojisi

2.4.1. Nöronal Dokuda Oluşan Süreç

Nöron – Akson: Yaralanma kısmi akson yaralanması şeklinde Ranvier nodunda meydana gelir. İyileşme genellikle ikincil olarak aksotomiye dönüşür ya da tamamen normal fonksiyonel yapısına kavuşur (17,18).

Sinaptik Aralık: Travma ile birlikte yaralanma bölgesinde eksitator aminoasitlerle birlikte potasyum artışı görülmektedir. Eksitator aminoasitler hücre içine kalsiyum ve sodyum girişine sebep olmaktadır. Kalsiyum miktarlarındaki artış fosfolipaz aktivitesiyle araşidonik asitlerin yıkılmasına, serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Oluşan serbest radikaller lipid peroksidasyonu ile kalıcı nöronal hasarlanmaya neden olur (17,18).

2.4.2. Vasküler Dokuda Oluşan Süreç

Travma sonucu gelişen kontüzyon ve intraserebral kanama etraflarındaki dokuda kan akımında azalmaya sebep olmaktadır. Azalma ile enerji üretimi

anaerobik glikolizis ile sağlanmakta, sonuç olarak laktat artışı meydana gelmektedir. Laktatın artmasıyla hücre içi asidoz gelişmekte ve kalsiyum üzerinden hücre yıkımı oluşmaktadır (17,18).

2.4.3. Kan Beyin Bariyerinde Oluşan Süreç ve Beyin Ödemi

Travma sonrası ilk 30 dakikada hücre dışı sıvıda artış olmaktadır. Sebebi travmanın mekanik etkilerine bağlı kan beyin bariyerindeki geçici açılmasıdır. Travma sonrası 1. saatten sonra hücreler arası mesafe küçülerek hücre içi su molekülleri artmaya başlamaktadır (17,18).

2.4.4. İnflamatuvar Süreç

Travmaya bağlı oluşan ikincil doku hasarı sonucu inflamatuvar yanıt oluşmaktadır. İlk basamak nötrofillerin dokuya infiltrasyonudur. Sonrasında adeziv moleküller salgılanmakta, inflamatuvar mediyatörler üretilmekte, yüzeyel antikoagülan mekanizmalar bozulmakta ve endotel hasarı oluşmaktadır. Nötrofil aktivasyonu ile serbest radikaller salgılanmakta ve proteazlar açığa çıkmaktadır. Açığa çıkan proteazlar vasküler yapıları zedelemekte, kan beyin bariyerini bozarak beyin ödeme neden olmaktadır (17,18).

2.5. Kafa Travmasının Sınıflandırılması

Kafa travmalarının sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılan skarlama Glasgow Koma Skalası'dır (Tablo 1). Standardize edilmiş bir skarlama sistemi olup, klinisyenler arasında güvenilir bir nörolojik değerlendirme yapılmasını sağlar (3). GKS göz açılması, sözel yanıt ve motor yanıtı değerlendirir. GKS'ye göre kafa travmaları hafif (GKS:13-15), orta (GKS:9-12) ve ağır (GKS:3-8) kafa travmaları olarak sınıflandırılmıştır (19).

Tablo 1. Pediatrik, infant ve yetişkin Glaskow Koma Skalası

	>4 yaş ve erişkin	<4 yaş	Bebek	SKOR
Göz açma (E)	Spontan	Spontan	Spontan	4
	Sözel	Sözel	Sözel	3
	Ağrı	Ağrı	Ağrı	2
	Kapalı	Kapalı	Kapalı	1
Konuşma (V)	Oryante	Oryante, etkileşimde	Agular	5
	Konfü	Oryante değil	Huzursuz ağlama	4
	Uygunsuz	Yatıştırılmaz, habersiz	Ağrıya ağlar	3
	Anlaşılmaz	Ajite, huzursuz	Ağrıya inleme	2
	Yok	Yok	Yok	1
Motor (M)	Emirlere uyuyor	Normal spontan yanıt	Normal, spontan yanıt	6
	Ağrıyı lokalize eder	Ağrıyı lokalize eder	Dokunmayla geri çeker	5
	Ağrıdan kaçıyor	Ağrıyla çeker	Ağrıya çeker	4
	Ağrıya fleksiyon	Ağrıya fleksör yanıt	Ağrıya fleksör yanıt	3
	Ağrıya ekstansiyon	Ağrıya ekstansör yanıt	Ağrıya ekstansör yanıt	2
	Hareketsiz	Hareketsiz	Hareketsiz	1
Toplam				15

2.5.1. Ciddi Şiddette Travmatik Beyin Hasarı

Ciddi kafa travması GKS 8 ve daha düşük olan hastalardır. Bu hastalar komatöz olarak kabul edilirler. Başlangıçta hastanın gözü açık olabilir, kelimeleri konuşabilir, komutları izleyebilir ancak süratle bilinçleri kapanır. GKS 3 ve 4 olan hastalar kritik yaralanmalı hastalar olarak tanımlanmıştır. Bunlar GKS 5 ve 8 olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Motor komponent GKS tanımlamada diğer iki komponente göre daha önemlidir. Fleksör veya ekstansör postürde olan hastalar ağrıyı lokalize edenlere göre daha kötü prognozludur (20).

2.5.2. Orta Şiddette Travmatik Beyin Hasarı

Kafa travmalı hastaların %10'unda orta şiddette TBH görüldüğü saptanmıştır. GKS 9 ile 13 arasındadır. İzole orta şiddetli TBH mortalitesi %20'den azdır, ancak %50 kadarı uzun dönem sakatlık yaşar. Orta şiddette TBH'nin %40 oranında BBT bulgusu verdiği, %8'inin operasyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır (2, 21).

2.5.3. Hafif Şiddette Travmatik Beyin Hasarı

Travmatik beyin hasarı şiddeti GKS'ye göre sınıflandırılmıştır. Hafif travmatik beyin hasarı, kafa travması sonrası nörolojik fonksiyonlarda kısa süreli ve geçici bir duraklama ile sonuçlanan, bilinç kaybının da eşlik edebildiği beyin hasarıdır. Travmatik beyin hasarı olan hastaların çoğu bu grupta yer alır, GKS 14-15 olan hastaları kapsar. Bu grup içerisinde cerrahi müdahale gerektiren, hayatı tehdit eden lezyon saptanma oranı %1'den azdır. Acil servislerde bu grubu tanımlayabilmek için hafif şiddette TBH için risk sınıflandırmasına gidilmiştir (Tablo 2). Hafif şiddette TBH 'düşük risk', 'orta risk' ve 'yüksek risk' olarak alt gruplara ayrılmıştır. Düşük risk grubu GKS'si 15 olup asemptomatik olan, eşlik eden başka bir yaralanması, kusması, bilinç değişikliği, hafıza ve oryantasyon kaybı, travma öncesi bilinen yüksek risk faktörü olmayan, pupillerin normal, baş ağrısının varsa hafif olduğu veya

hiç olmadığı, anamnezin net alınabildiği, önemsiz mekanizma ile 24 saatten kısa süre önce oluşmuş hastaları kapsar. Bu grupta intrakraniyal patoloji görülme riski %0,1'den azdır. Orta risk grubu GKS'si 15 olup kısa süreli bilinç kaybı, posttravmatik amnezi, kusma, baş ağrısı, intoksikasyon durumlarından bir veya daha çoğunu barındıran hastaları kapsar. Bu grupta %1,3 arasında cerrahi ihtiyacı olan intrakraniyal hematoma saptanması nedeniyle BBT çekilmesi önerilmiştir. GKS'si 14-15 olan, fokal nörolojik defisiti bulunan, kafatası tabanı kırığı, pupiller asimetrisi, multipl travması, ciddi ağırlı yaralanması bulunan, klavikulanın üzerindeki seviyelerde travma maruziyetinin bulguları, bilinç kaybı olan, posttravmatik konfüzyonu veya amnezisi, kusması olan, posttravmatik nöbet geçiren, anamnezi güvenilir olmayan, çocuk istismarı şüphesi olan, yakın dönemde ilaç veya madde alımı öyküsü olan, anamnezinde kanama bozuklukları, antikoagülasyon kullanımı, bilinen nörolojik hastalığı, epilepsisi olan, 60 yaş üzerindeki hafif şiddette TBH olguları yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Bu grubun %10'unda cerrahi gerektiren intrakraniyal hematoma saptanmıştır (2, 21).

Tablo 2. Hafif kafa travmasında risk sınıflaması

DÜŞÜK RİSK	ORTA RİSK	YÜKSEK RİSK
- Başlangıç GKS:15 - Asemptomatik - Başka yaralanma yok - Fokal muayene bulgusu yok - Pupiller normal - Bilinç değişikliği yok, oryante - Net anamnez - Hafif yaralanma mekanizması 24 saat içerisinde travma - Baş ağrısı yok veya hafif - Kusma yok - Daha önceden bilinen yüksek risk faktörü yok	- Başlangıç GKS:15 - Kısa süreli bilinç kaybı - Post-travmatik amnezi - Kusma - Baş ağrısı - İntoksikasyon	- Başlangıç GKS:14-15 - Fokal muayene bulgusu - Pupiler asimetri - Kafatası kırığı bulgusu - Çoklu travma - Ciddi, ağırlı yaralanma - Klavikula seviyesinin üzerinde travma bulguları - Bilinç kaybı, konfüzyon-amnezi - Kötüleşen baş ağrısı - Kusma - Posttravmatik nöbet - Kanama bozukluğu veya antikoagülasyon kullanımı - Yakın zamanda intoksikasyona neden olacak ilaç alımı - Yaralanma mekanizması anamnezi güvenilir olmayan veya bilinmeyen - Bilinen nörolojik öykü - Bilinen epilepsi

2.6. Nörosteroidler

2.6.1. Tanım

Gonadlar, adrenal korteks gibi endokrin organlardan ve plasentadan salgılanan steroid hormonlar lipofilik yapıları nedeniyle kan-beyin-bariyerini kolaylıkla geçip santral sinir sistemine (SSS) ulaşabilirler. Ancak, bir grup steroid hormon beyinde ya da sinir sisteminde kolesterolden “de novo” sentezlenirler. Bu özelliğe sahip olan steroidlere nörosteroid (nöroaktif steroid) denir. Bu terim ilk olarak 1981’de Fransız endokrinolog Emile Baulieu tarafından ortaya sürülmüştür. Daha sonra Paul ve Purdy nöroaktif steroidleri “inhibitör ya da eksitator nörotransmitterler gibi membrana bağlı reseptörlere bağlanarak nöronların uyarılabilirliğini hızlıca değiştiren steroidler” olarak tanımlamışlardır (22).

Genel olarak steroid hormonların, hücre içi reseptörlere bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesinde transkripsiyon faktörleri olarak etki gösterdikleri bilinmektedir (23). Steroidlerin genomik etkileri için ihtiyaç duyulan protein biyosentezi nedeniyle dakikadan saatlere kadar değişen bir zaman geçmesi gerekirken, nöroaktif steroidlerin düzenleyici etkileri ligand kapılı iyon kanalları gibi hücre yüzeyinde bulunan membran reseptörleri etkileşerek nöronal uyarılabilirliği milisaniye veya saniye gibi çok daha hızlı sürelerde değiştirebilirler (24). Böylece SSS içindeki steroidlerin genomik ve genomik olmayan etkileri, nöronal işlev ve plastisite üzerindeki etkileri için moleküler bir temel oluşturmaktadır. Nörosteroidler gamma-aminobutirik asitin (GABA) majör reseptörü olan GABA-A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörüdür.

Santral sinir sisteminde üretilen başlıca nörosteroidler; 3α , 5α tetrahidrodeoksikortikosteron (3α , 5α THDOC), pregnenolon ve bunun sülfat esteri olan pregnenolon sülfat, 3α , 5β tetrahidroprogesteron (pregnanolon) ve bunun epimeri olan 3α , 5α tetrahidroprogesteron (allopregnanolon), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfat esteri DHEA-sülfat (DHEA-S), androsteron ve 3α androstenadioldur (22). Ayrıca progesteron, östradiol, testosteron ve 5

Hidroksitriptamin-3 (serotonin) (5HT) reseptörlerinde, ligand kapılı iyon kanallarında ya da farklı glutamat reseptörlerinde işlevsel antagonist olarak davranabilirler (25).

Özellikle allopregnanolon ve pregnanolon işlevsellik açısından nörosteroidler içerisinde en fazla öneme sahiptirler (26). Allopregnanolon nükleer steroid reseptörleri üzerinden etkisi olmasının yanı sıra GABA reseptörleri üzerinden hızlı non genomik etki sergilemektedir. Allopregnanolon GABA-A reseptör aktivitesi ile nöron eksitabilitesini düzenleyen son derece etkili ve seçici endojen regülatördür (27,28).

2.6.2. Nörosteroidlerin Biyosentezi

Steroidlerin biyosentezi, kolesterolün çeşitli zincirleme enzimatik tepkimeleri sonucu glukokortikoidlere, mineralokortikoidlere ve cinsiyet hormonlarına dönüşmesiyle meydana gelir. Bu olay, santral ve periferik sinir sisteminde bulunan nöronların ve glia hücrelerinin mitokondrilerinde meydana gelir (29). Santral sinir sisteminde nörosteroidlerin denovo sentezlendiği;

Beyindeki DHEA-S konsantrasyonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından adrenal uyarıyla ya da deksametazon tarafından baskılanmayla değişmemesi,

Allopregnanolon, DHEA-S ve pregnenolon sülfatın beyindeki seviyelerinin onların plazma seviyelerinden fazla bulunması,

Adrenal bezleri ve gonadları çıkarılarak periferik steroid üretimi durdurulan ratların beyinde DHEA-S, pregnenolon sülfat ve allopregnanolon önemli miktarlarda gösterilebilmesi,

Steroid yapımı için gerekli olan sitokrom P450SSC (P450 side chain cleavage), aromataz, 5 α redüktaz, 3 α hidroksisteroid oksidoredüktaz (3 α HSOR) ve 17 β

hidroksisteroid dehidrojenaz gibi enzimlerin beyinde de gösterilmiş olması ile kanıtlanmaktadır (30, 31, 32, 33).

Nörosteroid sentezi için ilk olarak kolesterol, dış mitokondri zarı üzerinde yerleşik olan periferik tip benzodiazepin reseptörleri yolu ile mitokondri içine geçer. Mitokondri içine geçen kolesterol sırayla;

1. Kolesterol mitokondride pregnanola oksitlenir. Bu sentezde rol oynayan 3 ayrı enzim vardır ve bunlara topluca kolesterol yan zincirini kıran enzim (p450scc) denir. Bu basamak nörosteroid sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır.

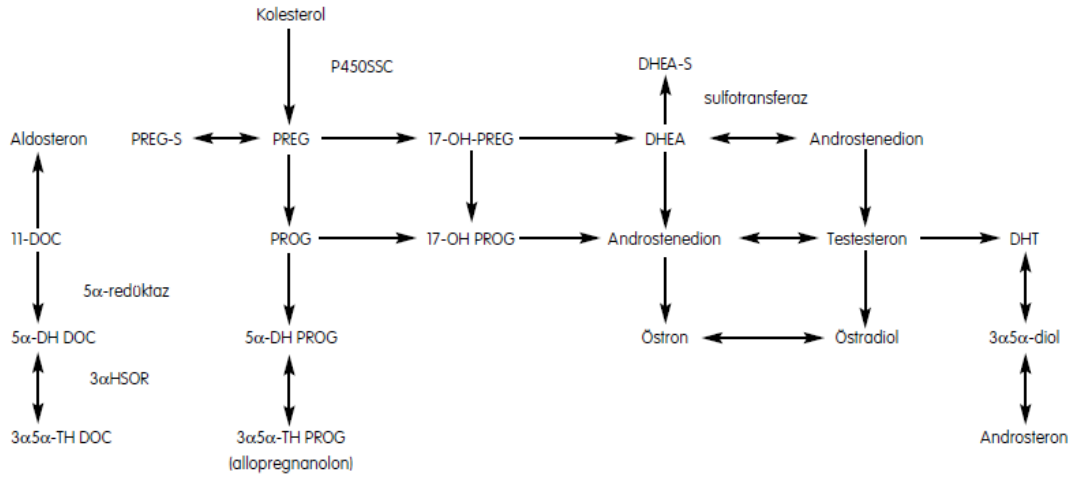
2. Pregnanolon periferik adrenal bez ve gonadlarda, santral nöron ve glialarda 3 β - hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi ile progesterona çevrilir.

3. Progesteron ve deoksikortikosteron 5 α redüktaz enzimi (hız kısıtlayıcı enzim) sırasıyla 5 α -dihidroprogesteron (5 α -DHP) ve 5 α -dihidrideoksikortikosterona (5 α -DHDHC) ve 5 β –redüktaz enzimi progesteronu 5 β -dihidroprogesterona (5 β -DHP) katalizler. Bu basamak memeli hücrelerinde geri dönüşümsüzdür (34).

4. Bu pregnan steroidler 3 α -hidroksisteroid oksiredüktaz enzimi aracılığıyla nöroaktif steroid olan 3 α ,5 α THP, 3 α ,5 β -tetrahidroprogesteron (allopregnanolon) ve 3 α ,5 α -THDOC'a katalizlenir (8). Bu reaksiyonlar ortamda bulunan oksidatif ve redüktif kofaktörlere bağlıdır (35).

Kolesterolde nörosteroid sentez basamakları Şekil 1’de gösterilmiştir.

Hem 5 α -redüktaz hem 3 α -hidroksisteroid oksiredüktaz enziminin çeşitli izoformları o dokulara özel olarak bulunmaktadır (36). Ayrıca pregnanolon dihidroandrosteronun (DHEA-S) öncü maddesidir. Bu iki steroidin sülfat esterlerine konjuge edilmiş hali de mevcuttur (37). Hem progesteron hem DHEA testosteron öncü maddesi olan androstenediona dönüştürülebilir. Östrodiol testosteron aromataz enzimi ile testosterondan, östriol ise androstenediondan oluşabilir.



Şekil 1. Nöroaktif Steroidlerin Biyosentez basamakları

Kurbağa hipotalamusunda yapılan bir çalışma, GABA-A reseptör aktivasyonunun, 5 α redüktaz ve 3 α hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerinin aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (38). GABA'nın kendisinin ya da reseptörünün, nörosteroidlerin yapım aşamasında kullanılan enzimlerin aktivitesini baskılaması yanında, nöroaktif steroidler de GABA-A reseptör kompleksi ile etkileşerek kendi yapımlarını düzenleyebilirler (38).

Ayrıca beyinde kolesterolden denovo sentezlenen nörosteroidlere ek olarak, periferel dolaşımdaki steroidler de lipofilik özellikte olmalarından dolayı, kan beyin bariyerini kolayca geçerek santral sinir sisteminde nöroaktif steroid olarak fonksiyon gösterebilirler (39).

2.6.3. Nörosteroidlerin Farmakolojik Etkileri

Nörosteroidler merkezi sinir sistemindeki etkilerini klasik olarak genomik yolla veya genomik olmayan yolla gösterirler (40). Nörosteroidler genomik olmayan (hızlı) etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösterirler. Bu etkilerini GABA-A/ santral tip benzodiazepin reseptör kompleksi, N-metil D-aspartat (NMDA), nikotinik ve muskarinik asetil kolin, serotonin (5HT-3), kâinat, glisin ve sigma reseptörleri üzerinden gösterirler. Allopregnanolon, 3 α , 5 α THDOC ve

cinsiyet hormonları genomik bir etki de yapabilirler. Dolayısıyla bu bileşikler hem hücre içi steroid reseptörlerle hem de membran reseptörleriyle etkileşirler. Böylece merkezi sinir sistemi içindeki steroidlerin genomik ve genomik olmayan etkileri ile nöronlarda fonksiyonel değişiklik ve sinaptik plastisite oluşturarak nöroprotektif görev üstlenmektedir (33).

2.6.3.1. Genomik Olmayan Etkiler

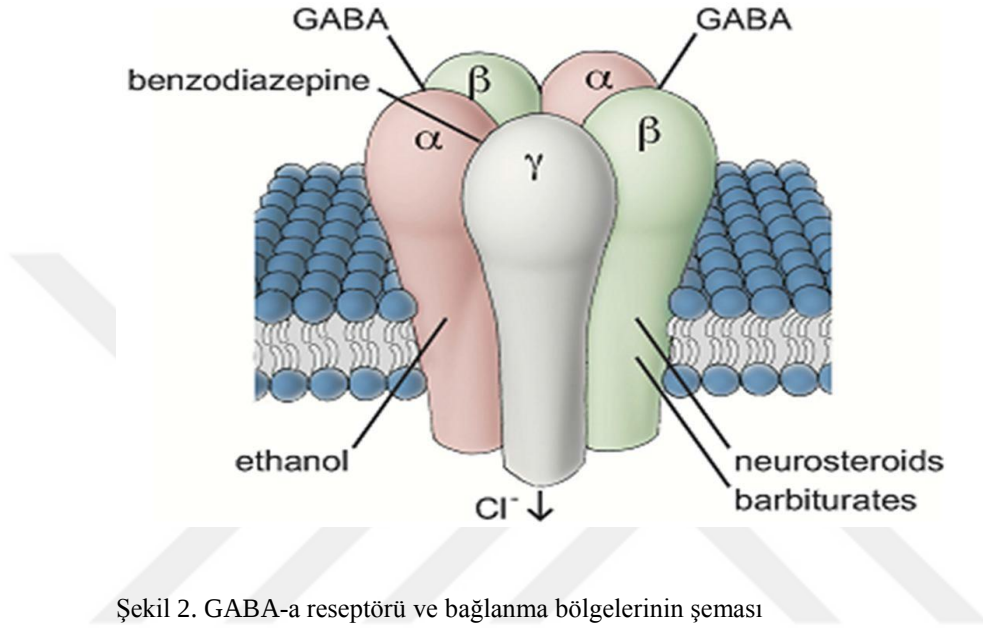
2.6.3.1.1. GABA-A Reseptörleriyle Etkileşim

Nörosteroidler birçok farklı reseptörle etkileşmelerine rağmen en önemli etkileşimleri bu reseptörlerle olan etkileşimleridir (41). Benzodiazepinlerin yanı sıra barbitüratlar, klometiazol, nörosteroidler, alkol gibi klinik olarak öneme sahip birçok ilaç GABA-A reseptörleri üzerinden etki gösterirler (22). Nörosteroidlerin, GABA-A reseptörleri üzerinde GABA, benzodiazepin ve barbitüratların bağlandığı bölgeden farklı özgün bir bağlanma bölgesinin bulunmaktadır. Nörosteroidlerin, GABA-A reseptörlerinde beta-1 ve alfa-2 alt ünitelerinde etki göstermektedir (42). GABA-A reseptörü ve bağlanma bölgeleri Şekil 2’de gösterilmiştir.

Nörosteroidlerden allopregnenolon, pregnanolon ve 3α , 5α tetrahidrodeoksikortikosteron, iyon kanallarının hem açılış sıklığını arttırarak hem de açılış süresini uzatarak GABA’nın uyardığı klor akımını artırır ve inhibitör postsinaptik potansiyelde artışa yol açarlar (43,44). Bu nörosteroidlerin yüksek konsantrasyonlarda benzodiazepinlerden farklı ancak barbitüratlara benzer şekilde intrinsek agonist aktiviteye sahip olmalarıdır. Bu nedenle bu nöroaktif steroidler GABA-A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü olarak kabul edilirler.

Allopregnanolon ve $3\alpha,5\alpha$ THDOC, GABA-A reseptörlerinin bilinen en etkili endojen pozitif allosterik modülatörleridir (22,45). $3\beta,5\alpha$ tetrahidro progesteron, GABA-A reseptörleri üzerine işlevsel olarak antagonist etkiliyken, 5α pregnanlar ise inaktiftirler (46). Pregnanolon sülfat, DHEA, DHEA-S ise GABA-A reseptörleri

üzerine antagonist etkilidir (22). Allopregnanolon ve 3α , 5α THDOC, Nöroaktif steroidlerin yüksek konsantrasyonları GABA yokluğunda GABA-A reseptör kanallarını doğrudan aktive edebilir.



2.6.3.1.2. Diğer Reseptörlerle Etkileşim

Serotonin reseptörleri (5 HT-3) de GABA-A gibi ligand kapılı iyon kanalları yoluyla etki etmektedir (47). Gonadal steroidlerden 17β östradiol ve progesteronun 5HT-3 reseptörleri üzerinde antagonist etkilidir. Gebelik sırasındaki bulantı ve postpartum psikoz bu antagonizma nedeniyle olmaktadır. Bu antagonistik özellikler 17α östradiol, mestranol, testosteron, allopregnanolon için de gösterilebilirken; pregnenolon sülfat ve kolesterolle gösterilememiştir (41).

Glutamat reseptörleri grubundan olan NMDA, AMPA ve kainat reseptörleri de steroidlerin etkilerini göstermeleri için etkileşime girdikleri reseptörlerdendir (48). Pregnanolon sülfat ve 11β östradiol NMDA reseptörlerinin negatif, pregnenolon sülfat ve DHEA ise pozitif allosterik etkilidir. AMPA ve kainat reseptörleri üzerinde

ise pregnenolon sülfatın negatif allosterik olduğu belirtilmiştir (39). NMDA reseptör aktivitesi üzerinde etkileri tanımlanan sigma 1 reseptörleri de nörosteroidler tarafından modüle edilmektedir. DHEA-S sigma 1 reseptörleri üzerinde agonist, pregnenolon sülfat ve progesteron ise antagonist etkilidirler (49).

2.6.3.2. Genomik Etkiler

Allopregnanolon ve 3α , 5α THDOC hücreye girince sırasıyla 5α dihidroprogesteron ve 5α DH DOC'a okside olur. Bu maddeler hücre içindeki progesteron reseptörlerine bağlanarak gen ifadesini etkiler ve protein sentezini uyarır (35). Böylece allopregnanolon GABA-A reseptör kompleksinin $\alpha 4$ alt ünitesinin bileşiminde değişikliğe yol açarak, nörosteroid ve benzodiazepinlere karşı duyarlılığı değiştirir (45).

Allopregnanolon ve 3α , 5α THDOC'un kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressinin (AVP) gen ifadesini baskılaması bu nörosteroidlerin genomik etkisinden kaynaklanmaktadır (50).

2.6.4. Nörosteroidlerin Sinir Sistemindeki Fizyopatolojik Süreçteki Rolü

Nörosteroidler pek çok beyin fonksiyonunu düzenleyen nöron-nöron haberleşmesini, etkileşimini aktive ve inhibe eden önemli nöromodülatörlerdir. Endokrin organlarda yapıp kolayca kan beyin bariyerini geçen steroid hormonların nöronların büyümesinde, gelişmesinde ve olgunlaşmasında önemli görevler üstlendiği uzun yıllardır bilinmektedir (34).

Östrojen, progesteron ve testosteron gibi steroidlerin genomik etkileri yanında ligand kapılı iyon kanalları, G-proteinleri ve nörotransmitter taşıyıcıları üzerine ya da doğrudan ikincil haberci sistem üzerine etkiyle bazı davranışsal etkiler gösterdikleri bilinmektedir. Buna ek olarak SSS'de denovo sentezlenen nörosteroidlerin gelişim sırasında veya yetişkinlerde yokluğu veya düşük düzeyde bulunması nörogelişimsel,

psikiyatrik ya da davranışsal bozukluklar ile ilişkilendirilmiş ve bu bileşikler ile fizyolojik ya da farmakolojik dozlarda tedavinin de nörogenezi, nöronal yaşam süresini, miyelinizasyonu, hafızada artışı ve nörotoksisitede azalmayı sağlayabildikleri gösterilmiştir (51).

Nörosteroidler strese cevap, seksüel ve beslenme davranışı, duygu durum, hafıza ve bilişsel performans gibi yaygın davranışsal fonksiyonlar üzerine etkilidir. Nörosteroidlerin sinir sistemi üzerinde nöron ve glia hücreleri korumak, miyelinizasyonu arttırmak, neokorteks yapılanmasını sağlamak, nöronları oksidatif stres ve anoksiye karşı korumak ve neokorteks yapılanmasını sağlamak gibi önemli görevleri mevcuttur (33,52). Bu nedenle epilepsi, şizofreni, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, alkol bağımlılığı, premenstrüel sendrom, multiple skleroz, Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıklar gibi nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların oluşumunda ve tedavi süreçlerinde önemli rol oynamaktadır (23).

2.6.5. Allopregnanolon

Progesteron türevi allopregnanolon, nörosteroidler arasında en çok çalışılan bileşiklerden biridir. Allopregnanolon GABA-A reseptörlerinin güçlü bir pozitif allosterik modülatörüdür. Nörosteroidlerin ‘genomik olmayan’ fonksiyonu GABA-A reseptörü ve allopregnanolon etkileşimi ile temsil edilmektedir.

Allopregnanolonun, nöronlar ve glial hücreler tarafından eksprese edilen GABA-A reseptörleri ile etkileşimler yoluyla, hücre çoğalması ve hayatta kalma, göç ve gen ifadesi de dahil olmak üzere sinir hücresi fizyolojisinin çeşitli yönlerini etkilediği gösterilmiştir. Allopregnanolonun GABA-A reseptörü üzerindeki modülatör etkisi konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük nanomolar sulu konsantrasyonda GABA’nın etkisini artırırken, yüksek mikromolar konsantrasyonda doğrudan GABA klorid kanallarına bağlanabilmektedir. Allopregnanolon bu bölgelere bağlanarak GABA-A reseptörlerini aktive etmekte, böylece Cl⁻ iyon akışına ve membranın hiperpolarizasyonuna yol açmaktadır (53,54).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Nisan 2018 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisine kafa travması nedeniyle başvuran 92 hastada yapıldı. Kontrol grubu ise cinsiyet ve yaş olarak benzer 40 yetişkin ve 40 pediatrik olmak üzere iki farklı sağlıklı deneklerden oluşturuldu. Hastalar için çalışmaya alınma şartı aydınlatılmış onam ve kafa travması sonrası bilgisayarlı beyin tomografisi görüntülemesi iken sağlıklı kontrol grup için gönüllünün araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı olur vermesi çalışmaya alınma için yeterli idi. Hem hasta hem de kontrol grubu için geçerli olan dışlanma kriterleri Tablo 3'te özetlendi.

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 29.03.2018 tarih ve 66 sayılı karar ile onaylandı. Tüm hastalar ve kontrol grubu sözel olarak bilgilendirilerek etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

Tablo 3. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

-KİBAS ya da yapısal bir beyin lezyonunun varlığını gösteren belirti ve bulgular
-Nörolojik hastalık öyküsü
-Majör psikiyatrik hastalık ya da nöroşirurjikal girişim öyküsü
-Konjestif kalp yetmezliği, astım, HT, DM, cinsiyet hormon bozukluğu, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi kronik hastalık öyküsü
-Karaciğer ve/veya böbrek hastalık öyküsü
-Gebelik öyküsü veya oral kontraseptif kullanımı
-Malignite öyküsü

Kafa travması ve BBT görüntülemesi olan hastalar 18 yaş sınırına göre yetişkin ve pediatrik olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların ayrıca cinsiyet, GKS puanları, travma

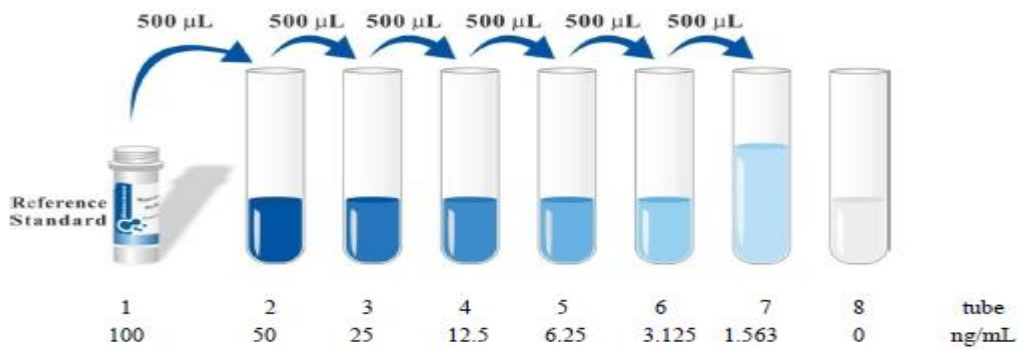
maruziyet nedeni, travma oluşu ile kan alım arasında geçen süre, BBT görüntüleme sonuçları kaydedildi.

Kafa travması nedeniyle başvuran ve BBT görüntülemesi yapılan çalışmaya katılan her hastadan en geç 1 saat içinde, 5 cc düz biyokimya tüpüne kan örneği alındı ve bekletilmeden SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Laboratuvarları'nda 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Serum şeklinde ayrılan örneklerin her birine kod verilerek -80°C 'de saklandı.

Serum örneklerindeki allopregnanolon düzeyi Farmasina tarafından temin edilen ticari bir ELISA kiti (Elabscience, Çin) kullanılarak, üretici firmanın talimatları doğrultusunda, SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Laboratuvarları'nda deneyimli personel tarafından manuel çalışıldı.

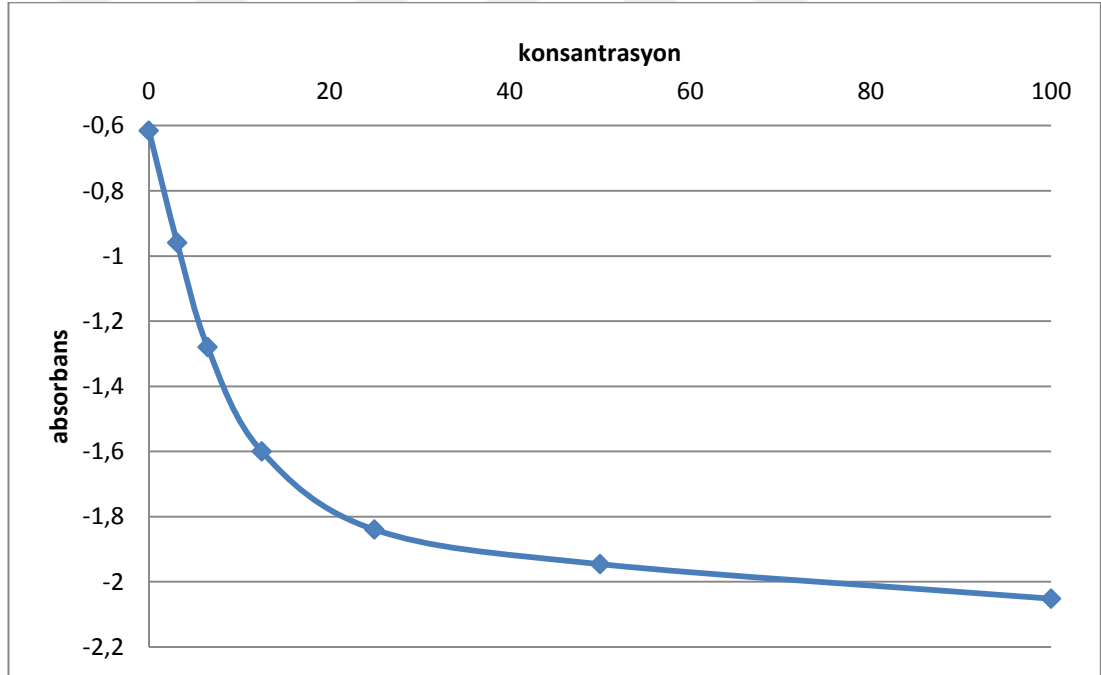
Üretici firma tarafından verilen en düşük ölçülebilen değer 1,56 ng/ml ve OD (Optik dansite) değerinin allopregnanolon ile ters orantılı olduğu bilgisi test sonuçlarını yorumlayabilmek için kaydedildi. Daha sonra sırasıyla;

1. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına ($18-25^{\circ}\text{C}$) getirmek için kit buzdolabından ($+4^{\circ}\text{C}$) 20 dakika önce çıkartıldı.
2. 25x konsantrasyondaki 'yıkama solüsyonu' 1x olacak şekilde seyreltilti.
3. Referans standart 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56, 0 ng/ml farklı konsantrasyonlarda seyreltilti. Standart numune oluşturulması şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3: Standart numune hazırlama basamakları

4. 100x biyotinli deteksiyon Ab 1x olacak şekilde seyreltildi.
5. 100x konsantre HRP konjugatı 1x olacak şekilde seyreltildi.
6. Her bir kuyucuğa standart veya örnek 50 μ L eklendi.
7. Hemen ardından 50 μ L biyotiniyle edilmiş deteksiyon Ab eklendi.
8. 37 °C, 45 dakika inkübe edildi.
9. Aspire edildi ve 3 kez yıkandı.
10. 100 μ L HRP konjugat eklendi. 37 °C, 30 dakika inkübe edildi.
11. Aspire edildi ve 5 kez yıkandı.
12. 90 μ L substrat reaktifi eklendi ve 37 °C, 15 dakika inkübe edildi.
13. 50 μ L durdurucu solüsyon eklendi ve hemen ardından 450 nm dalga boyunda okunarak optik dansite değerleri elde edildi.



Grafik 1. Standart numune konsantrasyon-absorbans grafisi

Standart absorbans grafiğinde görülen eğride (grafik 1) olduğu gibi optik dansite değerleri standart numune sonuçları ile oluşan eğri değerlendirilerek hesaplanmış allopregnanolon düzeyleri elde edildi. Çalışmada hesaplanan allopregnanolon değerleri kullanılmıştır.

Elde edilen veriler SPSS 22.0 kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ile incelendi. Nonparametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda “Mann-Whitney U testi”, çok değişkenli nonparametrik durumlarda “Kruskal Wallis testi” ve “post-hoc testler” kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu da “Spearman korelasyon katsayıları” kullanılarak analiz edildi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Bu çalışma Nisan 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında SDÜ Araştırma ve Uygulama hastanesi acil servisine kafa travması nedeniyle başvuran 40 pediatrik, 52 yetişkin toplam 92 hastada ve 40 pediatrik, 40 yetişkin gönüllü kontrol grubu ile yapıldı.

Çalışmaya kafa travması olan 40 pediatrik (9 kadın %22,5, 31 erkek %77,5), 52 yetişkin hasta (20 kadın %38,5, 32 erkek %61,5) olmak üzere toplam 92 hasta dahil edildi. 40 pediatrik (9 kadın %22,5, 31 erkek %77,5), 40 yetişkin (15 kadın %37,5, 25 erkek %62,5) kontrol grubu oluşturuldu.

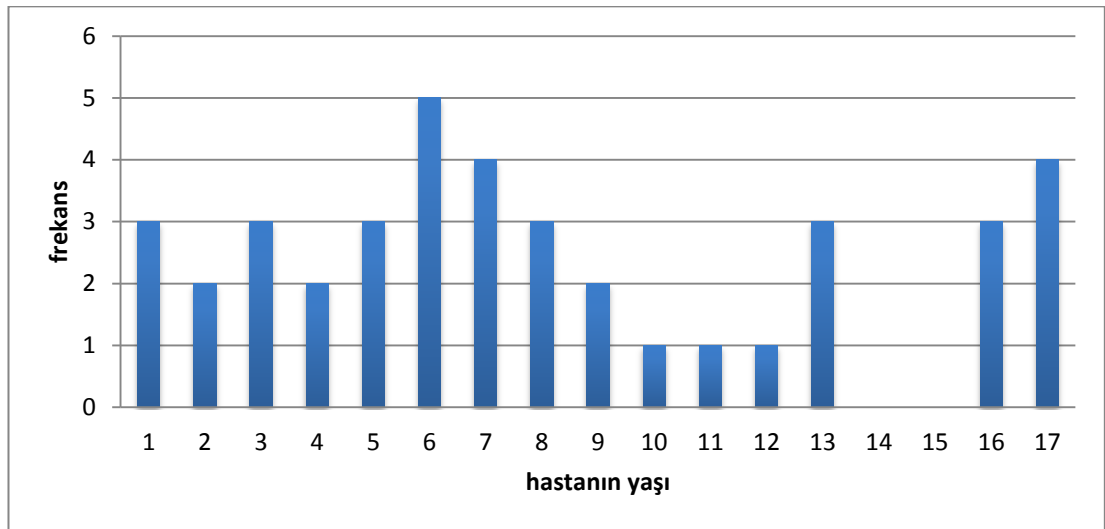
Tablo 4. Pediatrik hastalarda cinsiyet dağılımı

		Hastanın cinsiyeti		Toplam
		Kadın	Erkek	
Grup	Pediatric Hasta	9 %22,5	31 %77,5	40 %100
	Pediatric kontrol	9 %22,5	31 %77,5	40 %100

Tablo 5. Yetişkin hastalarda cinsiyet dağılımı

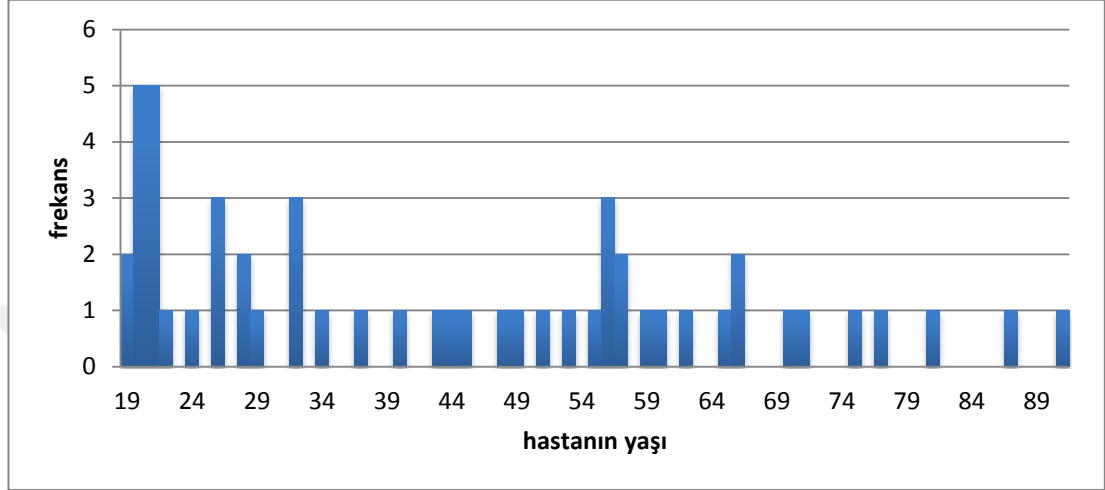
		Hastanın cinsiyeti		Toplam
		Kadın	Erkek	
Grup	Yetişkin Hasta	20 %38,5	32 %61,5	52 %100
	Yetişkin Kontrol	15 %37,5	25 %62,5	40 %100

Çalışmaya katılan kafa travmalı pediatrik hasta grubunda yaş ortalaması $8,17 \pm 5,05$ yıl olarak değerlendirildi. Pediatrik kontrol grubu ile arasında anlamlı fark saptanmadı. Pediatrik hasta grubunun yaş dağılım histogramı grafik 2’de gösterilmiştir.



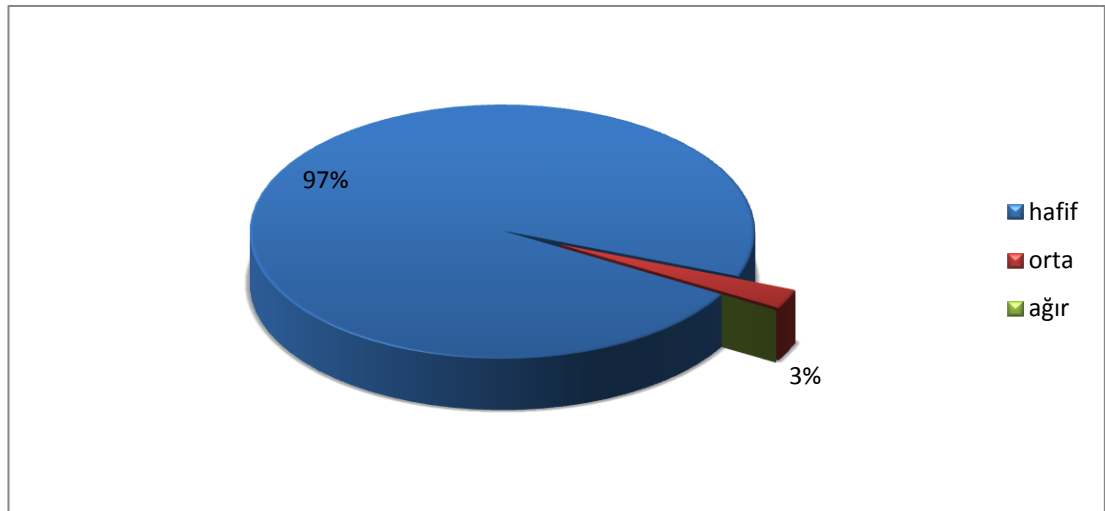
Grafik 2. Kafa Travmalı pediatrik hasta grubunda yaş dağılımı

Çalışmaya katılan kafa travmalı yetişkin hasta grubunda yaş ortalaması $43,44 \pm 20,82$ yıl olarak değerlendirildi. Yetişkin kontrol grubu ile arasında anlamlı fark saptanmadı. Yetişkin hasta grubunun yaş dağılım histogramı grafik 3’de gösterilmiştir.



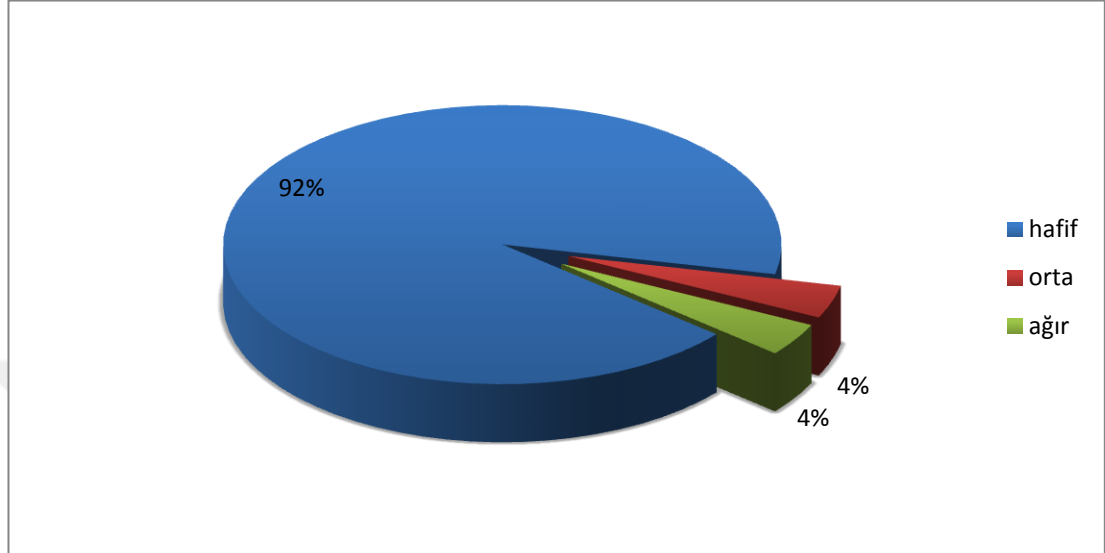
Grafik 3. Kafa travmalı yetişkin hasta grubunda yaş dağılımı

Kafa travmalı pediatrik hasta grubu GKS göre sınıflandırıldığında kafa travması olan 39 hasta hafif (GKS:13-15), 1 hasta orta (GKS:9-12) iken çalışmada pediatrik grupta ağır (GKS:3-8) kafa travmalı hasta bulunmamaktaydı.



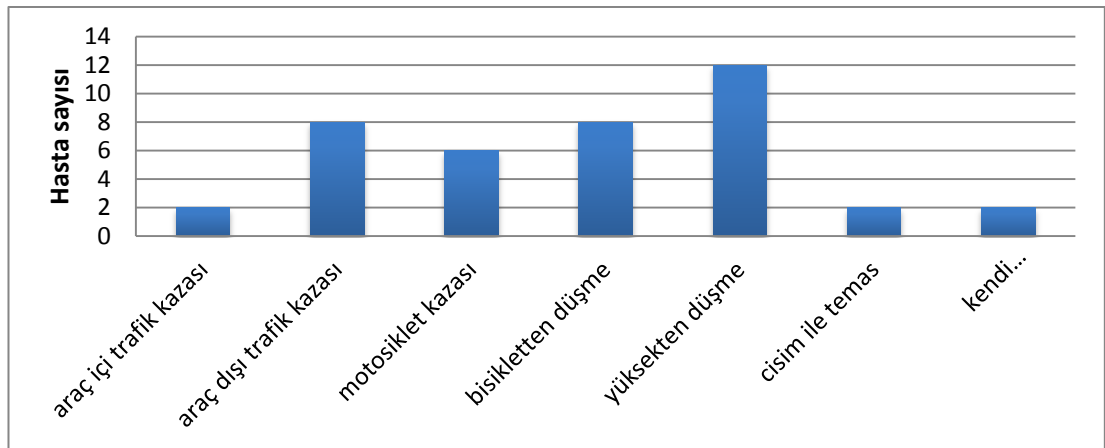
Grafik 4. Pediatrik kafa travması dağılım grafiği

Kafa travmalı yetişkin hasta grubu GKS göre sınıflandırıldığında kafa travması olan 48 hasta hafif (GKS:13-15), 2 hasta orta (GKS:9-12) ve 2 hasta ağır (GKS:3-8) kafa travmalı olarak değerlendirildi.



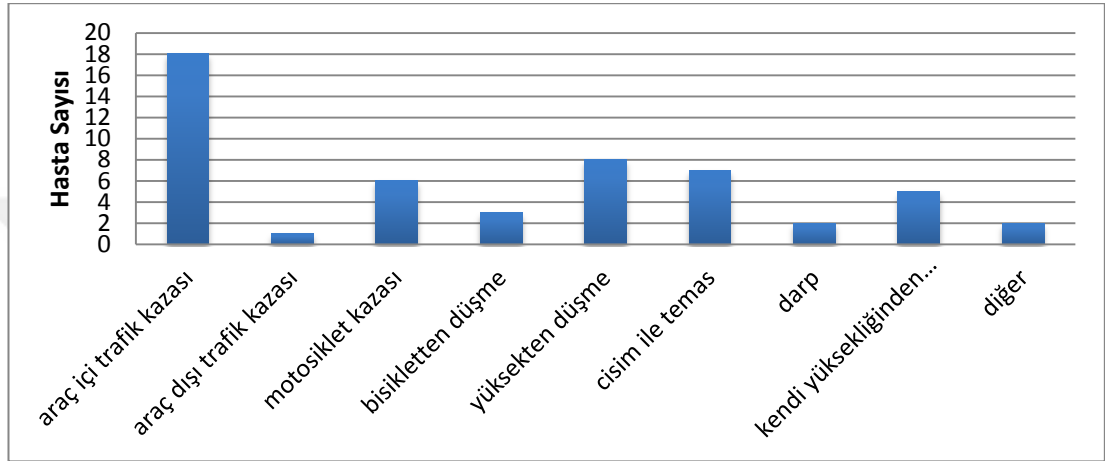
Grafik 5. Yetişkin kafa travması dağılım grafiği

Kafa travmalı pediatrik hasta grubunda travma oluş mekanizması değerlendirildiğinde; hastaların % 30'unu (n=12) yüksekten düşme, % 20'sini (n=8) araç dışı trafik kazası, %20'sini (n=8) bisikletten düşme, %15'ini (n=6) motosiklet kazası, %5'ini (n=2) araç içi trafik kazası, %5'ini (n=2) cisim ile temas, %5'ini (n=2) kendi yüksekliğinden düşme oluşturmaktaydı.



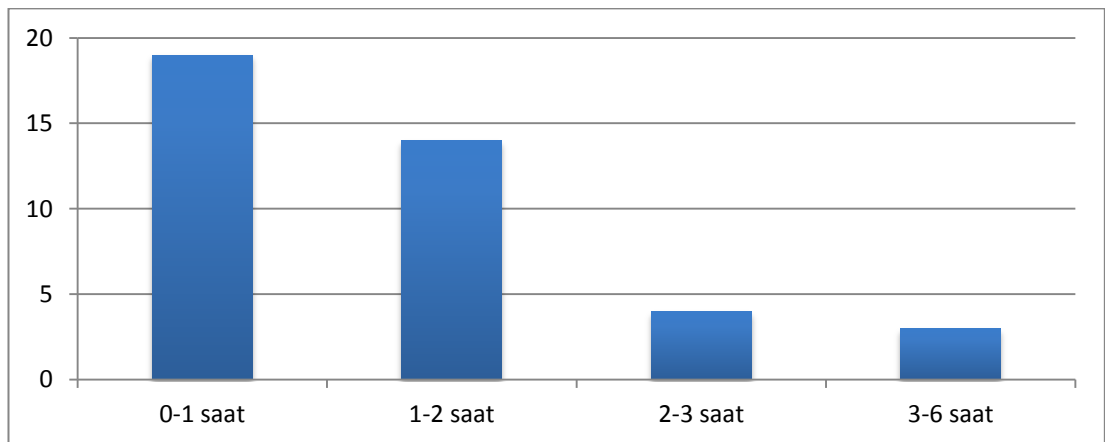
Grafik 6. Pediatrik kafa travma nedenlerinin dağılımı

Kafa travmalı yetişkin hasta grubunda travma oluş mekanizması değerlendirildiğinde; hastaların %34,6'sını (n=18) araç içi trafik kazası, %15,4'ünü (n=8) yüksekten düşme, %13,5'ini (n=7) cisim ile temas, %11,5'ini (n=6) motosiklet kazası, %9,6'sını (n=5) kendi yüksekliğinden düşme, %5,8'ini (n=3) bisikletten düşme, %3,8'ini (n=2) darp, %3,8'ini (n=2) diğer sebepler (hayvan tepmesi), %1,9'unu araç dışı trafik kazası (n=1) oluşturmaktaydı.



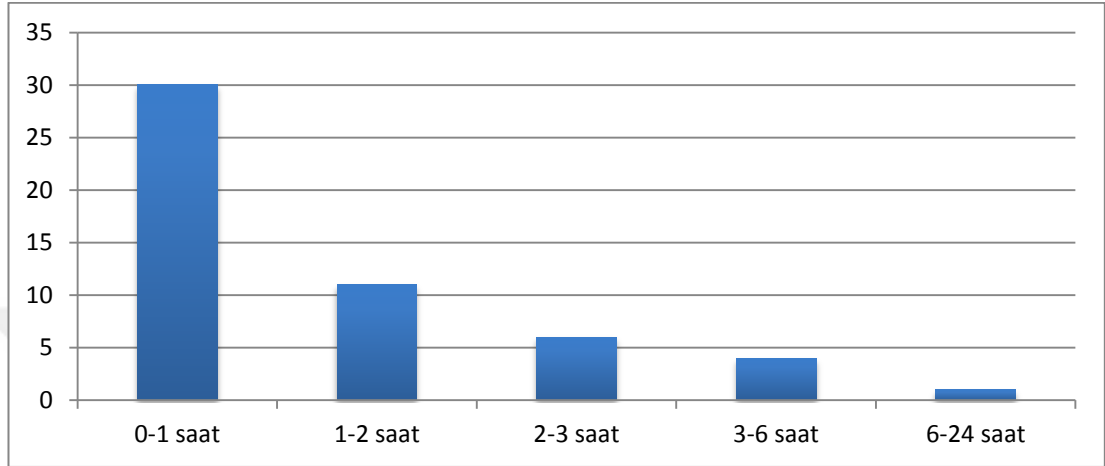
Grafik 7. Yetişkin kafa travma nedenlerinin dağılımı

Kafa travmalı pediatrik hasta grubunda travma oluşu ile kan numune alımı arasında geçen süre değerlendirildiğinde; %47,5 (n=19) 0-1 saat, %35 (n=14) 1-2 saat, %10 (n=4) 2-3 saat, %7,5 (n=3) 3-6 saat aralığında kan numune alımı yapılmıştır.



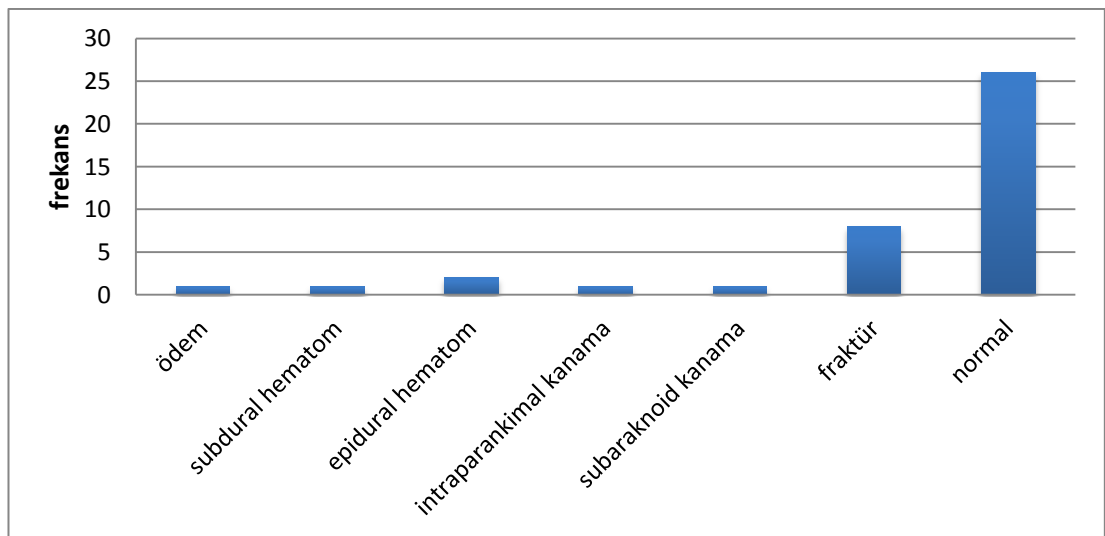
Grafik 8. Pediatrik grupta kafa travması ile numune alımı arasındaki sürenin dağılımı

Kafa travmalı yetişkin hasta grubunda travma oluşu ile kan numune alımı arasında geçen süre değerlendirildiğinde; %57,5 (n=30) 0-1 saat, %21,2 (n=11) 1-2 saat, %11,5 (n=6) 2-3 saat, %7,7 (n=4) 3-6 saat, %1,9 (n=1) 6-24 saat aralığında kan numune alımı yapılmıştır.



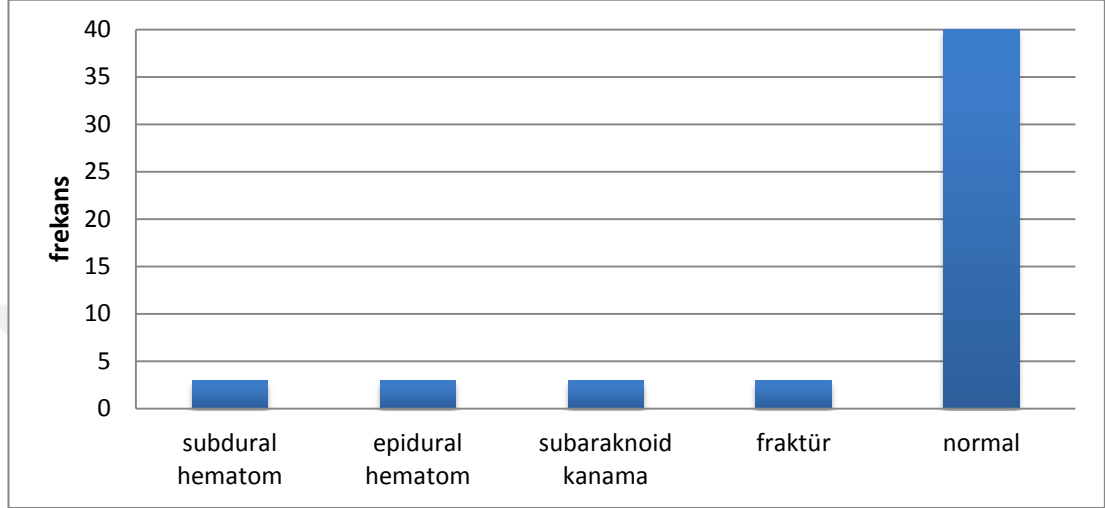
Grafik 9. Yetişkin grupta kafa travması ile numune alımı arasındaki sürenin dağılımı

Kafa travmalı pediatrik hasta grubunda BBT görüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde; 26 hastada normal BBT sonuçları, 8 hastada lineer fraktür, 2 hastada epidural hematoma, 1'er hastada ödem, subdural hematoma, intraparaknimal kanama ve subaraknoid kanama görülmüştür.



Grafik 10. Pediatrik hasta grubunda BBT sonuç dağılımı

Kafa travmalı yetişkin hasta grubunda BBT görüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde; 40 hastada normal BBT sonuçları, 3 hastada subdural hematoma, 3 hastada epidural hematoma, 3 hastada subaraknoid kanama, 3 hastada lineer fraktür görülmüştür.

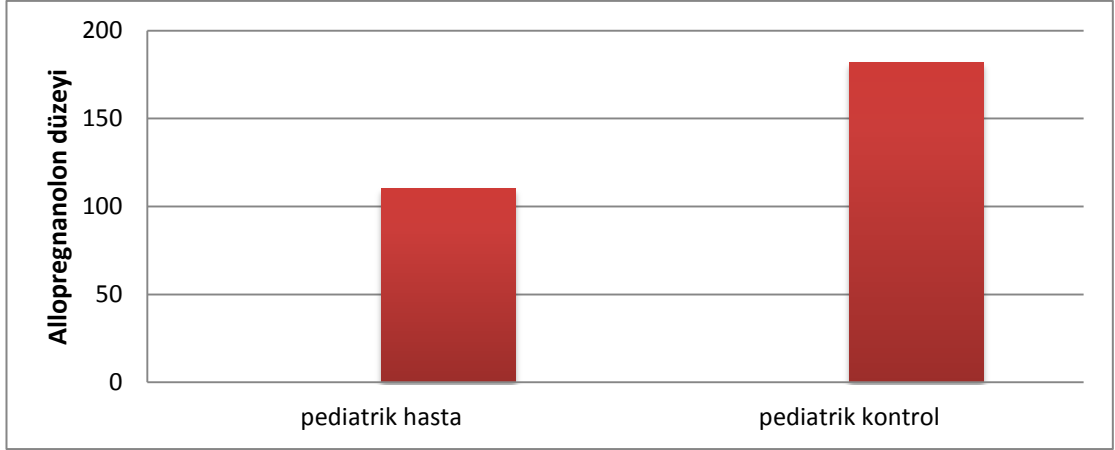


Grafik 11. Yetişkin hasta grubunda BBT sonuç dağılımı

Kafa travmalı pediatrik hasta ile pediatrik kontrol grubunun hesaplanmış allopregnanolon değerleri karşılaştırıldığında kafa travmalı pediatrik hasta grubu ile pediatrik kontrol grubu arasında allopregnanolon düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Allopregnanolon düzeyleri pediatrik kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 6. Pediatrik hasta ve kontrol grubunda Allopregnanolon düzeylerinin karşılaştırılması

Allopregnanolon sonucu			
	N	Ortalama($\pm$ standart sapma)	P
pediatrik hasta	40	110,20($\pm$ 3,94)	<0,001
pediatrik kontrol	40	181,76($\pm$ 8,28)	

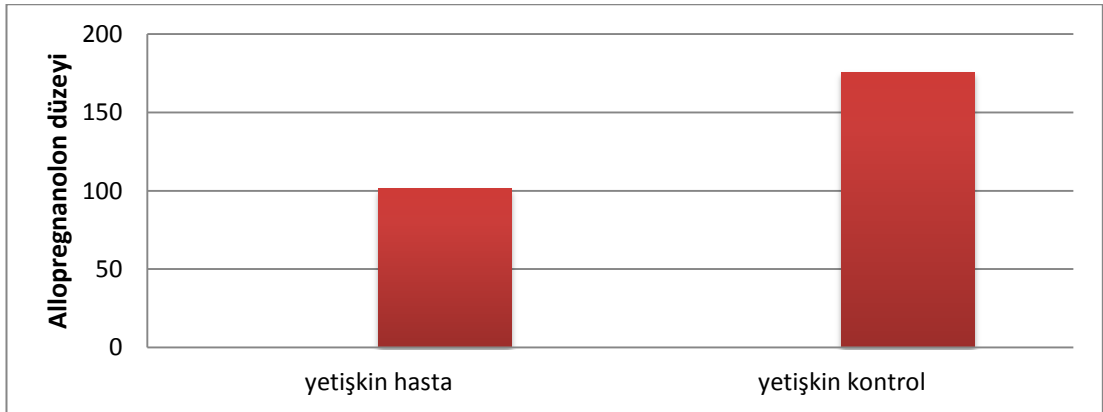


Grafik 12. Pediatrik hasta ve kontrol grubunda Allopregnanolon düzeyleri

Kafa travmalı yetişkin hasta ile yetişkin kontrol grubunun hesaplanmış allopregnanolon değerleri karşılaştırıldığında kafa travmalı yetişkin hasta grubu ile yetişkin kontrol grubu arasında allopregnanolon düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Allopregnanolon düzeyleri yetişkin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

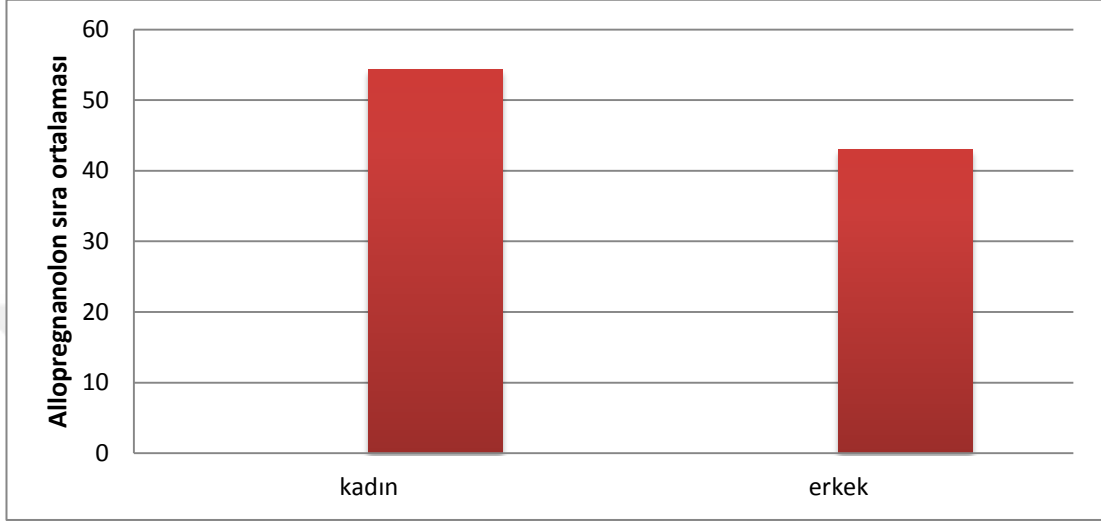
Tablo 7. Yetişkin hasta ve kontrol grubunda Allopregnanolon düzeylerinin karşılaştırılması

Allopregnanolon sonucu			
	N	Ortalama($\pm$ standart sapma)	P
yetişkin hasta	52	101,23($\pm$ 6,85)	<0,001
yetişkin kontrol	40	175,69($\pm$ 9,22)	

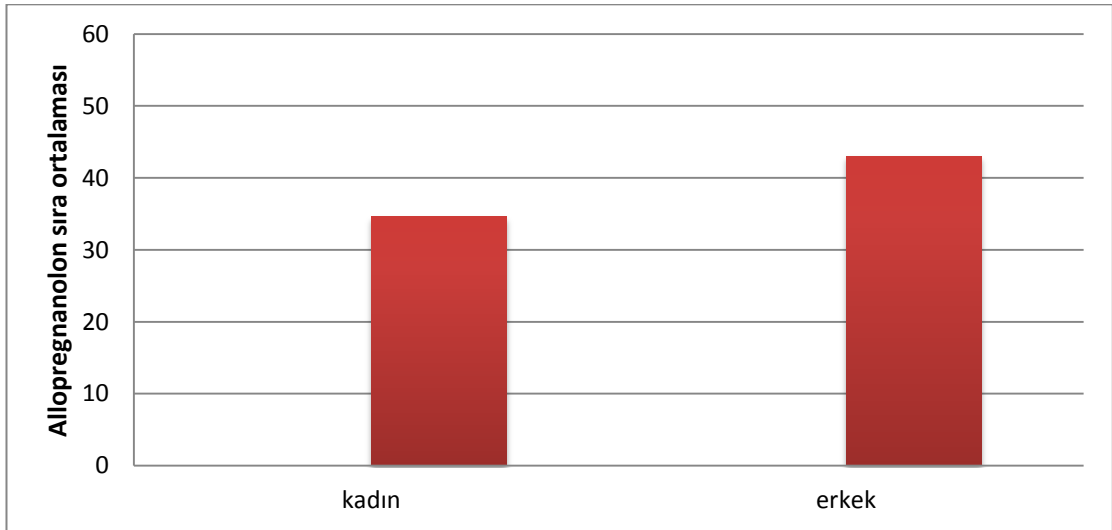


Grafik 13. Yetişkin hasta ve kontrol gurubunda allopregnanolon düzeyleri

Kafa travmalı hastalarda ve kontrol grubunda allopregnanolon düzeylerinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grafik 14'te kafa travmalı hastalar, grafik 15'te kontrol grubu yer almaktadır.



Grafik 14. Kafa travmalı tüm hastalarda Allopregnanolonun cinsiyete göre düzeyleri

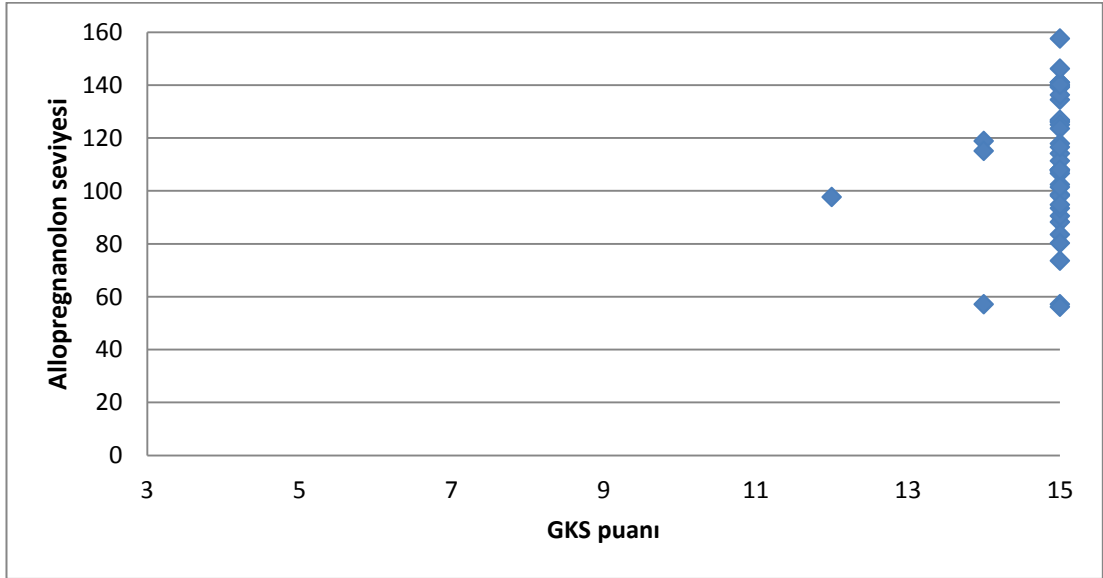


Grafik 15. Kontrol grubu Allopregnanolon seviyelerinin cinsiyet göre düzeyleri

Kafa travmalı pediatrik hasta grubunda GKS skoru düşüklüğü ile allopregnanolon düzeyinde azalma arasında korelasyon olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,149$).

Tablo 8. Pediatrik kafa travmalı grupta GKS, Allopregnanolon korelasyonu

		Glaskow koma skalası	Allopregnanolon sonucu
Glaskow koma skalası	Pearson Korelasyonu	1	,149
	Sig. (2-tailed)		,359
	N	40	40
Allopregnanolon sonucu	Pearson Korelasyonu	,149	1
	Sig. (2-tailed)	,359	
	N	40	40

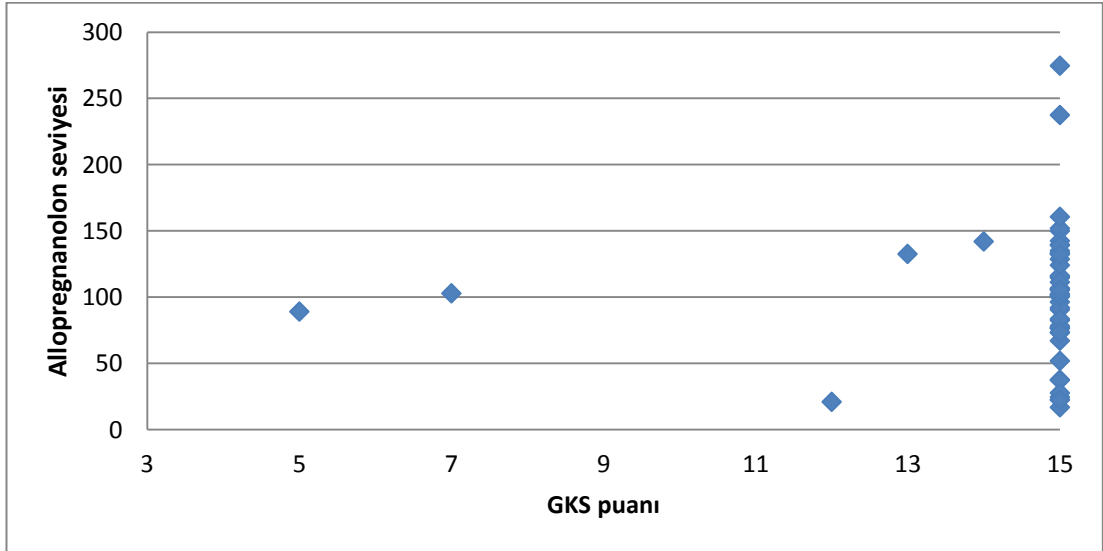


Grafik 16. Pediatrik hastalarda GKS'ye göre Allopregnanolon seviyelerindeki dağılım

Kafa travmalı yetişkin hasta grubunda GKS skoru düşüklüğü ile allopregnanolon düzeyinde azalma arasında korelasyon olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,054$).

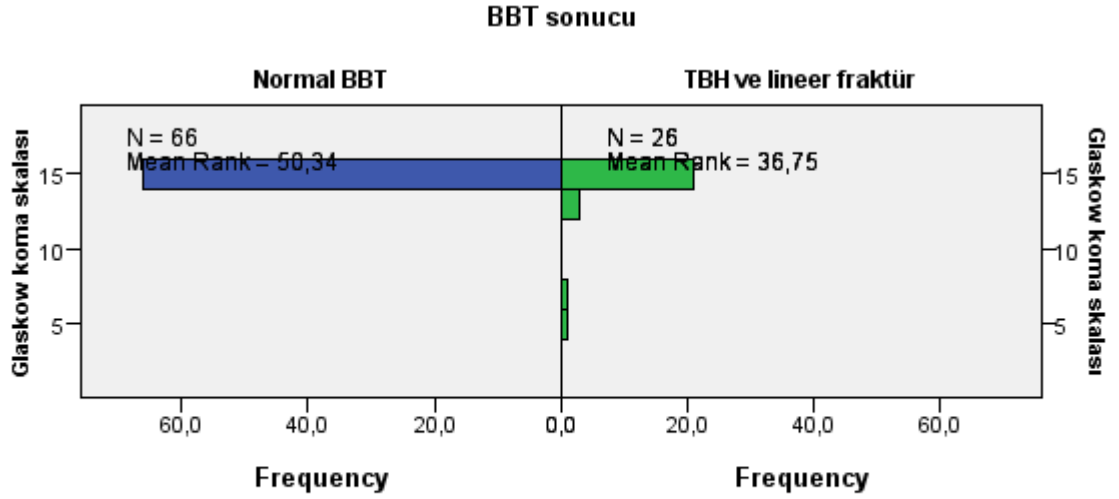
Tablo 9. Yetişkin kafa travmalı grupta GKS, Allopregnanolon korelasyonu

		Glaskow koma skalası	Allopregnanolon sonucu
Glaskow koma skalası	Pearson Kolerasyonu	1	,054
	Sig. (2-tailed)		,705
	N	52	52
Allopregnanolon sonucu	Pearson Korelasyonu	,054	1
	Sig. (2-tailed)	,705	
	N	52	52



Grafik 17. Yetişkin hastalarda GKS'ye göre Allopregnanolon seviyelerindeki dağılım

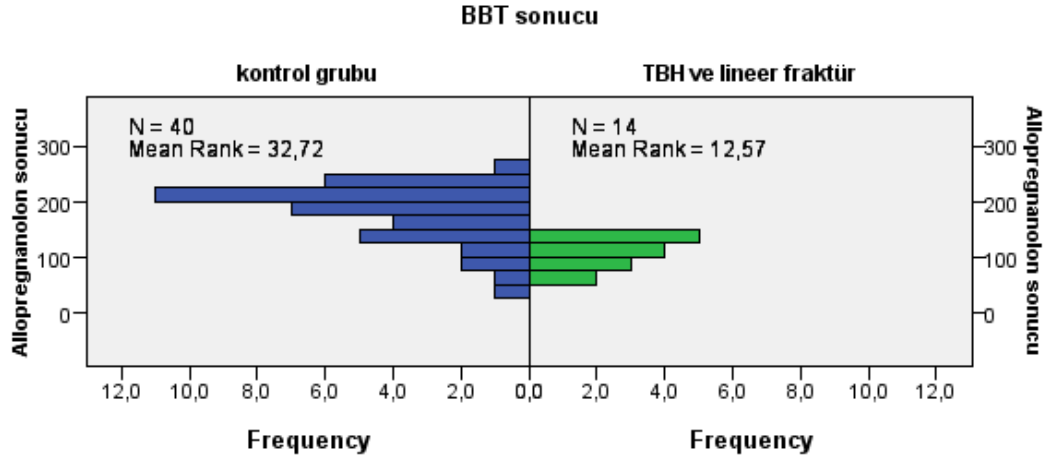
Kafa travmalı tüm hasta grubu GKS ve BBT sonuçlarına (TBH ve lineer fraktür) göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak GKS düştükçe BBT de patoloji saptama olasılığı anlamlı bir bağıntı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Bu analiz örneklem genişletme ihtiyacından dolayı grup pediatrik ve yetişkin olarak değerlendirilmemiş tüm hasta popülasyonunda uygulanmıştır.



Total N	92
Mann-Whitney U	1.111,500
Wilcoxon W	3.322,500
Test Statistic	1.111,500
Standard Error	59,437
Standardized Test Statistic	4,265
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

Grafik 18. GKS ve BBT'de patoloji arasındaki ilişki

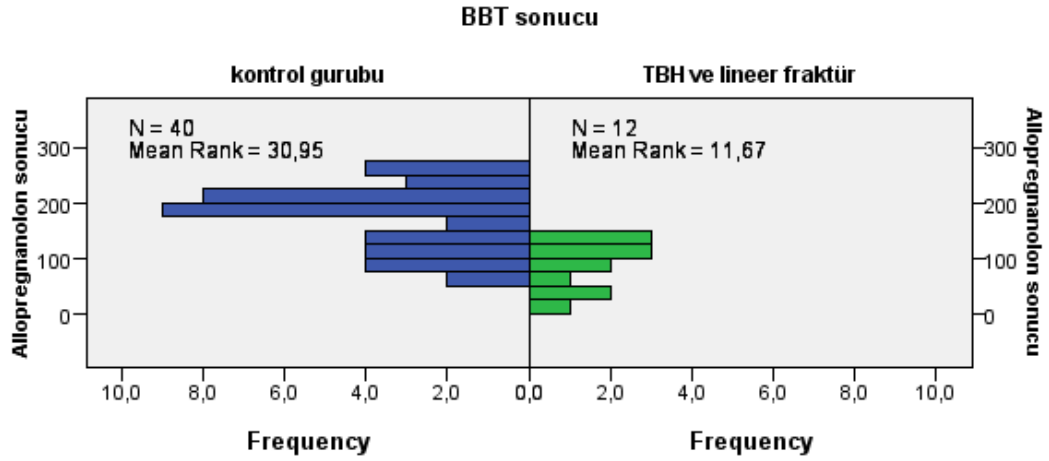
BBT görüntülemesinde patoloji saptanan pediatrik hastalar ile pediatrik kontrol grubu allopregnanolon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).



Total N	54
Mann-Whitney U	489,000
Wilcoxon W	1.309,000
Test Statistic	489,000
Standard Error	50,659
Standardized Test Statistic	4,126
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

Grafik 19. Pediatrik kontrol grubu ve BBT'de patoloji olan hastalarda allopregnanolon seviyeleri

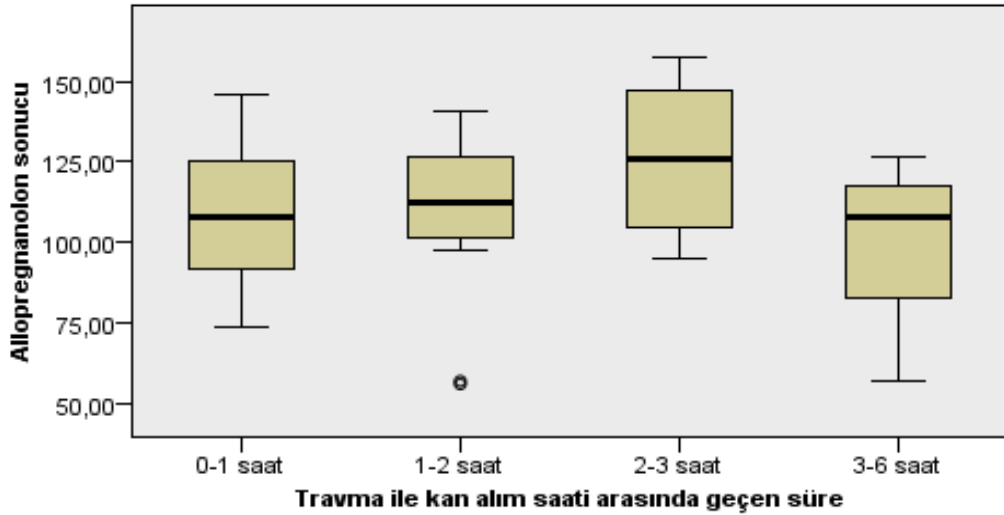
BBT görüntülemesinde patoloji saptanan yetişkin hastalar ile yetişkin kontrol grubundaki hastaların allopregnanolon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$)



Total N	52
Mann-Whitney U	418,000
Wilcoxon W	1.238,000
Test Statistic	418,000
Standard Error	46,041
Standardized Test Statistic	3,866
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

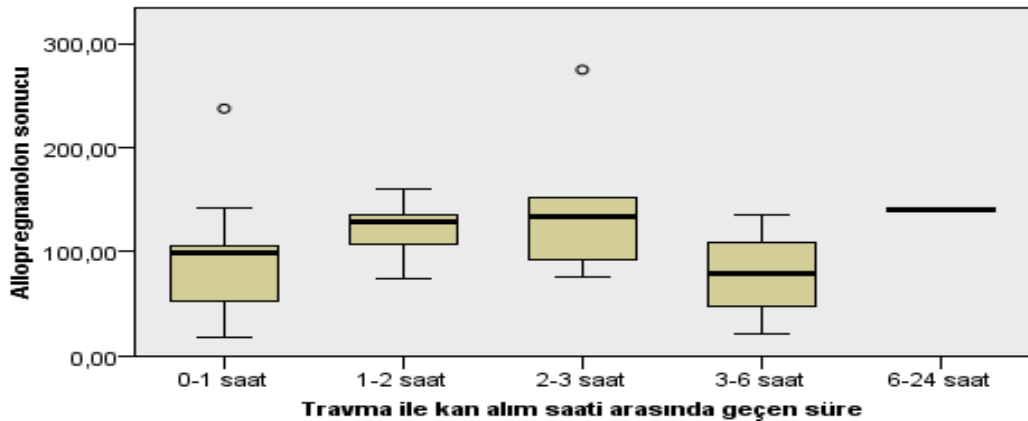
Grafik 20. Pediatrik kontrol grubu ve BBT'de patoloji olan hastalarda allopregnanolon seviyeleri

Kafa travmalı pediatrik hasta grubunda travma-kan alım arasındaki zaman ile allopregnanolon düzeyi arasında bağıntıya bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,682$).



Grafik 21. Pediatrik grupta numune alım zamanı ile Allopregnanolon arasındaki ilişki

Kafa travmalı yetişkin hasta grubunda travma-kan alım arasındaki zaman ile allopregnanolon düzeyi arasında bağıntıya bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,026$). Bu farkı yaratan alt grubu değerlendirmek için yapılan post-hoc analizde 0-1 saat ile 1-2 ve 2-3 saat arasında anlamlı fark elde edilmiştir (Tablo 10).



Grafik 22. Yetişkin grupta kan numune alım zamanı ile Allopregnanolon arasındaki ilişki

Tablo 10. Yetişkin grupta kan numune alın zamanı ile Allopregnanolon arasındaki ilişki

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
3-6 saat-0-1 saat	3,467	8,066	,430	,667	1,000
3-6 saat-1-2 saat	16,182	8,848	1,829	,067	,674
3-6 saat-2-3 saat	17,917	9,782	1,832	,067	,670
3-6 saat-6-24 saat	-26,500	16,942	-1,564	,118	1,000
0-1 saat-1-2 saat	-12,715	5,341	-2,380	,017	,173
0-1 saat-2-3 saat	-14,450	6,777	-2,132	,033	,330
0-1 saat-6-24 saat	-23,033	15,404	-1,495	,135	1,000
1-2 saat-2-3 saat	-1,735	7,691	-,226	,822	1,000
1-2 saat-6-24 saat	-10,318	15,828	-,652	,514	1,000
2-3 saat-6-24 saat	-8,583	16,368	-,524	,600	1,000

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada ve ülkemizde acil servis başvuru nedenleri arasında önemli bir yere sahip olan kafa travmaları mortalite ve morbiditesi yüksek bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir (55, 56). Kafa travmalı hasta ve yakınları uzun süreler duysal, motor ve ruhsal açıdan eksikliklerle karşılaşmaktadırlar. Toplumun büyük bir kısmının bundan habersiz olduğu düşünüldüğünde TBH, literatürde “sessiz salgın” olarak ta yer almaktadır (57). Özellikle genç ve üretken nüfusun etkilendiği düşünüldüğünde iş gücü kaybına, maddi açıdan da yüksek oranlarda tıbbi giderlere neden olduğu bilinmektedir (58).

1970’lerden bugüne teknoloji ve bilgisayarlı tomografideki gelişmeler, günümüzde BBT’yi kafa travmalı hastaların değerlendirilmesinde altın standart haline getirmiştir. Bu süreçte kullanımı oldukça yaygınlaşması bu tetkikin klinik kullanımdaki özensizlikler, TBH atlama korkusu, hangi hastaya görüntüleme yapılması gerekliliği semptom ve fizik muayene bağımlı olması, objektif bir biyo-belirteç olmaması gibi eksikliklerin gereksiz BBT kullanımını arttırdığı düşünülmektedir. İyonize radyasyon kaynağı olan tomografi cihazlarının masum cihazlar olmadığı da göz önüne alındığında, BBT görüntüleme maliyetin artmasının yanı sıra, patoloji saptama oranlarını düşürmekte, artan radyasyon maruziyeti ile sonuçlanmaktadır.

Bilgisayarlı beyin tomografisinin intrakraniyal patolojileri değerlendirmedeki yararları, kafa içi patolojinin tipi ve büyüklüğünün belirlenmesindeki rolü tartışılmayacak derecede önem arz etmektedir. Bugüne kadar hangi hastaya BBT görüntüleme yapılması gerekliliği konusunda bazı noktalarda fikir birliği sağlanamamış, bu karışıklığı gidermek için yapılan biyo-belirteç çalışmaları ise anlamlı sonuç vermemiş ve etkin klinik kullanımı sağlanamamıştır.

Mortalite ve morbiditesi yüksek bir halk sağlığı sorunu olan kafa travması konusunda yapılan bu çalışmada hastaların demografik özellikleri, GKS, BBT

görüntülemeye patoloji saptama ile biyo-belirteç olarak allopregnanolon düzeyleri değerlendirilmiştir.

Kafa travması olan olguların demografik özellikleri incelendiğinde yaş ortalamaları pediatrik hasta grubunda $8,17 \pm 5,05$ iken yetişkin hasta grubunda $43,44 \pm 20,82$ yıl tüm olguların yaş ortalaması ise $28,11 \pm 23,72$ olarak saptanmıştır. Manley ve ark. yaptığı çalışmada TBH'li hastaların yaş ortalaması 46,3 yıl olarak saptanmıştır (59). Yine benzer şekilde kafa travmalı hastalar üzerine yapılmış bir başka çalışmada yaş ortalaması $46,5 \pm 17,8$ yıl olarak belirlenmiştir (60). Bizim çalışmamızda da yetişkin hasta grubunda yaş ortalaması $43,44 \pm 20,82$ yıl olarak saptanmış literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Aynı şekilde Güneysu tarafından yapılan Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine başvuran çocuk kafa travmalarının değerlendirildiği bir çalışmada olguların yaş dağılımı incelendiğinde hastaların yaş ortalaması 5,7 yıl (min. 1 ay- max. 17 yaş) olarak saptanmıştır (61). Bu veriler değerlendirildiğinde bizim çalışmaya dahil edilen pediatrik kafa travmalı olguların yaş ortalaması $8,17 \pm 5,05$ ile uyumlu olduğu görülmüştür. Mirzai ve arkadaşları tarafından yapılan Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi acil birimine başvuran kafa travmalı olguların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastalar pediatrik ve yetişkin olarak toplam değerlendirilmeye alınmış, olguların yaş ortalaması $28,41 \pm 19,76$ yıl olarak bulunmuştur (62). Çalışmamıza katılan toplam 92 hastanın yaş ortalamasına bakıldığında $28,11 \pm 23,72$ olarak saptanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları ülkemiz ve dünya literatürü ile uyumlu olduğu görülmüştür. Pediatrik olgu ortalamasının bu seviyelerde olmasının sebebi özellikle en geniş grubu oyun çağı çocuklarının (2-10 yaş) oluşturması ve bu yaş grubundaki çocukların çok hareketli ve hayatın araştırmacı evresinde olmalarına, travma ve tehlikeli hareketlerin olası sonuçları hakkında gerekli bilince sahip olmamalarına bağlamaktayız. Yetişkin ortalamasının genç ağırlıklı olmasının sebebi olarak, bu dekatlarda bulunan insanların iş kollarındaki faal oldukları görev tanımlarının travmaya daha müsait olmaları ve trafikte çoğunluklu kesimi oluşturmaları gösterilebilir. Aynı zamanda yaşlı kesimin gerek kronik hastalıkları nedeniyle,

gerekse travma korkuları nedeniyle travmaya müsait olan ortamlardan uzak durmaları da bu durumu etkilemiş olabilir diye düşünmekteyiz.

Kafa travması olan hastaların incelendiği birçok çalışmada erkek cinsiyetin kadına oranla daha sık kafa travmasına maruz kaldığı görülmüştür. Tieves ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada erkek cinsiyetin kafa travması açısından bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (63). Ülkemizde Beyaztaş ve arkadaşlarının Cumhuriyet Üniversitesi, Küçüker ve arkadaşlarının Fırat Üniversitesi acil servislerinde trafik kazalarını değerlendirdikleri çalışmalarda kafa travması maruziyeti açısından kadın erkek oranında benzer sonuçlar ortaya koymuşlardır (64,65). Mirzai ve arkadaşları tarafından yapılan Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi acil birimine başvuran kafa travmalı olguların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %73,44 (n=130) erkek, %26,56 (n=47) kadın olarak bulunmuştur (62). Bizim hem pediatrik hem de yetişkin hasta gruplarımızda cinsiyet dağılımı dünya ve ülkemiz literatürü ile uyumlu olduğu görülmüş; çalışmamızdaki toplam hasta popülasyonuna bakıldığında; olguların %68,5 (n=63) erkek, %31,5 (n=29) kadın hastadan oluştuğu, erkek cinsiyetin kadına oranla 2 kat daha fazla kafa travmasına maruz kaldığı anlaşılmıştır. Erkeklerin kadınlara oranla daha fazla kafa travmasına maruz kalması pediatrik grupta erkek cinsiyetin daha hareketli bir gündelik hayat tarzına sahip olması, yetişkin grupta ise erkeklerin toplumsal hayatta daha aktif olmaları, trafikte ve çalışma hayatında aktif ve daha fazla rol almaları nedeniyle açıklanabilir.

Çalışmamıza katılan hastaları GKS'ye göre sınıflandırdığımızda pediatrik grupta %97 hafif kafa travmalı hasta, %3 orta kafa travmalı hastadan oluşmaktaydı. Çalışmamızda pediatrik ağır kafa travmalı hasta bulunmamaktaydı. Yetişkin grupta ise bu oranlar %92 hafif kafa travmalı hasta, %4 orta şiddette kafa travmalı , %4 ağır kafa travmalı hasta bulunmaktaydı. Literatür incelendiğinde Amerika Birleşik Devletlerinde acil servis başvurularında bu oranlar yaklaşık %80 hafif, %10 orta, %10 ağır kafa travma olarak saptanmıştır (2). Ülkemizde Mirzai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GKS ye göre yapılan sınıflamada olguların %79,1'inde minimal ve hafif (GKS:13-15), %3,95'inde orta şiddette (GKS:9-12) ve %16,95'inde ağır kafa travması olarak değerlendirilmiştir (62). Bizim çalışmamızda bu oranların

literatürden farklılık göstermesinin sebebi olarak çevre il ve ilçelerden yoğun bakım ihtiyacı olması durumunda doğrudan pediatrik yoğun bakım kabulünün yapılması, hastaların tekrar acil serviste değerlendirilmemesi, hastanemizin şehir içi yerleşime uzak olması nedeniyle de orta ve ağır kafa travmalı olgularının en yakın hastaneye transportun sağlanması olduğu düşünmekteyiz. Yetişkin grupta ise GKS düşük hastaların hasta yakınlarından onam almadaki zorluklar, çalışmamızda ki dışlama kriterlerini karşılayan hastaların varlığı, yetişkin hasta popülasyonunda ek hastalık öyküsü olması gibi durumlar nedeniyle çalışmamızın literatürden farklılık gösterdiğini düşünmekteyiz.

Kafa travmalı pediatrik hasta grubunda travma oluş mekanizması değerlendirildiğinde; hastaların % 30'unu yüksekten düşme, %20'sini araç dışı trafik kazası, %20'sini bisikletten düşme, %15'ini motosiklet kazası, %5'ini araç içi trafik kazası, %5'ini cisim ile temas, %5'ini kendi yüksekliğinden düşme oluşturmaktaydı. Dietrich AM ve ark. tarafından yapılan çalışmada çocuklarda düşme %32 ve trafik kazası %25 kafa travmalarının en sık iki nedeni olarak bildirilmiştir (66). 2017 yılında İran'da yapılan bir çalışmada da çocuklarda kafa travmasının en sık nedenleri olarak %40,8 yüksekten düşme, %28 motorlu araç kazası, %19 araç dışı trafik kazası, %9,3 çocuk bisikletten düşme olarak değerlendirilmiştir (67). Çalışmamızda kafa travmasının çocukluk çağında en sık sebepler olarak ilk sıralarda yüksekten düşme ve trafik kazaları toplamı yer alması özellikle oyun çağı çocuklarının (2-10 yaş) hareketli olmaları nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz, diğer nedenlerin yapılmış yayınlarda da değişken oranlarda olduğu, sıralamasında ortak bir görüş oluşturulamadığı bunun nedeninin ise çalışmanın yapıldığı bölgelerin ve ülkelerin sosyo-kültürel yapısının farklı olması gibi nedenlerin olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızdaki farklılığın da gelişmekte olan ülkeler içerisinde yer almamız ve çalışmanın yapıldığı bölgenin sosyo-kültürel yapısı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Yetişkin hasta grubunda travma oluş mekanizması değerlendirildiğinde; hastaların %34,6'sını araç içi trafik kazası, %15,4'ünü yüksekten düşme, %13,5'ini cisim ile temas, %11,5'ini motosiklet kazası, %9,6'sını kendi yüksekliğinden düşme, %5,8'ini bisikletten düşme, %3,8'ini darp, %3,8'ini diğer sebepler (hayvan tepmesi),

%1,9'unu araç dışı trafik kazası oluşturmaktaydı. Hacettepe Üniversitesi hastanesinde Ayan tarafından yapılan çalışmada motorlu taşıt kazaları %39,4 ve düşme %32,5 hafif şiddette kafa travması ile başvuran hastalarda en sık görülen iki mekanizma olarak saptandığı bildirilmiştir (68). Mirzai ve ark. yaptığı çalışmada olguların %34,46 araç içi trafik kazası, %24,86 yüksekte düşme, %16,95 araç dışı trafik kazası, %5,08 motosiklet kazası ve %3,39 bisiklet kazası olarak bildirilmiştir (62). Bizim çalışmamızda da benzer oranlar görülmekte olup trafik kazalarının ilk sırayı almasının nedeni olarak özellikle çoklu travma nedeniyle çevre il ve ilçelerden hasta sevki, yüksekte düşme olgularının fazla olması; Isparta ilinde hasat zamanlarında elma ve ceviz ağacından düşme nedeniyle yüksekte düşme vakalarının artması gibi nedenlere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kafa travmalı pediatrik hasta grubunda BBT görüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde; %65 hastada normal BBT sonuçları, %20 hastada lineer fraktür, %5 hastada epidural hematoma, %2,5 ödem, %2,5 subdural hematoma, %2,5 intraparaknimal kanama ve %2,5 subaraknoid kanama görülmüştür. Kafa travmalı yetişkin hasta grubunda bilgisayarlı beyin tomografisi görüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde; %76 hastada normal BBT sonuçları, %5,8 hastada subdural hematoma, %5,8 hastada epidural hematoma, %5,8 hastada subaraknoid kanama, %5,8 hastada lineer fraktür görülmüştür. Mirzai ve arkadaşlarının lineer fraktörü dışlayarak yaptığı çalışmada en sık epidural hematoma yer almaktaydı (62). Bal tarafından yapılan çalışmada da fraktürden sonra en sık BBT bulgusu olarak SAK ve ardından epidural hematoma görüldüğü belirtilmekteydi (69). Bizim çalışmamızda da elde edilen patolojik sonuçların sıklık sıralaması ve patoloji görülme oranlarımız literatür ile benzerlik göstermekte idi. Bunun nedeni olarak çalışmaya GKS'ye göre sadece hafif şiddetteki kafa travmalarını içermemesi, tüm hastaların dahil edilmesi gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca literatürdeki bazı çalışmalarda tek başına lineer fraktürün kafa içi hadise olarak değerlendirilmediği buna bağlı olarak bu oranların değişkenlik gösterdiği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda tek başına lineer fraktürü de tomografide patoloji olarak kabul ederek patolojik tomografi sonuçlarını buna göre değerlendirmekteyiz.

Çalışmamızda ayrıca BBT’de patoloji saptanmasının GKS ile ilişkisi değerlendirilmiş ve GKS düşüklüğünün, BBT’de patoloji saptanması oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). 2014’te Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp kliniğinde, Tuncer tarafından minör kafa travmalı hastaların beyin tomografisi çekilme endikasyonlarının incelendiği çalışmada GKS ile BBT’de patoloji saptanma oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (70). Hem ülkemizde hem de yurt dışında yapılan benzer çalışmalar GKS’nin TBH’de en iyi gösterge olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda kafa travmalı hem pediatrik grup hem de yetişkin grubun allopregnanolon düzeyleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Kontrol gruplarında allopregnanolon düzeyleri yüksek, kafa travmalı gruplarda düşük olduğu saptanmıştır. Kafa travması ve allopregnanolon arasındaki ilişkinin değerlendirildiği hali hazırda yapılmış çalışma yoktur. Travmatik beyin hasarında translasyonel araştırma kitabında bulunan değerlendirmede, blast ilişkili TBH öyküsü olan 55 Irak ve Afganistan gazisinde yapılmış olan çalışmada pregnanolon (5 β -stereoizomer-allopregnanolon) düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pregnanolon düzeyleri TBH olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (71). Çalışma sonuçlarımızın mevcut çalışma ile uyumlu olmasına rağmen bu çalışmada TBH zamanı ve numune alımı arasındaki sürecin bilinmediği ve bu sürecin uzaması durumunda daha önce yapılmış çalışmalarda belirtildiği gibi post-travmatik stres bozukluğuna bağlı da pregnanolon düzeylerinin düşebileceği düşünülmektedir (72).

Çalışmamızda travma ile kan numune alımı arasındaki süre ile allopregnanolon düzeyleri arasında ilişki olup olmadığına bakıldığında pediatrik grupta zaman ile allopregnanolon düzeyi arasında ilişki olmadığı, yetişkin grupta ise sadece 0-1 saat ile 1-2 ve 2-3 saat arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Buna benzer olarak yapılan bir çalışmada, travma sonrası pik yapıp yarılanma ömrünün de 3 saat olduğu bilinen bu protein 3 saat üzerinde bir süre de numune elde edildiği takdirde sonuçlarının güvenilirmez olduğu sonucuna varılmıştır (73). Bizim çalışmamızda da erken numune elde edimi sonuçların daha homojen değerlendirilmesini

sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Travma sonrası birçok dokudan salınan ve önce pik yapıp sonrasında konsantrasyonu azalan bu proteininden farklı olarak allopregnanolonun travma ile kan numune alım arasında geçen sürenin allopregnanolon düzeylerine etkisinin olup olmadığına karar vermek için çalışmanın daha geniş hasta gruplarında yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Allopregnanolon düzeyleri, kafa travmalı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Aynı zamanda hem pediatrik hem yetişkin grupta BBT'sinde patoloji saptanan hastalar ile kontrol gruplarındaki vakalar arasında allopregnanolon seviyeleri açısından oldukça anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Hem literatürde hem de bizim çalışmamızda saptadığımız, GKS ile BBT'de patoloji görülme olasılığı arasında ilişki olmasına karşı; GKS ile allopregnanolon düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon görülmemektedir. Benzer şekilde hafif kafa travmalı hastalarda yapılan çalışmalarda BBT'de patoloji saptamada bazı proteinlerin negatif prediktif değeri olduğu belirtilmiş olmasına rağmen bu proteinlerin kafa travması olmayan maraton koşucuları, yüzücülerde, spor aktivitesi sonrası arttığı, koyu renk ciltten etkilendiği, özellikle omurga yaralanmaları, uzun kemik kırıklarında kafa travması olmasa da artış gösterdiği, yarılanma ömrü olan 180 dakikadan sonrada negatifleştiği görülmüştür (74). TBH ve allopregnanolon hakkında literatürde mevcut çalışmanın olmaması, izole kafa travması ve multiple travmadaki cevabı gibi verilerle birlikte daha büyük bir popülasyonda değerlendirildiğinde TBH'de allopregnanolonun yerinin anlaşılacağını düşünmekteyiz.

Her ne kadar progesteronun; TBH sonrasında, proinflatuar sitokin ekspresyonunu, beyin ödemi, doku kaybını ve lezyon boyutunu azalttığını ve aksonal hasarı azalttığını gösteren klinik öncesi çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, progesteron ve türevleri tedavi amacıyla TBH sonrası sekel kalan hastalar Glaskow sonuç skalası ile değerlendirilerek yapılan faz III (SYNAPSE) çalışma anlamlı farklılık elde edilememiştir (75). Literatürdeki bu çalışmaların ışığında yaptığımız allopregnanolonun kafa travmasında biyo-belirteç olarak etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmanın öncü bir çalışma olduğunu, gelecekte, özellikle genç nüfusta yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan kafa travmalarının

tanısında büyük yeri olan bilgisayarlı beyin tomografi görüntüleme kararını vermede allopregnanolonun rol alabileceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kafa travması acil servis başvuruları arasında hem nicelik hem de nitelik bakımından önemli bir yere sahiptir. Özellikle genç ve üretken nüfusun etkilendiği etkilenebilmektedir. Hem bu nedenle hem de etyolojisinde büyük oranda önlenabilir nedenlerin olması sebebiyle bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yaptığımız çalışmada kafa travması çocuklarda en sık oyun çağı çocuklarında, yetişkinlerde ise genç yetişkin çağda görülmektedir. Erkek cinsiyetin kadına oranla 2 kat daha fazla kafa travmasına maruz kaldığı görülmüştür.

Travma oluş nedenlerine bakıldığında ülkemizde yetişkin çağda en sık kafa travması sebebinin trafik kazaları ikinci en sık sebebin ise yüksekten düşme olduğu görülmüştür. Bu sosyal afetin topluma, trafik kurallarına uyma, yüksekten düşmelerin ise tehlikeli durum ve hareketlerden kaçınma bilinci kazandırılarak geliştirilebileceğini düşünülmektedir. Çocukluk çağında en sık iki sebebin sırasıyla; yüksekten düşme ve trafik kazaları olduğu göz önünde bulundurulduğunda erken yaşta eğitimin bu halk sağlığı problemini çözmede etkili bir yol kat edeceğimiz düşünülmektedir.

GKS'na göre sınıflandırıldığında, tüm kafa travmalarının değerlendirildiği çalışmamızda kafa travması nedeniyle başvurularının büyük bir kısmını hafif kafa travmalı olguların oluşturduğu görülmektedir. BBT görüntülemesinin kime yapılacağı konusunda görüş ayrılıklarının olduğu bu grubun ilerde yapılan çalışmalarda ayrıca değerlendirilmesini önermekteyiz.

BBT görüntülemeye patoloji saptanma olasılığının en önemli belirtecinin bu güne kadar yapılmış tüm çalışmalarda ortaya konan ilişki ile GKS değerlendirmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmada sinir sistemi üzerinde nöron ve glia hücrelerini koruma, myelinizasyonu artırma gibi etkileri olan allopregnanolon seviyelerinin kafa travması olan vakalarda anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Aynı zamanda, BBT de patoloji saptanan vakalar ile kontrol grubu allopregnanolon seviyelerinde anlamlı fark vardır. Bu sonuçlar göstermiştir ki, allopregnanolon seviyeleri travma sonrası düşmekte ve bu düşüklük BBT patoloji saptanma olasılığımızı artırmaktadır. Bu verilerden elde ettiğimiz sonuçlarla allopregnanolonun, kafa travması tanısında BBT görüntüleme kararını vermede rol alabileceğini ve BBT’de patoloji öngörmeye iyi bir biyo-belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Allopregnanolonun kafa travmasındaki davranışının daha iyi anlaşılması için daha geniş popülasyonda çalışma yapılmasını önermekteyiz.

ÖZET

Kafa Travmalarında Travma Ciddiyeti ve Allopregnanolon Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Kafa travmaları mortalite ve morbiditesi yüksek bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle genç ve üretken nüfusun etkilendiği düşünüldüğünde iş gücü kaybına, maddi açıdan da yüksek oranlarda tıbbi giderlere neden olduğu bilinmektedir. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) kafa travmalı hastaların değerlendirilmesinde altın standart haline getirmiştir.

Kafa travmasında hangi hastaya BBT görüntüleme yapılması hakkında ortak bir sonuca varılmamış olması, BBT'nin iyonize radyasyon riski, henüz travmatik beyin hasarını öngörebilen biyo-belirtecin olmaması gibi nedenlerden dolayı bu çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, Travmatik beyin hasarında bir biyo-belirteç olarak allopregnanolonun etkinliği değerlendirilmiştir.

Nisan 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında kafa travması nedeniyle acil servisimize başvuran ve BBT görüntülemesi yapılan 40 pediatrik, 52 yetişkin hastadan ve sağlıklı 40 pediatrik, 40 yetişkin gönüllünün katıldığı kontrol grubunda yapılmıştır. BBT görüntülemesi yapılmadan önce alınan kan numuneleri serum ayrıştırıldıktan sonra ELİSA yöntemi ile allopregnanolon düzeyi incelenmiştir.

Kafa travmalı olguların %68,5 erkek, %31,5 kadın idi. Erkek cinsiyetin kadına oranla 2 kat daha fazla kafa travmasına maruz kaldığı anlaşıldı. Pediatrik hastalarda kafa travmasının en sık sebebi % 30 yüksekten düşme iken yetişkin hastalarda en sık sebep %34,6 ile araç iç trafik kazası idi. Kafa travmalı gruplar ile kontrol grupları allopregnanolon düzeyleri arasında anlamlı fark mevcut vardı ($p<0,001$). Kafa travmalı hastalarda allopregnanolon seviyeleri kontrol gruplarına göre daha düşüktü. BBT patolojisi olan hastalarında allopregnanolon düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak değerlendirildi ($p<0,001$).

Bu sonuçlara bakılarak allopregnanolonun kafa travmalı hastalarda travmatik beyin hasarında rol oynayan bir biyo-belirteç olduğu, daha geniş tabanlı çalışmalar ile allopregnanolonun travmatik beyin hasarının tespitindeki rolüne daha anlamlı katkı sağlanacağı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Kafa travması, travmatik beyin hasarı, allopregnanolon, nörosteroidler, biyo-belirteç

SUMMARY

Evaluation of the Relationship Between Trauma Severity and Allopregnanolone Level in Head Trauma

Head trauma is a public health problem with high mortality and morbidity. It is known that, especially when young and productive population is affected, it causes loss of labor force and high medical expenses. Computed tomography (CT) has become the gold standard for the evaluation of patients with head trauma.

This study was carried out for reasons such as the fact that there is not a common result about CT imaging in head trauma, the risk of ionizing radiation of CT, and the lack of bio-markers predicting traumatic brain injury. In this study, the efficacy of allopregnanolone as a biomarker in traumatic brain injury was evaluated.

Admitted to our emergency department between April 2018 -December 2018 and CT imaging performed due to head trauma 40 pediatric, 52 adult patients and healthy 40 pediatric and 40 adult volunteers were included in the control group. Blood samples were collected before the CT imaging and allopregnanolone levels were determined by ELISA.

68,5% male and 31,5% female head injury. It was found that male sex had been twice as high as head injury. The most common cause of head trauma in pediatric patients is 30% fall from height, whereas the most common cause in adult patients was car accident. There was a significant difference between head trauma groups and control groups allopregnanolone levels ($p < 0.001$). Allopregnanolone levels were lower in the patients with head injury than in the control group. Allopregnanolone levels were statistically significantly lower in patients with BBT pathology than in the control group ($p < 0.001$).

Based on these results allopregnanolone head injury patients is a bio-markers involved in traumatic brain injury, we thought that more broad-based studies were considered more meaningful contribution to be provided to its role in the determination of allopregnanolone of traumatic brain injury.

Key words: Head trauma, traumatic brain injury, allopregnanolone, neurosteroids, bio-markers

KAYNAKLAR

1. Marion Smits, Diederik W. J. Dippel, Gijs G. de Haan et al. External Validation of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for CT Scanning in Patients With Minor Head Injury. JAMA. 2005;294:1519-25
2. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2013; 1692-1709
3. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974;2(7872):81-4.
4. Tuncer E: Klinik Radyoloji. Bursa, 1.Baskı, Güneş ve Nobel Tıp Kitapevi, 1994, pp 571-706
5. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation- induced fatal cancer from pediatric CT. AJR Am J Roentgenol. 2001;176:289-96.
6. Delikanlı M, migrenli hastalarda allopregnanolon düzeyinin hastalığın tanı ve prognozundaki yeri. Uzmanlık tezi Süleyman Demirel Üniversitesi, 2017
7. Gökalp Z. Nöroşirürji ders kitabı, Mars Matbaası, Ankara, 1998
8. Anderson T, Heitger M, Macleod AD. Concussion and mild head injury. Practical Neurology 2006;6(6):342-57
9. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. J Head Trauma Rehabil 2006;21:544-8
10. Kay A, Teasdale G. Head injury in the United Kingdom. World J Surg 2001;25:1210-20.
11. Centers for Disease Control and Prevention: Vital Statistics. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/vitalstats.htm>. Accessed December 22, 2008.
12. Advanced Trauma Life Support for Doctors (ATLS) Eight Edition Chapter 6.
13. TÜİK Karayolu Trafik Kaza İstatistikleri, 2017. Erişim adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27668#> 2 Ekim 2018 tarihinde ulaşılmıştır.
14. Rughani AI, Penar PL (ed). Brain Anatomy [Online], Medscape. 24 August 2015, updated.
15. Chapter 6: Head Trauma. In: American College of Surgeons Committee on Trauma. ATLS Student Course Manual. 9th ed. Chicago, IL. American College of Surgeons; 2012. 148-73
16. Akköse Ş. Acil Serviste Kafa Travmalı Hastaya Yaklaşım. Acil Tıp Dergisi 2000; III. Acil Tıp Sempozyumu Özel Sayısı: 96-106

17. Gennarelli TA: Mechanism of Brain Injury. *The Journal of Emergency Medicine* 11:5-11; 1993
18. Reilly PL: Brain injury: The pathophysiology of the first hours. 'Talk and Die revisited'. *Journal of Clinical Neuroscience* 8(5):398-403, 2001
19. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet*. 2001;357:1391-96.
20. Textbook of Neurological Surgery. Batjer HH, Loftus CM (Eds). Volume 3, X. Cranial and Cerebral Trauma Section. 2003.2795-803.
21. Biros MH, Heegaard WG; Head Injury, Rosen's Emergency Medicine 8th Edition, C:41. 339-67
22. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992; 6:2311-2322.
23. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999; 22:410-416.
24. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:141-147.
25. Ramirez VD, Zheng J. Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol* 1996; 17:402-439
26. Baulieu, E.E., P. Robel, and M. Schumacher, Neurosteroids: beginning of the story. *Int Rev Neurobiol*, 2001; 46: p. 1-32.
27. Watson D, Clark LA. Manual for the Positive and Negative Affect Schedule - Expanded Form. University of Iowa 1994.
28. Leichnetz GR. Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *Anat Rec*. 2001;263:215-236.
29. Schumacher M, Akwa Y, Guennoun R, Robert F, Labombarda F, Desarnaud F, Robel P, De Nicola AF, Baulieu EE. Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: trophic and protective effects. *J Neurocytol* 2000; 29:307-326.
30. Corpechot C, Robel P, Axelson M, Sjoval J, Baulieu EE. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:4704-4707.
31. Corpechot C, Synguelakis M, Talha S, Axelson M, Sjoval J, Vihko R, Baulieu EE, Robel P. Pregnenolone and its sulfate ester in the rat brain. *Brain Res* 1983; 270:119-125.
32. Cheney DL, Uzunov D, Costa E, Guidotti A. Gas chromatographic-mass fragmentographic quantitation of 3 α -hydroxy 5 α -pregnan-20-one (allopregnanolone) and its precursors in blood and brain of adrenalectomized and castrated rats. *J Neurosci* 1995; 15:4641-4650.
33. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol* 2001;145:669-679.

34. Celotti, F., Melcangi, R.C., Martini, L. The 5α -reductase in the brain: molecular aspects and relation to brain function. *Front. Neuroendocrinol* 1992;13, 163–215.
35. Rupprecht, R., Reul, J.M.H.M., Trapp, T., van Steensel, B., Wetzel, C., Damm, K., Ziegler, W., Holsboer, F. Progesterone receptor-mediated effects of neuroactive steroids. *Neuron* 1993;11: 523–530.
36. Compagnone, N.A., Mellon, S.H. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Front. Neuroendocrinol.* 2000; 21:1–56.
37. Baulieu, E.E. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:963–987.
38. Do-Rego JL, Mensah-Nyagan GA, Beaujean D. Gamma-aminobutyric acid, acting through gamma-aminobutyric acid type A receptors, inhibits the biosynthesis of neurosteroids in the frog hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Dec 5;97(25):13925–30.
39. Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: Biochemistry and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13: 35–43.
40. Melcangi RC, Panzica GC. Neuroactive steroids: old players in a new game. *Neuroscience* 2006; 138(3):733–9.
41. Kartalcı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve Davranışsal Etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2004; 14: 38–49.
42. Rick CE, Ye Q, Finn SE, Harrison NL. Neurosteroids act on the GABA(A) receptor at sites on the N-terminal side of the middle of TM2. *Neuroreport*. 1998; 9: 379–383.
43. Twyman RE, Macdonald RL. Neurosteroid regulation of GABA-A receptor single-channel kinetic properties of mouse spinal cord neurons in culture. *J Physiol*. 1992; 456: 215–245.
44. Wohlfarth KM, Bianchi MT, Macdonald RL. Enhanced neurosteroid potentiation of ternary GABA-A receptors containing the δ subunit. *J Neurosci*. 2002; 22: 1541–1549.
45. Puia G, Santi MR, Vicini S, Pritchett DB, Purdy RH, Paul SM, Seeburg PH, Costa E. Neurosteroids act on recombinant human GABA-A receptors. *Neuron*. 1990; 4: 759–765.
46. Maitra R, Reynolds JN. Modulation of GABA-A receptor function by neuroactive steroids: evidence for heterogeneity of steroid sensitivity of recombinant GABA-A receptor isoforms. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76:909–920.
47. Tecott LH, Julius D. A new wave of serotonin receptors. *Curr Opin Neurobiol*. 1993; 3: 310–315.
48. Rupprecht R., Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: 139–168.
49. Maurice T, Roman FJ, Privat A. Modulation by neurosteroids of the in vivo (+)-[3H] SKF-10,047 binding to sigma 1 receptors in the mouse forebrain. *J Neurosci Res* 1996; 46:734–743.

50. Patchev VK, Shoaib M, Holsboer F, Almeida OF. The neurosteroid tetrahydroprogesterone counteracts corticotropin-releasing hormone-induced anxiety and alters the release and gene expression of corticotropin-releasing hormone in the rat hypothalamus. *Neuroscience* 1994; 62:265-271.
51. Ramirez, V.D. and J. Zheng, Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol*, 1996;17(4): p. 402-39.
52. Plassart-Schiess, E. and E.E. Baulieu, Neurosteroids: recent findings. *Brain Res Brain Res Rev*, 2001;37(1-3): p. 133-40.
53. Cooper E, Johnston GA, Edward FA. Effects of a naturally occurring neurosteroid on GABA-A IPSCs during development in rat hippocampal or cerebellar slices. *J Physiol* 1999; 521:437-449.
54. Belelli D, Casula A, Ling A, Lambert JJ. The influence of subunit composition on the interaction of neurosteroids with GABA-A receptors. *Neuropharmacology* 2002; 43:651-661.
55. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21:544-8
56. Kay A, Teasdale G. Head injury in the United Kingdom. *World J Surg* 2001;25: 1210-20
57. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21:544-8
58. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21:375-8.
59. Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia and head injury: frequency, duration and consequences. *Arch Surg*. 2001;136(10):1118-23.
60. Tseng WC, Shih HM, Su YC, Chen HW, Hsiao KY, Chen IC. The association between skull bone fractures and outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2011;71(6):1611-4.
61. Güneysu S. 0-18 yaş arası minör kafa travması nedeniyle acil servise başvuran hastaların araştırılması. Tıpta uzmanlık tezi Düzce Üniversitesi-2016
62. Mirzai H, Yağlı N, Tekin İ. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi acil birimine başvuran kafa travmalı olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi* 2005; 11: 146-52.
63. Tieves KS, Yang H, Layde PM. The epidemiology of traumatic brain injury in Wisconsin, 2001. *WMJ* 2005;104(2):22-5, 54)
64. Beyaztaş FY, Alagözlü H. 1998 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi acil birimine başvuran trafik kazası olgularının değerlendirilmesi. *Ulus Travma Dergisi* 2002; 8: 29-33.
65. Küçük H, Aksu A. 1997-2001 yıllarında Fırat Üniversitesi Hastanesi acil servise başvuran trafik kazası olgularının değerlendirilmesi. *Acil Tıp Dergisi* 2003;3: 11-15.

- 66.Dietrich AM, Bowman MJ, Pease ME. Pediatric head injuries: can clinical factors reliably predict abnormality on computed tomography. *Ann Emerg Med* 1993;22:10.
- 67.Babak Masoumi. Farhad Heydari, Hamidreza Hatamabadi. The Relationship between Risk Factors of Head Trauma with CT Scan Findings in Children with Minor Head Trauma Admitted to Hospital 2017; 5(3): 319–323
- 68.Ayan C. Acil Servise Hafif Kafa Travması İle Başvuran Ve Beyin Bilgisayarlı Tomografisi İncelemesi Yapılan Hastaların Kanada Kafa Travması Bilgisayarlı Tomografi İsteme Kriterleri İle New Orleans Kriterlerine Göre İncelenmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Hacettepe Ankara
- 69.Bal A. Hafif ve Orta Şiddetteki Akut BT Değişiklikleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005
- 70.Tuncer D. Acil serviste minör kafa travmalı hastaların özellikleri ve beyin tomografisi çekilme endikasyonlarının incelenmesi. Uzmanlık Tezi Pamukkale Üniversitesi, 2014
- 71.Christine E Marx, Jennifer C Naylor, Jason D Kilts, Charlotte E Dunn, Larry A Tupler, Steven T Szabo, Bruce P Capehart, Rajendra A Morey, Lawrence J Shampine, and Shawn K Acheson. Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 7- Neurosteroids and Traumatic Brain Injury.
- 72.Rasmusson AM, Pinna G, Paliwal P, Weisman D, Gottschalk C, Charney D, Krystal J, Guidotti A. Decreased Cerebrospinal Fluid Allopregnanolone Levels in Women with Posttraumatic Stress Disorder 2006;60(7):704-13.
- 73.Müller K, Townend W, Biasca N, Undén J, Waterloo K, Romner B, et al. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma* 2007;62:1452-6.
- 74.Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. 2017;159(2):209-225.
- 75.Skolnick BE, Maas AI, Narayan RK, van der Hoop RG, MacAllister T, Ward JD, Nelson NR, Stocchetti N; SYNAPSE Trial Investigators. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury. 2014;371(26):2467-76