



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

DENEYSEL OLARAK HAFİF KAFA TRAVMASI OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA SERUM pNF-H DÜZEYİNİN İLK ALTI SAATLİK SEYRİ

Dr. Emine KARESİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



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

DENEYSEL OLARAK HAFİF KAFA TRAVMASI OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA SERUM pNF-H DÜZEYİNİN İLK ALTI SAATLİK SEYRİ

Dr. Emine KARESİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR

Bursa-2022

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR.....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kafa Anatomisi.....	3
2.2. Kafa Travması.....	15
3. MATERYAL VE METOD.....	34
3.1. Çalışma Tasarımı ve Deney Hayvanları	34
3.2. Çalışma Grupları.....	34
3.3. Anestezi	35
3.4. Travmatik Beyin Hasarının Oluşturulması	35
3.5. pNF-H Düzeylerinin Değerlendirilmesi	37
3.6. İstatistik Analizler	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
KAYNAKLAR.....	49
EKLER	59
TEŞEKKÜR.....	60
ÖZGEÇMİŞ	61

KISALTMALAR

ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
AS	: Acil Servis
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DAH	: Diffüz Aksonal Hasar
FOUR	: Full Outline Of Unresponsiveness Score
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GKS	: Glasgow Koma Skalası
İSH	: İntraserebral Hematom
KT	: Kafa Travması
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF	: Nörofilaman
NF-H	: Nörofilaman Ağır Zincir
NF-L	: Nörofilaman Hafif Zincir
NF-M	: Nörofilaman Orta Zincir
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
pNF-H	: Fosforile Nörofilaman Ağır Zincir
SAK	: Subaraknoid Kanama
SDH	: Subdural Hematom
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
UCH-L1	: Ubiquitin C-Terminal Hidrolaz-L1

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Scalp katmanları.....	3
Şekil 2. Scalp katmanları ve vasküler yapılar.....	4
Şekil 3. Kafatası kemikleri	6
Şekil 4. Kafatası kemikleri	7
Şekil 5. Kafatası kemikleri	8
Şekil 6. Beyin zarları	9
Şekil 7. Beyin zarları ve aralıklar	9
Şekil 8. Beyin girus ve lobları	11
Şekil 9. Beyin lobları	11
Şekil 10. Beynin sagittal kesiti.....	12
Şekil 11. Ventriküler yapılar	14
Şekil 12. Dünya Sağlık Örgütü bölgelerine göre 2018 yılı TBH verileri.	26
Şekil 13. Türkiye İstatistik Kurumu 2017 zehirlenme ve yaralanmaya bağlı ölüm verileri	27
Şekil 14. Görüntüleme yöntemlerinde TBH görünümü.....	32
Şekil 15. Çalışmada Kullanılan Travmatik Beyin Hasarı Oluşturma Düzeneği.....	36
Şekil 16. Deney Hayvanının ve Mekanik Diskin Yerleşimi.....	37
Şekil 17. Çalışma grupları arasında serum pNF-H düzeyinin ikili karşılaştırılması .	40

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Glasgow Koma Skoru ve FOUR Skoru karşılaştırması	17
Tablo 2. Subdural hematom sınıflama	20
Tablo 3. Diffüz Aksonal Hasarın Nöropatolojik Sınıflaması	22
Tablo 4. BT KT Marshall sınıflandırması	25
Tablo 5. BT KT Rotterdam sınıflandırması	25
Tablo 6. Deney Gruplarında Serum pNF-H Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 7. Çalışma Grupları Arasında Serum pNF-H Düzeyinin İkili Karşılaştırılması	40

ÖZET

Çalışmamızda deneysel olarak hafif travmatik beyin hasarı oluşturulan ratlardan alınan serum örneklerinde travmatik beyin hasarını göstermede biyobelirteç olarak kullanılabilecek Fosforile Nörofilaman Ağır Zincirin travmadan sonraki ilk altı saatlik seyrini araştırmak amaçlanmıştır.

Hayvan deneyi olarak tasarlanan çalışmamızda 32 adet Spraque-Dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Denekler, 3 deney grubu ve 1 kontrol grubu olmak üzere 4 gruba eşit (n=8) şekilde ayrılmıştır. Deneklere 80 cm yüksekten serbest düşme ile bırakılan 50 gr'lık bilye ile travmatik beyin hasarı oluşturulmuştur. Kontrol grubunda travmatik beyin hasarı yaratılmadan, deney gruplarında ise travmatik beyin hasarı sonrası 2., 4. ve 6. saat serum Fosforile Nörofilaman Ağır Zincir ölçülmüştür.

Travmatik beyin hasarı sonrası 2. saatte ve 4. saatte ölçülen serum Fosforile Nörofilaman Ağır Zincir değeri travmatik beyin hasarı oluşturulmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Serum Fosforile Nörofilaman Ağır Zincir düzeyleri, 4. ve 6. saatlerde 2. saate göre tedricen düşmekte, 6. saatte kontrol grubu değerleriyle benzer düzeylere inmektedir.

Elde edilen kanıtlar doğrultusunda, travma sonrası hafif travmatik beyin hasarı gelişen ve görüntüleme yöntemi ile bulgu saptanamayan hastalarda, özellikle ilk 2 veya en fazla ilk 4 saatte serum Fosforile Nörofilaman Ağır Zincir değeri yüksekliğinin travmatik beyin hasarı tanısında kullanılabileceği düşünülmüştür.

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

SUMMARY

First Six Hours of Serum pNF-H Levels in Rats with Experimental Mild Head Trauma

The aim of our study is to investigate the course of Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain, which can be used as a biomarker to define traumatic brain injury, in the first six hours after trauma in serum samples taken from rats with experimentally mild traumatic brain injury.

In our study, which was designed as an animal experiment, 32 female Sprague-Dawley rats were used. The subjects were enrolled equally (n=8) into 4 groups as 3 experimental groups and 1 control group. Traumatic brain injury was created with a 50 gr ball dropped to the subjects by free fall from a height of 80 cm. Serum Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain level was measured without creating traumatic brain injury in the control group, and at the 2nd, 4th and 6th hours after traumatic brain injury in the experimental groups.

Serum Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain values measured at the 2nd and 4th hours after traumatic brain injury were statistically significantly higher than the control group. Serum Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain levels gradually decreased at the 4th and 6th hours compared to the 2nd hour, and dropped to similar levels with the control group at the 6th hour.

Briefly, it was thought that a high serum Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain value, especially in the first 2 or at most in the first 4 hours, could be used in the diagnosis of traumatic brain injury in patients who developed mild traumatic brain injury after trauma and could not be detected by imaging.

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



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada yılda 27 milyonun üzerinde yeni travmatik beyin hasarı (TBH) vakası görülürken, yüksek morbidite ve mortalite hızları nedeniyle insanlık için önemli sosyoekonomik yüke neden olmaktadır (1). Klinik olarak, TBH vakaları, Glasgow Koma Skalası (GKS) skoruna göre, motor, göz ve sözel yanıtlarının bilinçli seviyesinin değerlendirilip; hafif, orta veya şiddetli şeklinde kategorize edilir. Bununla birlikte, GKS genellikle hafif ve orta dereceli TBH'nın ayırt edilmesinde yeterince güvenli değildir. Bu yüzden mevcut kılavuzlara göre TBH düzeyini değerlendirmek amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları kullanılır (2). Akut kırık ve kanama dışında neredeyse tüm travma sonrası lezyonları saptamak için MRG, BT'den daha sensitif olmasına rağmen, rutin MRG kullanımı cihaz varlığı ve kullanım maliyeti ile sınırlıdır (3).

TBH GKS skoruna göre şiddetli (GKS 3-8), orta (GKS 9-12) ve hafif (GKS 13-15) olarak sınıflandırılabilir (4). Hafif TBH (mTBI, BT negatif) tüm TBH vakalarının büyük çoğunluğunu (%80-90) oluşturur (5). Hafif TBH olgularında ilerleyici nörokognitif disfonksiyon gelişebilirken, bu hastalarda Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif ve hafif bilişsel bozukluk, depresyon, miks afektif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıkların gelişme riski vardır (6-8).

Hafif TBH vakalarının %30'a yakınında BT bulguları normal olabilmektedir (9, 10). BT'de anormal bulgu saptanmayan TBH vakaları gerekli öneriler ile taburcu edilir, fakat bu hastalar aslında subklinik yaralanmalara ve kalıcı fonksiyonel semptomlara sahip olabilir. Kafa travması (KT) tanısında MRG sınırlı bir kaynak olduğundan, MRG ile tespit edilebilecek anormallikleri tahmin edebilen akut dönemde dolaşımda saptanabilen bir biyobelirteç, BT normal olan hafif TBH tanılı hastalar için kritik öneme sahiptir (9, 10).

TBH gelişimi sonrası, beyin omurilik sıvısı (BOS) ya da serumda, hasarın şiddetine göre değişen düzeylerde çeşitli biyobelirteçler salınır (11). Bu biyobelirteçler, hafif TBH varlığının tahmininden, tedavi başarısı ve hastalığın şiddeti ve prognozunun kestirimine kadar birçok amaçla kullanılabilir (10-12). Nörofilamanlar (NF), moleküler kütlelerine göre beşe ayrılan filaman ailesinden oluşmaktadır. Bunların en büyüğü nörofilaman ağır zinciridir (NF-H), ardından (azalan moleküler ağırlık sırasına göre) orta zincir (NF-M), hafif zincir (NF-L), a-internexin ve periferin gelmektedir (13). NF'lar arasında, aksonal yaralanmada NF-H diğerlerine göre daha üstün görülmektedir (14-16). NF-H'in fosforillenmiş şekli olan fosforile NF-H (pNF-H)'ın gerek deneysel hayvan çalışmalarında TBH sonrasında ve gerekse de insan TBH vakaları ile yapılan çalışmalarda BOS ve kanda salındığı bulunmuştur (16-18).

Kafa travmalı hastaların büyük bir çoğunluğu ilk 6 saat içinde hastanelerin acil servisine (AS) başvurmaktadır (19-21). AS'te hafif düzeyde TBH hastalarına yapılan tüm işlemler de yaklaşık 6 saat olarak sürmektedir (21-23). AS çalışma ortamı tanı ve tedavi işlemlerinin hızlı bir şekilde yapılması gereken yerlerdir (24). Kafa travmalı hastaların da mümkün olduğunca çabuk değerlendirilmesi gerekmektedir (5). pNF-H salınımının süresi ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur (25). Fakat literatür tarandığında KT sonrası ilk altı saat içinde pNF-H kan düzeyinin yükseldiğini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır (26).

Çalışmamızın amacı deneysel olarak KT oluşturulan ratlardan alınan serum örneklerinde TBH'nı göstermede umut vadedebilecek bir biyobelirteç olan pNF-H'nin travmadan sonraki ilk altı saatlik seyrini araştırmaktır.

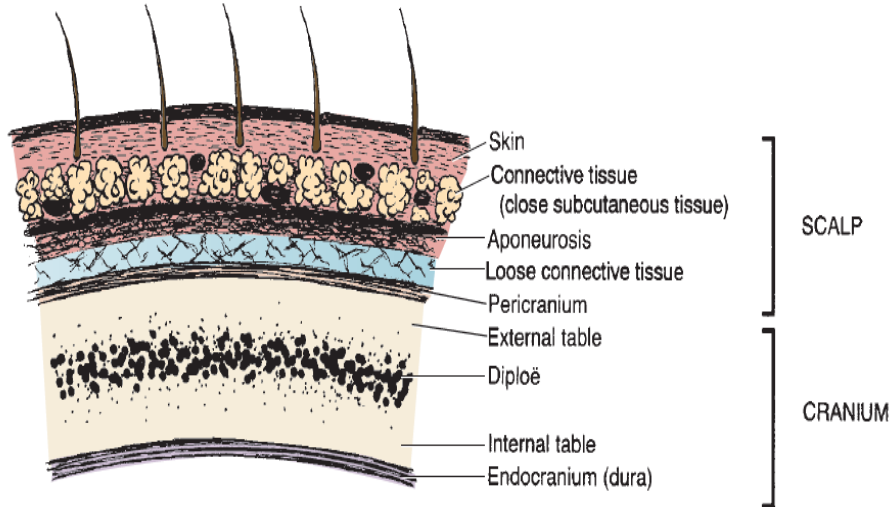
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kafa Anatomisi

Santral sinir sistemi hassas bir yapıya sahiptir; bu nedenle destek ve koruyucu dokular ile çevrilidir. Santral sinir sistemi, dış kısımda kranium ve kolumna vertebralis, iç kısımdaysa meninks adı verilen üç farklı zar yapısı ile sarılıdır (27).

2.1.1. Kafa Derisi (Skalp)

Kafa derisi 5 katmandan oluşur (28). Şekil 1'de Scalp katmanları sunulmuştur.



Şekil 1. Scalp katmanları (29).

2.1.1.1. Cilt (S-Skin)

Frontal ve oksipital bölgelerde daha kalındır. Cilt çok sayıda yağ bezi ve kıl folikülü içeren tabakadır. Dermis ve epidermis cilt katmanlarıdır. Arteriyel, venöz ve lenfatik drenaj açısından zengindir (28).

2.1.1.2. Cilt altı doku (C-Connective Tissue)

Kompakt, kalın ve sert fibröz tabakadan oluşur. Üstünde yer alan deri dokusuna iyi invaze halde bulunur. Aynı zamanda altında yer alan

aponeurotik tabakaya da invazedir. Scalp travmalarında kontrolü sağlanmazsa hastayı şok tablosuna sokacak kadar kanamaya sebep olabilir (30).

2.1.1.3. Galea aponeurotica (A-Aponeurotica):

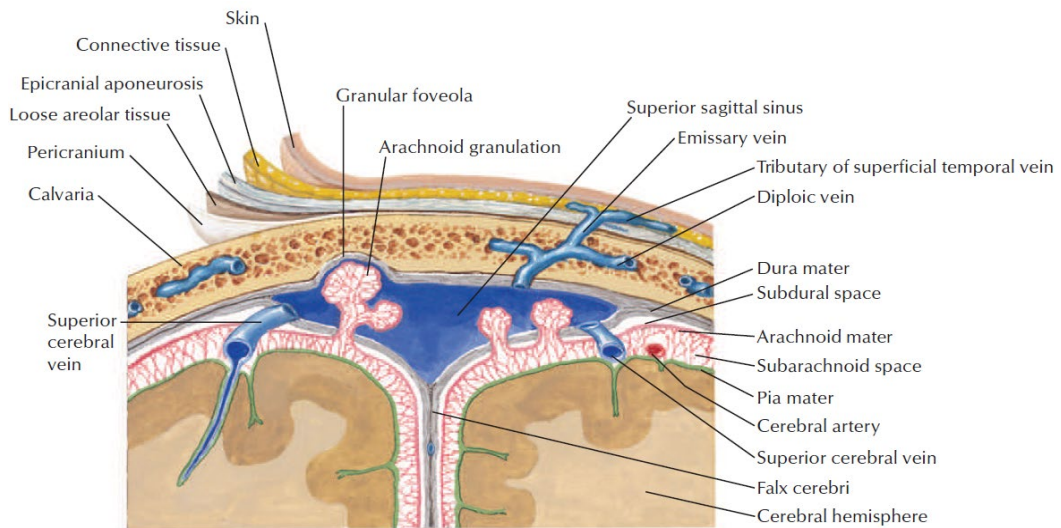
Dayanıklı bir fasya dokusu olan Galea aponeurotica, kaşların yukarı hareketini, alnın kırıştırılmasını ve kafa derisinin ön ve arka hareketlerini gerçekleştiren kaslar bütünüdür (31).

2.1.1.4. Gevşek bağ dokusu (Areolar doku) (L-Loose Connective Tissue):

Subgaleal hematomlar genellikle bu tabakada oluşmaktadır. Ayrıca boşluklu yapısı sebebiyle enfeksiyon açısından riskli bir bölgedir. Emissaria veni ile scalp enfeksiyonları kafa içine yayılabilmektedir. Buna bağlı olarak menenjit ve ensefalit tablosu oluşabilmektedir (31).

2.1.1.5. Perikraniyum (P-Pericranium)

Kafatasına sıkıca bağlanmayı sağlayan tabakadır. Şekil 2'de Scalp katmanları ve vasküler yapılar görülmektedir. Scalp en vaskülarize dokularından bir tanesidir. Bu nedenle bu bölgedeki kanamalarda dikkat edilmelidir. Kanama kontrolü özellikle genç ve çocuklarda çok önemlidir (32).



Şekil 2. Scalp katmanları ve vasküler yapılar (33).

Süperfisiyal temporal arter hasarında abondan kanama tabloları oluşabilmektedir. Scalp yaralanmalarının muayenesi aseptik koşullar

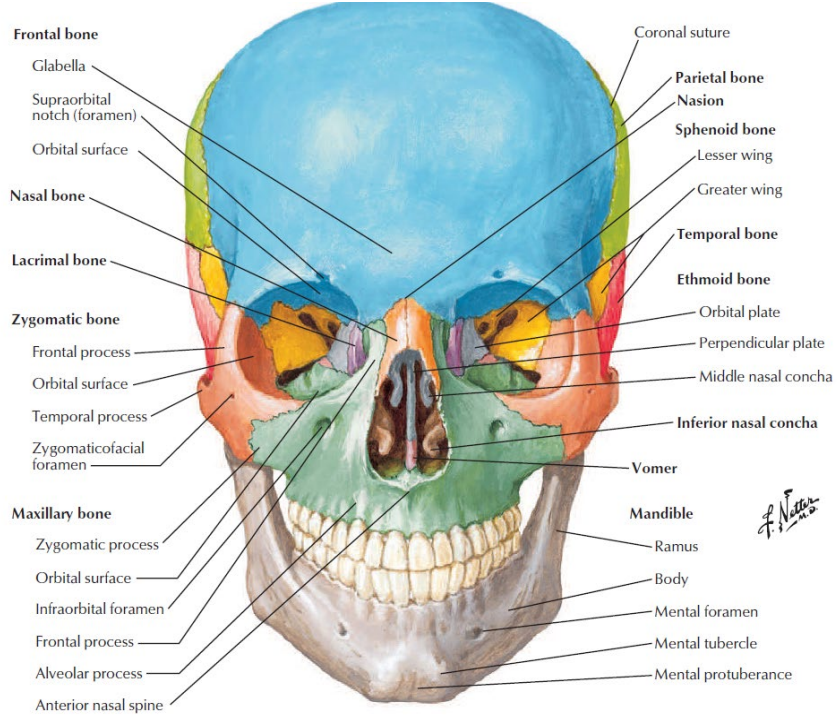
sağlanarak yapılmalıdır. Yara yerinde olası yabancı cisim, kanama hattı, fraktür varlığı ve BOS akışı incelenmelidir. Yabancı cisimler uzaklaştırılmalı, doku temizlenmeli ve gerekirse cerrahi olarak kapatılmalıdır. Cerrahi sutureasyon özenle yapılmalı ve temiz olarak kapatılmalıdır (32).

Scalp yaralanmalarında, scalpta ve scalp altında gelişen hematomlar, subgaleal hematoma ve sefal hematoma olarak isimlendirilirler. Suture hatlarını atlayabilir, genellikle palpasyonla fluktuasyon hissedilir. Çoğunlukla fraktürle birlikte (34).

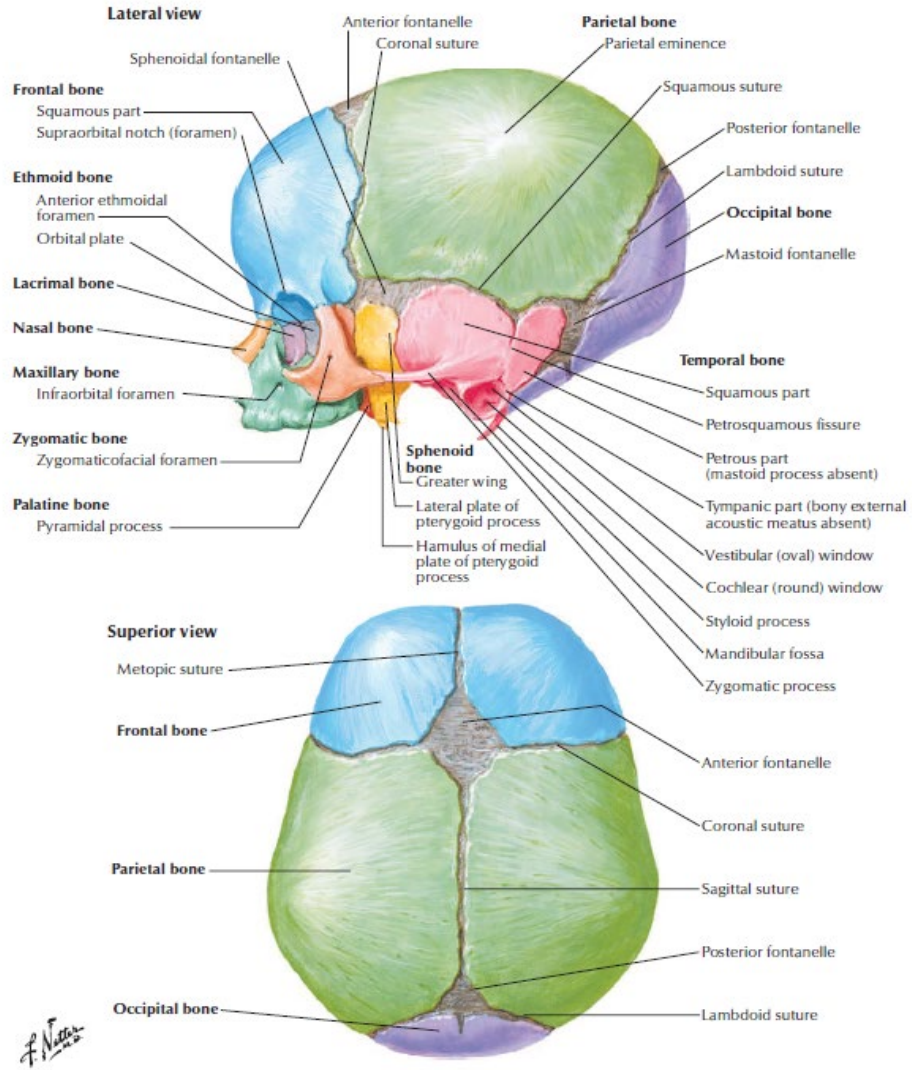
Sefal hematoma genellikle pariyetal bölgede ve unliateral olmaktadır ve suture hattını geçmez. Zamanla kalsifiye doku haline dönüşebilir. Sefal hematomların tedavisinde lokal soğuk uygulama yapılabilir. Genelde kendiliğinden 2-3 hafta içinde rezorbe olur. Dışardan iğne yardımıyla drenaj, enfeksiyon riski nedeniyle önerilmez (35).

2.1.2. Kafatası

Kafatası bazis denen bir kaide ve kalvariya adı verilen bir çatıdan oluşmaktadır. Kafatası kemikleri Neurocranium ve Splanchnocranium olmak üzere iki kısımda incelenir (Şekil 3 ve 4). Neurocranium (kafa kemikleri) frontal, etmoid, sfenoid, oksipital, iki adet pariyetal ve iki adet temporal kemikten oluşmaktadır (36).

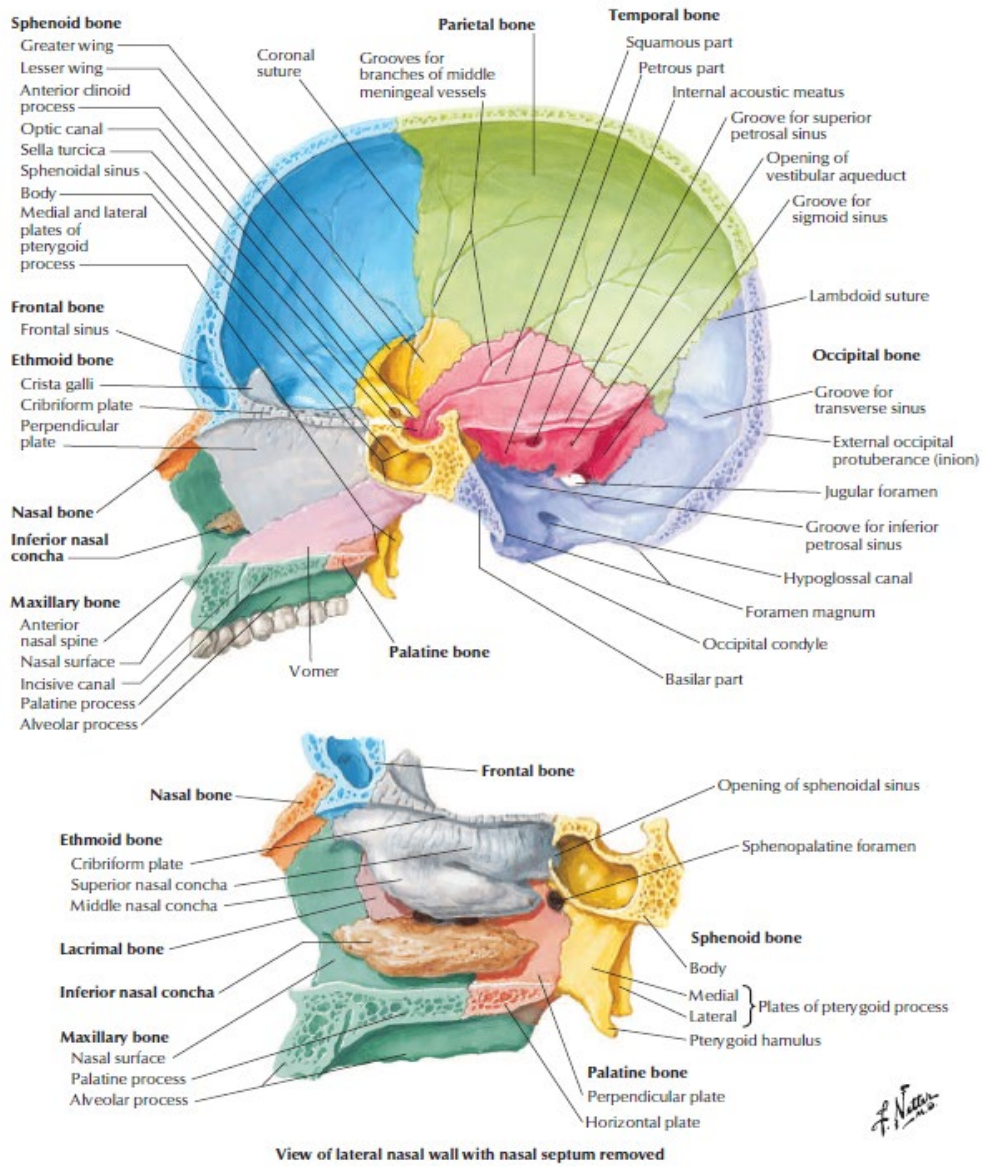


Şekil 3. Kafatası kemikleri (33).



Şekil 4. Kafatası kemikleri (33).

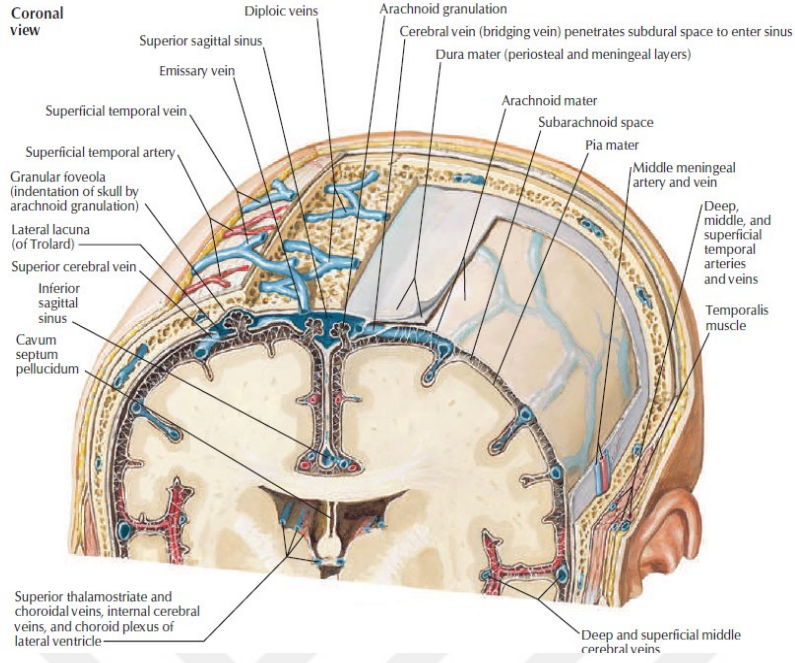
Kafatası kemiklerinin dışı düzgün bir yapıda iken, iç kısmında birçok kenar ve çıkıntı bulunmaktadır. İç kısımda özellikle bu girintili ve çıkıntılı yapıyı sağlayan Splanchnocranium (yüz kemikleri) bulunmaktadır (Şekil 5). Os lacrimale, os zygomaticum, os nasale, os maxilla, os palatinum ve os concha nasale inferior çifttir. Vomer ve mandibula ise tek adet bulunmaktadır (36). KT anında akselerasyon ve deselerasyona bağlı bu çıkıntılı yapılara çarpma sonucunda hasarlanma olmaktadır (37).



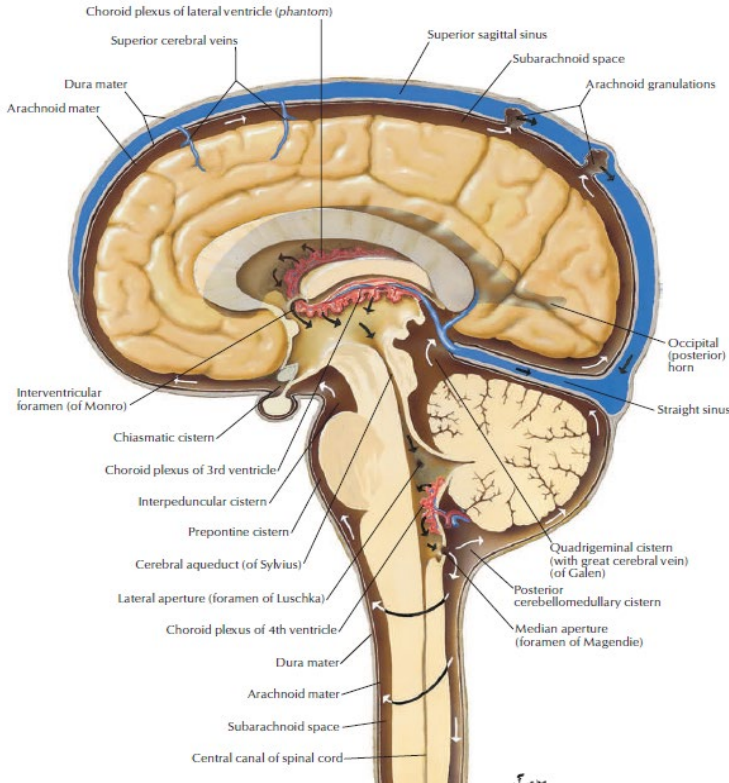
Şekil 5. Kafatası kemikleri (33).

2.1.3. Meninksler

Santral sinir sistemini dışta cranium ve columna vertebralis sararken, iç tarafta ise meninks denen üç zar sarmaktadır (Şekil 6, 7). Meninksler üç kattan (dura mater, arachnoidea mater ve pia mater) oluşur. Dura mater pachymeninx olarak, arachnoidea mater ve pia mater leptomeninx olarak da adlandırılır (38).



Şekil 6. Beyin zarları (33).



Şekil 7. Beyin zarları ve aralıkları (33).

2.1.3.1. Dura mater

Damardan ve sinirden zengindir. Kollajen bağ dokusundan oluşan, esneme özelliği olmayan, kalın ve sağlam bir zardır. Lamina externa ve lamina interna bulundurmaktadır. Bu iki tabaka genelde birbirine sıkıca bağlıdır ama belli yerlerde ayrılarak venöz sinüsleri oluştururlar. Ayrıca lamina eksterna ile kafatası kemikleri arasındaki boşluk epidural aralık olarak adlandırılır (38).

Lamina interna cavitas cranii'yi falx cerebri, tentorium cerebelli ve diaphragma sellae gibi uzantılar boşluklara ayırır. Kafa tabanı kırıklarında genellikle dura mater yırtılabilmektedir. Dura mater yırtılmalarında BOS sızıntısı olmaktadır. Buna bağlı olarak BOS, kulak, burun ya da nazofarinksten gelebilmektedir (39).

2.1.3.2. Arachnoidea mater

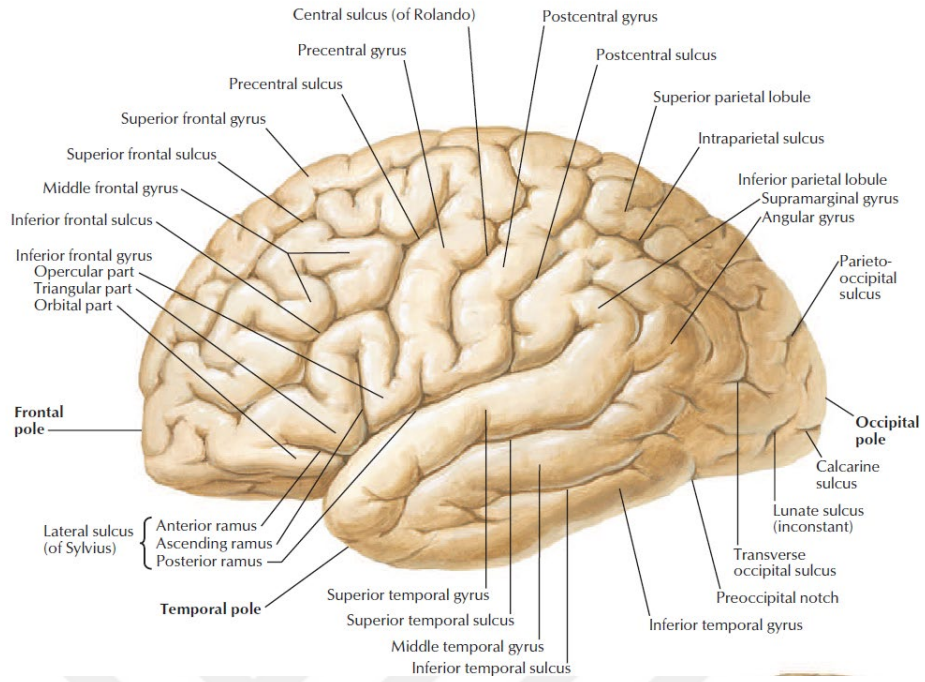
İnce membran yapısındadır. Dura mater ile arasındaki boşluğa subdural aralık adı verilir. Araknoid ile dura mater arasında çok sayıda köprü ven bulunmaktadır. Bu aralıkta seröz sıvı bulunmaktadır. Pia mater ile arasındaki aralığa ise subarachnoid aralık denmektedir. Bu aralıkta BOS bulunmaktadır. Ayrıca sisternalar oluşturarak epifiz bezi, a.cerebri posterior, v.manga cerebri ve a.cerebri media gibi major yapıları da sarmaktadır (38).

2.1.3.3. Piamater

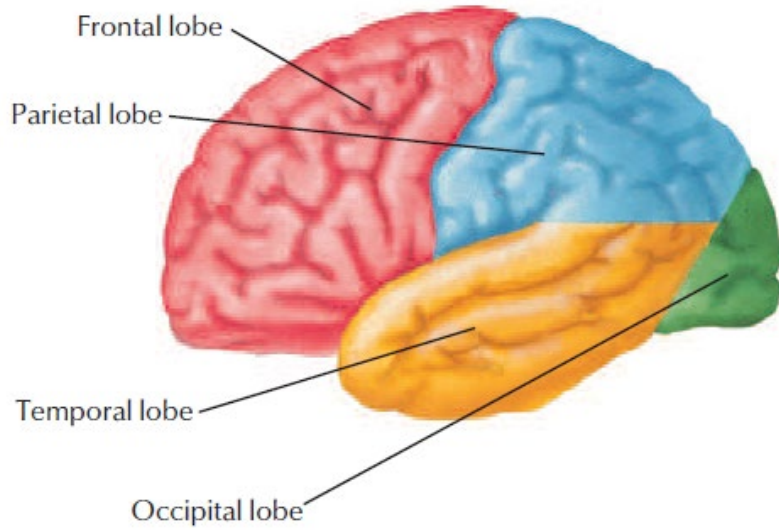
İnce bağ dokudan zengin olan en içteki meningeal dokudur. Dura mater gibi lamina externa ve internası bulunmaktadır. Lamina interna BOS'tan beslenen avasküler bir dokudur. Beyin ve medulla spinalis ile seyrederek, en derin sulculara kadar uzanım göstermektedir (38).

2.1.4. Beyin

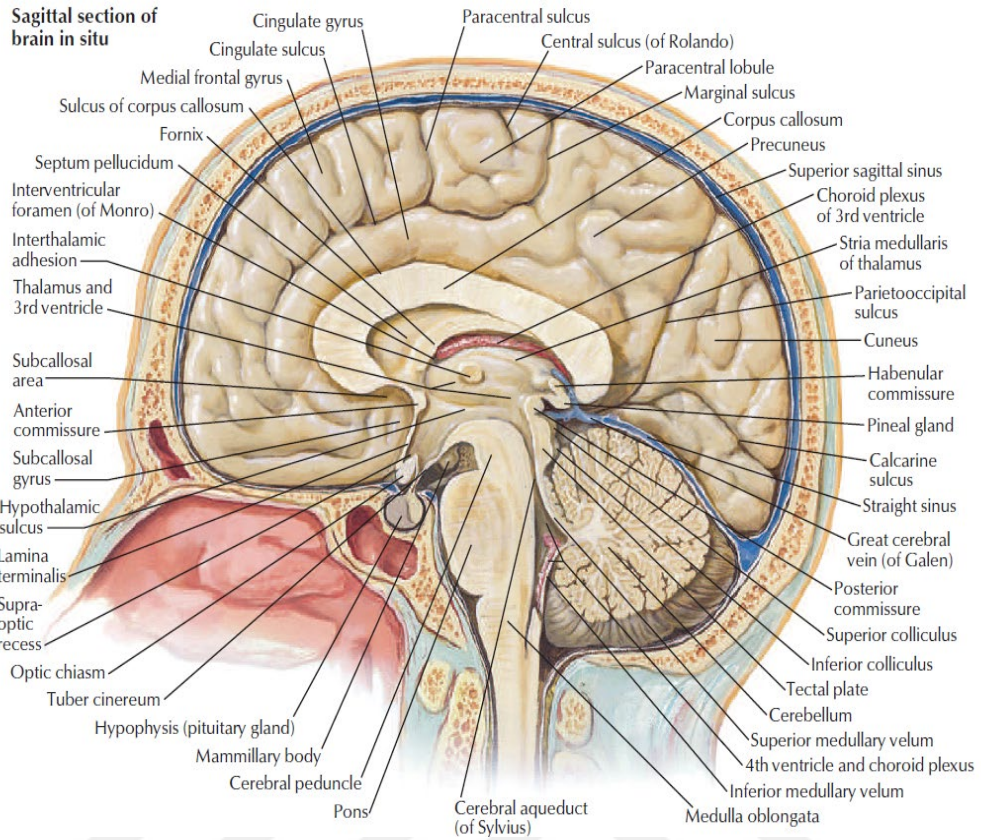
Yetişkin insan beyni ortalama 1300-1500 gram ağırlığındadır. Kafatasının hacminin %80'inini oluşturur. Beyin serebrum, serebellum ve beyin sapından oluşur. Şekil olarak girintili ve çıkıntılı bir yapıya sahiptir (Şekil 8-10). Genel olarak çıkıntılı kısımlara girus, bileşke kısımlarına ise sulcus ve fissür denmektedir (40).



Şekil 8. Beyin girus ve lobları (33).



Şekil 9. Beyin lobları (33).



Şekil 10. Beynin sagittal kesiti (33).

Dura mater, beyin bölümlerinin arasına uzanarak supratentoriyal ve subtentoriyal boşlukları oluşturur. Subtentoriyal alanda serebellum ve beyin sapı, supratentoriyal alanda ise hemisferler bulunmaktadır. İki beyin hemisferi arasında bulunan septal yapı olan Falks serebri, beyin dokusunun serbest hareketlerini engeller. Tentoriyum serebelli ise oksipital loblar ve serebellumu ayırır (41).

Frontal lob motor homonculus olarak da adlandırılmaktadır. Ayrıca duyu assosiasyonunu sağlayan prefrontal korteks, Broca alanı, görme hareketlerinden sorumlu alan gibi majör bölümleri içermektedir. Kitle ya da travmada, sekonder olarak prefrontal korteks hasarında sosyal davranış bozuklukları görülebilmektedir (42). Paryetal lob primer duyu alanları ve talamus ilişkili lobdur (43). Oksipital lob özellikle görmenin assosiyasyonunun yapıldığı lobdur (44). Temporal lob hem primer işitme alanı hem de işitmenin assosiyasyonunun yapıldığı alandır (45).

Sağlıklı bir insan vücudunun toplam oksijen kullanımının %20'sini beyin kullanmaktadır. Bu kullanım yaş, travma, hastalık, kilo gibi birçok faktörden etkilenmektedir (46).

Bazal ganglionlar ekstrapiramidal sistemi oluşturur. Postür ve hareketin temelini oluşturur. Limbik sistemin bir parçası olan hippokampus hafıza ve uzaysal problemleri çözümede rol alır (47). Diensefalon (ara beyin) talamus, hipotalamus, subtalamus ve epitalamustan oluşmaktadır. Talamus özellikle ağrıların algılanması ve duyuların ince ayrıntılarının algılanmasında önemlidir (48).

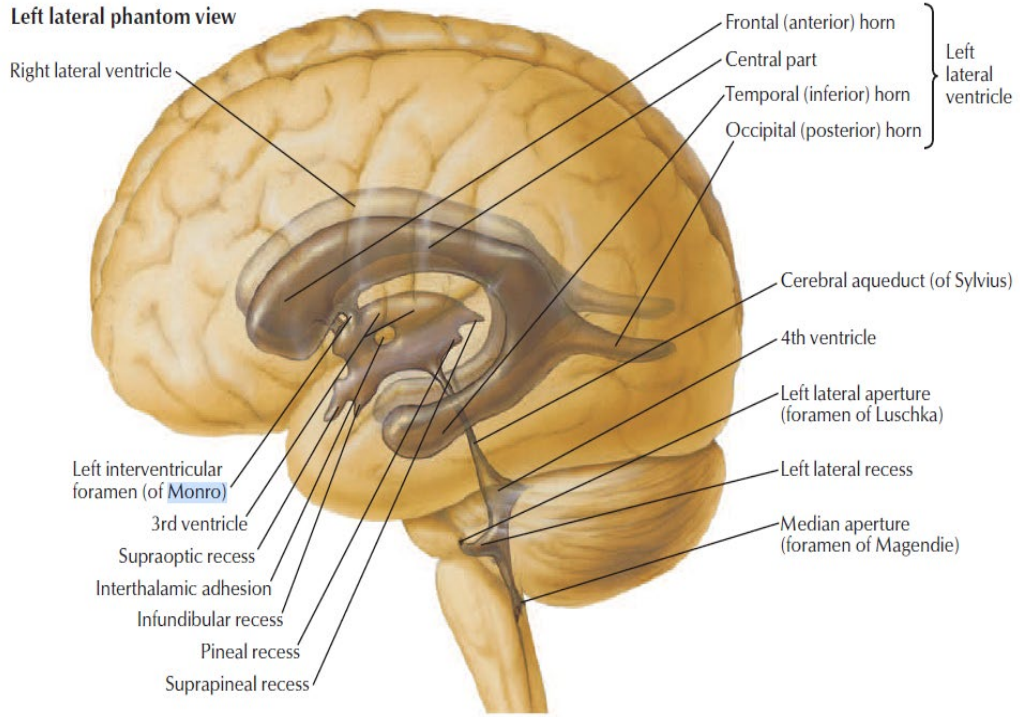
Hipotalamus otonom ve istemli fonksiyonlardan olan, beslenme, vücut ısısı ve sıvı alımı gibi fonksiyonları düzenler. Ayrıca hormonal mekanizmalarla büyüme, gelişme ve biyolojik ritim üzerine etkilidir. Hasarlanmasında uygunsuz ADH sendromu, diabetes insipidus ve uyku bozuklukları görülmektedir (49).

Serebellum pons ve bulbustan oluşur. Serebellum denge, klişeleşmiş hareketler (yüzme, yürüme) ve ince hareketlerden sorumludur. Hasarında klinikte hipotoni, denge bozuklukları, nistagmus, asinerji, dismetri, hareket tremoru ve disdiadokinezi gibi bulgular saptanır (50).

2.1.5. Beyin Omurilik Sıvısı

BOS, lateral ventriküllerde yer alan koroid pleksuslar tarafından üretilir. Üretim sonrası sodyum, klor ve bikarbonat gibi elektrolitlerle ventriküllere transportu sağlanır (51).

BOS ventrikülerden subaraknoidal boşluğa geçer. BOS, basıncın merkezi sinir sisteminde eşit dağılmasını sağlayarak merkezi sinir sistemini korur. BOS'un hacmi yaklaşık 150 mililitre (ml)'dir. Kranial kavite yaklaşık olarak 1900 ml olmakla birlikte, BOS'un 25-30 ml'si ventriküllerde bulunur (Şekil 11). Koroid pleksuslardan günlük 500 ml BOS üretilir (51).



Şekil 11. Ventriküler yapılar (33).

BOS lateral ventriküllerden üretildikten sonra sırasıyla 3.ventrikül, 4.ventriküle geçip, omurilik ve beyin çevresine dağılır. Bu dağılım sonrasında basıncı eşit bir şekilde paylaşmış olur. Kranial kavitede var olan herhangi bir kitlesel lezyon, enfeksiyon ve tıkanıklıkta BOS basıncı etkilenebilmektedir. Buna bağlı olarak beyin perfüzyonu da etkilenmektedir. Bu nedenle BOS ile ilişkili olarak serebral kan akımı, serebral perfüzyon basıncı (SPB), intrakraniyal basınç ve Monro-Kellie Doktrini gibi değişkenlerde etkilenebilmektedir (52).

Intrakraniyal alan üç bölümden yani serebral kan, BOS ve beyin dokusundan oluşmaktadır. Monro-Kellie hipotezine göre bu hacimlerden herhangi birindeki azalma diğerinin volümünün artması ile sonuçlanır. Buna bağlı olarak intrakraniyal basınç sabit tutulmaya çalışılır (53).

Normal kompensatuar mekanizmalar yetersiz kaldığında kafa içi basınçta artışa neden olacak küçük değişiklikler bile SPB'nin azalmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak SPB düşer ve serebral doku iskemiye, tromboza ve oksidatif strese karşı daha duyarlı hale gelir. Intrakraniyal bu

dengenin akut bozulmasında en sık sorumlu olan durumlardan biri kafa travmalarıdır (54).

KT sonucu oluşan hasarlar, primer ve sekonder olarak kategorize edilebilir. Primer hasarlar, nöron ve aksonların mekanik olarak hasarlanmalardır. Bu tarz hasarlanmalar genel olarak sekelle seyretmektedir. Ancak sekonder hasarları neden olan ödem, iskemi, intrakraniyal basınç artışı gibi durumlar hasar bırakmadan tedavi edilebilir. Sekonder hasarlarda tedavi ve yönetim ne kadar iyi olursa, mortalite ve morbidite bununla doğru orantılı olarak azalmaktadır (55).

2.2. Kafa Travması

2.2.1. Kafa Travması Tanımı

Genel anlam olarak KT ile TBH terimleri karıştırılmaktadır. TBH beyine doğrudan veya dolaylı kuvvetler bağlı olarak, beyin dokusunun zarar görmesidir. Kafaya çarpan bir nesnenin kuvveti veya delici bir cisim doğrudan hasarlanma yapabilir. Dolaylı yaralanmalar beyin kafatası içinde hareket etmesine bağlı oluşmaktadır. Normalde kraniyum, BOS ve vasküler yapılar mekanik olarak beyin dokusunu korumaya çalışır. TBH bu kapasitenin aşılmasına bağlı olarak gelişir (56).

TBH beyin dokusunda gelen hasar geçici veya kalıcı fiziksel, psikososyal ya da bilişsel sorunlara neden olabilmektedir. KT terimi, TBH ile beraber olsun ya da olmasın yüz, skalp ve kafatasının laserasyon, kontüzyon, ateşli silah yaralanmaları, maksillofasiyal abrazyon ve fraktür gibi kafanın hasarlanmasıdır. Her KT, TBH'na neden olmaz (57).

2.2.2. Kafa Travmalarında Sınıflandırma

Kafa travmaları birçok şekilde sınıflandırılmaktadır. Hastalar yaralanma mekanizması, bilinç düzeyi, nöroradyolojik değerlendirme ve yaralanmanın anatomik dağılımına göre sınıflandırılır. Her KT'nda beyin hasarı oluşmamaktadır. Ama bahsedilecek olan KT sınıflandırmasıyla TBH sınıflandırması iç içedir (58).

2.2.2.1. Travma mekanizmasına göre

2.2.2.1.1. Künt kafa travmaları

Künt KT, delici kesici alet olmaksızın kafanın bir yüzeyden aldığı darbelerdir. Travmanın enerjisine göre, yüksek ve düşük enerjili kafa travmaları şeklinde ikiye ayrılmaktadır (59).

Otomobil çarpması, yüksekten düşme gibi yüksek enerjili kafa travmalarıdır. Bu travmalarda çoklu sistem hasarları oluşabilmektedir. Bu nedenle detaylı olarak hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir (60). Bayılma, düşme gibi nispeten daha hafif olan travma türüdür. Genelde vazovagal refleks, hipoglisemi gibi sebeplerle birlikteliği mevcuttur. Hasta olası sebepler açısından da değerlendirilmelidir (61).

2.2.2.1.2. Penetran kafa travmaları

Travmada doku bütünlüğünü bozan yabancı bir cisim mevcuttur. Ateşli silah yaralanmaları ve diğerleri olarak ikiye ayrılmaktadır (62).

Genellikle savaş, intihar ve suikast durumlarında görülen travma türüdür. Pnömoşefali, intrakraniyal kanama sıklıkla eşlik etmektedir. Acil cerrahi ihtiyacı olabilecek, mortal KT türüdür (63). Diğer penetran yaralanmalar, trafik kazaları, savaş, günlük yaşantılardaki kazalar ve iş kazaları esnasında yabancı cisimle birlikte olan travmalardır. Genellikle bıçak, demir çubuk, şiş gibi yabancı cisimlerle olmaktadır (64).

2.2.2.2. Travma şiddeti ve kliniğe göre

GKS, kolay, basit, tekrarlanabilirliği yüksek, genel prognoz tahmini iyi ve yüksek güvenilirliği nedeniyle yetişkinler için en yaygın kullanılan nörolojik yaralanma şiddeti ölçeğidir. Özellikle TBH değerlendirilmesi için çok değerli bir sınıflamadır. Dezavantaj olarak tıbbi sedasyon, felç, endotrakeal entübasyon ve zehirlenme durumlarında kullanımı kısıtlıdır (65).

GKS skoru 3 ile 15 arasında puanlandırılmaktadır. 3 puan en kötü ve 15 puan ise en iyi değerdir. GKS değerlendirilirken 3 parametre göz önünde bulundurulur. Bunlar göz açma, sözel yanıt ve motor yanıt (66). GKS skoru puanlamasına göre 13 ila 15 puan arasında olan kafa travmalı hastalar "hafif KT", GKS skoru 9 ila 12 arasında olan hastalar "orta derecede KT" ve GKS skoru 8 veya daha düşük olan hastalar ise "ağır KT" olarak tanımlanır. Kafa

travmalarının yaklaşık olarak %80'i hafif şiddettedir. Genelde tedavi ihtiyacı olmadan takip edilir. Orta şiddetli kafa travmaları mutlaka beyin hasarı takibi açısından değerlendirilmelidir. Bunların %40'ında BT'de lezyon saptanmakta ve %8 cerrahi ihtiyacı olmaktadır. Ağır kafa travmaları %35 mortal olup bunların %25'inde cerrahi ihtiyacı vardır (66-68).

Ayrıca bir diğer puanlama skoru olarak, Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) skoru beyin sapı muayenesi dâhil edilerek geliştirilmiş bir skorelama sistemi olarak kullanılmaktadır. FOUR skorelaması GKS'ye göre yeni bir skorelama sistemidir. FOUR sisteminde; göz cevabı, motor cevabı, beyin sapı refleksleri ve solunum olmak üzere dört parametre değerlendirilmektedir. Her bölümden en fazla dört puan olmakla birlikte, toplamda en fazla 16 puan alınabilir (69). Tablo 1'de Glasgow Koma Skoru ve FOUR Skoru karşılaştırması sunulmuştur.

Tablo 1. Glasgow Koma Skoru ve FOUR Skoru karşılaştırması (70).

FOUR Skoru	Glasgow Koma Skoru
Göz cevabı:	Göz cevabı:
4=Gözler açık ya da açılır, emir ile takip ya da göz kırpması	4=Spontan
3=Gözler açık, emir ile takip yok	3=Sözlü komutla
2=Gözler kapalı, yüksek sesli uyarılarla açılır	2=Ağrılı uyarılarla
1=Gözler kapalı, ağrılı uyarılarla açılır	1=Açmıyor
0=Gözler ağrılı uyarılarla açılmaz	
Motor cevap:	Motor cevap:
4=Komut ile el hareketleri	6=Komutlara uyuyor
3=Ağrıyı lokalize eder	5=Ağrıyı lokalize ediyor
2=Ağrı ile fleksiyon cevabı	4=Ağrıdan kaçıyor
1=Ağrı ile ekstansiyon cevabı	3=Ağrı ile fleksiyon
0=Ağrılı uyarılarla cevap yok ya da jeneralize miyokloniler	2=Ağrı ile ekstansiyon
	1-Motor yanıt yok
Beyinsapı refleksleri:	Sözel cevap:
4=Pupilla ve kornea refleksi var	5-Oryante
3= Bir pupilla geniş ve fikse	4-Konfüze
2=Pupilla ya da kornea refleksi yok	3-Uygunsuz cevap

FOUR Skoru	Glasgow Koma Skoru
1=Pupilla ve kornea refleksi yok	2-Anlamsız ses
0=Pupilla, kornea ve öksürük refleksi yok	1-Sözel yanıt yok
Solunum:	
4=Entübe değil, düzenli solunum paterni	
3=Entübe değil, Cheyne-Stokes solunumu	
2=Entübe değil, düzensiz solunum,	
1=Ventilatör hızından yüksek hızda solunum	
0=Ventilatör hızında solunum ya da apne	

2.2.2.3. Morfolojiye göre

Kafa travmaları anatomik olarak, kafa içi lezyonlar ve fraktürler olarak ikiye ayrılır (71, 72).

2.2.2.3.1. Travmatik kafa içi lezyonlar

İntrakraniyal lezyonlar fokal ve diffüz beyin hasarı olarak sınıflandırılır ama klinikte bu iki formlar sıklıkta birlikte görülmektedir (73).

2.2.2.3.1.a. Fokal beyin hasarı

Fokal lezyonlar epidural hematomlar, subdural hematomlar (SDH), kontüzyonlar, intraserebral hematomlar ve subaraknoid kanamaları içerir (73).

2.2.2.3.1.a.1. Kontüzyon

Kontüzyonlar genellikle medikal tedavi gerektirmeden kendiliğinden gerilemektedir. Kontüzyonlar travma alanı altında (coup) veya kontralateral tarafta (contrecoup) oluşabilir. Kontüze alan çevre dokusunda ödem ve hemoraji genellikle saptanabilmektedir. Aynı zamanda subaraknoid kanama eşlik edebileceği için hasta iyi değerlendirilmelidir. Klinik asemptomatikten fokal nörolojik defisit ve komaya kadar değişebilmektedir. Ayrıca kontüzyona hematomlar da eşlik edebilmektedir (74).

Kontüzyon travma sonrası ortaya çıkan lokal mikrohemorajilerdir. Ciddi kafa travmalarının yaklaşık %20 ila %30'unda görülürler. Sıklıkla frontal lob ve temporal lobta yer almaktadırlar. BT'de kontüzyonu olan hastaların yaklaşık %20'sinde cerrahi ihtiyacı olacak kadar büyük hematomları

saptanabilmektedir. Kontüzyon hastalarında travmadan 24 saat sonra kontrol BT görmek lezyonların saptanması açısından önemlidir (75, 76).

2.2.2.3.1.a.2. Epidural hematom

Kafatası kemiği ve dura mater arasında oluşan hematoma denir. Tüm KT vakalarının arasında %0,2–%12'sinde görülür. Sıklıkla temporal veya temporoparietal bölgede saptanmaktadır. Klinikte en sık kalvarial kırığa sekonder olan orta meningeal arterin yırtılması ile oluşmaktadır. Ayrıca parieto-okspital bölge ve posterior fossada orta meningeal ven, diploik ven veya venöz sinüslerin yırtılmasıyla oluşabilmektedir (77). Vakaların üçte birinde kraniyal orjinli arter kanaması haricinde epidural kanama olabilmektedir. Koma tablosuyla başvuran hastaların %9 kadarı epidural hematoma olabilir. Epidural hematoma en sık 20 ile 30 yaş aralığında ve trafik kazalarında (%53), düşmelerde (%30) ve darplarda (%8) prezente olmaktadır (77, 78).

Cerrahi işlem ile tedavi sonrası mortalite oranı yaklaşık %10 civarlarındadır. Arteriyel kanamalarda, şiddetli kanamaya bağlı herniasyon gözlenebilmektedir. Bu nedenle hasta takipleri sırasında kontrol kraniyal BT takibi önerilmektedir (79). Epidural hematoma BT görüntüsü bikonveks şekildedir. Akut dönemde merkezinde düşük dansiteli alanlar olabilir (swirl sign). Kemik ile dura arasında olduğu için kemik sütürlerini geçmez. Takipler sırasında hematoma imajında konkavlaşma olması kronikleşme lehinedir (79, 80).

2.2.2.2.3.a.3. Subdural Hematom

Travmatik intrakraniyal hematoma'nın %50-60'ını SDH oluşturmaktadır. Şiddetli kafa travma başvurularında %12 ila %29'unda kraniyal BT'de lezyon görülebilmektedir. En sık sebebi serebral korteks ve drenaj sinüsleri arasındaki köprü venlerin yırtılmasıdır. Ayrıca beyin yüzeyel veya parankiminin laserasyonu ile nedeniyle oluşabilmektedir. Klinikte baş ağrısından, laterji ve komaya kadar prezente olabilir. Yaşlılar haricinde gençlerde özellikle motorlu taşıt kazaları (%56) ve düşmelerden (%12) sonra klinikte görülebilmektedir. Yaşlılarda ise motorlu araç kazalarından sonra %22, düşmelerden sonra %56 gözlenebilmektedir (81, 82).

Özellikle ileri yaşları etkileyen ani kan akımı değişimlerine bağlı olarak oluşmaktadır. Alkolikler veya yaşlılarda beyin atrofisi ve doku bozulması olan hastalar SDH'a daha yatkındırlar.

Tablo 2'de SDH sınıflaması verilmiştir. SDH'lar kanama zamanına göre üç grupta incelenir. Bunlardan ilki olan akut SDH ilk 48 saate pıhtılaşmamış kan komponentinden oluşur. 48 saat-14 gün arasında devam subakut SDH olgularında kan ve pıhtı gözlenmektedir. 14 günden daha uzun süren SDH olgularında patolojik olarak sadece likefiye kan mevcuttur (83).

Tablo 2. Subdural hematom sınıflama (83).

	Gün	İçerik	BT bulgusu
Akut SDH	0- 3 gün	Taze kan	Hiperdens
Subakut SDH	3-14 gün	Pıhtılı kan	İzodens
Kronik SDH	14 gün sonrası	Likefiye kan	Hipodens

(BT: Bilgisayarlı Tomografi, SDH: Subdural hematom)

Akut SDH %50-60 oranında gözlenmektedir. Akut SDH beyin ödemi, intrakraniyal basınç artışı veya beyin parankimin yapısının mekanik bozulmasına bağlı hasar bırakmaktadır (82). Hasar genelde aksonal kısımda olmaktadır. SDH epidural hematoma göre daha mortal seyretmektedir. Mortalite oranları yaklaşık olarak %60 civarlarındadır. Tedavi yaklaşımı olarak acil ve gerekli agresif cerrahi olgulardaki mortalite oranını azaltmaktadır. Akut vakalarda cerrahi müdahale özellikle ilk 2 ila 4 saat içerisinde yapılması önerilmektedir. Zamanın ilerlemesi durumunda mortalite oranları artmaktadır. Akut subdural hematom süturları aşan hilal şeklinde hiperdens lezyon olarak BT'de gözlenmektedir (78, 82).

2.2.2.3.a.4. Subaraknoid Kanama

Kafa travmalarda sıklıkla eşlik eden kanama türüdür. Avrupa'da yürütülmüş çok merkezli bir çalışmada şiddetli ve orta şiddetli kafa

travmalarında, Subaraknoid kanama (SAK) kontüzyondan sonra ikinci sıklıkla saptanmıştır. SAK'da birden fazla mekanizma rol almaktadır. İntrakraniyal arterler ve köprü venlerdeki hasarlanmalar ana rolü alır. Daha çok orta yaş grubu erkeklerde gözlenmektedir. En sık etiyolojik neden olarak trafik kazaları sayılmaktadır. SAK olgularında %48'i orta derece, %52'si şiddetli travmaya sekonder olduğu saptanmıştır. Non-travmatik SAK olgularında en sık sebep intrakraniyal anevrizmaların rüptürü (%75) olarak saptanmıştır. Klinikte yaygın baş ağrısı, bulantı veya fotofobi gibi şikâyetlerle başvurmaktadır. Hastalar baş ağrısını tariflemek için 'yıldırım çarpması' ifadesini kullanabilmektedir (84, 85).

2.2.2.3.a.5. İntraserebral Hematom

İntraserebral hematomlar (İSH) travmaya bağlı gelişen hematomlar arasında %20 oranında görülmektedir. Küçük çaplı intraparaknimal damar yapılarının zarar görmesine bağlı oluşmaktadır. Genelde aynı zamanda kontüzyon da kliniğe eşlik edebilmektedir. Görüntüleme hematom iyi sınırlı ve homojen görünümüyle kontüzyondan ayırt edilir. Genellikle yerleşim yeri frontal ve temporal loblardır. Spontan İSH'dan farklı olarak genellikle multipl ve irregüler olarak görüntülenmektedir. Klinik, hematomun boyutuna ve yerine göre değişebilmektedir. Arteriovenöz malformasyon, anevrizma rüptürleri, travma ve tümörler genelde etiyolojiden sorumludur (86).

2.2.2.3.b. Diffüz Beyin Hasarı

Kafa travmalarına bağlı en sık oluşan lezyonlardır. Mekanizma olarak akselerasyon ve deselerasyon sonucu oluşur. Diffüz beyin yaralanmaları, normal klinik ve görüntülemeyen, koma kliniğine kadar karşımıza çıkabilmektedir. Konküzyon ve diffüz aksonal hasar (DAH) olmak üzere iki başlık altında incelenir (87, 88).

2.2.2.3.1.b.1. Konküzyon

Konküzyon, travmatik beyin yaralanmaları arasında en sık görülen formdur. Kafanın hızlı akselerasyon ve deselerasyonu sonucunda oluşmaktadır. Kranial BT'de akut patolojik imajın olmadığı, anlık bilinç kaybıyla seyreden KT olarak tanımlanır (89). Kranial MRG'de sitotoksik ödem gözlenebilmektedir. Semptomlar ve klinik tablo aşırı değişkenlik

gösterebilmektedir. Hasarın mekanizması net olmamakla birlikte, aksonlardaki gerilme sonucunda akson iyon kanallarında farklılıklar oluşmaktadır. Tedavi yaklaşımında genelde istirahat ve fiziksel aktivitelerden uzak durmak önerilmektedir. Genelde 3 hafta içinde klinik remisyon olmaktadır. Daha ağır olgularda süre uzayabilir ve komplikasyonlar saptanabilir (89, 90).

2.2.2.3.1.b.1.a. Diffüz aksonal hasar

DAH, akselerasyon, deselerasyon, açılmal veya rotasyonel kuvvetler sonucunda oluşmaktadır. Bu kuvvetlere bağlı olarak aksonlarda ve myelin kılıfında yaygın hasarlanma oluşmaktadır (87). Travma sonrası bilinç kaybı, persistan koma durumu, mortalite ve morbiditenin oluşmasının en önemli sebeplerindendir. Ciddi kafa travmalı hastaların yaklaşık %50'sinde klinikte karşımıza çıkmaktadır. Etiyolojik olarak en sık motorlu araç kazalarından sonra oluşmaktadır. Çoğunlukla başta yapılan görüntüleme sonuçları normal olarak saptanmaktadır (87, 88).

DAH olgularında genelde intrakraniyal kanama tablosu eşlik etmez. Bu yüzden MRG'de T1 sekanslarında patolojik imaj izlenmez. T2 ve FLAIR sekanslarda şart olmamakla birlikte hiperintens sinyaller görülebilir. Özellikle SWI veya GRE sekanslar daha hassas olduğu için hipointens sinyaller olarak görüntülenebilir. Yer olarak genellikle beyaz ve gri cevher bileşkesinde, korpus kallozumda ve beyin sapında bulunmaktadır. Aynı zamanda vasküler hasarlanmada eşlik ettiği tablolarda kontrastsız BT'de diffüz beyin ödemi görüntülenebilir. MRG'da ise beyin ödemi ve beyaz cevherde hiperintens lezyonlar görülebilir (91). Diffüz Aksonal Hasarın Nöropatolojik Sınıflaması Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Diffüz Aksonal Hasarın Nöropatolojik Sınıflaması (92).

DERECE	LEZYON YERİ
GRADE 1	Serebral hemisferlerin parasagittal beyaz cevherinin aksonal hasarı
GRADE 2	Grade 1+korpus kallozumda fokal lezyon
GRADE 3	Grade 2+ serebral pedinkülde fokal lezyon

2.2.2.4. Kafatası Kırıkları

Kafatası kırıkları paternine göre (lineer, parçalı, deprese), anatomik konuma göre (kubbe, kaide) ve cilt bütünlüğüne göre (açık, kapalı) sınıflandırılmaktadır. Kırık paterni genellikle iki faktörden etkilenir. Bunlardan birincisi çarpma kuvvetidir. Kuvvetle orantılı olarak, kuvvete en zayıf olan noktada öncelikle lineer (doğrusal) bir kırık hattı oluşur. Çarpma kuvveti kemiği birden fazla parçaya ayırmak için yeterli kuvvete sahip olduğunda parçalı kırık oluşur. Daha büyük enerji olduğunda ise normal hattından ayrılarak deplase kırık oluşur (93).

Geniş alana yayılan kuvvetlerde hasar daha az oranda oluşmaktadır. Yerine göre ise kubbe kırığı (vault kırığı) ve kaide kırığı (baziller kırık) olarak ikiye ayrılmaktadır. Klinikte birlikte ya da ayrı olarak gözlenebilmektedir. Kafa derisi laserasyonuna göre de açık kırık veya kapalı kırık olarak sınıflandırılır (94).

2.2.2.4.1. Lineer Kafatası Kırıkları

Lineer kafatası kırıkları basit, düz bir hatta uzanan kırıklardır. Tüm kafatası kırıklarının yaklaşık olarak %70'ini oluştururlar. Genellikle temporoparietal, frontal ve oksipital bölgelerde olmaktadır. Seyir olarak darbe noktasından zayıf noktaya doğru seyretmektedirler. Genelde iyi seyirlidirler. Ancak arteria meningeal media hasarı olması halinde epidural hematoma neden olabilmektedirler (95). Herhangi bir foramen veya açık bir sinüs kavitesinden geçerse rinore veya otereye neden olabilir. Buna bağlı olarak enfeksiyon riski artar. Genelde nörolojik semptomlar olmaz. Lokal kırık üzerinde hemoraji ve ödem bulunur. Cilt bütünlüğü sağlam olan olgularda hematoma yoksa stabilizasyon gerekmez. Nadiren komplike vakalarda cerrahi ihtiyacı olur. Uzun dönemde leptomeningeal kistlere neden olabilmektedirler (95, 96).

2.2.2.4.2. Deprese Kafatası Kırıkları

Genelde yüksek enerjili travma sonrası oluşmaktadır. Sıklıkla frontoparietal alanda gözlenmektedirler. Çökme kırıklarında, çöken kemik dokusunun zararına bağlı olarak klinik tablo oluşmaktadır. Hasara bağlı olarak önce bilinç kaybı ve sonrasında hasara göre nörolojik kayıplar gözlenir. Genelde direkt grafilerde kemik fraktürleri görünse de, BT hem

hasar hem de kırığın durumunu daha iyi anlamak için daha çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir (95, 97).

2.2.2.4.3. Kafatası Kaide Kırığı

Kafatası kaide kırıkları, kafatası tabanında bulunan 5 ana kemikten birinin kırılmasını ifade eder. Bu yapılar sfenoid, oksipital, temporal, petrous kemiğin petrous ve skuamöz kısmı, ethmoid kemiğin cribriform plate kısmı ve frontal kemiğin orbital plate bölgesidir. En sık temporal bölgede görülmektedirler. Bu nedenle klinikte epidural hematomla birlikte olabilmektedir (98).

KT geçiren hastaların yaklaşık olarak %3,5 ila %24'ünde görülmektedirler. Genelde nörolojik defisit ve kafa içi kanama tabloya eşlik etmektedir. Ön bölüm, orta bölüm ve arka bölüm kırıkları olmak üzere üç ana sınıfta değerlendirilmektedir. Ön bölüm kaide kırıklarında sıklıkla paranasal sinüslerde hasarlanma oluşur. Klinikte BOS kaçağı, rinore, olfaktor sinir ve optik sinir yaralanmaları, rakun gözü gibi bulgular oluşur. Orta bölüm kaide kırıklarında özellikle petröz kemiği tutulur. Buna bağlı fasiyal paralizi, sağırılık, dış kulaktan BOS gelmesi, hemotimpaniyum, mastoid üzerinde ekimoz gibi klinik bulgu ve belirtiler görülmektedir. Arka bölüm kırıkları ise venöz sinüs yaralanmaları ile prezente olmaktadır (95, 99).

2.2.2.5. Görüntüleme Yöntemi ile Sınıflandırma

Kafa travmaları BT kullanılarak 2 farklı şekilde sınıflandırılabilir. Bu sınıflamalar Marshall ve Rotterdam skorlamalarıdır. TBH olgularında pratik kullanım açısından güvenli sınıflamalardır. Marshall Sınıflandırması (Tablo 4), hastaları BT taramasında artan ciddiyet düzeyine göre altı sınıfta değerlendirir. Yüksek sınıflamalarda prognozu ve sağ kalımı daha kötü seyretmektedir (100, 101).

Tablo 4. BT KT Marshall sınıflandırması (102).

Sınıf	Tanım
Diffüz hasar 1	BT' de görüntür intrakraniyal patoloji yok
Diffüz hasar 2	Sisternalar belirgin, 0-5 mm arası orta hat şifti, 25 cc üzeri yüksek veya mikst dansiteli lezyon yok
Diffüz hasar 3	Sisternalar bası altında, 0-5 mm arası orta hat şifti 25 cc üzeri yüksek veya mikst dansiteli lezyon yok
Diffüz hasar 4	5 mm üzerinde orta hat şifti, 25 cc üzeri yüksek veya mikst dansiteli lezyon yok
Boşaltılmış kitle etkili lezyon 5	Cerrahi olarak boşaltılmış herhangi bir lezyon yok
Boşaltılmamış kitle etkili lezyon 6	Cerrahi olarak boşaltılmamış, 25 cc üzeri yüksek veya mikst dansiteli lezyon

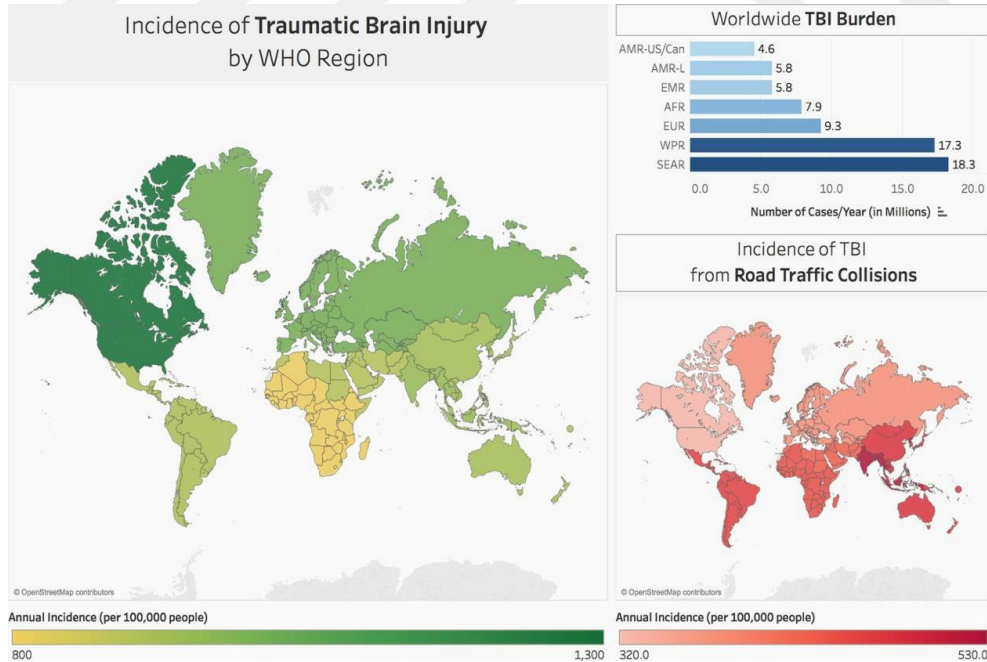
Rotterdam Sınıflaması (Tablo 5) daha yeni bir skorlama tablosudur. Marshall sınıflamasının bazı kısıtlılıklarını düzeltmek için geliştirilmiştir. Rotterdam Sınıflandırması bağımsız olarak puanlanan dört öge içerir. Marshall sistemine benzer olarak sisternalara bası ve orta hat yapılarında şifti değerlendirmeye alır (101). Kontüzyonları içermez, ancak kitle lezyonlarını (epidural hematom, intraventriküler ve subaraknoid kanamayı) değerlendirmeye almaktadır. Rotterdam skorunda hesaplanan puana bir puan eklenir. Tamamen normal olan BT 1 puan alır, en kötü puan 6 puana denk gelmektedir. Rotterdam'a göre 1 puanın mortalite riski %0 iken 6 puan hesaplamasının mortalite riski %61'dir (101, 103).

Tablo 5. BT KT Rotterdam sınıflandırması (104).

Prediktör	Skor
Bazal Sistem	
Normal	0
Komprese	1
Yok	2
Orta hat şifti	
Şift yok veya ≤ 5 mm	0
0 >5 mm şift varlığı	1
Epidural kitle	
Var	0
Yok	1
Intraventriküler Kanama veya SAK	
Yok	0
Var	1
Toplam Skor	Toplam +1

2.2.3. Kafa Travması Epidemiyolojisi

Kafa travmaları özellikle genç yaş grubunda ölüm, sakatlık, iş gücü kaybının en sık nedenlerinden bir tanesidir (105). Dünya Sağlık Örgütü kayıtlarına bakıldığında KT sonrası her 100.000 kişide 83,7 ölüm olmaktadır (Şekil 12). Ülkemizde bu oran 100.000'de 120 olarak bildirilmiştir (4). 2006 yılında Karasu ve ark. (106), bir yılda AS'e KT ile gelen hastaları değerlendirmiş, başvuran 1787 vakanın 430 tanesi hastaneye yatırıldığını, %40'ının yüksekte düşme ve %37'si trafik kazası olduğunu bildirmiştir. Amerika ve Avrupa ülkelerinde KT riskinin 200/100.000, kafa travmalarına bağlı ölümün ise 20-30/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (107). Kafa travmalarının nedenlerine bakıldığında, %75'i düşme ve motorlu taşıt kazaları kaynaklı olduğu saptanmıştır. Motorlu taşıt travmalarında hastaların mortalite oranları %80'i hafif, %10'u orta, %10'u da yüksek riskli olarak dağılmaktadır. Yüksek riskli hasta grubunda mortalite %40 oranında saptanmıştır. Ayrıca exitus genelde ilk 48 saat içinde gerçekleşmektedir (108).

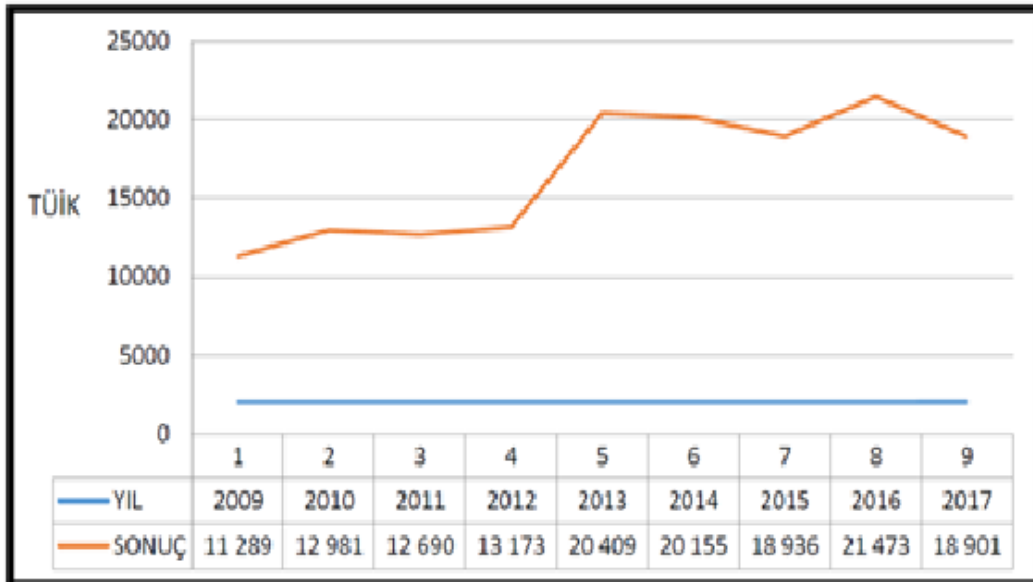


Şekil 12. Dünya Sağlık Örgütü bölgelerine göre 2018 yılı TBH verileri (4).

KT'nın insidansı, sosyoekonomik durum, yaş, ırk ve cinsiyete göre de değişkenlik göstermektedir. Yetişkinlerde en sık neden trafik kazalarıyken, çocukluk çağında düşme en sık KT nedenidir. KT görülme sıklığı açısından en riskli grup 15-24 yaş arası ve erkek cinsiyettir. İkinci sırada ise cinsiyet oranları benzer olan 65 yaş üstü grup gelmektedir. Genel olarak ise erkek cinsiyet kadınlara oranla KT geçirme riski 3 kat daha fazladır (109).

Ayrıca sosyoekonomik düzeyi düşük ve kırsal kesimlerde TBH daha sık olmaktadır. ABD'de 2014 yılında KT ile başvurular artmış. 2,87 milyon kişi acile başvurmuş. Bunların 812.000 tanesi pediatrik vaka olarak saptanmış (110).

2018 yılında yapılan bir başka çalışmada yılda 70 milyon kişinin TBH geçirdiği, bunların %81'i hafif, %11'nin orta ve %8'nin ciddi düzeyde olduğu bildirilmiş (111). Hyder ve ark. (112), TBH'lerin %60'ında trafik kazaları, %20-30'unda düşmeler ve kalan %10'unda iş ve spor kazalarına bağlı olduğunu saptamıştır. Türkiye İstatistik Kurumu 2017 yılı verilerine göre (Şekil 13) zehirlenme ve yaralanmaya bağlı ölümler, ülkemizdeki tüm ölümlerin %4,5'ini oluşturmuş ve sıralamada 6. olmuştur (113).



Şekil 13. Türkiye İstatistik Kurumu 2017 zehirlenme ve yaralanmaya bağlı ölüm verileri (113).

İngiltere’de yapılan bir çalışmada, acile KT nedeniyle başvuran hasta insidansı 453/100.000 olarak saptanmış (114). Epidemiyolojik çalışmalarda KT’na bağlı beyin hasarı açısından değerlendirilmek için hastalarda, KT sonrası amnezi, konfüzyon ve nörolojik değişiklikler, BT’de beyin hasarı bulguları, GKS gibi değişkenler ele alınmıştır (115). Ayrıca orta ve ağır şiddetli TBH olgularında uzun dönemde fonksiyonel ve nörolojik kayıplar oluşmaktadır. Nüfusa oranla bu oran %1-2 arasında seyretmektedir (116).

2.2.4. Kafa Travmasının Acil Serviste Yönetimi

AS'lere trafik kazası, yüksekten düşme ve darp gibi travma hastaları başvurmaktadır. Bu hastalarda detaylı muayene ve anamnez önemlidir. Bu olgular hastane öncesi, hastane içi ve hastane sonrası hizmetlerin entegre şekilde uygulandığı bir bakım modeline ihtiyaç duyarlar (117). KT haricinde göğüs, batin ve ekstremiteler muayenesi de yapılmalıdır. Travma hastalarına yaklaşım İleri Travma Yaşam Desteğine (Advanced Trauma Life Support) göre değerlendirilmelidir. Buna göre birincil bakı ve ikincil bakı olarak değerlendirme yapılmalıdır (75).

2.2.4.1. Birincil Bakı

Birincil bakı hayatı tehdit eden durumların tanımlanması, uygun tedavisi ve resüsitasyonu içerir. Havayolu tıkanıklığı, tansiyon pnömotoraks, masif kanama, açık pnömotoraks, yelken göğüs, perikardiyal tamponat, intrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit eden durumlar tespit edilmelidir. Değerlendirme sırasında servikal omurgalara dikkat edilmeli ve solunum yolu açıklığı sağlanmalıdır. Endikasyon dâhilinde gerekirse entübasyon yapılmalıdır. Hastanın akciğer oskültasyonu önemlidir. Tansiyon pnömotoraks, pnömotoraks, yelken göğüs açısından mutlaka hasta değerlendirilmelidir (118).

Hastanın nabızları, tansiyonu ve dolaşımı kontrol edilmelidir. Lüzum halinde gerekli destek tedavileri verilmelidir. Olası kanama odakları açısından gerekli muayene, tektik ve görüntüleme yapılmalıdır. Nörolojik açıdan hasta detaylı değerlendirilmelidir. GKS skoru 8 veya altında ise hasta entübasyon açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca hastanın detaylı muayene için kıyafetsiz şekilde muayene edilmelidir. Sonrasından hipotermi açısından

gerekli ısıtma işlemleri yapılmalıdır. Ayrıca hastanın sistematik değerlendirilmesi için, elektrokardiyografi, nabız oksimetri, arteriyel kan gazı, idrar takibi için tam idrar tetkiki, akciğer filmi gibi ek tetkikleri de yapılmalıdır (119).

2.2.4.2. İkincil Bakı

İkincil bakı hasta stabil olduktan sonra, hasta eksiksiz olarak anamnez ve fizik muayene açısından detaylı değerlendirilmesidir. Hastanın anamnezinde gebelik, operasyon, alerji, ilaç kullanımı gibi tüm parametreler detaylı değerlendirilmelidir. Tüm fizik muayeneleri detaylı olarak yapılmalıdır. İkincil bakıda amaç, hastanın olası tüm ihtimalleri değerlendirmektir. Bu değerlendirmelerle birlikte uygun tedavinin verilmesidir (119).

2.2.5. Travmatik Beyin Hasarının Tanımı ve Türleri

Her KT sonrasında TBH oluşmaz. KT sonrası beyinde geçici veya kalıcı olarak meydana gelen nörolojik, duyuşsal, motor veya psikolojik bozuklukların hepsi TBH olarak isimlendirilmektedir. Mekanizma olarak primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer beyin hasarı genelde travma anında oluşun, kanamalara, hücreşel ve doku hasarlarına, kafa içi basınca ve çevre doku ilişkisine bağılı olmaktadır. Primer beyin hasarı ancak travma önlemleriyle engellenebilmektedir (120).

Sekonder beyin hasarı, hipotansiyon, hiperkapni, hipoksi, basınç, ödem, apoptoz, iskemi, inflamasyon ve nekroz gibi özellikle engellenebilir hücreşel düzeylerdeki hasarlardır. Primer hasarlardan farklı olarak terapötik tedavilerden fayda görölmektedir (121).

2.2.6. Travmatik Beyin Hasarının Patofizyolojisi

2.2.6.1. Eksisotoksisite ve oksidatif stres

KT'ndan sonra hem primer hem de sekonder yolaklarla glutamat salınımı artar. Devamında kalsiyum, sodyum ve potasyum gibi iyon ve iyon kanallarında hareketlenmeler olur. Bu elektrolit değışikliklerine bağılı hücreşel yıkımlar göröür. Bu süreç Na/K-ATPaz ile dengelenmeye çalışılsa da hasar devam eder. Ayrıca bu hasarla birlikte metabolik aktiviteye bağılı olarak serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit, süperoksit, peroksinitrit gibi metabolitler ortamda artar. Kontrolsüz oksidatif artışa bağılı olarak hücre

hasarı, protein oksidasyonu, DNA yapı bozuklukları oluşur. Bu şekilde zincirleme olarak hücresel hasar devam eder ve kısır döngü halini alır (122).

2.2.6.2. Ödem

KT'nda hem beyin dokusunda hem de çevre dokularda ödem gözlenmektedir. Beyinde intrakraniyal bozukluklara bağlı oluşan ödem, kontrolsüz protein ve iyon akışına neden olur. Bu dağılım bozukluğuna bağlı olarak mikrogliya, astrosit ve nöronlarda apoptozlar ve hücresel düzeyde hasarlanmalar görülür. Bu şekilde gelişen sitotoksik beyin ödeminde enerji metabolizma bozukluğu derinleşir. Osmotik ve turgor basıncının geri oluşturulamaması ya da korunamamasına bağlı olarak TBH oluşur. Ayrıca artan ödeme bağlı intrakraniyal basınç artar. Artan basınca bağlı olarak bası hasarı ve sekonder iskemi oluşur (123).

2.2.6.3. İnflamasyon

Genel olarak vücutta oluşan hasarlanmalarda olduğu gibi TBH'da inflamasyon çok önemlidir. Proenflamatuvar sitokinler, prostoglandinler, serbest radikaller ve kompleman yollarına bağlı mekanizmalar ilerler. Hasar oluşan bölgede özellikle kemokinler ve adezyon molekülleri indükleyici rol alır. Sonrasında hem glial hücreler hem de immün hücreleri tepkimeye dahil olur (124).

Travma alanında, makrofaj, nötrofil, lenfosit ve T hücre infiltrasyonu olur. Tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin dokuda salınımı artar. Buna bağlı olarak serbest oksijen radikalleri, doku iskemisi, kan beyin bariyerinde bozulma gibi birçok faktör tetiklenir. Bu patolojik mekanizmalar sonucunda beyin hasarı oluşur (125).

2.2.6.4. Nekroz ve apoptoz

Tüm yukarıda bahsedilen mekanizmalardan sonra hücre ölümü genelde nekroz ya da apoptoz ile olmaktadır. Nekroz genel olarak şiddetli mekanik, metabolik veya iskemik harabiyete bağlı oluşmaktadır. Hücre yıkımına bağlı oluşan hücresel artıkların da uzaklaştırılması gerekir. Nekroz sonrası kalan yapılarda TBH derinleştirmektedir. Programlı olarak ya da kontrolsüz inflamasyona bağlı olarak hücre ölümleri ise apoptoz ile olur.

Apoptoz genel olarak enerji dengesizlikleri, pro ve anti-apoptotik moleküller arasındaki dengesizliklere bağlı oluşmaktadır. Apoptoz ile ilgili en sık bilinen medyatörler arasında kaspazlar önemli bir yer almaktadır (126).

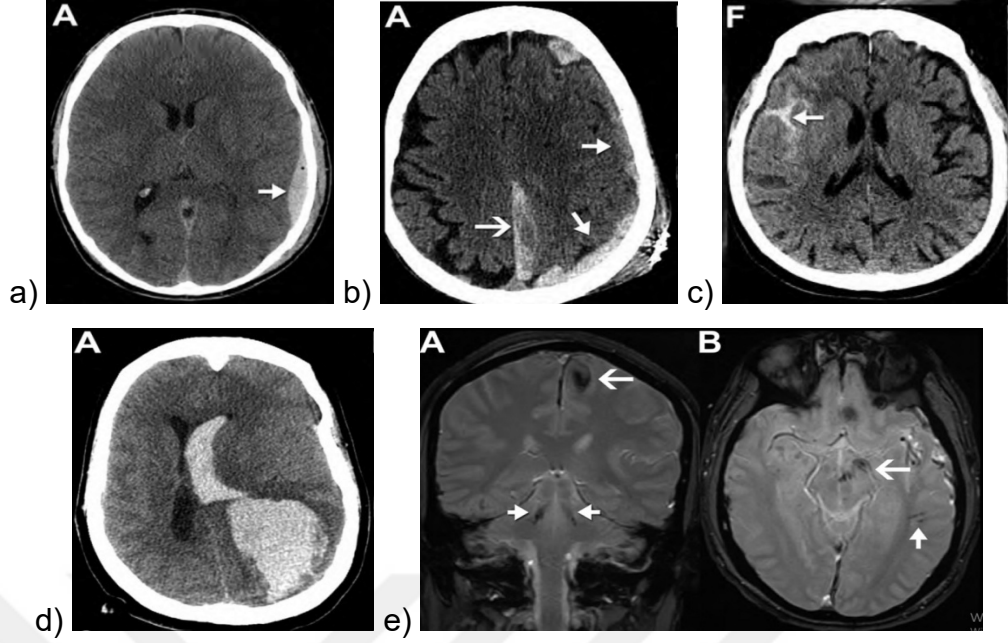
2.2.7. Travmatik Beyin Hasarının Tanısı

KT'yla başvuran hastalarda standart olarak önce hastanın genel durum değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hastanın genel durumunun ciddiyetine göre hareket edilmelidir. Hastanın travma öyküsü ve muayenede özellikli olarak en ince detaya kadar yapılmalıdır. Ayrıca olası kanama, diğer organ travmaları ve komplikasyonları açısından tüm tetkikleri yapılmalıdır. İntrakraniyal kanama, kafatası kemik kırıkları ve olası hematomlar açısından beyin BT sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksektir. Ancak beyin BT maliyeti olan ve radyasyon riski olan bir yöntemdir (127).

Hasta seçiminde özellikle hafif kafa travmalı (GKS 13-15) olan hastalarda; New Orleans ve Kanada kriterleri gözden geçirilmelidir. Bu sayede gereksiz beyin BT çekimleri engellenebilmektedir. Diffüz aksonal hasar, posterior fossa kanamaları, kafa tabanı patolojileri, BT ile tanı konulamayan ve arada kalınan olgularda MRG önerilmektedir (128).

2.2.8. Travmatik Beyin Hasarının Tanısında Görüntüleme Yöntemleri

TBH olgularında özellikle BT ve MRG ön planda kullanılmaktadır. BT DAH, kortikal kontüzyonlar, beyin sapı hasarları gibi nonhemorajik lezyonlarda ön plandadır. DAH şiddeti, beyin ödemi, vasküler ve anoksik beyin dokusu için difüzyon MRG daha ön planda tercih edilir. Perfüzyon MRG'de kan volümü, akım hızı gibi parametreler sayesinde kliniğin şiddeti ve iyileşme durumu hakkında yorum yapılır. Ayrıca reversible ve irreversible beyin hasarı hakkında fikir sahibi olmak için kullanılmaktadır. Fonksiyonel MRG oksijenizasyon miktarı açısından dokuyu inceler. Dokunun iyileşmesi ve rezidüel sekel dokunun değerlendirilmesinde tercih edilir (129). Görüntüleme yöntemlerinde TBH ile ilgili görüntüler Şekil 14'te görülmektedir (130).



Şekil 14. Görüntüleme yöntemlerinde TBH görünümü. (a) Epidural hematom, (b) Subdural hematom, (c) Subaraknoid kanama, (d) İntraserebral hematom, (e) Diffüz aksonal hasar (130).

2.2.9. Travmatik Beyin Hasarının Tanısında Biyobelirteçler

2.2.9.1. Fosforile Nörofilaman Ağır Zincir (pNF-H)

Nörofilamanlar sinir liflerinin önemli yapısal elemanlarıdır. Yapı olarak heteropolimerdirler. Nörofilamanlar kabaca, hafif zincir (NF-L; 68 kDa), orta zincir (NF-M; 150 kDa), ağır zincir (NF-H; 190-210 kDa) ve α -internexinden (58-66 kDa) oluşmaktadır. Nöral liflerin hasarlanmasında, kalsiyum yolakları etkilenir. Özellikle kalsinörin aktivasyonuna bağlı olarak nörofilamanlar sıkışır ve buna bağlı iskelet yapısı hasar görür. Genel olarak aksonal yaralanma, dejenerasyon ve nöronal kayıpta bu filamanların zarar görmesiyle düzeyleri artar. pNF-H kalpain ve diğer proteazlara daha dirençli olduğu için kanda daha yüksek miktarlarda bulunabilmektedir (16).

2.2.9.2. Nöron Spesifik Enolaz

2-fosfo-D-gliserat hidrolazın izomeri olan Enolaz, 2-fosfogliseratı fosfoenol pruvata çevirir. Travmatik ve iskemik beyin hasarı sonrası BOS'ta arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda da travma şiddeti ile orantılı yükseklikleri saptanmıştır. Kas (α), karaciğer (β) ve beyinde (γ) farklı

izolatlar olarak bulunmaktadır. Nöron spesifik enolaz (NSE) normalde hücre dışına çıkamaz, ancak hasarlanmış hücreden dışarı çıkış olmaktadır. Buna bağlı olarak nöronal hasarda hücre dışında miktarları artmaktadır (131).

2.2.9.3. UCH-L1

Ubiquitin C-terminal hidrolaz-L1 (UCH-L1) yeni ve umut verici biyobelirteçlerdendir. Metabolik olaylarda ubiquitin eklenmesi ve uzaklaştırılmasında görev alan bir enzimdir. TBH hastalarında normal hastalara göre miktarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca travma şiddetiyle doğru orantılı olarak miktarı artmaktadır (132).

2.2.9.4. GFAP

Gliyal fibriler asidik protein (GFAP), astroglial hücre iskeletinde yoğunlaşan monomerik bir ara filamandır. Beyin dokusuna özeldir. Normalde periferik kanda bulunmaz. Astrosit hasarında periferik kana çıkar, bu nedenle biyobelirteç için iyi bir adaydır. Hala üzerine çalışmalar devam etmektedir (132).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Tasarımı ve Deneysel Hayvanları

Hayvan deneyi olarak tasarlanan bu tez çalışması, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (01.06.2021 tarihli ve 2021-07/01 karar numarası ile) onayı alındıktan sonra, Uludağ Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Nörovasküler Araştırma Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Çalışmada, daha önce herhangi bir uygulama ya da girişim yapılmamış, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 32 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Deneye alınan 32 sıçan, 3 deney grubu ve 1 kontrol grubu olmak üzere 4 gruba eşit (n=8) şekilde ayrılmıştır.

Sıçanlar Bursa Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden temin edilmiştir. Sıçanlar travmatik beyin hasarı oluşturulmadan önce 18-22°C oda sıcaklığı ve 12'şer saatlik aydınlık/karanlık döngüsü sağlanan ortamda, su ve yiyeceğe serbest ulaşım sağlanacak şekilde kafeslerde barındırılmıştır.

Sıçanlar üzerinde uygulanan deney protokolün, ulusal ve uluslararası hayvan deneyleri mevzuat ve kılavuzlarına uygunluğu sağlanmış olup; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan deneyleri etik kurul kararıyla onaylanmıştır (Ek-1).

3.2. Çalışma Grupları

Daha önce planlanıp deneye uygun hale getirilen 32 adet sıçan 4 çalışma grubuna 8'erli olarak rastgele şekilde ayrılmıştır. Planlanan sakrifikasyon zamanına kadar tüm gruplarda toplam yaşayan sıçan sayısı 32 adettir. Deneysel hayvanları 4 gruba ayrılmıştır;

- **Grup 1 (Sham grubu) (n=8):** Anestezi altında, deney düzeneğine yerleştirilen ve KT uygulanmadan kan örneği alınan grup

- **Grup 2 (n=8):** KT sonrası 2. Saatte pNF-H için kan örneği alınan grup
- **Grup 3 (n=8):** KT sonrası 4. Saatte pNF-H için kan örneği alınan grup
- **Grup 4 (n=8):** KT sonrası 6. Saatte pNF-H için kan örneği alınan grup

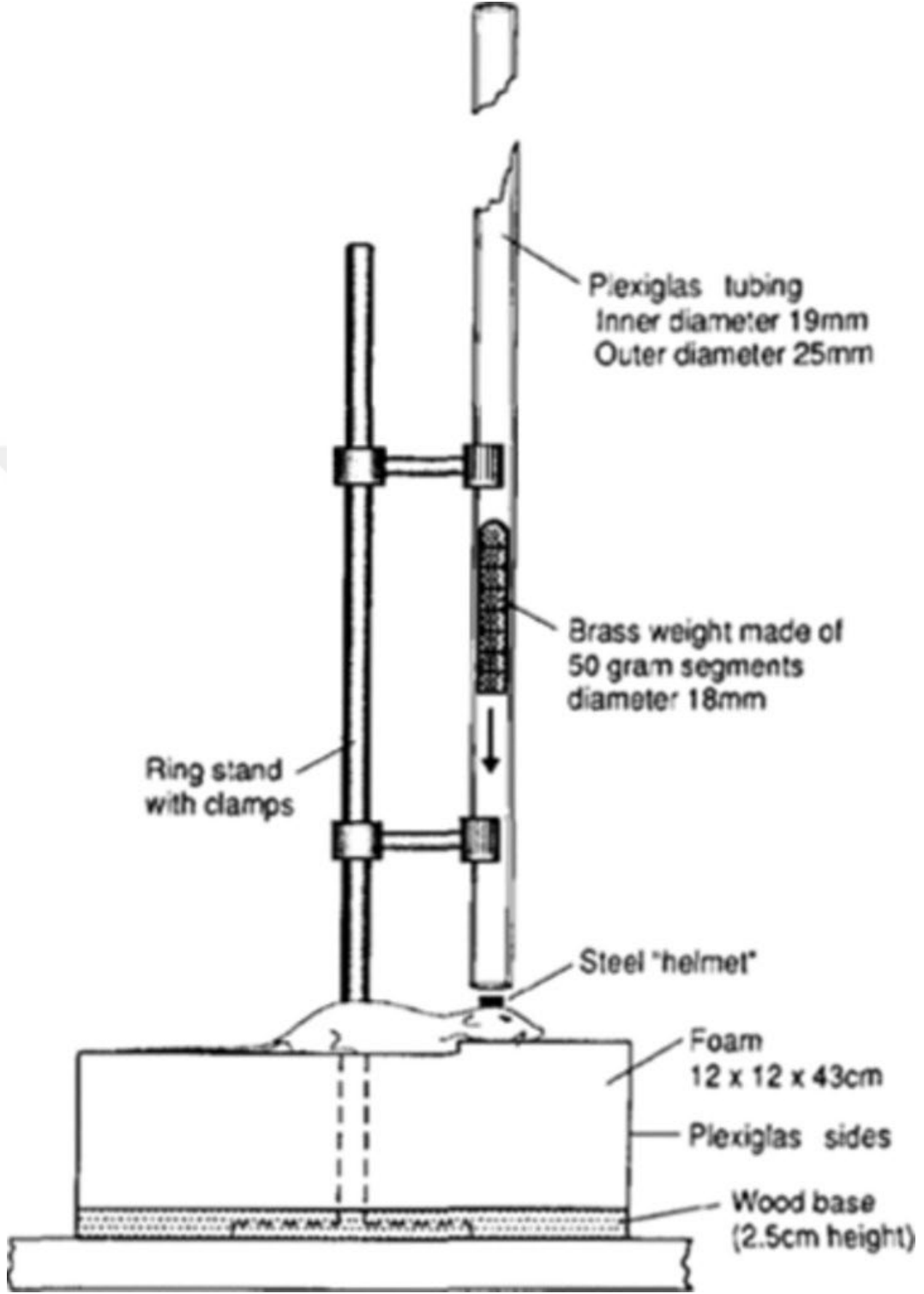
3.3. Anestezi

Tüm sıçanlar, sedasyon sağlamak amacıyla bir kutuya konularak %3 sevoflurana maruz bırakılmıştır. Sevofluran konsantrasyonu, sıçandaki sağırılık refleksinin kaybı doğrulanarak hesaplanmıştır. Anestezi altındaki deney hayvanlarından intrakardiyak olarak kan numunesi alındıktan sonra ötenazi uygulanmıştır.

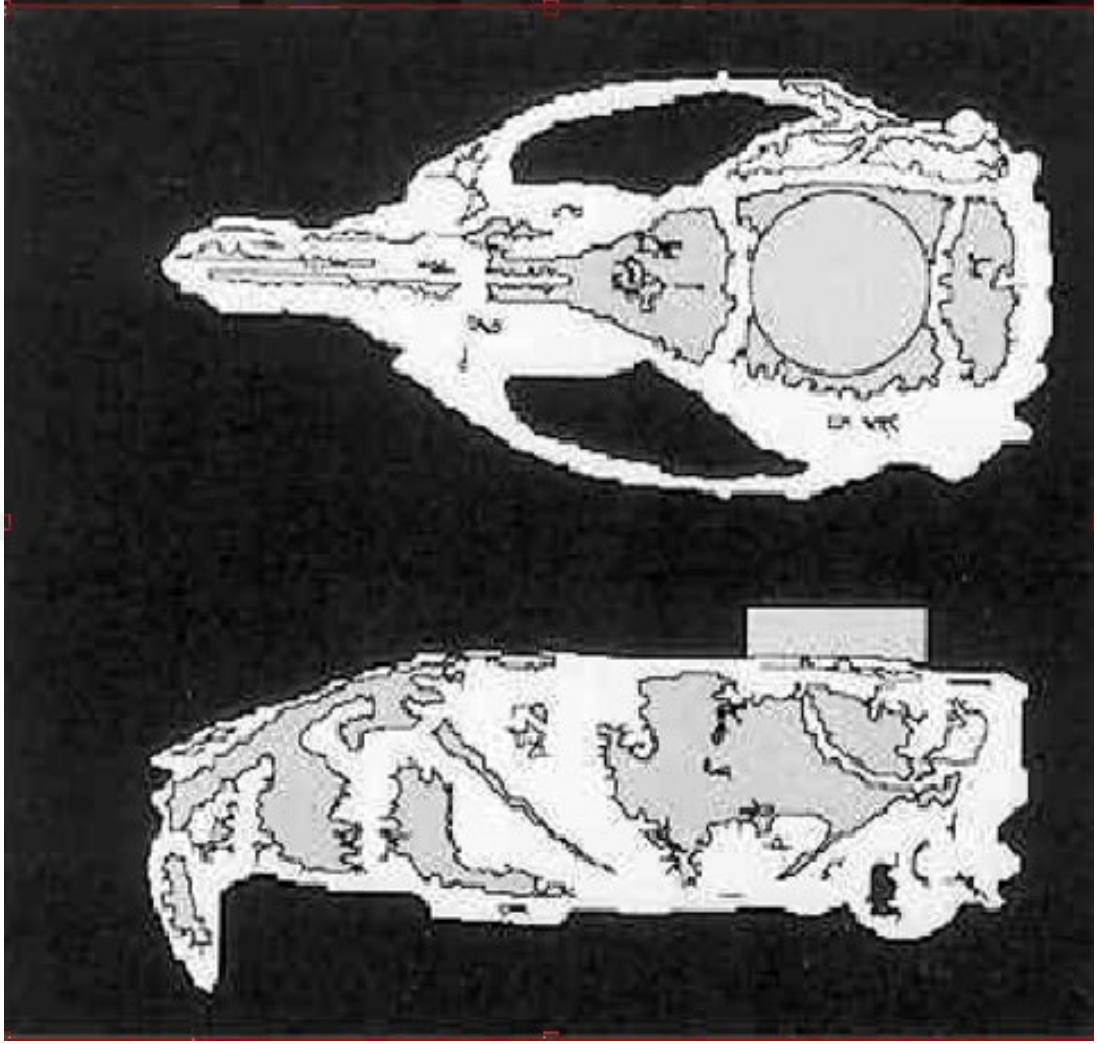
3.4. Travmatik Beyin Hasarının Oluşturulması

Anestezi altındaki sıçanlarda TBH yaratılırken, Marmarou ve ark.nın (133), ağırlık düşürme modeli kullanılmıştır.

Sıçanlara 80 cm yüksekten serbest düşme ile bırakılan 50 gr'lık bilye ile KT oluşturulmuştur. Bunun için, anestezi altındaki sıçanlar yüzükoyun pozisyonda köpük yatağın üzerine yerleştirilmiş (Şekil 15) ve sonra kapalı bir KT'nı sürdürmek ve ağırlığı kafatasına eşit olarak dağıtmak için 10 mm uzunluğunda ve 3 mm kalınlığında paslanmaz çelik bir metal disk tam orta hatta denk gelecek şekilde dış macunu kullanılarak kafatasına sabitlenmiştir (Şekil 16). Sıçanlar, deney mekanizmasının alt bölümüne denk gelecek şekilde sabitlenmiştir (Şekil 15).



Şekil 15. Çalışmada Kullanılan Travmatik Beyin Hasarı Oluşturma Düzeneği (133).



Şekil 16. Deney Hayvanının ve Mekanik Diskin Yerleşimi (133).

3.5. pNF-H Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Sıçanlardan anestezi altında dekapitasyon yoluyla kuru tüplere alınmış olan kan örnekleri 10 dakika süreyle +4 derece ve 5000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serum örneklerindeki pNF-H düzeyleri sıçan ELISA ticari kiti kullanılarak üreticinin önerdiği prosedüre uygun olacak şekilde spektrofotometre ile 450 nanometre dalga boyunda analiz edilmiştir. Serum pNF-H düzeyleri “pg/mL” olarak ifade edilmiştir.

3.6. İstatistik Analizler

Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics versiyon 22.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortalama ve standart sapma (SS) kullanılmıştır. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Post-hoc gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ortalamalar arası fark gösterilmiş ve Holm-Sidak testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 6'da deney gruplarında pNF-H serum düzeylerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 6. Deney Gruplarında Serum pNF-H Düzeylerinin Karşılaştırılması

Deney Grubu	Serum pNF-H Düzeyi		p değeri*
	Ortalama	SS	
Kontrol (pg/mL)	575,361	28,222	
Travma Sonrası 2. Saat (pg/mL)	665,232	20,024	<0,001
Travma Sonrası 4. Saat (pg/mL)	639,785	27,972	
Travma Sonrası 6. Saat (pg/mL)	593,399	33,546	

SS: Standart sapma.

*One-Way ANOVA testi kullanılmıştır.

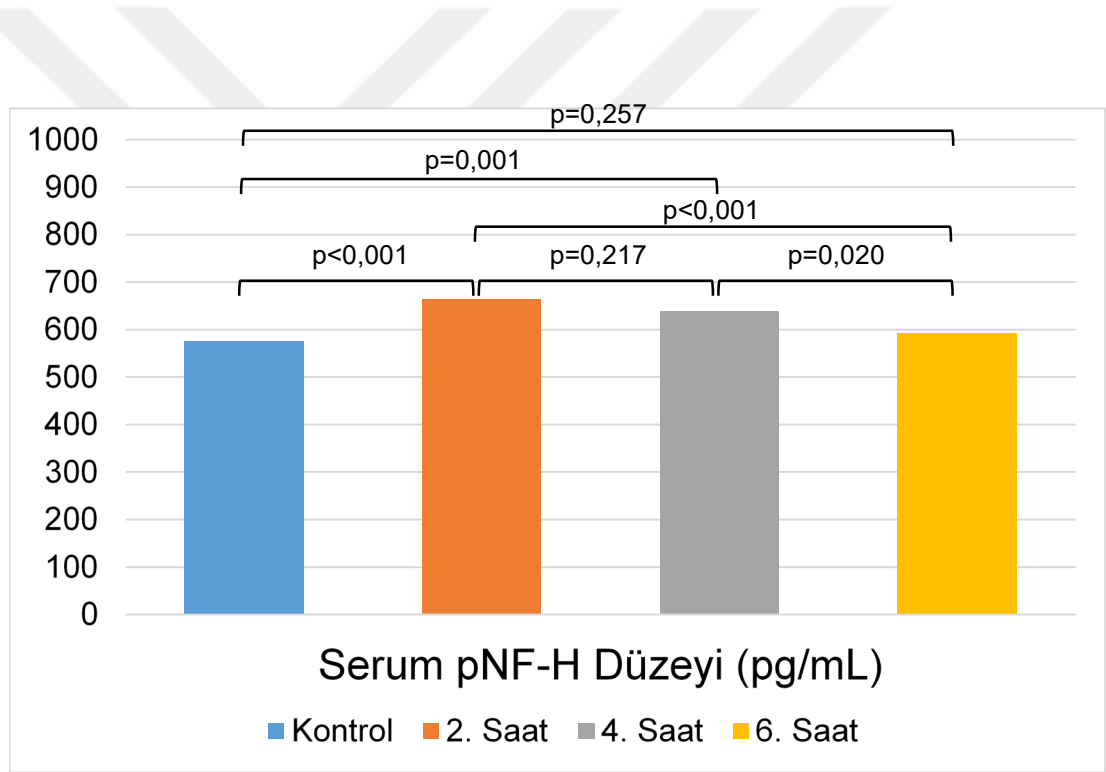
Kontrol grubunda serum pPN-H düzey ortalaması $575,361 \pm 28,222$ pg/mL, travma sonrası 2. saat ölçüm yapılan grupta $665,232 \pm 20,024$ pg/mL, travma sonrası 4. Saat ölçüm yapılan grupta $639,785 \pm 27,972$ pg/mL ve travma sonrası 6. Saat ölçüm yapılan grupta $593,399 \pm 33,546$ pg/mL olarak saptanmıştır. Serum p-PN-H düzeyleri dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 6).

Tablo 7 ve Şekil 17'de çalışma grupları arasında serum pNF-H düzeyinin ikili karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 7. Çalışma Grupları Arasında Serum pNF-H Düzeyinin İkili Karşılaştırılması

Karşılaştırılan gruplar	Ortalamalar arası fark (pg/mL)	p değeri*
Kontrol - 2. Saat	89,871	<0,001
Kontrol - 4. Saat	64,424	0,001
Kontrol - 6. Saat	18,038	0,257
2. Saat - 4. Saat	25,446	0,217
2. Saat - 6. Saat	71,832	<0,001
4. Saat - 6. Saat	46,386	0,020

*Holm-Sidak testi kullanılmıştır.



Şekil 17. Çalışma grupları arasında serum pNF-H düzeyinin ikili karşılaştırılması

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı için post-hoc ikili grup karşılaştırmaları yapılmıştır. Buna göre, TBH sonrası 2. saatte pNF-H değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır (p<0,001).

TBH sonrası serum pNF-H düzeyindeki artış azalmakla beraber, 4. saat pNF-H değeri kontrol grubu serum düzeyine göre halen istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,001$).

TBH sonrası 6. saatte serum pNF-H düzeyindeki düzeyinde düşüş devam etmekte ve kontrol grubuna göre göre fark istatistiksel olarak anlamlılığını yitirmektedir ($p=0,257$).

TBH sonrası 4. saatteki pNF-H düzeyinin 2. saat düzeyine göre olan düşüşü istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,217$). Bununla beraber, 6. saatte pNF-H düzeyi 2. saat düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ($p<0,001$). TBH sonrası 6. saatteki pNF-H düzeyinin 4. saat düzeyine göre olan düşüşü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,020$).

TBH sonrası 2. saatte ve 4. saatte ölçülen serum pNF-H değeri normal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuşken, bu değer 4. ve 6. saatlerde 2. saate göre tedricen düşmekte, 6. saatte normal sınırlara inmektedir (Tablo 7 ve Şekil 17).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm bilimsel gelişmeler ve sağlık sistemindeki değişimlere rağmen, TBH AS'lerde, hala morbidite ve mortalitesi yüksek bir başvuru nedenidir. Başvuruların yaklaşık olarak %80-90'nı hafif TBH oluşturmaktadır (134). Hafif TBH geçiren hastaların çoğunda başvuru anında görüntüleme ve klinik normaldir. Buna bağlı olarak hastalarda oluşan TBH atlanabilmektedir. Uzun dönemde Alzheimer, ALS ve Parkinson gibi birçok klinik tabloya neden olabilmektedir. Bu nedenle hem hasta yaşam kalitesinin düşmesi hem de sağlık harcamalarının artması gibi birçok durum ortaya çıkmaktadır (135). Hafif TBH olgularının uzun dönem etkileri ve tanılarının atlanması sebebiyle, günlük hayatta biyobelirteçler önem kazanmaktadır (10). Gordon (15), çalışmasında nörofilamanların arttığı hastalıkları değerlendirmiş, özellikle iskemik stroke, TBH, Creutzfeldt-Jakob Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı, frontotemporal demans, ALS ve multiple skleroz gibi nöronal hasarla ve atrofiyle giden hastalıklarda artış olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda amacımız, özellikle hafif TBH olgularında bir biyobelirteç olarak pNF-H düzeyinin kullanılabilirliğini incelemektir. Ayrıca pNF-H düzeylerindeki değişim miktarının ve süresinin klinikte kullanımını sorgulamaktır.

Hafif TBH olgularında özellikli olan nokta, hastaların normal kabul edilip, gözlem süresi sonrası stabil hastaların taburcu edilmesi sonrası oluşan sorunlardır. Hafif TBH'na bağlı kronik nörolojik dejenerasyonla ya da taburculuk sonrası klinik kötüleşmelerde hastaneye geç başvurular hafif TBH'na bağlı nörolojik hasarlar oluşturmaktadır (5, 21, 22). Günümüzde MRG ve beyin BT AS'lerde KT olgularında sıklıkla kullanılmaktadır. Hafif TBH olgularında ise hem MRG hem beyin BT genelde normal olabilmektedir (21, 22). 2018'de yapılan CENTER-TBI çalışmasına 4509 vaka alınmış, bunların 2867 tanesinde travma sonrası ilk 24 saat içinde beyin BT çekilmiş, aynı zamanda bu çalışmada S100B, NSE, NFL, total tau protein, GFAP ve UCH-

L1 biyobelirteç olarak çalışılmıştır. Bu çalışmada seçilmiş olan tüm hastalara beyin BT çekilmiş, ayrıca 502 hastaya beyin MRG çekilmiştir. BT pozitifliği ve biyobelirteç pozitifliği >%50 olarak saptanmıştır. Çalışmada ayrıca GFAP beyin BT negatif olan hafif TBH olgularının %71'inde anlamlı yüksek saptanmış, 152 beyin BT negatif olguya travmadan sonraki 3 hafta içinde beyin MRG çekilmiş, 44 vakada anormallikler saptanmıştır (11).

Yue ve ark.'nın (136) yürüttükleri bir kohort çalışmasında, 450 normal beyin BT görüntülemesine sahip hastayı incelemiş, bunlardan 330 tanesinde beyin MRG görüntüleme normal, 120 hastada ise beyin MRG görüntülemesi TBH ile uyumlu olarak saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle beyin BT negatif beyin MRG pozitif vakalarda GFAP yüksek saptanmış, GFAP düzeyinin özellikle ilk 24 saatte yükseldiği bulunmuştur. Çalışmada ayrıca GFAP düzeyi yüksek saptanan hastalarda MRG takibinin faydalı olacağı önerilmiştir (136).

Gatson ve ark. (18) yaptığı çalışmada, hafif TBH olan 34 kişi incelemiş, hafif TBH olgularından 16'sında beyin BT'de lezyon olmadığını, 18 olguda ise beyin BT'nin TBH ile uyumlu olduğunu saptamıştır. Olguların pNF-H düzeyleri 1.gün ortalama 2290 ve ortanca 1850 pg/ml; 3. gün ise ortalama 1739 ve ortanca 360 pg/ml bulunmuştur. Çalışmada ayrıca, pNF-H düzeylerinin hem BT pozitif hem de BT negatif olgularda yüksek olduğu, bununla beraber, BT pozitif olgularda 1. ve 3. gün düzeylerin BT negatif olgulara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (18).

Gill ve ark.'nın (137) yaptığı diğer bir çalışmada, 277 hafif TBH hastası ve 49 kontrol grubu hastası karşılaştırılmıştır. Biyobelirteç olarak tau proteini, GFAP ve NFL kullanılmıştır. Hafif TBH olgularının çoğunda kontrol grubuna göre biyobelirteçlerde yükselme saptanmış. Özellikle BT pozitif olgularda BT negatif olgulara göre biyobelirteç miktarları göreceli olarak daha fazla bulunmuştur. GFAP diğer biyobelirteçlerden daha anlamlı olarak yükselmiştir. Özellikle BT negatif ancak MRG pozitif olgularda (%25-40) GFAP yüksekliği yol gösterici olarak değerlendirilmiş. Hem BT hem de MRG negatif olgularda hastaları 3 biyobelirteçle birlikte değerlendirmenin prognoz için anlamlı olduğu saptanmıştır (137).

Carlsson ve ark. (138), 1112 KT'nın uzun dönem etkilerini araştırmış, incelemede parmakla dokunma ve tepki süresi açısından hastaları değerlendirmiştir. Yazarlar, tekrarlanan kafa travmalarının kümülatif etkisi olduğunu, alkol alımı, sigara ve travma şiddetinin de TBH derecesini arttıran sebepler olduğunu bildirmiştir (138). Stein ve ark. (139), travmaya sekonder gelişen kronik travmatik ensefalopati olgularını incelemiş, hasta grubunun yaklaşık olarak %16'sında major travma öyküsü bulunamamıştır. Bu durumu minör travmaların da beyin dokusuna hasar verebileceğine kanıt olarak göstermişler, çalışmada prospektif olarak görüntüleme yöntemlerinin mümkün olamayacağı için biyobelirteçlerin kullanımını da önemişlerdir (139).

Stern ve ark. (140), boks ve Amerikan futbolu oyuncularını değerlendirmiş, özellikle depresyon, intihar girişimi, dürtü kontrol bozuklukları, saldırganlık, parkinsonizm, hafıza bozuklukları, bilişsel ve fonksiyonel bozukluklarla seyreden klinik tabloları incelemişlerdir. Hastaların özgeçmiş öyküleriyle değerlendirilmesi yapıldığında tekrarlayan kafa travmaları saptanmış, bu hasarlanmalardan sonra tau ve TDP-43 proteinleri birikimiyle bağlantılı bulunmuştur. Çalışmada, kafa travmalarının ileri yaşta oluşturduğu tablolar dikkate alındığında, travma anında değerlendirilmesinin ve yönetiminin önemli olduğu değerlendirilmiştir (140).

VanTallie (141) alışmasında, TBH'nın intihar riski ve edinsel nöbet ile ilişkili olduğunu, bu hastalarda Alzheimer, ALS, Parkinson ve kronik travmatik ensefalopati riskinin de artmış olduğunu bildirmiştir. Hosseininejad ve ark. (142), hafif beyin travmasıyla 122 hastayı takip etmiş ve hastalarda taburculuk sonrası baş ağrısı, bulantı ve kusmayla tekrar başvuru olduğunu saptamıştır.

Wang ve ark. (143), TBH olgularında biyobelirteç kullanımını değerlendirmiş, bu amaçla genellikle nöron hasarına bağlı NSE ve UCH-L1; astroglia hasarına bağlı S100B, GFAP; akson hasarı ve demiyelizasyona bağlı olarak ise nörofilaman proteinler, majör basit protein (MBP) ve miRNA, yüksekliğinin olduğunu, TBH olgularında hasta hayatını özellikle uzun dönemde etkileyebilecek hasarlar için biyobelirteçlerin kullanılması gerektiğini vurgulamıştır.

Liu ve ark. (144), UCH-L1'nin TBH olgularında özellikle erken dönemde (2-6 saat aralığında) tespit için kullanılabileceğini belirtmiştir. Bunun nedeni olarak ise, bu molekülün özellikle nörolojik dokularda bol bulunması, 24 kDa ağırlığı ile kolay geçiş yapabilmesi, ayrıca protein agregasyonuna rol alması olarak ifade etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, UCH-L1'nin 24 saat yarılanma ömrü olması nedeniyle, sebat eden serum düzeyi yüksekliğinin beyin hasarının devam ettiğini düşündürebileceği, bu nedenle UCH-L1'nin izlemde kullanılabileceği belirtilmiştir (144). Kiiski ve ark.'nın (145) yaptığı diğer bir çalışmada, özellikle anevrizmaya bağlı SAK olgularında kanda UCH-L1 yüksekliği saptanmış, yüksekliğin sebat etmesi halinde hastanın kliniğinin kötü sonlanmasıyla korele bulunmuştur. Bu nedenle TBH olgularında takipte kullanılmak için güçlü bir belirteç olarak değerlendirilmiştir (145). Benzer şekilde, Papa ve ark.'nın (146) yaptığı çalışmada, 295 hasta değerlendirilmiş ve travma sonrası UCH-L1 seviyelerinin travmada sonra bir saatten daha az bir sürede yükseldiği, travma şiddeti ve GKS skoru düşüklüğü ile korele olarak düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Brophy ve ark.'nın (147) yaptığı başka bir çalışmada ise, travma sonrası UCH-L1 konsantrasyonlarının özellikle travmadan sonraki ilk 24 saatte arttığı gösterilmiştir.

Uzun ve ark. (148), 61 minör kafa travmalı hastayı değerlendirmiş, BT pozitifliği olan olgularda C-Terminal Hidrolaz-L1 18,24 ng/ml, BT negatif olgularda 20,11 ng/ml ve kontrol grubunda ortalama 8,93 ng/ml olarak ölçmüşlerdir. Bu sonuçlarla C-Terminal Hidrolaz-L1'in kafa travmalı olgularda yükseldiğini ve BT negatif olgularda da kullanılabileceğini bildirmişlerdir (148).

Ayrıca TBH olgularında hasardan sonra inflamasyona bağlı sekonder hasarlar oluşabilmektedir. He ve ark.'nın (149) yaptığı çalışmada, 34 kafa travmalı hasta incelenmiştir. 15 gün boyunca hastalarda IL6 ve IL8 düzeyleri incelenmiştir. Hastalarda travmayla doğru orantılı olarak IL6 ve IL8 yüksekliği saptanmıştır. IL6 düzeyleri KT'nin şiddetine göre zamanlar sonucunda pik seviyeye çıkmıştır. Ağır kafa travmalı olgularda ikinci günde orta şiddetli kafa travmalarında ise yaklaşık 7.günde pik seviyeye ulaşmıştır (149).

Rodriguez ve ark. (150), travmadan yaklaşık 6 saat sonra S100 β düzeylerinin pik seviyeye ulaştığını, takiplerde 96 saat içinde düzeylerin düştüğünü saptamıştır. Thelin ve ark.'nın (151) yaptığı diğer bir çalışmada da, travmadan yaklaşık olarak 48 saat sonra ikinci bir (0,05 μ g/l) minimal artış gözlemlenmiştir. Ayrıca S100 β yüksekliği BT ve MRG'da saptanan hasarlarla benzer şekilde yüksek bulunmuştur (151).

Olivecrona ve ark.'nın (152) yaptığı bir çalışmada, TBH olguları değerlendirilmiş, hastalarda 5 gün boyunca NSE değerleri takip edilmiştir. Travma sonrası 15. saatte bakılan kan NSE değerleri 19 μ g/l civarında saptanmış, düzenli takiplerde NSE düzeyleri yaklaşık 8 μ g/l'ye kadar düşmüştür. Ayrıca NSE düzeylerinin serebral perfüzyon basıncı, BT bulgularının ağırlığı ve intrakraniyal basınç ile ilişkisi gösterilmiştir (152).

Lei ve ark. (153), Mart 2011'den 2014 Eylül ayına kadar başvuran TBH hastalarını değerlendirmiş, özellikle vakalarda ilk yarım saat ile 4 saat sürede GFAP yüksekliği saptamıştır. Olgularda GFAP yüksekliği travmadan sonraki 5 günde devam etmiştir (153). Papa ve ark. (154), 257 kafa travmalı çocuk hastayı değerlendirmiş, hastalarda ortalama GKS skoru 13 ila 15 arasında bulunmuştur. Bu çalışmada, özellikle BT'de lezyonları olan hastalarda GFAP düzeyleri daha yüksek saptanmış, TBH olgularında GFAP özellikle ilk 6 saatte yüksek bulunmuş ve bu nedenle erken başvuruda hastaları değerlendirmek için kullanılması önerilmiştir (154).

Çıkrıklar ve ark. (155), orta ve yüksek riskli minör KT olarak değerlendirilen 0-6 yaş aralığında 63 hasta ve 30 kontrol grubu çocuğu karşılaştırmıştır. Çalışmaya katılanların kan GFAP düzeyleri 1, 3 ve 5. saatte ölçülmüştür. Travma sonrası başvuran grupta GFAP düzeyleri ortalama 2,250 ng/ml, kontrol grubunda 1,775 ng/ml olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada GFAP düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmasa da, daha fazla hasta sayısı ile değerlendirildiğinde umut verici olacağı belirtilmiştir (155).

Tau proteini mikrotübül stabilleyici proteinlerdendir. Liliang ve ark. (156), 24 rat üzerinde sağ frontoparietal bölge odaklı deneysel TBH oluşturmuş ve tau proteini düzeylerini takip etmiştir. Travmadan sonraki 15. dk, 1., 6., 24., 48. ve 168. saat tau düzeylerini incelemiş, hafif TBH

oluşturulan deneklerde tau protein düzeyinde 1. saatten itibaren yükselme olduğu ve 6. saate kadar yüksekliğin devam ettiği, bu nedenle hafif TBH olgularında travmayı değerlendirmek için tau proteininin kullanılabilceği belirtilmiştir (156).

Mondello ve ark. (157), 16 adet ağır TBH olgusunda 6 ay sonra kan MAP-2 düzeyini değerlendirmiş, remodellingde de görev alan MAP-2 düzeylerinde yükseklik saptamıştır. Bu nedenle, çalışma önerisi olarak MAP-2'nin travma sonrası kronik dönemde takipte kullanılabilceği belirtilmiştir (157).

Nörofilamanlar, nöronal hücrenin ana çatısının oluşturan yapılardandır. Moleküler ağırlığına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır. Yerleşim olarak aksonda yer alırlar. Nöronların yapısını ve çapını düzenlerler ve ELISA yöntemiyle kanda tespit edilebilirler (13). Gatson ve ark. (158), hafif TBH geçiren ve normal bireylerde kan pNF-H düzeylerini karşılaştırmış, çalışmada hafif TBH olgularında normal bireylere göre anlamlı olarak yükseklik saptanmış, sensitivitesi %87,5 ve spesifitesi %70 olarak bulunmuştur.

Shaw ve ark. (159), ratlarda travma sonrası pNF-H düzeylerindeki artışı araştırmış, ilk olarak 16.saatte pik düzeyinde pNF-H artışı saptamışlardır. Anderson ve ark. (17) da, ratlar üzerinde deneysel travma sonrası pNF-H düzeylerini incelemiş ve travma sonrası alınan örneklerde pNF-H düzeyi ilk pikini 24.saatte ve 2. pikini 48 saatte yapmıştır. Bu çalışmada ayrıca, omurilik, beyin sapı, hipokampus gibi uzun aksonal yapıların olduğu bölgelerde pNF-H düzeyi daha yüksek saptanmıştır (17).

Shibahashi ve ark. (26), GKS skoru orta ve ağır 32 TBH olgusunda travmadan 24 ve 72 saat sonra pNF-H düzeylerini incelemiş, özellikle travmadan 24 saat sonra belirgin yükseklik saptamıştır. Yazarlar tarafından, optimal kesim değeri olarak 24. saat için 240 µg/ml 72. Saat için ise 80 µg/ml olarak kabul edilmiş, bu değerler TBH olgularında yönetim ve izlem açısından anlamlı bulunmuştur (26).

Otani ve ark. (25), KT'yla başvuran 15 erkek ve 5 kadın hastada 24. ve 72. saat, 1. ve 2. hafta pNF-H düzeylerini değerlendirmiş ve TBH olmayan

olgulara artış olmazken, TBH olgularında artış olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada pNF-H değerinin travmadan 2 hafta sonra pik yaptığı saptanmıştır. İki hastada 10.000 birimi aşan değerler saptanmış, 12 hastada 3210 ± 1073 , kötü olan 8 hastada 9884 ± 2353 değerler bulunmuştur. Yazarlar tarafından, TBH olgularında pNF-H bakılmasının klinik izlem açısından faydalı olacağı değerlendirilmiştir (25).

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak, bu bir hayvan deneyidir ve hayvan deneylerinde yapısal olarak karşılaşılabilecek kısıtlılıklar bizim çalışmamız için de geçerlidir. Örnek olarak, laboratuvar ortamının stres faktörleri hayvanlar üzerinde etkileri olabilir. Biz bu tür faktörleri azaltmak ve hayvanların refahı için, çalışmamıza aldığımız deneklere yeterli ışık, ısı, besin ve su miktarını sağlamaya çalıştık. Ayrıca çalışmamızda deney grupları ile kontrol grubu serum pNF-H seviyeleri arasındaki farkı saptadık. Bununla beraber, pNF-H serum değerinin hafif TBH tanısını koymada en iyi kesim değeri ve bu değere göre sentivite ve spesifite ölçütlerinin hesaplanabileceği tanısal araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Hayvan deneyi olarak tasarlanan bu tez çalışmasında, deney gruplarında TBH sonrası 2., 4. ve 6. saatlerde deneklerden alınan kan örnekleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hafif TBH sonrası 2. saatte ve 4. saatte ölçülen serum pNF-H değeri normal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuşken, bu değer 4. ve 6. saatlerde 2. saate göre tedricen düşmekte, 6. saatte normal sınırlara inmektedir.

Bu sonuçlar ve literatürden elde edilen kanıtlar doğrultusunda, travma sonrası hafif TBH gelişen ve görüntüleme yöntemi ile bulgu saptanamayan hastalarda, özellikle ilk 2 veya en fazla ilk 4 saatte serum pNF-H değeri yüksekliğinin TBH tanısında kullanılabileceği düşünülmüştür. Bununla beraber, bulgularımızı destekleyecek insanlar üzerinde yapılacak geniş ölçekli tanısal (diagnostik) çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459-80.
2. Azar S, Hasan A, Younes R, et al. Biofluid Proteomics and Biomarkers in Traumatic Brain Injury. *Methods in Molecular Biology*. 2017;1598:45-63.
3. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ, Jr, et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Annals of Emergency Medicine*. 2008;52(6):714-48.
4. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*. 2008;7(8):728-41.
5. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *The Medical Clinics of North America*. 2020;104(2):213-38.
6. Mac Donald CL, Barber J, Jordan M, et al. Early clinical predictors of 5-year outcome after concussive blast traumatic brain injury. *JAMA Neurology*. 2017;74(7):821-9.
7. Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Molecular and Cellular Neurosciences*. 2015;66(Pt B):75-80.
8. Perry DC, Sturm VE, Peterson MJ, et al. Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*. 2016;124(2):511-26.
9. Jacobs B, Beems T, Stulemeijer M, et al. Outcome prediction in mild traumatic brain injury: age and clinical variables are stronger predictors than CT abnormalities. *Journal of Neurotrauma*. 2010;27(4):655-68.
10. Agoston DV, Shutes-David A, Peskind ER. Biofluid biomarkers of traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2017;31(9):1195-203.
11. Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine*. 2020;56:102785.
12. Gill J, Latour L, Diaz-Arrastia R, et al. Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities after mild TBI. *Neurology*. 2018;91(15):1385-9.
13. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain*. 2020;143(7):1975-98.
14. Lee Y, Lee BH, Yip W, Chou P, Yip BS. Neurofilament proteins as prognostic biomarkers in neurological disorders. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;25(43):4560-9.
15. Gordon BA. Neurofilaments in disease: what do we know? *Current Opinion in Neurobiology*. 2020;61:105-15.
16. Shaw G. The Use and Potential of pNF-H as a General Blood Biomarker of Axonal Loss: An Immediate Application for CNS Injury. In: Kobeissy FH,

- editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis Group, LLC.; 2015.
17. Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM, et al. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2008;25(9):1079-85.
 18. Gatson JW, Barillas J, Hynan LS, et al. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*. 2014;121(5):1232-8.
 19. Shackelford SA, Del Junco DJ, Reade MC, et al. Association of time to craniectomy with survival in patients with severe combat-related brain injury. *Neurosurgical Focus*. 2018;45(6):E2.
 20. Ilie G, Cusimano MD, Li W. Prosodic processing post traumatic brain injury - a systematic review. *Systematic Reviews*. 2017;6(1):1.
 21. Foks KA, Cnossen MC, Dippel DWJ, et al. Management of Mild Traumatic Brain Injury at the Emergency Department and Hospital Admission in Europe: A Survey of 71 Neurotrauma Centers Participating in the CENTER-TBI Study. *Journal of Neurotrauma*. 2017;34(17):2529-35.
 22. Michelson EA, Huff JS, Loparo M, et al. Emergency Department Time Course for Mild Traumatic Brain Injury Workup. *West J Emerg Med*. 2018;19(4):635-40.
 23. Rogg JG, Huckman R, Lev M, et al. Describing wait time bottlenecks for ED patients undergoing head CT. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(10):1510-3.
 24. Park HO, Kim JW, Kim SH, et al. Usability verification of the Emergency Trauma Score (EMTRAS) and Rapid Emergency Medicine Score (REMS) in patients with trauma: A retrospective cohort study. *Medicine*. 2017;96(44):e8449.
 25. Otani N, Morimoto Y, Kinoshita M, et al. Serial changes in serum phosphorylated neurofilament and value for prediction of clinical outcome after traumatic brain injury. *Surgical Neurology International*. 2020;11:387.
 26. Shibahashi K, Doi T, Tanaka S, et al. The Serum Phosphorylated Neurofilament Heavy Subunit as a Predictive Marker for Outcome in Adult Patients after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2016;33(20):1826-33.
 27. Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, et al. Cranial sutures: a brief review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;121(4):170-8.
 28. Tajran J, Gosman AA. *Anatomy, Head and Neck, Scalp*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 29. Chung KW, Chung HM, Halliday NL. *BRS Gross Anatomy*. Eighth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
 30. Basyuni S, Panayi A, Sharma V, Santhanam V. A missed scalp laceration causing avoidable sequelae. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2016;23:61-4.
 31. Germann AM, Jamal Z, Al Khalili Y. *Anatomy, Head and Neck, Scalp Veins*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 32. Bohr C, Bajaj J, Soriano RM, Shermetaro C. *Anatomy, Head and Neck, Temporoparietal Fascia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

33. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. Seventh edition. Philadelphia (PA): Elsevier; 2019.
34. Dunn T, Hohman MH. Pretrichial Brow Lift. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
35. Meyer S, Gortner L, Abdul-Khaliq H, Papanagiotou P. Subgaleal hematoma. Indian Journal of Pediatrics. 2014;81(3):321.
36. Lipsett BJ, Alsayouri K. Anatomy, Head and Neck, Skull Foramen. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
37. Çalışkan T. Kafa Travmalarında Patofizyolojik Mekanizmalar. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2012;4(1):1-8.
38. Ghannam JY, Al Kharazi KA. Neuroanatomy, Cranial Meninges. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
39. Donald PJ. Neurosurgery: Skull Base Craniofacial Trauma. Journal of Neurological Surgery B Skull Base. 2016;77(5):412-8.
40. Thau L, Reddy V, Singh P. Anatomy, Central Nervous System. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
41. Pare JR, Kahn JH. Basic neuroanatomy and stroke syndromes. Emergency Medicine Clinics of North America. 2012;30(3):601-15.
42. Göka E, Başefe G, Ak E, Beyazyüz M. Kafa travmasına bağlı frontal lob sendromu: bir olgu sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni. 2009;19(Suppl 1): 208-10.
43. Kadı G, Balcı Y, Köseoğlu S. Bir posttravmatik anosmi olgusunun maluliyet açısından değerlendirilmesi. Journal of Forensic Medicine. 2017;31(2): 88-91.
44. Güler S, Keleş A, Demircan A, Doğru C, Yavuz G. İzole Temporal Görme Kaybı ile Başvuran İki Oksipital Enfarkt Olgusu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. Turkish Journal of Emergency Medicine. 2011;11(1): 28-31.
45. Singhai J, Nigam R, Jain AK. The Demographic Study of Otorhinolaryngological Trauma Among Patients with Head and Neck Trauma and Their Management in a Tertiary Care Centre. Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. 2018;70(2):249-55.
46. Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans. Current Obesity Reports. 2016;5(4):413-23.
47. Lanska DJ. The Klüver-Bucy Syndrome. Frontiers of Neurology and Neuroscience. 2018;41:77-89.
48. Gustin SM, Peck CC, Wilcox SL, et al. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. Journal of Neuroscience. 2011;31(16):5956-64.
49. Chen SH, Lin MT, Chang CP. Ischemic and oxidative damage to the hypothalamus may be responsible for heat stroke. Current Neuropharmacology. 2013;11(2):129-40.
50. Koeppen AH. The neuropathology of the adult cerebellum. Handbook of Clinical Neurology. 2018;154:129-49.
51. Speake T, Whitwell C, Kajita H, Majid A, Brown PD. Mechanisms of CSF secretion by the choroid plexus. Microscopy Research and Technique. 2001;52(1):49-59.

52. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2011;128(6):309-16.
53. Göksel BK. Spontan intrakraniyal hipotansiyon. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2013;76(2):31-8.
54. Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids and barriers of the CNS*. 2019;16(1):9.
55. Lazaridis C, Rusin CG, Robertson CS. Secondary brain injury: Predicting and preventing insults. *Neuropharmacology*. 2019;145:145-52.
56. Kuo KW, Bacek LM, Taylor AR. Head Trauma. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 2018;48(1):111-28.
57. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, et al. *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide*: McGraw-Hill Education New York; 2016.
58. Najem D, Rennie K, Ribocco-Lutkiewicz M, et al. Traumatic brain injury: classification, models, and markers. *Biochemistry and cell biology*. 2018;96(4):391-406.
59. Haydel MJ, Burns B. *Blunt Head Trauma*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
60. Van Vugt R, Keus F, Kool D, Deunk J, Edwards M. Selective computed tomography (CT) versus routine thoracoabdominal CT for high-energy blunt-trauma patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2013(12):Cd009743.
61. Coats T. Blunt major trauma: now two different diseases? *British journal of hospital medicine*. 2020;81(4):1-3.
62. Zyskowski M, Biberthaler P, Kanz KG. Penetrating head injury. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2017;159(12):39-41.
63. Wang A, Solli E, Carberry N, Hillard V, Tandon A. Delayed Tension Pneumocephalus following Gunshot Wound to the Head: A Case Report and Review of the Literature. *Case reports in surgery*. 2016;2016:7534571.
64. Fahde Y, Laghmari M, Skoumi M. Penetrating head trauma: 03 rare cases and literature review. *The Pan African medical journal*. 2017;28:305.
65. McKee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handbook of clinical neurology*. 2015;127:45-66.
66. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield D, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(1):161-2.
67. Young GB, Hockberger RS. Stupor and coma in adults. *UpToDate*. (<https://www.uptodate.com/contents/stupor-and-coma-in-adults>, Erişim tarihi: 12.10.2021)
68. Wright DW, Merck LH. Head Trauma. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 8e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
69. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Annals of Neurology*. 2005;58(4):585-93.

70. Örken DN, Sağduyu AK, Şirin H, et al. Reliability of the Turkish version of a new coma scale: FOUR Score. *Balkan Medical Journal*. 2010;27(1): 28-31.
71. Gean AD, Fischbein NJ. Head trauma. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2010;20(4):527-56.
72. Vela JH, Wertz CI, Onstott KL, Wertz JR. Trauma Imaging: A Literature Review. *Radiologic Technology*. 2017;88(3):263-76.
73. Martinaud O. Visual agnosia and focal brain injury. *Revue Neurologique*. 2017;173(7-8):451-60.
74. Adatia K, Newcombe VFJ, Menon DK. Contusion Progression Following Traumatic Brain Injury: A Review of Clinical and Radiological Predictors, and Influence on Outcome. *Neurocritical care*. 2021;34(1):312-24.
75. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;74(5):1363-6.
76. Chen H, Chan YL, Linnane C, et al. L-Carnitine and extendin-4 improve outcomes following moderate brain contusion injury. *Scientific Reports*. 2018;8(1):11201.
77. Bhorkar NM, Dhansura TS, Tarawade UB, Mehta SS. Epidural Hematoma: Vigilance beyond Guidelines. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2018;22(7):555-7.
78. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery*. 2006;58(Suppl 3):56-60.
79. Khairat A, Waseem M. Epidural Hematoma. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2021.
80. Zhang D, Chen J, Xue Q, et al. Heterogeneity Signs on Noncontrast Computed Tomography Predict Hematoma Expansion after Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2018;2018:6038193.
81. Zwieneberg-Lee M, Muizelaar J. Clinical pathophysiology of traumatic brain injury. In: Youmans JR, Winn HR (eds). *Youmans neurological surgery*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:5039-64.
82. Holl DC, Volovici V, Dirven CMF, et al. Pathophysiology and Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: From Past to Present to Future. *World neurosurgery*. 2018;116:402-11.e2.
83. Vega RA, Valadka AB. Natural History of Acute Subdural Hematoma. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2017;28(2):247-55.
84. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Deutsches Arzteblatt International*. 2017;114(13):226-36.
85. European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury. A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. *Journal of Neurosurgery*. 1994;80(5):797-804.
86. Morotti A, Goldstein JN. Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2016;34(4):883-99.
87. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Experimental neurology*. 2013;246:35-43.

88. Özger Ö. Kafa Travmalarına Yaklaşım. In: Kabataş S, Civelek E, Yılmaz C, Kaplan N, Karaarslan N, Yılmaz İ (eds). Kafa Travmalarına Yaklaşım. Ankara: Karina Yayınevi; 2019:68-82.
89. Kamins J, Giza CC. Concussion-Mild Traumatic Brain Injury: Recoverable Injury with Potential for Serious Sequelae. *Neurosurgery clinics of North America*. 2016;27(4):441-52.
90. Tetik H. Nanoparçaya Yüklenmiş Farnesiltiosalisilik Asit'in Kafa Travması Modelinde Nöroprotektif ve Antiödem Etkilerinin İncelenmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2017.
91. Su E, Bell M. Diffuse Axonal Injury. In: Laskowitz D, Grant G, editors. *Translational Research in Traumatic Brain Injury*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016.
92. Adams JH, Doyle D, Ford I, et al. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15(1):49-59.
93. Sidpra J, Jeelani NUO, Ong J, Birch W, Mankad K. Skull fractures in abusive head trauma: a single centre experience and review of the literature. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2021;37(3):919-29.
94. Bobinski M, Shen PY, Dublin AB. Basic Imaging of Skull Base Trauma. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. 2016;77(5):381-7.
95. Heegaard WG, Biros M. Skull fractures in adults. *UpToDate*. (<https://www.uptodate.com/contents/skull-fractures-in-adults>, Erişim tarihi: 18.10.2021)
96. de Araújo Neto FB, Valois VM, Dias MV, Furlan S, Fugita DYA. Post-traumatic intraosseous leptomeningeal cyst. *Radiologia Brasileira*. 2018;51(2):126-8.
97. Ahmad S, Afzal A, Rehman L, Javed F. Impact of depressed skull fracture surgery on outcome of head injury patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2018;34(1):130-4.
98. Bagnon KL, Hudgins PA. Skull base fractures and their complications. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2014;24(3):439-65.
99. Tuncer D. Acil serviste minör kafa travmalı hastaların özellikleri ve beyin tomografisi çekilme endikasyonlarının incelenmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2014.
100. Munakomi S. A comparative study between Marshall and Rotterdam CT scores in predicting early deaths in patients with traumatic brain injury in a major tertiary care hospital in Nepal. *Chinese Journal of Traumatology*. 2016;19(1):25-7.
101. Mohammadifard M, Ghaemi K, Hanif H, Sharifzadeh G, Haghparast M. Marshall and Rotterdam Computed Tomography scores in predicting early deaths after brain trauma. *Eur J Transl Myol*. 2018;28(3):265-73.
102. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *Journal of Neurosurgery*. 1991;75(Suppl 1):14-20.
103. Liesemer K, Riva-Cambri J, Bennett KS, et al. Use of Rotterdam CT scores for mortality risk stratification in children with traumatic brain injury. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;15(6):554-62.

104. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1173-82.
105. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths-United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveillance Summaries*. 2017;66(9):1-16.
106. Karasu A, Sabanci PA, Cansever T, et al. Epidemiological study in head injury patients. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 2009;15(2):159-63.
107. Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, et al. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of rehabilitation medicine*. 2004;36(Suppl 43):28-60.
108. Greenwood R. Head injury for neurologists. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;73(Suppl 1):8-16.
109. Jennett B. Epidemiology of head injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1996;60(4):362-9.
110. CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain injury in the United States. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2013;62(27):549-52.
111. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2018;130(4):1-18.
112. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-53.
113. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2018.
114. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2004;24(2):133-50.
115. Andelic N. The epidemiology of traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*. 2013;12(1):28-9.
116. Summers CR, Ivins BJ, Schwab KA. Traumatic brain injury in the United States: an epidemiologic overview. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2009;76(2):105-10.
117. Akköse Ş, Armağan E, Bulut M, Tokyay R. Türkiye'de travma bakım sistemi ve kafa travmalı hastaya yaklaşım. *Ulusal Travma Dergisi*. 2002;8(1):1-2.
118. Galvagno SM, Jr, Nahmias JT, Young DA. Advanced Trauma Life Support(®) Update 2019: Management and Applications for Adults and Special Populations. *Anesthesiology Clinics*. 2019;37(1):13-32.
119. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(20):2607-18.
120. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World neurosurgery*. 2019;131:126-32.
121. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2007;99(1):4-9.

122. Singh IN, Sullivan PG, Deng Y, Mbye LH, Hall ED. Time course of post-traumatic mitochondrial oxidative damage and dysfunction in a mouse model of focal traumatic brain injury: implications for neuroprotective therapy. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2006;26(11):1407-18.
123. Donkin JJ, Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Current opinion in neurology*. 2010;23(3):293-9.
124. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA neurology*. 2015;72(3):355-62.
125. Witcher KG, Bray CE, Chunchai T, et al. Traumatic brain injury causes chronic cortical inflammation and neuronal dysfunction mediated by microglia. *Journal of Neuroscience*. 2021;41(7):1597-616.
126. Wang Z, Zhou F, Dou Y, et al. Melatonin alleviates intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury in rats via suppressing apoptosis, inflammation, oxidative stress, DNA damage, and mitochondria injury. *Translational stroke research*. 2018;9(1):74-91.
127. Araki T, Yokota H, Morita A. Pediatric Traumatic Brain Injury: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Neurologia medico-chirurgica*. 2017;57(2):82-93.
128. Bhat L, Humphries RL. Neurologic Emergencies. In: Stone CK, Humphries RL (eds). *Current Diagnosis and Treatment: Emergency Medicine*, 8th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
129. Hijaz TA, Cento EA, Walker MT. Imaging of head trauma. *Radiologic Clinics*. 2011;49(1):81-103.
130. Mutch CA, Talbott JF, Gean A. Imaging Evaluation of Acute Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2016;27(4):409-39.
131. Chiaretti A, Barone G, Riccardi R, et al. NGF, DCX, and NSE upregulation correlates with severity and outcome of head trauma in children. *Neurology*. 2009;72(7):609-16.
132. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *The Lancet Neurology*. 2018;17(9):782-9.
133. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *Journal of neurosurgery*. 1994;80(2):291-300.
134. Levin HS, Diaz-Arrastia RR. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*. 2015;14(5):506-17.
135. Heyburn L, Sajja V, Long JB. The Role of TDP-43 in Military-Relevant TBI and Chronic Neurodegeneration. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:680.
136. Yue JK, Yuh EL, Korley FK, et al. Association between plasma GFAP concentrations and MRI abnormalities in patients with CT-negative traumatic brain injury in the TRACK-TBI cohort: a prospective multicentre study. *The Lancet Neurology*. 2019;18(10):953-61.
137. Gill J, Latour L, Diaz-Arrastia R, et al. Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities after mild TBI. *Neurology*. 2018;91(15):e1385-e9.

138. Carlsson GS, Svärdsudd K, Welin L. Long-term effects of head injuries sustained during life in three male populations. *Journal of neurosurgery*. 1987;67(2):197-205.
139. Stein TD, Alvarez VE, McKee AC. Concussion in Chronic Traumatic Encephalopathy. *Current pain and headache reports*. 2015;19(10):47.
140. Stern RA, Riley DO, Daneshvar DH, et al. Long-term consequences of repetitive brain trauma: chronic traumatic encephalopathy. *PM&R*. 2011;3(10 Suppl 2):460-7.
141. VanItallie TB. Traumatic brain injury (TBI) in collision sports: Possible mechanisms of transformation into chronic traumatic encephalopathy (CTE). *Metabolism Clinical and Experimental*. 2019;100s:153943.
142. Hosseininejad SM, Jahanian F, Goli-Khatir I, Alaei A, Taghian SM. Minor Head Trauma and its Short-term Outcomes Among Elderly Patients: a Prospective Epidemiological Study in North of Iran. *Materia Socio-medica*. 2019;31(3):186-9.
143. Wang KK, Yang Z, Zhu T, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert review of molecular diagnostics*. 2018;18(2):165-80.
144. Liu MC, Akinyi L, Scharf D, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats. *European Journal of Neuroscience*. 2010;31(4):722-32.
145. Kiiski H, Tenhunen J, Ala-Peijari M, et al. Increased plasma UCH-L1 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with unfavorable neurological outcome. *Journal of the neurological sciences*. 2016;361:144-9.
146. Papa L, Lewis LM, Falk JL, et al. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *Annals of emergency medicine*. 2012;59(6):471-83.
147. Brophy GM, Mondello S, Papa L, et al. Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids. *Journal of Neurotrauma*. 2011;28(6):861-70.
148. Uzun Z , Durak VA, Çıkrıklar Hİ, et al. Minör kafa travmalı pediatrik olgularda ubiquitin c-terminal hidrolaz kan düzeylerinin tanısal etkinliğinin araştırılması. *Anatolian J Emerg Med*. 2021;4(1):12-6.
149. He LM, Qiu BH, Qi ST, Fang LX, Liu XJ. Dynamic changes of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with acute traumatic brain injury and the clinical significance. *Journal of Southern Medical University*. 2009;29(5):999-1001.
150. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, León-Justel A, et al. Role of S100B protein in urine and serum as an early predictor of mortality after severe traumatic brain injury in adults. *Clinica chimica acta*. 2012;414:228-33.
151. Thelin EP, Johannesson L, Nelson D, Bellander BM. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2013;30(7):519-28.
152. Olivecrona Z, Bobinski L, Koskinen L-OD. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers. *Brain injury*. 2015;29(4):446-54.

153. Lei J, Gao G, Feng J, et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study. *Critical Care*. 2015;19:362.
154. Papa L, Zonfrillo MR, Ramirez J, et al. Performance of glial fibrillary acidic protein in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in children and youth with mild head trauma. *Academic Emergency Medicine*. 2015;22(11):1274-82.
155. Çıkrıklar Hİ, Ekici MA, Turgut Coşan D, et al. Serum Glial Fibriler Asidik Protein düzeyi, minor kafa travmalı çocuklarda beyin tomografisine alternatif olabilir mi? *Bozok Tıp Dergisi*. 2014;4(1):6-12.
156. Liliang P-C, Liang C-L, Lu K, et al. Relationship between injury severity and serum tau protein levels in traumatic brain injured rats. *Resuscitation*. 2010;81(9):1205-8.
157. Mondello S, Gabrielli A, Catani S, et al. Increased levels of serum MAP-2 at 6-months correlate with improved outcome in survivors of severe traumatic brain injury. *Brain injury*. 2012;26(13-14):1629-35.
158. Gatson JW, Barillas J, Hynan LS, et al. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*. 2014;121(5):1232-8.
159. Shaw G, Yang C, Ellis R, et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H is a serum biomarker of axonal injury. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;336(4):1268-77.

EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAM FORMU

T.C. BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Deneysel Olarak Kafa Travması Oluşturulan Ratlarda serum pNF-H düzeyinin ilk altı saatlik seyri</i>				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR BUÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp AD				
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Dr. Emine KARESİOĞLU Öğr. Gör. Dr. Vahide Aslıhan DURAK				
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Emine KARESİOĞLU'nun Tıpta Uzmanlık Tez Projesi				
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Temmuz 2021 – Aralık 2021				
	KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	32 Adet Dişi Sıçan				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı				Tarihi	
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU				20.05.2021	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2021 - 07 / 01				Tarih : 01.06.2021	
	<p>Yükanda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliğiyle gerkülüğü ile karar verildi.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmalarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. 					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomî	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Dr.Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Veli Yığır ÇIRAK Üye	Veteriner-Parazitoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇINKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Asiye İşıl SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Filiz TORUN Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlığı eğitim süresince değerli katkıları olan ve çalıőmamın her aőamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danıőmanım sayın Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR'a, değerli hocalarım; Prof. Dr. Erol ARMAĞAN, Prof. Dr. őahin ASLAN, Prof. Dr. őule AKKÖSE AYDIN, Prof. Dr. Özlem KÖKSAL, Doç. Dr. Vahide Aslıhan DURAK ve Öğretim Gör. Dr. Fatma ÖZDEMİR'e sonsuz saygı ve őükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca, acil serviste birlikte her zaman saygı ve sevgiyle çalıőtıđımız değerli asistan, hemőire ve personel arkadaşlarıma desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Bu yaőıma kadar beni sevgiyle büyüten, hayatımın her anında yanımda ve destek olan canım aileme çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

... tarihinde ... doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Balıkesir'de tamamladıktan sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 2008 yılında mezun oldum.

2008 yılında Balıkesir Sındırgı Devlet Hastanesinde mecburi hizmetime başladım.

2012-2019 yılları arasında Balıkesir Devlet Hastanesi Acil Servisinde görev yaptım. Aynı zamanda Balıkesir 112 Komuta Kontrol Merkezi Başhekim Yardımcılığı ve Balıkesir Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliğinde yöneticilik görevlerinde bulundum.

Mesleğimin 10. yılında gittiğim bir Acil Tıp Kongresi sonrası çok severek çalıştığım Acil Tıp bölümünde uzmanlaşma kararı aldım.

2019 yılında Uludağ Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak ihtisas yapmaya başladım.

Bu alanda kendimi geliştirmeye devam etmekteyim.