



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**MİNÖR KAFA TRAVMALI ERİşKİN HASTALARDA TRAVMATİK BEYİN
YARALANMASININ BELİRLENMESİNDE SERUM mikroRNA-93 VE
mikroRNA-191 DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

Dr. Demet Taş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**MİNÖR KAFA TRAVMALI ERİşKİN HASTALARDA TRAVMATİK BEYİN
YARALANMASININ BELİRLENMESİNDE SERUM mikroRNA-93 VE
mikroRNA-191 DÜZEYLERİNİN ROLÜ**

Dr. Demet Taş

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özgür Söğüt

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimimde sonsuz sabrı, hoşgörüsü, insani değerleri ve akademik yönüyle örnek edindiğim, tez hazırlama dönemimin her aşamasında engin bilgi, birikimiyle desteğini esirgemeyen ve beraber çalışmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Özgür SÖĞÜT'e;

Acil Tıp uzmanlık eğitimimin büyük bölümünde, tez hazırlama sürecimde ve ihtiyacım olan her anda yanımda olan değerli abim Uzm. Dr. Mehmet YİĞİT'e;

Aile hekimi asistanı iken benim acilci olmamı sağlayan ve acile başladığım ilk günden itibaren bana dost olan, bilgi ve deneyimleriyle bana Acil Tıp'ı sevdiren ve bendeki yerleri her daim bambaşka olan, acildeki en güzel zamanlarımı geçirmemi sağlayan, desteklerini her zaman hissettiğim; Uzm. Dr. Onur KAPLAN, Uzm. Dr. Alp Giray AYDIN, Uzm. Dr. Neslihan SAÇLI, Uzm. Dr. Binnur ERGÖNÜL, Uzm. Dr. Gökçe KARADANA, Uzm. Dr. Adnan YAMANOĞLU, Uzm. Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e;

Acil Tıp'a başladığım ilk yıldan itibaren bana kardeş olan, tüm zorluklarımda yanımda olan ve eminim ki her zaman da olacak olan dostum Dr. Tuğba AĞUŞ' a; kalbinin güzelliği yüzüne yansımış ender insanlardan biri olan, tez hazırlama dönemim dahil her zaman desteğini hissettiğim, iyi ki yollarımız kesişmiş dediğim, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım canım eşkıdemim Dr. Merve METİNER'e;

İyi ki tanıyabildim dediğim ve beraber çalışma fırsatı bulup arkadaşlıklarıyla mutlu olduğum, güzel insanlar; Uzm. Dr. Özlem TATAROĞLU, Uzm. Dr. Gülşen BARLAS, Uzm. Dr. I. Melike ÜNLÜKAPLAN, Uzm. Dr. Esra Ferdi KUNCAN, Dr. Fikret ÇALIKOĞLU, Dr. Okan BARİ, Dr. Batu BATUGE ve Dr. Olgun DEMİR başta olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma; Tek başıma başladığım acil asistanlığından geriye, hayal bile edemediğim sayıda asistan bırakarak ayrılmanın haklı gururunu yaşatan beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Ekip ruhuyla, acilin zorlu çalışma koşulların da bile beraber çalışmanın keyfini yaşatan, ilk günden itibaren hep yanımda olan, beni hiç üzmeyen, yıllarca hiçbirisiyle tek bir kötü hatıramın olmamasını sağlayan, yolu acil servisten geçen, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm sağlık memurlarına, sekreterlere, hizmetlilere ve güvenlik görevlilerine sonsuz teşekkür ediyorum.

Beni büyütüp bugünlere getiren, tüm zorluklarda yanımda olan, sonsuz sevgilerini benden esirgemeyen, benim ben olmamı sağlayan ve bana her zaman güç veren canım annem Zeynep TAŞ'a, canım babam Musa TAŞ'a, bana kardeş olan, arkadaş olan, hayatıma anlam katan canım kardeşim Dt. Mehmet TAŞ'a ve biricik abim Servet TAŞ'a tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

Dr. Demet TAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Kafa Travması ve Travmatik Beyin Yaralanması Tanımı	6
2.3. mikroRNA.....	6
2.4. Kafa Travması ve mikroRNA	8
2.5. Travma Skor Sistemleri.....	9
2.5.1 Glasgow Koma Skoru (GKS)	10
2.5.2 Travma Skoru (TS) ve Revize Travma Skoru.....	11
2.6. Kafa Travmalarında Yaralanma Şekilleri	12
2.6.1 Kraniyal Kemik Kırıkları	12
2.6.2 Fokal Yaralanmalar	13
2.6.3 Diffüz Yaralanmalar.....	13
2.7. Kafa Travmalarında Yaralanma Mekanizmaları	13
2.8. Anatomi ve Fizyoloji.....	15
2.9. Kafa Travmalarında Klinik Sınıflama.....	17

2.9.1. Hafif (Minör) Kafa Travmaları	17
2.9.2. Orta Kafa Travmaları	18
2.9.3. Ağır (Ciddi) Kafa Travmaları	19
2.10.Etiyoloji.....	19
2.11.Epidemiyoloji.....	20
2.12. Kafa Travmalarının Fizyopatolojisi	20
2.12.1 Kafa Travmasının Niteliği.....	20
2.12.2 Kafa Travmasına Beynin Verdiği Cevap	21
2.12.3 Kafa Travmalı Hastalarda IKB Artışında Rol Oynayan Faktörler.....	24
2.13. Beyin Lezyonları.....	25
2.13.1. Primer Beyin Lezyonları.....	25
2.13.2 Sekonder Beyin Lezyonları	26
2.14. Kafa Travmalarının Komplikasyonları	26
2.15. Kafa Travmalarında İlk Yaklaşım ve Tedavi.....	27
2.16. Nörolojik Muayene	30
2.17. Radyolojik Tanı.....	33
2.18. Kafa Travmasının Tipleri.....	35
2.19. Kafa Travmalarında İlk Yardım.....	41
2.20.Acil Servislerin Kafa Travmalarındaki Yeri ve Önemi	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi	45
3.1.1 Çalışma Grubu.....	45
3.1.2 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	46
3.1.3 Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	47
3.1.4 Kontrol Grubu Seçme Kriterleri	47

3.2 Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler	47
3.2.1 Kullanılan Cihazlar	47
3.2.2 Serum Örneklerinden RNA İzolasyonu	48
3.2.3 Toplam RNA İzolasyonu	48
3.2.4 RNA'ların Spektrofotometrik Miktar Tayini	48
3.2.5 RNA'dan cDNA elde edilmesi	49
3.2.6 cDNA'dan mikroRNA elde edilmesi.....	49
3.2.7 mikroRNA sonuçlarının yorumlanması.....	49
3.2.8. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	65
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER.....	70
Ek 1: Bap Onayı.....	70
Ek 2: Etik Kurul Onayı	71
Ek 3: Tez Konusu Onay Formu	72
Ek 4: Minör Kafa Travması Vaka Veri Formu	73
Ek 5: Minör Kafa Travması Vaka Formu	75

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CO₂	: Karbondioksit
DAH	: Diffüz Aksonal Hasar
dk	: Dakika
DPL	: Diagnostik Periton Lavajı
EEG	: Elektroensefalografi
GKS	: Glaskow Koma Skoru
GOS	: Glaskow Outcome Skoru
Htc	: Hematokrit
İKB	: İntrakraniyal Basınç
IV	: İntravenöz
KT	: Kafa Travması
miRNA	: mikroRNA
mmH₂O	: milimetre-su
mmHg	: Milimetre civa
MKT	: Minör Kafa Travması
MÖ	: Milattan Önce
MS	: Milattan Sonra
MR	: Manyetik Rezonans
OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
O₂	: Oksijen
pre-miRNA	: prekürsör mikroRNA
pri-miRNA	: primer mikroRNA
RAS	: Retiküler Aktive edici Sistem

RNA	: Ribon�kleotik asit
RTS	: Revize Travma Skoru
SAB	: Sistemik Arter Basıncı
siRNA	: short interfering RNA
SKA	: Serebral Kan Akımı
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SKH	: Serebral Kan akımı Hacmi
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
SVD	: Serebrovasküler damar Direnci
TBY	: Travmatik Beyin Yaralanması
TS	: Travma Skoru
T��K	: Türkiye İstatistik Kurumu
yy	: Yüzyıl

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Glasgow Koma Skoru (GKS)

Tablo 2: Değiştirilmiş-Revize Edilmiş Travma Skoru (RTS)

Tablo 3: Kafa Travmasının Tipleri

Tablo 4: Glasgow Koma Skoru (GKS)

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubundan rastgele alınan birer miRNA-191 değerinin Δ ct sonucuna göre hesaplanması

Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeyleri açısından karşılaştırılması

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubu arasında kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve arteriyel oksijen saturasyonu değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Kafa travmalı hastalarda travma mekanizması, TBY, BBT sonuçları ve klinik sonuç

Tablo 9: BBT bulgularına göre serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 10: BBT bulgularının cinsiyet ve RTS ile karşılaştırılması

Tablo 11: BBT sonucuna göre yaş, OAB ve nabız basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Serum miRNA-191 düzeylerinin Forward Metot ile incelenmesi

Tablo 13: TBY'si olan ve olmayan kafa travmalı hastalarda serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 14: TBY'si olan ve olmayan kafa travmalı hastalarda cinsiyet ve RTS karşılaştırılması

ŞEKİL TABLOSU

Şekil 1: Hafif ve ağır kafa travmasında artan ve azalan miRNA tipleri

Şekil 2: Okülovestibüler refleks

Şekil 3: BBT ‘de Epidural Hematom

Şekil 4: BBT’ de Subdural Hematom

Şekil 5: BBT ‘ de Subaraknoid Kanama

Şekil 6: BBT’ de hızla büyüyen kontüzyon

Şekil 7: Hasta ve kontrol grubundan rastgele alınan birer miRNA-191 değerinin Δct sonucuna göre karşılaştırılması

Şekil 8: Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı

Şekil 9: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Şekil 10: Hasta ve kontrol grubunda serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeyleri

Şekil 11: Hasta ve kontrol grupları arasında serum miRNA-93 ve miRNA-191 “fold change” düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 12: Hastaların travma mekanizmasına göre sınıflandırılması

Şekil 13: Hastaların TBY, BBT bulguları ve klinik sonuçlara göre dağılımı

Şekil 14: BBT bulgularına göre serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin dağılımı

Şekil 15: BBT’deki patolojiyi saptamada miRNA-93 değerinin özgüllük (sensitivite) ve duyarlılık (spesifitesi)

Şekil 16: BBT’deki patolojiyi saptamada miRNA-191 değerinin özgüllük ve duyarlılık

Şekil 17: TBY’si olan ve olmayan kafa travmalı hastaları belirlemede serum miRNA-191 değerinin sensitivite ve spesifitesi

Şekil 18: TBY’si olan ve olmayan kafa travmalı hastaları belirlemede serum miRNA-93 değerinin sensitivite ve spesifitesi

ÖZET

Minör kafa travmalı erişkin hastalarda travmatik beyin yaralanmasının belirlenmesinde serum mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 düzeylerinin rolü

Amaç

Minör kafa travması geçiren hastalarda öykü ve fizik muayene bulgularına göre bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) kullanım endikasyonları tam olarak belirlenememiştir. Son yapılan çalışmalarda mevcut klinik bulgularına göre BBT çekilen minör kafa travması geçiren hastaların %90'ında önemli bir beyin hasarı saptanmamıştır. Aslında minör kafa travması geçiren hastalarda, travmatik beyin yaralanmasını (TBY) ayırt etmede kullanılan testlerin sensitivite ve spesifitesi yeterli değildir. Tamamlayıcı mRNA'nın posttranskripsiyonuyla oluşan mikroRNA'lar akut beyin yaralanmasının patofizyolojisinde rol alır. Son yıllarda kafa travması için spesifik birçok mikroRNA'nın serumdaki konsatrasyonu TBY'nin tanısını, şiddetini ve prognozunu belirlemede önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Literatürde, bugüne kadar TBY'si olan minör kafa travmalı hastaların ilk değerlendirilmesinde serum mikroRNA düzeylerinin araştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı a) minör kafa travmalı yetişkin hastaların serumlarında mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 ekspresyon seviyelerini belirlemek; (b) Bu hastalarda TBY ile başlangıç mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 seviyeleri arasında ilişki kurmak ve (c) bu mikroRNA'ların başlangıç serum seviyelerinin, gereksiz BBT'lerin kullanımını azaltmak için intrakraniyal hasarın değerlendirilmesinde prediktif rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya izole minör kafa travması tanısı alan (Glaskow Koma Skoru (GKS)>13 olan hastalar) hastalardan, New Orleans Kriterleri'ne uygun olarak BBT çekilen 79 erişkin hasta ile benzer yaş ve cinsiyette 92 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastalar önce BBT bulgularına göre iki ayrı gruba ayrılarak değerlendirilmiştir; travmatik intraparakranyal ve kranyal hasarı(ör: kafatası kırığı, beyin kanaması, beyin kontüzyonu ve intrakraniyal hematom) olmayan (1.grup) ve olan (2.grup). Ayrıca TBY'si olan ve TBY'si olmayan hastalarda iki ayrı gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Minör kafa travması

geçiren hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 düzeyleri kantitatif real-time reverse transcription-PCR kullanılarak değerlendirilmiştir. Birincil sonlanım noktası minör kafa travmalı hastalarda BBT çekimi öncesi travmatik beyin yaralanmasının olup olmadığının belirlenmesinde serum mikroRNA düzeylerinin rolünü belirlemektir.

Bulgular

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında minör kafa travmalı hastaların ortalama serum mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 düzeylerinin önemli derecede arttığı tespit edildi ($p<0,001$). Her iki grupta (grup1 ve grup 2) ortalama serum mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,017$ ve $p=0,001$ sırasıyla). Çalışmaya dahil edilen 79 hastanın 16'sında BBT' de intraparakranial yada kranial hasar saptandı (BBT+). Serum mikroRNA-191 düzeyinin BBT'deki patolojiyi saptamadaki cut-off değeri 0,15, sensitivitesi % 68.1 spesifitesi %68.8 olarak belirlendi (AUC: 0.765, [0.640-0.889]).

Minör kafa travmalı hastalardan, TBY olan hastaların olmayanlara göre serum mikroRNA-191 düzeyleri belirgin olarak artmış saptandı (0.72 ± 1.64 ve -0.56 ± 1.63 , sırasıyla; $P=0,017$). Ancak serum mikroRNA-93 için her iki grupta da anlamlı fark saptanmadı. TBY tanısında mikroRNA-191 için cut-off değeri 0,069, sensitivitesi %66,7 ve spesifitesi %58,3 olarak belirlendi (AUC: 0.712, [0.563-0.862]).

Tartışma ve Sonuç

Literatürde bugüne kadar yapılan insan çalışmaları ve deneysel çalışmalara göre TBY'nin tanısını, şiddetini ve prognozunu belirlemede biyomarker olarak kullanılacak serum ya da plazmada çalışılan çok çeşitli mikroRNA tipleri (ör: miR-425-p, -21, -93, -191 ve -499) bulunmaktadır. Çalışmamızda, minör kafa travması geçiren hastalarda çekilen BBT sonucunda travmatik beyin yaralanması olan hastaların mikroRNA düzeyleri olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu. Sonuç olarak BBT (+) minör kafa travmalı hastalarda serum mikroRNA-191 düzeyinin $<0,15$ olması kuvvetli bir negatif prediktif değer göstergesi olarak belirlendi. Minör kafa travmalı hastalarda bakılan mikroRNA'lardan özellikle mikroRNA-191'in serum düzeyi, hastalarda BBT çekim endikasyonunu belirlemeye katkı sağlayabilir.

Çalışmamız minör kafa travmalı hastalarda bu iki mikroRNA seviyeleri arasında ilişki kurmak ve travmatik beyin yaralanmasını belirleyip, BBT çekim endikasyonlarına katkıda bulunmak amaçlı yapılan ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler

Bilgisayarlı beyin tomografisi, mikroRNA, minör kafa travması, travmatik beyin yaralanması



ABSTRACT

Validity of serum microRNA-93 and microRNA-191 levels to reduce unnecessary computed tomography in adult patients with minor head trauma

Aim

Indication for the appropriate use of cranial computed tomography (CCT) in patients with minor head trauma (MHT) based on history and physical examination alone remains unclear. Recent studies have been reported that 90% of patients with MHT who undergo CCT under the present clinical decision rules have no clinically important brain injuries. Actually, many cases with MHT go unnoticed or misdiagnosed, as the current diagnostic tests are neither sensitive nor specific enough to identify traumatic brain injury (TBI). microRNAs are important posttranscriptional regulators of complementary mRNA targets and have been implicated in the pathophysiology of acute brain injury. Serum concentrations of the various specific microRNAs were recently found to provide useful information in the diagnosis, severity, and prognosis of TBI. To date, there have been only a limited number of studies involving MHT patients with TBI.

The purposes of this study were (a) to determine the expression levels of microRNA-93 and microRNA-191 in the sera of adult patients with MHT; (b) to correlate TBI with the initial microRNA-93 and microRNA-191 levels; and (c) to investigate whether the initial serum levels of these microRNAs can predict the presence or absence of intracranial injury for reducing the use of unnecessary CCTs.

Materials and Methods

Seventy-nine consecutive adult patients with isolated MHT (Glasgow Coma Scale [GCS], GCS scores of >13) undergoing CCT based on the clinical decision rule of the New Orleans Criteria and 92 age- and sex-matched healthy controls were enrolled in this prospective study. Patients were divided into 2 groups as follows: those without (group 1) and with (group 2) traumatic intracranial or extracranial lesions (e.g., skull fracture, brain swelling, cerebral contusion, intracerebral hematoma) shown on CCT. Patients were also divided into two subgroups based on

the presence or absence of traumatic parenchymal lesions defined as TBI. The serum levels of microRNA-93 and microRNA-191 were assessed in MHT patients and healthy controls using quantitative real-time reverse transcription-PCR. The primary outcome variable was to determine the indication of the need for an initial CCT in patients with MHT and the presence of intracranial lesions in conjunction with serum microRNAs levels.

Results

The mean serum microRNA-93 and microRNA-191 levels were significantly increased in the MHT patients compared with the controls (both comparisons; $P < 0.001$). The mean serum microRNA-93 and microRNA-191 levels between the study groups (group 1; and group 2) were statistically significant ($P = 0.017$ and $P = 0.001$ respectively). Of the 79 patients studied, 16 exhibited trauma-relevant intracerebral or extracerebral lesions on the CCT scan (CCT+). With a cut-off limit of 0.15 microRNA-191, CCT+ patients were identified with a sensitivity level of 68.1% and a specificity level of 68.8% (AUC: 0.765, [0.640-0.889]).

Compared to MHT patients without TBI, the mean serum microRNA-191 levels were markedly elevated in patients with TBI (0.72 ± 1.64 and -0.56 ± 1.63 , respectively; $P = 0.017$). However, microRNA-93 levels did not show significant changes in either group of patients ($P = 0.145$). With a cut-off limit of 0.069 microRNA-191, TBI+ patients were identified with a sensitivity level of 66.7% and a specificity level of 58.3% (AUC: 0.712, [0.563-0.862]).

Discussion and Conclusion

The human and experimental studies have identified various specific microRNAs as biomarkers in serum/plasma (e.g., miR-425-p, -21, -93, -191 and -499) for possible indicators of the diagnosis, severity, and prognosis of TBI. We found that circulating microRNAs levels increased after MHT and distinguished between those with and those without traumatic brain injury on CCT. The results of this study demonstrate that a microRNA-191 serum level < 0.15 has a high negative predictive value for CCT+ in patients after MHT. MicroRNAs, especially microRNA-191 concentrations in patients with MHT can provide additional information to improve indication of the need for an initial CCT scan. This study is

the first step towards validation of thresholds for studies integrating these two microRNAs into a clinical decision rule for MHT to detect traumatic brain injury.

Keywords: Cranial computed tomography, head trauma, microRNA, traumatic brain injury



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kafa travması halen gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde özellikle genç popülasyonda en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Literatürde kafa travmalarının en sık nedenlerini; trafik kazaları, düşme ve darp oluşturmaktadır. Her yıl travma nedeniyle hayatını kaybeden popülasyonun yaklaşık %50 kadarını kafa travmalı hastalar oluşturmaktadır. Sağ kalan kafa travmalı hastaların ancak %40-50 kadarı sekelsiz olarak iyileşmektedir. Hastanelerin acil servisine başvuran hastaların yaklaşık %20 kadarını kafa travmalı hastalar oluşturmaktadır (1). Ağır kafa travması daha fazla mortalite ve morbiditeye neden olsa da minör kafa travması nedeniyle hastanelere daha sık başvuru olmaktadır. Trafik kazalarına bağlı ölümlerin %75'inde ve tüm multitravmalı hastalarında %80'inde kafa travması izlenir. Kafa travması, gelişmiş ülkelerde 45 yaş üstü mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir (2, 3). Acil servise çeşitli nedenlerle (yüksekten düşme, araç dışı trafik kazası ve araç içi trafik kazası) kafa travmasına maruz kalan hastalar başvurmakta ve bu hastaların önemli bir kısmının prognozu mortal veya morbid seyretmektedir. Bu hastalarda mortalite üzerine birçok faktör etkili olmaktadır.

Kafa travmalı hastaların erken dönemde nörolojik durumlarının değerlendirilmesinde en sık Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılır. Bunun nedeni; yaygın kullanımı, kolay akılda kalması ve kolay hesaplanmasıdır (4). Ayrıca multitravmalı hastaların prognozunu değerlendirmek amacıyla Revize Travma Skoru(RTS) kullanılmaktadır. RTS, GKS skoruna solunum sayısı ve kan basıncı verilerinin eklenmesi ile geliştirilmiştir (5, 6). RTS, hastanın mortalitesi hakkında kesin bilgiler vermesine karşın uzun dönem morbidite konusunda literatürde yeterli çalışma olmadığı için fikir vermemektedir (7, 8).

Travmatik beyin yaralanması (TBY) mekanik güçler sonucunda beyin fonksiyonlarında bozulma olarak tanımlanır. Bu fonksiyon bozukluğu geçici veya kalıcı olabilir ve beyinde altta yatan yapısal değişikliklerle sonuçlanabilir. Klinik şiddet çok hafiften (sersemlik veya geçici sersemlik) ciddi bozukluğa (cevapsız, komatöz durum) kadar değişkenlik gösterebilir. TBY altta yatan yaralanmaya bakılmaksızın, bilinç düzeyinin klinik değerlendirilmesinin sınıflandırılmasıdır. Bu nedenle, benzer TBY şiddet sınıflamasına sahip hastalar çarpıcı şekilde farklı

patofizyolojiye sahip olabilirler. Güncel sınıflama sistemi, Glasgow Koma Skalası (GKS) temel alınarak TBY ciddi (GKS 3- 8), orta (GKS 9- 13) ve hafif (GKS 14- 15) dereceli olarak ayrılır (1, 4).

Nörotravmalı hastaların radyografik görüntülemesinde; hızlı değerlendirme, yaygın kullanım alanı, kontraendikasyonlarının olmaması ve kesin tanı konabilmesi gibi sebeplerden dolayı bilgisayarlı beyin tomografisinin (BBT) değerlendirmede ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmasını sağlamıştır. BBT; bilinç bozukluğu olması ya da izlemde bozulması, kafa tabanı kırığı bulguları, ilerleyici nörolojik defisit, kafatası çökme kırığı, açık kafatası yaraları ve penetran kafa yaralanmaları gibi yüksek olasılıklı intrakraniyal yaralanma durumlarında mutlak endikedir (1). Bununla beraber yapılan çalışmalarda minör kafa travması olarak değerlendirilen hastalarda acil BBT gereksinimi tartışmalıdır (5). Bazı çalışmalarda ise; minör kafa travması olan ve fizik muayenesi normal olan hastaların güvenle taburcu edilebileceklerini savunmakta ve tüm kafa travmalı hastalara rutin olarak BBT uygulanmasının sağlık sisteminin giderlerini önemli ölçüde arttırdığı öne sürülmektedir (5, 6, 9). Bu nedenle literatürde kafa travmalı hastalarda travma ciddiyetini belirlemede ve prognozu değerlendirmede, travma skorlamalarına ve görüntüleme yöntemlerine alternatif olabilecek birçok biyokimyasal parametre çalışılmıştır (7- 11).

Son yıllarda moleküler ve hücresel düzeydeki çalışmalar bir biyokimyasal parametre olarak mikroRNA (miRNA)'ların TBY patogeneğinde ve progresyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir. miRNA; transkripsiyon sonrası kodlayıcı olmayan bir RNA sınıfı olup nöron hücre gelişiminde hedef protein olarak görev yapar ve hücreler arası sinyal iletiminde görev alır (12, 13).

Deneyssel olarak travmatik beyin hasarı oluşturulan ratlarda miRNA düzeyini araştıran çok sayıda çalışmalar mevcut olmasına karşın kafa travması geçirmiş kişilerde serum miRNA düzeyini araştıran ve travma sonrası erken dönemde (ilk 24 saatte) miRNA düzeylerinin travma ciddiyetini ve prognozu tahmin etmedeki rolü ile ilgili sınırlı sayıda insan çalışması bulunmaktadır (3, 14, 15). TBY sonrası yapılan sınırlı sayıdaki insan çalışmasında, özellikle ilk 24 saatte miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir (16).

Literatürde, bugüne kadar minör kafa travmalı hastalarda BBT çekimi öncesi travmatik beyin yaralanmasının olup olmadığının belirlenmesinde serum miRNA düzeylerinin prediktif rolünü araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden çalışmamızda; (a) minör kafa travmalı yetişkin hastaların serumlarında mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 ekspresyon seviyelerini belirlemek; (b) Bu hastalarda TBY ile başlangıç mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 seviyeleri arasında ilişki kurmak; ve (c) bu miRNA'ların başlangıç serum seviyelerinin, gereksiz BBT'lerin kullanımını azaltmak için intrakraniyal ya da ekstrakraniyal hasarın değerlendirilmesinde prediktif rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, çalışmada elde edilecek sonuçların minör kafa travmalı hastalarda uygun BBT kararını vermedeki etkinliği tartışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Kafa travması (KT) , saçlı deri, kraniyum ve kraniyum içi tüm yapıların, çarpan, ezen veya penetre eden çeşitli dış fiziksel güçlerin etkisi ile yırtılması, kırılması, ani hareketlenmesi ve bunların sonucu gelişen çeşitli fizyopatolojik olayların tümünün genel adıdır. TBY mekanik güçler sonucunda beyin fonksiyonlarında bozulma olarak tanımlanır. Bu fonksiyon bozukluğu geçici veya kalıcı olabilir ve beyinde altta yatan yapısal değişikliklerle sonuçlanabilir. Kafa travmaları; minör, orta ve şiddetli kafa travmaları olarak üç sınıfa ayrılır. Şiddetli kafa travmalarının da mortalite oranı yaklaşık %35'tir. Şiddetli kafa travmalı hastaların yalnız %40-50'si fonksiyonel olarak iyileşir (17). Kranioserebral yaralanmalara mortalite ve morbiditeyi arttıran diğer sistem travmaları da eşlik edebilir. TBY, gerçekte altta yatan yaralanmaya bakılmaksızın hastanın bilinç düzeyinin klinik değerlendirmesinin temel alınarak sınıflandırılmasıdır. Bu nedenle, benzer TBY şiddet sınıflamasına sahip hastalar çarpıcı şekilde farklı patofizyolojiye sahip olabilirler. Minör TBY, ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de kafa travmalarının çoğunluğunu oluşturur (yaklaşık %80) ve ölümler en çok ilk 48 saat içinde meydana gelir. Kafa travmalarının büyük bir kısmını oluşturmalarına rağmen, kranioserebral yaralanma riski diğer iki gruptan daha düşük olan minör kafa travmalı hastalara çekilen gereksiz BBT, sağlık sisteminin giderlerini önemli ölçüde arttırmaktadır (5, 6, 9). Bu nedenle kafa travmalı hastalarda travma ciddiyetini belirlemede ve prognozu değerlendirmede, travma skorlamalarına ve görüntüleme yöntemlerine alternatif olabilecek birçok biyokimyasal parametre çalışılmıştır (7-11).

2.1. TARİHÇE

Kafa travmaları insanlık tarihi ile başlar. Trepnasyona uğramış birçok kafatası çok eski çağlardan günümüze kalmıştır. Bilinen en eski ameliyatlı kafatası (MÖ.10-12 bin yıl) İsrail'de Mont-Cormel mağarasında bulunmuştur.

Yapılan çeşitli kazılarda mezolitik ve neolitik devirde bazı Avrupa ve Balkan ülkelerinde de bu ameliyatların bilindiği, Mısırlıların, İnkaların, Arapların sadece travmalarda değil birçok ruhsal ve bedensel rahatsızlıkta kafatası ameliyatını

uyguladıklarını ortaya koymuştur. Ülkemizde de Bafra’da İkiztepe kazılarında eski tunç çağına (MÖ.3000-2000) ait travmalı ve ameliyatlı kafatasları bulunmuştur. Yine aynı dönemde ameliyatlarda anestezi etkili ilaçlar ve enfeksiyona karşı da ateş ile koterizasyon yapıldığı araştırmalarda görülmüştür. Ancak bu eski çağlardan kalma kafataslarındaki ameliyatların hepsi kafa travmaları ile ilgili değildir. Saptanan bulgularda eski çağlardan itibaren tedavi amaçlı birçok tekniğin kullanıldığı gösterilmiştir.

Edwin Smith, MÖ.3000-1600 ait olan papirüste kafadan ayağa kadar 48 travma vakasını tanımladığı “a capite and calcum” halen geçerlidir (18). Tıbbın en üst düzeye ulaşması eski Mısır uygarlığında MÖ.3500’lerdedir. Elde edilen veriler doğrultusunda eski Mısırlı cerrahların amputasyon, litotomi, kataraktların kaldırılması, yabancı cisimlerin çıkarılması ve yara pansuman yöntemlerini geliştirdikleri görülmüştür (19). MÖ.2500-1500 arasında gelişen Hindistan krallığı dönemindeki baş doktor Sustruta 100’ün üzerinde cerrahi aleti tariflemiştir. Tıbbın en erken kaynaklarından bir tanesi Nei Ching (Canon of Medicine) MÖ. 2600 civarında Yu Hsiung tarafından yazılmıştır (20,21).

Tıpta devrim Yunan uygarlığının gelişmesi ile başlamıştır. Modern tıbbın temelleri M.Ö 5.yy’da atılmıştır. Cerrahi açısından ciddi anlamda gelişmeler Yunan uygarlığı döneminde kaydedilmiştir. Eldeki yazılı kaynaklardan edinilen bilgiler doğrultusunda fraktürler ve dislokasyonlara yaygın yer verildiği görülmüştür. Hemen hemen tüm yaralanma tipleri tanımlanmış ve tedavileri vurgulanmıştır. Kafa travmaları ilk kez Hipokrat tarafından sınıflandırılmaya çalışılmıştır.

Romalılar döneminde, hastanelerden önce yaralı askerlere ilk olarak zengin evlerinde, sonra çadırlarda daha sonrada ayrılmış ünitelerde bakılmıştır. Hastaneler yapıldıktan sonra aletler, ilaçlar daha iyi muhafaza edilmeye başlanmıştır. Siviller için inşa edilen ilk hastane MS. 5.yy’da yapılmıştır (22).

Arap cerrah Raazi 9 ve 10.yy’larda (850-932) yaraları suture etmek için katgüt kullanmıştır.

1560’ta Leonardo Botallo tarafından, yabancı materyalin uzaklaştırılması ve ölü dokunun temizlenmesi gerekliliği vurgulanmıştır (23). 17.yy. bilimsel devrim

çağı olmuştur. İnsanlar olayların niçin oluştuğunu sormak yerine nasıl olduğunu araştırmaya başlamışlardır. De Motu Cordis'i yayımlayan William Harvey, ilk kez kan dolaşımını ve bundan dolayı da travmanın etkilerinin anlaşılması konusunda temel adımı oluşturmuştur (24). İntravenöz (IV) yolla hayvanlara uygulanabilen ilaçları, 1656 yılında Christoper Wren tanımlamıştır (25). 1666 da Lower hayvandan hayvana direkt olarak transfüze edilen homolog kanı tanımlamıştır (26). 17.yy. da Petit, kafa travmalarının ikiye ayrımını; kommasyo-kontüzyo ve laserasyo serebri olarak yapmıştır.

19.yy'da Tonnis ve Loew kafa travması sonucu oluşan anatomik ve fizyolojik bozukluklar konusunda çalışmışlardır. Travmalardan sonra kafa içi basıncın arttığını gözleyen Russell, Symond, Cairns tedavi amacıyla dekompresyon gerekliliğinden bahsetmişlerdir.

20 yy'da travma sonrası ortaya çıkan beyin fonksiyon bozukluklarının anlaşılması konusunda, Tuebber ve Luria gibi nörofizyologlar çalışmalar yapmışlardır. Travma mekanizmaları ile bilinç seviyesini takip etmede kullanılan GKS Teasdale ve Jennett tarafından oluşturulmuştur.

2.2.KAFA TRAVMASI VE TRAVMATİK BEYİN YARALANMASI TANIMI

TBY, dış mekanik kuvvetlerin beyinde oluşturduğu bilişsel, fiziksel ve psikososyal fonksiyonlarda geçici veya kalıcı bozulmalara sebep olabilen, azalmış veya değişmiş bilinç düzeyinin eşlik ettiği, konjenital veya dejeneratif olmayan hasarlardır. Kafa travması terimi ise, travmatik beyin yaralanmasıyla ilişkili veya ilişkisiz yüz, skalp ve kafatasının; laserasyon, kontüzyon, abrazyon ve fraktür gibi klinik olarak belirgin dışsal yaralanmalarını da içerir (27, 28).

2.3.mikroRNA

miRNA yaklaşık 22 (genelde 20-24 nükleotid) nükleotid uzunluğunda tek iplikçikli RNA molekülü türüdür ve gen ekspresyonun düzenlenmesinde rol oynar. İyi tanımlanmış iki tane küçük RNA tipi bulunmaktadır; miRNA'lar ve short interfering RNA (siRNA)'lar. İlk keşfedilen küçük RNA miRNA'dır (29). mRNA parçalanması veya translasyon inhibisyonu ile gen ekspresyonunu düzenleyen, küçük

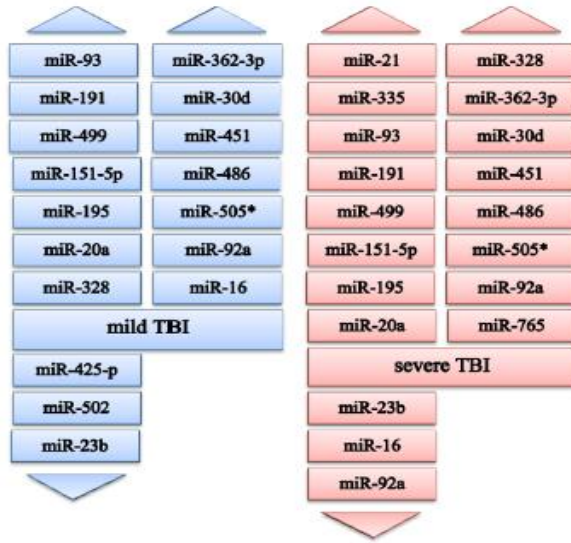
kodlamayan RNA'ların bir sınıfı olan miRNA'ların keşfiyle normal gelişim süreci ve hastalıklardaki rollerinin araştırılması, onları yeni bir biyobelirteç sınıfı yapmaktadır. miRNA'lar genom üzerinde protein kodlayan intron veya ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan, fakat proteine translasyonu gerçekleşmeyen, fonksiyonel RNA molekülleridir. İnsan genomunda miRNA'ları kodlayan yüksek seviyede korunmuş yüzlerce gen bölgesi keşfedilmiştir. Şu an itibariyle, insan genomunda 1000'in üzerinde miRNA tanımlanmıştır (29,30). İlk mikroRNA, Lee ve çalışma arkadaşları tarafından 1993 yılında Victor Ambros laboratuvarında yuvarlak solucan olan *Caenorhabditis elegans*'ta lin-4 olarak adlandırdıkları genin hiçbir protein kodlamamasına karşın 22 nükleotid uzunluğunda küçük bir RNA transkribe etmesiyle rapor edilmiştir. (31,32). Ancak bulunan bu genetik materyal için miRNA terimi ilk defa 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (32,33). miRNA'lar birbirini izleyen üç basamaklı işlem sonucunda meydana gelir. İlk basamakta miRNA genlerinden primer miRNA (pri-miRNA)'ların transkripsiyonu gerçekleşir. İkinci basamakta pri-miRNA'lar prekürsör miRNA (pre-miRNA)'lara nükleus içinde dönüştürülür. Üçüncü ve son basamakta olgun miRNA'ların sitoplazma içinde oluşumu gerçekleşir (31-34). miRNA'lar, primer transkript (pri-miRNA) olarak RNA polimeraz II enzimi tarafından genomik DNA'dan sentezlenir. Pri-miRNA (500-3000 baz), "cap" ve "poli A" kuyruğuna sahip sap-ilmik yapısındadır. miRNA'lar fonksiyonlarını kendi nükleotid dizilerini, komplementer hedef genleri tanıma özelliği sayesinde gerçekleştirirler. Ayrıca, miRNA'ların her birinin birden fazla mRNA'nın ekspresyonunu düzenleyebildiği ve mRNA'ların her birinin de birden fazla miRNA tarafından hedeflenebildiği bilinmektedir (31, 35, 36) . miRNA'ların hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi birçok biyolojik süreçte etkili anahtar moleküller oldukları bugün artık açık bir şekilde bilinmektedir. miRNA'lar, hedefledikleri mRNA'nın moleküler düzeydeki özelliklerine göre onkogenik veya tümör süpresör özellik kazanabilirler.

miRNA terimi ilk kullanıldığı günden beri normal ve malign hematopoezdeki rolünü anlamak için büyük çapta çalışmalar yapılmış ve sonucunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda bu küçük moleküllerin hematopoezde farklılaşma, çoğalma ve apoptoz (programlı hücre ölümü) gibi çok önemli hücresel olaylarda kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (37, 38).

miRNA'ların kanserden inflamasyona kadar çoğu hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. miRNA'lar periferel kanda RNAaz aktivitesinden korunduğu için fizyolojik ve patolojik süreçte iyi bir biyobelirteç olarak kullanılabilecekleri bildirilmiştir (39, 40).

2.4 KAFA TRAVMASI VE mikroRNA

İnsanlarda TBY'nın şiddet ve prognoz açısından sınıflandırılması ilk olarak, GKS kullanılarak yapılmıştır. GKS'ye göre; GKS: 14-15; Hafif, GKS: 9-13; Orta, GKS: 3-8; Ağır olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Hafif kafa travması, 30 dakikadan kısa süren bilinç kaybı ve 24 saatten kısa süren amneziyle karakterizedir. Tüm kafa travmalarının %75-90'lık kısmını hafif kafa travması kapsamaktadır (41). Kafa travmalarının büyük kısmını kapsamasına rağmen tanısall amaçlı görüntüleme yöntemlerinin kullanımı son derece sınırlıdır. Bu nedenle hafif kafa travmalarının tanısında anlamlı olabilecek spesifik biyomarker arama çalışmaları yapılmaktadır. Bu amaçla çalışılan biyokimyasal parametrelerden biri de miRNA'dır. miRNA yüksek seviyede korunan DNA bölgelerinden kodlanan fakat proteine translasyonu gerçekleşmeyen, yaklaşık 20-24 nükleotid uzunluğunda, küçük RNA molekülleridir. Bu protein kodlamayan RNA molekülleri kendi nükleotid dizilerinin tamamlayıcısı olan hedef mRNA'lara bağlanıp translasyonel baskılama veya mRNA yıkımı ile transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunun düzenlenmesini gerçekleştirir. miRNA'lar bu yolağı kullanarak hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve hücre ölümü gibi hemostatik süreçlerde önemli roller oynamaktadır. Son yıllarda kafa travmasında da anlamlı olabilecek miRNA tiplerine yönelik çokça çalışma yapılmaktadır. Ancak bu çalışmaların büyük kısmını hayvan çalışmaları oluşturmaktadır. Bu konuda yapılan insan çalışmaları sınırlı düzeydedir. Kafa travması ve miRNA düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik yapılan sadece 6 adet insan çalışması mevcuttur (42). Yapılan tüm çalışmalar az sayıda insan çalışmasını kapsamaktadır. Kafa travması sonrası şiddet ve prognoz açısından anlam ifade edebilecek miRNA tiplerine yönelik yapılan insan çalışmasında miRNA-425-p, -21, -93, -191 -499,-328, -362-3p, -451, -486a tiplerinin kafa travmasında artan düzeyleri kafa travmasının şiddetini ve prognozunu belirlemede kullanılabileceği yönünde değerlendirilmiş ve bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir (42).



ŞEKİL 1 (42): Hafif ve ağır kafa travmasında artan ve azalan miRNA tipleri

2.5 TRAVMA SKOR SİSTEMLERİ

Travma hastalarının sayısının gün geçtikçe artması travma skorlamalarını daha önemli hale getirmiştir. Travma hastalarının tüm bilgilerinin en iyi şekilde kaydedilmesi için hem hastane öncesi hem de hastane içi travma organizasyonlarının ve uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliğinin sistematik olarak denetlenmesi gerekmektedir. Travma hastasına yaklaşımda temel unsurların başında iyi düzenlenmiş kayıt sistemi, basit ve standart bir form gelmektedir. İyi düzenlenmiş kayıt sistemi aynı zamanda olguların geriye dönük daha iyi analiz edilebilme ve yapılan hataları değerlendirilebilme olanağı sağlamaktadır. Kayıt sisteminin içinde skorelama sistemlerinin bulunması son derece önemlidir.

Bilimsel ilerlemelere paralel olarak travma skorelama sistemleride geliştirilmektedir. Skorelama sistemleri hastanın uygun şekilde triajına, nakline, ilk yardımına, resüsitasyonuna ve bunlara paralel olarak tanı ve tedavi yöntemlerinin etkin kullanımına olanak sağlamaktadır. Aynı zamanda travma yönetiminde tıbbi hizmetlerin kalitesinin artmasına ve hastaların bilimsel açıdan birbirleriyle karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır. Bu doğrultuda günümüzde kullanılan çok sayıda travma skorelama sistemleri mevcuttur. Travma skorelama sistemlerinin genel özellikleri, basit olmaları ve herkes tarafından kolayca hesaplanabilir olmalarıdır. Travma hastalarında genellikle kullanılan iki skorelama sistemi mevcuttur. Bunlar;

Travma Skoru (TS) ve GKS'dir. TS' nin yaygın olarak kullanılan şekli "Değiştirilmiş – Revize Edilmiş Travma Skoru " (RTS)'dur.

2.5.1 Glasgow Koma Skoru (GKS)

Günümüzde yaygın olarak kullanılan GKS 1974 yılında Jennet ve Teasdale tarafından geliştirilmiştir. 1977 yılında yine aynı araştırmacılar tarafından küçük bir revizyona uğraması sonucu oluşturulan GKS, kafa travmalarının derecelendirilmesi ve hasta takibinde kullanılmaktadır (Tablo-1). GKS de üç ayrı parametre değerlendirilmektedir. Bu parametreler; hastanın uyarılara motor yanıtı, sözlü yanıt ve gözlerin açılmasıdır. Hastanın motor yanıtının derecesine 1-6, sözlü yanıtın derecesine 1-5 ve gözlerin açıklık durumuna da 1-4 arasında değişen skorlar verilmektedir. Tüm değerlendirilen yanıtların toplamına göre; en kötü 3 ve en iyi 15 arasında değişen GKS puanı elde edilmektedir. GKS 8 ve altında olması koma ya da ağır dereceli kafa travmasını, 9-13 arasında olması orta dereceli kafa travmasını ve ≥ 14 olması da hafif dereceli kafa travmasını ifade eder.

Tablo 1: Glasgow Koma Skoru (GKS): 3 (en kötü) ve 15 (en iyi) arasında değişir.

Motor Yanıt

Emirleri yerine getirir	6
Ağrıyı lokalize eder	5
Ağrıya çekerek yanıt verir	4
Ağrıya anormal fleksör yanıt (dekortike)	3
Ağrıya anormal ekstansör yanıt (deserebre)	2
Yanıt yok	1

Sözlü Yanıt

Şuur tam açık (oryante)	5
Şuur bulanık (konfüze)	4
Uygunsuz kelimeler	3
Uygunsuz sesler	2
Yanıt yok	1

Gözlerin Açıklığı

Kendiliğinden (spontan) açık	4
Sesli uyararla açıyor	3
Ağrılı uyararla açıyor	2
Sürekli kapalı	1

2.5.2 Travma Skoru (TS) ve Revize Travma Skoru

1981 yılında Champion tarafından geliştirilen Travma Skoru, triyaj sistemleri arasında günümüzde de sıklıkla kullanılmaktadır. Champion çalışmaları doğrultusunda, travma sonrası erken ölümlerin hemen tümünün santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi yaralanmalarına bağlı olduğunu gözlemlemiştir. Champion bu sistemlere ait verilerin istatistiksel olarak gözden geçirilmesi sonucunda en anlamlı 5 bulguyu (solunum derecesi, göğüs ekspansiyonu ve kapiller dolum ile motor yanıt, sözlü yanıt ve gözlerin açıklığı gibi GKS'ye ait üç bulgu) kullanarak ilk olarak 1980 yılında "Trijaj Skoru"nu oluşturmuştur. Daha sonra 1981 yılında bu sisteme solunum hızı ve sistolik kan basıncını ekleyerek "Travma Skoru"nu geliştirmiştir. Göğüs ekspansiyonu ve kapiller dolumu travma yerinde değerlendirmenin güç olması nedeniyle, Champion daha sonra bu 2 veriyi değerlendirmeden çıkararak 1989 yılında "Değiştirilmiş – Revize Edilmiş Travma Skoru"nu (RTS) geliştirmiştir (Tablo-2). Bu sistemde sistolik kan basıncı, solunum hızı ve GKS' den elde edilen değerlere 0-4 arasında değişen skorlar verilerek, en kötü 0 ve en iyi 12 arasında değişen toplam RTS elde edilmektedir.

Günümüzde en sık kullanılan triaj skor sistemlerinden biri RTS'dir. Hasta mortalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan RTS'nin bir diğer formu kodlandırılmış (K-RTS)'dir. RTS içerisinde değerlendirilen tüm parametrelerin (GKS, sistolik kan basıncı (SKB), solunum hızı) mortaliteyi belirlemede aynı oranda ağırlıkları olmadıkları saptanmış olup bu nedenle her parametre için ayrı ağırlık katsayıları hesaplanmıştır. K-RTS değerleri 0'dan (en kötü prognoz) 7,84'e (en iyi prognoz) arasında değişmektedir. K-RTS bir triyaj aracı değildir. K-RTS diğer travma skorları ile kombine edilerek travma organizasyonunun değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasında kullanılmaktadır.

Tablo 2: Değiştirilmiş- Revize Edilmiş Travma Skoru (RTS): 0 (en kötü) ve 12 (en iyi) arasında değişir.

Glaskow Koma Skoru	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Solunum Sayısı (dk)	PUAN
13-15	>89	10-29	4
9-12	76-89	>29	3
6-8	50-75	6-9	2
4-5	1-49	1-5	1
3	0	0	0

2.6. KAFA TRAVMALARINDA YARALANMA ŞEKİLLERİ

2.6.1 Kraniyal Kemik Kırıkları

Kraniyum elastikiyetinin deformasyonu sonucu oluşmaktadır. Kraniyal kemik, kafaya gelen darbeler sonucu kırılarak darbenin şiddetini absorbe eder böylece serebral dokunun hasarını azaltmada rol almaktadır. Kraniyal kemik kırıkları sık görülmelerine rağmen çoğu kez beraberinde ciddi beyin yaralanması bulunmamaktadır. Ayrıca ciddi beyin hasarı ile sonuçlanan yaralanmalarda kraniyal kemik kırığı eşlik etmeyebilir. Kraniyal kemik kırıkları 3 ana başlıkta sınıflandırılmaktadır;

- lineer kırıklar
- çökme kırıkları
- kafa tabanı kırıkları

2.6.2 Fokal Yaralanmalar:

Kafa travması sonrası görülen lokalize harabiyetle karakterize makroskobik hasarı ifade etmektedir. Travma sonrası erken dönemde en önemli amaç, cerrahi olarak tedavisi mümkün olan bu lezyonları gecikmeden ortaya koyabilmektir. Fokal yaralanmalar 2 ana başlıkta sınıflandırılmaktadır;

-kontüzyon

-intrakraniyal kanamalar

2.6.3 Diffüz Yaralanmalar

Hem fonksiyonel hem yapısal karakterde olup, yaygın ve geniş beyin hasarını kapsamaktadır. Oluşum mekanizmasında, hızlı kafa hareketleri (akselerasyon ve deselerasyon) sonucu beyin büyük bir kısmında fonksiyon kaybı yer almaktadır. Diffüz yaralanmalar 2 ana başlıkta sınıflandırılmaktadır;

-konküzyon

-diffüz aksonal yaralanma

2.7. KAFA TRAVMALARINDA YARALANMA MEKANİZMALARI

1. Temas (kontak) ile gerçekleşen kafa travması

2. Akselerasyon-deselerasyon ile gerçekleşen kafa travması

Bu darbe mekanizmaları, beyinde üç çeşit fiziksel olaydan birinin veya birkaçının oluşmasına yol açmaktadır.

a) Kompresyon (ezilme, çökme)

b) Gerilme

c) Yırtılma, ayrılma

Bu mekanizmaların yol açtığı kafa travma tipleri Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: Kafa Travmasının Tipleri:

Temas Yaralanmaları	Akselerasyon Yaralanmaları
1.Kraniyumu deforme eden yaralanmalar	yüzeyel zorlanma
a) Lokal : Kemik kırıkları	Subdural hematoma
Lineer	Kontur kup kontüzyon
Çökme	Derin zorlanma
Epidural hematoma	Konküzyon sendromları
Kup (coup) kontüzyon	Diffüz aksonal yaralanma
b) Uzak: Kubbe veya kaide kırıkları	
2.Şok dalgası yaralanmaları	
a) Kontur kup (counter coup) kontüzyon	
b) İntraserebral hematoma	

Yaralanmaya Etki Eden Faktörler:

1. Vücuttaki ve kafadaki anatomik farklılıklar (saçlı deri kalınlığı, beyin atrofi vs.)
2. Kafa travmasına neden olan fiziksel kuvvetin tipi (kompresyon, rotasyon vs.)
3. Darbe etkisi ve prognoza etki eden faktörler (yaş, beslenme, metabolik hastalık varlığı vs.)

Yaralanmaya etki eden bu faktörler nedeniyle beyin yaralanmalarını izole bir olay olarak değerlendirmek yerine, içinde bulundukları ve neden oldukları fizyopatolojik bozukluklar ile birlikte değerlendirmek gerekmektedir.

2.8. ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

A. Skalp; kafatasını örten ve 5 tabakadan oluşan bir dokudur. Bu tabakalar dıştan içe doğru şu şekilde sıralanabilir; 1. Deri 2. Subkutanöz dokular 3. Galea aponevrotika 4. Areolar doku 5. Perikraniyum. Skalp zengin damar desteğine sahiptir ve büyük kan kayıplarının kaynağı olabilmektedir.

B. Kafatası; beyin için koruma sağlayan kemik bir kaptır. Kalvarium adı verilen çatı ve basis adı verilen bir kaideden oluşmaktadır. Rijit ve unfleksibledir. Kafa kaidesi sfenoid kanat ve sella tursika gibi yapıların meydana getirdiği kemerlerle oldukça sağlamdır. Ön, orta ve arka fossalardan oluşmaktadır. Yüzeyi düz olmadığından serebral kontüzyon ve kontur kup lezyonları sıklıkla oluşmaktadır.

C. Meninksler; Duramater kafatasının içyüzüne yapışmış kalın, fibröz bir zardır. Duramater altındaki araknoidmatere yapışık olmadığı için arada subdural aralık denilen potansiyel bir boşluk mevcuttur. Belli yerlerde duramater ikiye ayrılarak beynin venöz drenaj yapılarının döküldüğü sinüsleri şekillendirir. Superior sagittal sinüs, yerleşimi nedeniyle yaralanmaya en açık olandır. Meningeal arterler, kafatası iç yüzeyi ve dura arasındaki epidural alanda yerleşmişlerdir. Bu arterlerin yırtılması sonucunda epidural hematoma oluşur. Duramater kalvariumda kemik yapılardan kolaylıkla ayrılabilir. Kafa kaidesinde ise birçok kemik çıkıntılarına sıkıca yapışmıştır. Bu nedenle kafaya gelen darbelerde kemikte kırık olmaksızın beyin zarı kemiklerden ayrılabilir. Kafa tabanı (kaide) kırıkları ise genellikle durayı yırtarak BOS'un burun, kulak veya nazofarenksten boşalmasına neden olabilir. Duranın altında ince, şeffaf ve damar içermeyen araknoid bulunur. Bununda altında beyin korteksine yapışık olan piamater bulunur.

D. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS); Araknoidmater ile piamater arasında BOS bulunur. Bu aralığa olan kanamalara subaraknoidal kanama adı verilir. Ventriküler sistem içerisinde koroid pleksus tarafından 0,35 ml/dakika veya 500 ml/24 saat oranında BOS yapılır. BOS lateral ventriküllerden foramen Monro aracılığıyla 3.ventriküle, aquaduktus sylvius yolu ile 4.ventriküle, foramen Magendi ve Luschka aracılığıyla subaraknoidal boşluğa geçer.

E. Tentorium; Duramater, beyin bölümlerinin arasına uzantılar göndererek 2 supratentorial ve 1 subtentorial olmak üzere 3 büyük boşluk oluşturur. Subtentorial

boşlukta serebellum ve beyin sapı, supratentorial boşlukta beyin hemisferleri yerleşmiştir. Falks serebri ise 2 beyin hemisferleri arasında uzanan bir septumdur. Bu yapı beynin iki yana doğru serbest hareketlerini önler. Tentorium serebelli ise beynin oksipital lobu ile serebellumu birbirinden ayırır. Orta beyin tentoriumdaki geniş açıklıktan (tentorium insisura) geçerek aşağıya uzanır. Aynı şekilde 3. kraniyal sinir (N.okulamatorius) bu açıklıktan geçer. Supratentorial basıncı hızla arttıran kanama, ödem gibi patolojik değişiklikler sonucu temporal lobun medial parçası bu açıklığa doğru itilir. Bu şekilde gelişen tentorial fıtıklaşma sonucu 3. kraniyal sıkışarak aynı tarafta fiks pupil ortaya çıkar. Vücudun karşı yarısında oluşan spastik kuvvet kaybı serebral pedinküldeki liflerin aynı nedenle oluşan basısı sonucudur.

F. Bilinç; Bilinç seviyesi kafa travmasında; travmanın şiddetini gösteren en önemli belirteçlerdendir. Serebral korteksin iki taraflı yaralanması ve beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemin (RAS) yaralanması gibi nedenler bilinç kaybını ortaya çıkarır. Orta beyin ve ponsun üst parçası uyanıklık halini sağlayan RAS'ı içermektedir.

G. Beyin; Serebrum, serebellum ve beyin sapından oluşur. Serebrum, falks serebri adı verilen duramater uzantısı ile birbirinden ayrılmış sağ ve sol beyin hemisferlerinden oluşur. Vital kardiyorespiratuar merkezler beyin sapının alt parçasında yerleşmişlerdir. Serebellum; hareketlerin koordinasyonu, tonusun düzenlenmesi ve dengeden sorumludur.

H. İntrakraniyal basıncı; Kafa içi boşluğunu dolduran BOS, kan ve nöral doku hacimleri arasındaki ilişki intrakraniyal basıncı dengede tutar. Hematomun ya da serebral ödemin oluşturduğu kitle etkisi BOS veya venöz kan (bazen ikisi beraber) normalden daha fazla miktarda kafa içi boşluğundan dışarı kaçar. Kafa içi basıncını sabit tutmaya çalışan kompensatuar mekanizmalar yetersiz kalırsa serebral perfüzyon basıncı azalır, böylece kafa içi basıncında artış meydana gelir.

2.9. KAFA TRAVMALARINDA KLİNİK SINIFLAMA

Kafa travmaları şiddetine göre GKS esas alınarak üç başlıkta sınıflandırılmaktadır. Bunlar;

Hafif (Minör) kafa travmaları: GKS:14-15

Orta kafa travmaları: GKS 9-13

Ağır (Ciddi) kafa travmaları: GKS 8 ve daha düşük olanlar

Tablo 4: Glasgow Koma Skoru (GKS)

Glasgow Koma Skalası			
Cevap	İnfant	Çocuk ve yetişkin	Puan
Göz açma E:EYES	Spontan	Spontan	4
	Sesli uyarana	Sesli uyarana	3
	Ağrılı uyarana	Ağrılı uyarana	2
	Yok	Yok	1
Sözel cevap V:VERBAL	Anlamsız sözler	Oryante ve yeterli	5
	İrritabl, ağlıyor	Uygunsuz konuşma	4
	Ağrı ile ağlama	Yetersiz kelimeler	3
	Ağrı ile inleme	Anlamsız sözler	2
	Yok	Yok	1
Motor cevap M:MOTOR	Normal spontan hareket	İstekleri yapma	6
	Dokunma ile çekme	Dokunma ile çekme	5
	Ağrı ile çekme	Ağrı ile çekme	4
	Dekortike postür	Dekortike postür	3
	Deserebre postür	Deserebre postür	2
	Yok	Yok	1
Total Skor			3-15

2.9.1 Hafif (Minör) Kafa Travmaları

Hafif kafa travması tanımı, ilk kez 1981 yılında yayınlanan bir makalede kullanılmıştır (10). GKS skoru 14 ve 15 olan, 30 dakikadan kısa bilinç kaybının eşlik ettiği ve hastanede yatış süresi 48 saatten daha kısa olan kafa travması vakaları hafif kafa travması olarak adlandırılmıştır. Günümüzde kafa travması nedeniyle acil servislere başvuran hastaların %80'inden fazlası, bu gruba girmektedir (43). Bilgisayarlı Beyin Tomografisi'nin (BBT) kullanımının yaygınlaşmasıyla bu gruptaki hastalara yaklaşımla ilgili birçok farklı görüş ortaya atılmıştır. Sayıca fazla olan bu gruptaki hastaların çok küçük bir kısmında intrakraniyal patoloji bulunmuş olması tüm hasta grubuna BBT çekiminin hangi durumlarda uygulanması gerektiğine

dair farklı çalışmalar ve protokoller geliştirilmesine sebep olmuştur (44-47). Hafif kafa travmalı hastalarda BBT çekim endikasyonlarını belirlemek için belirlenen kriterler; New Orleans ve Nexus II'dir.

New Orleans Kriterleri; 1) Baş ağrısı

2) Kusma

3) >60 yaş

4) İlaç ve alkol intoksikasyonu

5) Devam eden anterograd amnezi

6) Klavikulanın daha üstünde travma bulgusunun olması

7) Nöbet

Nexus II Kriterleri;

1) Kafatası kırığı belirtisi

2) Skalp hematom

3) Nörolojik defisit

4) Bilinç durumunda değişiklik

5) Koagülopati

6) >65 yaş

7) Rekürren veya ısrarcı kusma

Hafif kafa travmalı hastalar BBT çekimi öncesi değerlendirilen New Orleans ve Nexus II kriterlerinden hiçbirini karşılamıyorsa, rutin kontrol amaçlı BBT çekimi önerilmemektedir.

2.9.2 Orta Kafa Travmaları

Hastanın başvuru anındaki GKS skorunun 9 ile 13 arasında bulunduğu vakalar komplikasyonlar için artmış risk içerirler. Bu gruptaki hastaların başvuru anında dikkatli incelenmesi ve yakından takip edilmesi gerekmektedir. Mortalite riski daha düşük olmasına karşın sekelle iyileşme sıklıkla saptanmaktadır (48,49).

2.9.3 Ağır (Ciddi) Kafa Travmaları

Ağır kafa travması GKS skoru 8 ve altında olan hasta grubunu kapsamaktadır. Orta kafa travmasından farklı olarak bu gruptaki hastalar komatözdür. Bu hasta grubunda ilk müdahale olay yerinde başlamalıdır. İlk müdahale ve tetkik sonrası, hastaların takipleri mutlaka yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilmelidir. Bası ve kitle etkisi oluşturan kanama veya kontüzyonu olan ve dekompresyon gerektiren hastalar zaman kaybedilmeden mümkün olan en hızlı şekilde opere edilmelidir. Tedavideki ana prensip sekonder beyin hasarı oluşumunu önlemektir.

2.10 ETİYOLOJİ

Travma doğumla beraber başlar. Doğum esnasında vakum veya forseps tatbiki, dar pelvik arkusta sıkışma veya doğumdan sonra beşikten veya kucaktan düşmeler ile travmalar başlar. Her insan yaş ve cinsiyet farkı olmadan herhangi bir sebepten travmaya maruz kalabilir. Çocukluk yaş grubundaki travmalar en sık düşme, trafik kazaları, oyuncakların başa çarpması ve dövülmeler (Battered child syndrom) nedeniyle olmaktadır.

Erişkinlerde travma etiyojisi, savaşlarda ve sivil yaşam döneminde farklılıklar göstermektedir. Savaş verilerinden elde edilen bilgilere göre çarpışmalarda hayatını kaybedenlerin ortalama % 40'ını kraniyoserebral yaralanmalar meydana getirmektedir. Ölümler; şarapnel, ateşli silah, tanjansiyal ve delici yaralanmalar nedeniyle gerçekleşmektedir. Savaş alanında hayatını kaybetmeyen kraniyoserebral yaralanma geçirenlerin bir kısmı (% 8-28) ilk bir yıl içerisinde çeşitli komplikasyonlardan hayatlarını kaybetmektedir.

Sivil hayatta etiyojistik nedenlerin birinci sırasını % 35 ile trafik kazaları almaktadır. İkinci sırada ev ve dış alanlarda olan düşmeler % 26 ile yer almaktadır. Sonraki etiyojistik nedenler ise; darp % 20, kavgalar % 5, bisiklet ve motosiklet kazaları % 1, iş kazaları % 2, spor kazaları % 1, ateşli silah yaralanmaları % 2, kesici delici alet ile yaralanmaları % 0,4 olarak yer almaktadır. Etiyojisi listelerine % 7-9 arasında nedeni bilinmeyen vakalar eklenmektedir. Kraniyoserebral yaralanmalara mortalite ve morbiditeyi arttıran diğer sistem travmaları sıklıkla eşlik edebilmektedir.

2.11 EPİDEMİYOLOJİ

Türkiye’de ve dünyada travma nedenli mortalite ve morbidite önemli yer tutmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2016 yılı verilerine göre, 15 ve üzeri yaştaki bireylerin ölüm nedenleri incelendiğinde, ölüm vakalarının %4,3’ünü dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmelerin oluşturduğu görülmektedir (50). Gençlerde dışsal yaralanma ve zehirlenmeler nedeni ile ölüm oranı %50,5 olarak gerçekleşirken bu oran genç erkeklerde %57,3, genç kadınlarda %31,8 olarak bildirilmiş bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2015 yılında 1,3 milyon insan trafik kazaları nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Tüm ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer almaktadır. Trafik kazalarına bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu düşük-orta sosyoekonomik seviyedeki ülkelerde gerçekleşmektedir, bunun nedenleri arasında yetersiz trafik eğitimi, trafik kurallarının uygulanmasında eksiklikler ve giderek artan motorlu taşıt kullanımı sayılabilmektedir. Yüksek sosyoekonomik düzeydeki ülkelerde güvenlikle ilgili alınan önlemler sayesinde trafik kazalarına bağlı ölümler yıllar içerisinde giderek azalma eğilimi göstermektedir (51, 52). Travmanın oluşmasını engelleyecek güvenlik önlemlerinin yanında yaralanmalara sistematik yaklaşım ile travmatik yaralanma sonrası mortalite ve morbiditeyi azaltmak gerektiği vurgulanmaktadır (53).

2.12 KAFA TRAVMALARININ FİZYOPATOLOJİSİ

2.12.1 Kafa Travmasının Niteliği

İntrakraniyal basınçta ani ve kısa süreli artışlar, beynin kraniyum içerisinde hareketlenmesine neden olmaktadır. Bu hareketlenme neticesinde subaraknoid, intraserebral veya serebellar kanamalar, beyin dokusunda kontüzyon, köprü venlerde veya kortikal venlerde kopma, hemorajiler, diffüz aksonal yaralanmalar meydana gelmektedir. Kafa travmasına eşlik eden diğer sistem travmalarıda varsa onlarda kraniyal travmanın istenmeyen kötü etkilerini potansiyalize edebilmektedir.

a) Temas (kontak) yaralanmaları; lokal veya uzak kafatası deformasyonları sonucu oluşan lineer veya çökme fraktürleri, epidural hematoma veya kup lezyonları ve baziller fraktürlere yol açabilmektedir. Bu yaralanmanın şok dalgası ise, kontur kup kontüzyon ve intraserebral hematomlara da sebep olabilmektedir.

b) Akselerasyon yaralanmaları; kafa hareketinin ani hızlanıp, yavaşlaması nedeniyle meydana gelmektedir. Yüzeysel olursa subdural hematoma, kontur kup kontüzyon veya intermediet kontüzyona yol açabilmekte, derin olursa konküzyon sendromları ve diffüz aksonal yaralanmaya yol açabilmektedir. Akselerasyon yaralanmaları 3 başlıkta incelenmektedir.

1. Translasyonel

2. Rotasyonel

3. Anguler

Bu sınıflandırma beyin merkezkaç hareketlerine göre düzenlenmektedir. Organizmanın travmanın etkisine verdiği cevap iki şekilde gerçekleşmektedir;

a) Beynin verdiği cevap

b) Diğer sistemlerin cevap

2.12.2 Kafa Travmasına Beynin Verdiği Cevap

2.12.2.1 Beyin Fizyolojisi: Enerji ihtiyacını karşılamak ve yaşamı için aerobik bir ortama ihtiyaç duymaktadır. Devamlı oksijen ve glikoza gereksinimi vardır. Beyin, vücut ağırlığının % 2'sini oluşturmaya rağmen kalp debisinin % 20'sini almaktadır. Vücudun kullandığı oksijen ve glikozun % 15-20'sini beyin kullanmaktadır. Beyinde tüketilen oksijen ve glikozun % 80 gri cevher tarafından kullanılmaktadır. Arteriyal ve venöz oksijen farkı beyin kan dolaşımı ve metabolizması açısından son derece önemlidir.

Beynin gereksinim duyduğu enerji, hücre membran potansiyelinin sağlanmasında, hücreler arası uyarımda, hücre yapısının korunmasında, transport ve entegrasyonu sağlamada, bunu sağlayan sodyum-potasyum pompasını çalıştırmada ve nöromediatörlerin metabolizmasında kullanılmaktadır.

Beyin kendi metabolizması için gerekli olan yüksek enerjili fosfatları üretebilmek için oksijene gereksinim duymaktadır çünkü anaerobik koşullarda enerji üretimini sağlayamaz. Anaerobik şartlarda diğer hücrelerinde harabiyeti sonucu intraserebral laktik asidoz meydana gelmektedir.

Santral sinir sisteminin primer enerji kaynağı glikozdur. Ancak ihtiyaç dahilinde keton cisimleri ve kısa zincirli yağ asitleride enerji kaynağı olarak kullanabilmektedir.

Glikoz dışındaki substratların ortamda yüksek miktarda bulunuşu hücreler üzerinde koruyucu etkiye neden olmaktadır. Şiddetli KT sonrası serebral metabolizma, aerobik ve anaerobik glikoz metabolizması tarafından sağlanmaktadır çünkü diğer enerji substratlarının temini sınırlanmıştır. Beyin diğer enerji substratlarını enerji üretmek üzere % 16 oranında kullanmaktadır. İskemiye en duyarlı hücreler nöronlardır. Şiddetli KT'ye eşlik eden hipermetabolik durumun en iyi göstergesi hiperglisemi ve ketogenezin supresyonudur. Bu yüzden KT'lerin erken iyileşme döneminde hastalara verilen sıvı, glikozun ketogenezisin daha çok suprese edilmesine, dolayısıyla da nonglikolitik enerji substratlarının temininin iyice sınırlanmasına neden olmaktadır. Bu olaylar laktik asit üretiminin daha da artarak beyin dokusunun hasarının artmasına ve yayılmasına yol açacaktır. Ketogenezin supresyonu da KT sonucu ölümler ile ilişkilidir. Hipoketonemi, iskemik laktik asidoza katkıda bulunur. Hastalara glikoz yerine izotonik sıvı verilmesi bu olayı tersine çevirerek, ketogenez supresyonunu azaltıp serebral ve BOS laktat seviyelerin de azalmaya yol açmaktadır.

2.12.2.2 Serebral Kan Akımı (SKA): Normal beyin metabolizmasının sağlanmasında en önemli unsurlardan birisi serebral kan akım hacmi (SKH) ve serebral perfüzyon basıncıdır (SPB). SKA regülasyonunda üç kontrol mekanizması vardır.

1. Basınç otoregülasyonu (Bayliss) etkisi; beyinde kan dolaşımını kan basıncına göre düzenler, 50-180 mmHg basınçlarında kan akımını sabit tutabilir.
2. Metabolik vazoreaktivite
3. Karbondioksit vazoreaktivitesi; arteriyal karbondioksit artması vasküler dilatasyon yapar ve otoregülasyonu da metabolik etkiyi de ortadan kaldırır.

SKA normal erişkin bir insanda kortekste 45+7 ml/100 gr/dakikadır. Medullada ise 25+4 ml/100 gr/dakika olarak tespit edilmiştir. SKA'yı etkileyen en önemli üç faktör;

1. Perfüzyon basıncındaki değişiklikler
2. Serebrovasküler damar tonusunun yol açtığı direnç
3. Serebral oksijen metabolizma hızıdır

SKA'nın 16-18 ml/100 gr/dk. Bu değerlerin altına düştüğünde beyin elektrik aktivitesi azalır ve durur. Bu derecedeki iskemi nöronal fonksiyonel aktivitenin kaybı için eşik değerini gösterir. Hücresel enerji kaybı sonucunda hücre nekrozu oluşur.

2.12.2.3 Serebral Perfüzyon Basıncı (SPB) : Beyin perfüzyon basıncı arter ile ven basınçları arasındaki basınç farkıdır. Normotansif hastalarda SPB 40-50 mmHg olup KT'li hastalarda SPB 70 mmHg veya üzerinde olmalıdır. Serebral dokuda iki tip damar sistemi vardır;

- a) Rezistans damarlar; (arter ve arterioler sistem) tonusları yüksektir.
- b) Kapasitans damarlar; (venüller, venler) tonusları düşüktür.

2.12.2.4 Serebrovasküler Damar Direnci (SVD): Damar çapında daralma yapan etkenler, vazokonstriksiyon ile damar direncini arttırarak SKA'yı azaltırken, damar çapını genişleten etkenlerde, vazodilatasyon ile direnci azaltarak SKA'yı arttırırlar. Bu mekanizma da etkili olan, arteriyal kandaki karbondioksit miktarıdır. PaO₂ etkisi, PaCO₂ kadar güçlü etkili değildir. Serebral venöz basınç kabaca intrakraniyal basınca (IKB) eşittir. SKA hesaplanması;

$$SKA = SAB - IKB / SVD$$

Kafa travmalarının da SKA azalır, otonöregülasyonu bozulur, metabolik oksijen kullanımı artar, hastaların iyileşme süreleri uzar. Pratikte SPB sistemik arter basıncı (SAB) ile IKB arasındaki farka eşittir.

2.12.2.5 Oligemik Serebral Hipoksi: Arteriyal O₂ miktarı normal iken SKA' da kritik seviyelerde düşme olması durumudur. SKA yakın bir şekilde serebral oksijen metabolizma hızına bağlıdır ve regüle edilmektedir. Kafa travmaları sonrası SKA'nın azalması iskemi gelişmesine yol açmaktadır.

2.12.2.6 İntraserebral Engeller ve Beyin Ödemi: Beyin kapiller endotel permeabilitesi seçici geçirgen yapıda olup kan beyin engeli (bariyeri) olarak adlandırılır. Kan beyin bariyerini oluşturan yapılar; kapiller endoteli, bazal membran,

astrositlerin ayak uzantıları ve onların oluşturduğu perivasküler yerleşimdir. Beyin kapiller permeabilitesi üzerindeki en etkili mekanizma hiperkapnidir. CO₂ seviyesindeki artış geçirgenliği artırarak ödem oluşumuna neden olmaktadır. Kafa travmaları sonucunda geçirgenlik artar, kan beyin bariyeri bozularak ödem oluşabilmektedir. Beyindeki su oranı yaklaşık % 70 oranındadır.

Normal şartlarda beyin ozmolaritesi, 300 mOsm/litre civarındadır. Beyin ödemi ciddi beyin travmalarının çok sık görülen bir sonucudur. Beyin ödemi ozmotik dengesizliklere bağlı olarak ekstra vasküler ve intrasellüler mesafelerde sıvı birikmesi sonucunda parankim kütlesinin artması, hücre yapısının bozulması ve intrakraniyal basıncın artmasıdır. Beyin ödeminde bradikinin, serotonin, histamin, araşidonik asit ve serbest oksijen radikalleri gibi mediatörlerin ortamda üretimleri ve miktarları artmaktadır. Beyin ödemi ikiye ayrılmaktadır;

1. Vazojenik Ödem; nedeni serbest oksijen radikalleridir. Kan beyin bariyerinin bozulması sonucunda vazodilatasyon oluşmakta ve intakt olan kan beyin bariyeri geçirgen hale gelmektedir.

2. Sitotoksik Ödem; travmalara bağlı beyin yaralanmalarında ve sıklıkla gri cevherdeki astrositlerde görülür.

Her iki beyin ödeminde kan beyin bariyeri lokal olarak bozulmuştur. Akut beyin şişmesi; çok şiddetli akselerasyon- deselerasyon travması sonucu ve beyin ödemi gelişmeden önce akut olarak meydana gelen serebral kan hacminin artmasıdır. Normal İKB yan dekübit pozisyonunda lomber ponksiyon ile 100-180 mmH₂O ve intrakraniyal 0-10 mmHg'dır.

2.12.3 Kafa Travmalı Hastalarda İKB Artışında Rol Oynayan Faktörler

1. Travma sonucu hücrelerde oluşan primer lezyonlar
2. Gelişen beyin ödemi
3. Beyin parankimindeki kanamalar
4. Beyin ödemi veya hematoma gibi kitle etkisi sonucunda ortaya çıkan iskemi.

Beyin aniden travmaya uğrarsa darbe etkisi ile refleks olarak dilate olup kan hacmini arttırır, böylece intrakapiller basınçta artma gerçekleşir. Bu artış venöz basınçta artmaya ve BOS absorpsiyonunda azalmaya yol açar. IKB ve kan hacmi arttıkça SKA azalır, ortamdaki CO2 düzeyi artar O2 miktarı azalır. Kan beyin bariyeri bozularak permeabilitesi artar. Beyin venöz kanında ve BOS'da laktat seviyeleri artar. Travmada intrasellüler kalsiyum miktarı artar, serbest oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri serbestleşir, vasküler endotelin artar, nöronal membran hasarı artarak geçirgenliği değişir, aspartat ve glutamat gibi eksitatör aminoasitlerin miktarı artar, yüksek enerjili fosfatlar azalır. Bu olaylar iki tip lezyonun gelişmesine neden olmaktadır;

1. Primer beyin lezyonları
2. Sekonder beyin lezyonları

Bu lezyonları birbirinden ayırmak zordur ve aynı anda her iki grup lezyon birlikte oluşabilmektedir.

2.13 BEYİN LEZYONLARI

2.13.1 Primer Beyin Lezyonları

Kafa travmalarında primer hasar fiziki güçlerin etkisiyle gelişmektedir. Temel olarak vasküler ve nöronal yapıların hasarıdır. Fokal veya diffüz olabilmektedir. Vasküler yapıların yırtılması; beyin kontüzyonuna ve peteşial kanamalara neden olarak nöronlarda diffüz hasar meydana getirebilmektedir. Primer yaralanmalar;

1. Kafa derisi (skalp) laserasyonları ve kafatası kırıkları
2. Penetran (delici) yaralanmalar
3. Diffüz aksonal hasar
4. Beyin kontüzyonu
5. Beyin kökü hasarı ve kafa sinirleri yaralanmasıdır.

2.13.2 Sekonder Beyin Lezyonları

Sekonder beyin lezyonları hücresel düzeyde nörofizyolojik ve anatomik değişikliklerin sonucunda oluşmaktadır. Primer beyin lezyonundan dakikalar, saatler sonra meydana gelmektedir. Sekonder hasar intrakraniyal ve sistemik nedenlerden kaynaklanır. Oluşumunda serebral iskemi önemli rol oynamaktadır. Primer hasardan farkı önlenabilir veya tedavi ile kontrol edilebilir olmasıdır. Başlangıçtaki akut tedavi (hipoksi, hipotansiyon, anemi, hiperglisemi ve beyin ödemi tedavisi) sekonder hasarın derecesini etkilemektedir. Hipoksemi ($PO_2 < 60$) ve hipotansiyon ($SKB < 90$ mmHg) beyin hasarında mortaliteyi arttırmaktadır. Anemi ($Htc < 30$) ise oksijen taşıma kapasitesi azaldığından dolayı mortaliteyi arttırmaktadır.

Sekonder beyin hasarına yol açanlar;

1. Beyin ödemi
2. İntrakraniyal basınç yükselmesi
3. İntrakraniyal kanamalar
4. Beyin hemisferlerinin yer değiştirmesi (şift)
5. Herniasyonlar
6. Hipotansiyon, hipoksi ve anemi

2.14 KAFA TRAVMALARININ KOMPLİKASYONLARI

Kafa travmalarının klinikte en sık görülen komplikasyonları üç ana başlıkta sınıflandırılabilir. Bunlar;

1. Saçlı deri (skalp) yaralanmaları
2. Kranium kırıkları; Bu kraniyal kemik kırıklarına bağlı aşağıdaki diğer komplikasyonlar gelişebilmektedir;
 - a) Beyin zarları zedelenir veya yırtılır
 - b) Serebrospinal sıvı fistülleri, rinore veya otore olur
 - c) Pnömoşefalus ve pnömatosel gelişir
 - d) Kranial sinir felçleri olur
 - e) Osteomiyelit gelişebilir

f) Kraniyal kemik defektleri kalabilir

3. Kraniyum içi komplikasyonlar;

a) Travmatik intrakraniyal kanamalar

b) Akut beyin şişmesi ve beyin ödemi

c) Kraniyum içi basınç artmasına bağlı şift ve herniasyonlar

d) Enfeksiyonlar

e) Esktrakraniyal vasküler lezyonlar

f) Penetran ve perforan yaralanmalar

g) Hipotalamik ve hipofizer lezyonlar

h) Epilepsiler

i) Kraniyal sinir yaralanmaları

j) Leptomeningeal kistler

k) Metabolik değişiklikler

2.15 KAFA TRAVMALARINDA İLK YAKLAŞIM VE TEDAVİ

Diğer travmalarda da olduğu gibi kafa travmalı hastalara yaklaşımda da ilk yapılacak havayolu ve solunumun korunmasıdır. Şuuru kapalı hastalarda oratrakeal ya da nazotrakeal yolla entübasyon gerçekleştirilmelidir. Ancak multiple yüz ve mandibula kırığı ile yüzde ileri derecede yumuşak doku travması olan hastalarda havayolu krikotiroidotomi ya da trakeostomi gibi cerrahi havayolu tekniklerinden yararlanılarak sağlanmalıdır.

Havayolunun güvenceye alınmasıyla hem oksijenizasyonun hem de kontrollü hiperventilasyonun sağlanması, beyin ödemi tedavisini başlatmış olmaktadır. Beyin kanlanmasının otheregülasyonu kandaki karbondioksit konsantrasyonuna bağlıdır. Karbondioksit düzeyinin artması durumunda beyin damarlarında vazodilatasyon, azalması durumunda ise vazokonstriksiyon gelişmektedir. Arteriyel karbondioksit basıncının 25-30 mmHg düzeyinde tutulması beyin ödeminin tedavisi açısından ideal vazokonstriksiyon düzeyini sağlamaktadır. Basıncın daha fazla düşmesi ileri dereceli vazokonstriksiyona bağlı olarak beyin iskemisi gelişimine neden olabilmektedir.

Güvenli havayolu sağlandıktan sonra aspirasyonun önlenmesi amacıyla mideye nazogastrik tüp yerleştirilmelidir. Ancak kribriform plak kırığı olasılığı bulunan ileri dereceli yüz travmalarında tüp burun yerine, ağız yoluyla yerleştirilmelidir, bu sayede tüpün yanlılıkla beyine gitmesi önlenmiş olacaktır.

Havayolu ve solunumun hızla sağlanmasının ardından hastanın hemodinamik durumu değerlendirilmelidir. Hipotansiyon varsa düzeltilmeli ve beyine yeterli miktarda kan akımı sağlanmalıdır. Amaç serebral perfüzyon basıncının (SPB) 40 torr'un üstünde tutulmasıdır. SPB'nin normal değeri 65-90 torr'dur ve nabız basıncından intrakraniyal basıncın (İKB) çıkartılmasıyla hesaplanır. Normal intrakraniyal basınç 0-10 torr'dur. İKB'nin 15 torr'un üzerine çıkması acil tedavi gerektirmektedir.

Koma durumunda ve anizokori izlenen hastalarda acilen hiperventilasyon ve kontrollü hipokarbi ($\text{PaCO}_2 = 28 \text{ mmHg}$) sağlanmalı ve 1 gr/kg dozda mannitol IV verilerek beyin ödemi azaltılmaya çalışılmalıdır. Sistolik kan basıncının 170 mmHg'nin üstüne çıkması da intrakraniyal basıncın yükselmesine neden olacağından, hem hipotansiyon hem hipertansiyon önlenmelidir. Travmalarda uygulanan permisif hipotasyon; sistolik kan basıncının 80-90 mmHg aralığında tutulması olup, kafa travmalı ve şüpheli intrakraniyal kanamalı olgularda kontraendikedir. Kafa travmalı hastaların sıvı resüsitasyonu kristalloid solüsyonlar ve gerekliyse kan transfüzyonları ile gerçekleştirilmelidir, böylece hem dolaşan kan volümü arttırılmış olup hemde ozmotik etkiyle beyin ödeminin azaltılması sağlanmaktadır.

Kafa travmalarının, kafa hacimleri yetişkinlere göre daha büyük olan çocuklarda görülen intrakraniyal kanamalar ile terminal olgular dışında hipotansiyona neden olması pek beklenmemektedir. Yetişkinlerde kafa travması sonrası hipotansiyon olması durumunda dış kanamalar ve diğer organ yaralanmaları varlığı araştırılmalıdır. Bu amaçla stabil olmayan hastalarda diagnostik periton lavajı (DPL), hemodinamik durumu düzeltilmiş hastalarda ise bilgisayarlı tomografi (BT)'den yararlanılmalıdır.

Ağır kafa travmalarının %2-8'ine servikal vertebra yaralanmaları eşlik ettiğinden travma hastasının aksi ispat edilene kadar servikal immobilizasyonu

sağlanmalıdır. Özellikle hipotansiyon, bradikardi, priapizm, anal sfinkter tonusu kaybı ve ekstremitelerde refleks kaybı bulunan olgularda, omurilik travması varlığı araştırılmalıdır.

İleri beyin hasarları asidoza neden olabilmektedir, asidoz ise beyin hücre membranlarında yapısal ve işlevsel bozukluklara, kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve yaygın beyin hasarı gelişmesine yol açmaktadır. Böylece posttravmatik erken dönemde ortaya çıkan hasar daha da kötüleşmektedir.

Posttravmatik hipergliseminin laktik asidozu derinleştirmesi nedeniyle dekstroz içeren sıvıların kullanılmasından kaçınılmalıdır. Hiponatremiye bağlı beyin ödemi ve epilepsilerin ortaya çıkmasını önlemek için serum sodyum düzeyinin 130 mEq/l't'nin altına düşmemesi sağlanmaya çalışılmalıdır. Hematokrit düzeyi %30'un üstünde tutularak yeterli doku oksijenlenmesi sağlanmalıdır. Aynı amaçla koma durumundaki hastalarda Swan-Ganz kateteri kullanılarak oksijen taşınımı ve tüketiminin optimum düzeylerde tutulması amaçlanmaktadır. Yine son zamanlarda kullanılmaya başlanan diğer bir yöntem ise juguler vene yerleştirilen kateterler aracılığıyla beyinden dönen kanda oksijen saturasyonunun ölçülmesidir. Satürasyonun %50'nin altına düşmesi serebral hipoksiyi düşündürmektedir.

İKB'nin 10 torr'un üstüne çıkması kesinlikle önlenmelidir. Bu amaçla koma durumundaki hastalarda sürekli İKP monitörizasyonundan yararlanılabilir. İKB teknik olarak yan ventrikül ya da subaraknoid boşluğa yerleştirilen bir katater yardımıyla ölçülür. Basıncın 15-20 torr'un üstüne çıkması durumunda eğer o ana kadar yapılmamışsa hastanın başı 20-30 derece yükseltilir, kontrollü hiperventilasyon uygulanarak pCO₂'nin 25-30 mmHg düzeyinde tutulması sağlanır ve intravenöz sedasyon ve gerekirse paralizi gerçekleştirilir. Hastanın paralizi edilmesi durumunda sedasyonda mutlaka uygulanmalıdır. Aksi halde hastanın dış uyarıları azaltılmamış olacağından stresi artacak ve İKB daha da yükselecektir. Basıncın yükseldiği durumlarda İKB katateri yardımıyla serebrospinal sıvı drenajı da sağlanabilir. Bu uygulamalara kısa sürede yanıt alınamaması durumunda IV mannitol verilmelidir. Mannitol 0,25-1 gr/kg dozunda 6-8 saat aralıklarla tekrarlanabilir ya da 0.05-0.15 gr/kg /saat dozunda sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Tedaviye rağmen

İKB’de düşüş sağlanamadıysa BT çekilerek yeni kanamalar ve kitle varlığı araştırılmalıdır.

Orta ve ileri dereceli kafa travmalarında epilepsi profilaksisinde önerilmektedir. Bu amaçla önce 18 mg/kg dozda fenitoin 30 dakika içinde IV yolla verilebilir. Daha sonra uygulamaya günde 300 mg verilerek devam edilir ve serum düzeyleri ölçülerek (normal düzey: 10-20 mg) doz ayarlaması yapılır. Epileptik nöbet ortaya çıkarsa IV yolla 1-4 mg diazepam verilmeli, devam etmesi durumunda diazepam 0,1 mg/kg dozlarda tekrarlanmalıdır. Hasta monitörize edilerek yakından izlenmeli, solunumun baskılanması ve kan basıncının düşmesi önlenmeye çalışılmalıdır.

2.16 NÖROLOJİK MUAYENE

Havayolu, solunum ve dolaşımın hızla düzeltilmesi sonrasında hastanın nörolojik durumu değerlendirilmelidir. Kafa travmalarından sonra görülen en önemli nörolojik bulgu şuur değişikliğidir. Posttravmatik şuur değişikliği durumunda aksi ispat edilene kadar intrakraniyal bir yaralanma ve basınç artışı olduğu kabul edilmelidir.

Kafa travmalı hastaların nörolojik muayenesinde gerek prognozun belirlenmesi gerekirse hastaların izlenmesi açısından en sık kullanılan yöntem GKS’dir. GKS gözlerin açıklığı, sözlü uyarılara ve motor uyarılara yanıtların değerlendirildiği 3 bölümden oluşmaktadır. Her bölümde izlenen nörolojik bulguya karşı gelen skorlar toplanarak en kötü 3 ve en iyi 15 arasında değişen toplam GKS elde edilir. GKS hem ilk muayenede hem de hastanın izlenmesi sırasında hesaplanarak hastalığın seyri değerlendirilebilir.

GKS 8 ya da altında olması koma durumu olarak tanımlanmaktadır. Koma durumundaki hastalarda komanın derinliğinin saptanmasında en tutarlı bölüm motor yanıtın belirlenmesidir. Motor skorun 1 (en kötü) olması, yani hastanın ağırlı uyarılara yanıt vermemesi, hasarın beyin kökünde pons ve medulla birleşğinde olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde motor yanıtın 2 (ekstansiyon) olması hasarın orta beyin ve üst pons bölümlerinde, 3 (fleksiyon) olması ise orta beyin ile beyin korteksi arasında olduğunu göstermektedir. 4 ve 5 olması durumunda hasar daha yukarı bölümlerde yerleşimlidir ve prognoz daha iyidir. GKS’den kafa travması

şiddetini belirlemede kullanılır. GKS 14-15 arasındaysa kafa travması hafif dereceli, 9-13 arasındaysa orta dereceli ve 8 ve altındaysa ileri dereceli (koma durumu) olarak tanımlanır. Hafif dereceli travmalarla kıyaslanacak olursa, ölüm riski orta dereceli travmalarda 17 kat, ileri dereceli travmalarda ise 100 kat daha fazladır. Orta dereceli travmaların büyük çoğunluğu nörolojik bir sekel gelişmeden iyileşirken, bu hastaların yaklaşık % 70'inde travma sonrası ilk 3 ayda kognitif bulgularda izlenebilir.

GKS'nin hızla belirlenmesinden sonra pupiller muayene edilmelidir, böylece pupillaların büyüklüğü, ışık refleksi ve kornea refleksi gözden geçirilerek ikinci, üçüncü ve beşinci kafa sinirlerinin muayenesi sağlanabilmektedir. Beyin herniasyonları durumunda gelişen orta beyin basısı nedeniyle değişik göz bulguları ortaya çıkmaktadır.

Diffüz beyin ödemi, beyinde bulunan yer kaplayıcı kitleler, beyin tümünün foramen magnumdan aşağı doğru herniasyonuna (santral-merkezi herniasyon) neden olmaktadır. Böylece beyin kökü basısı bulguları ortaya çıkmaktadır. Retiküler formasyonun basısıyla letarji, inen motor yolların basısıyla dekortike (alt ekstremitelerde ekstansiyon, üst ekstremitelerde fleksiyon) veya deserebre (alt ve üst ekstremitelerde ekstansiyon) postür ve medullanın basısıyla da solunum ve kardiovasküler sistem kollapsı bulguları gelişmektedir.

Temporal bölgelerde yerleşimli kitleler bu lobun unkus ve hipokampus bölümlerinin tentorium kenarından aşağı doğru herniasyonuna (unkal herniasyon) neden olabilmektedir. Böylece 3.kafa siniri (okülomotor sinir) ve mezensefalonun baskılanmasına ait bulgular ortaya çıkmaktadır. Okülomotor sinir basısı ptozis, midriyazis ve ekstroptiye, posterior serebellar arterlerin basısı hemianopsiye ve beyin pedinküllerinin baskılanması da hemipareziye neden olmaktadır. Tek taraflı pupilla dilatasyonu ve bunun karşı tarafında hemiparezi ya da deserebrasyon izlenmesi, dilate olan pupilla tarafında bir kitle ve herniasyon varlığını düşündürmektedir. Ancak olguların % 10-15'inde kitlenin tüm beyin kökünü karşı tarafa itmesi nedeniyle karşı taraftaki okülomotor sinirde bası altında kalabilir. Bu durumda pupilla dilatasyonu lezyon tarafında değil karşı tarafta ortaya çıkmaktadır (Kernohan fenomeni).

Pupilla dilatasyonu temporal lob herniasyonları dışında okülomotor sinir ve göz globu yaralanmalarında bağı olabilmektedir. Temporal lob herniasyonunun ilk dönemlerinde önce hafif dereceli pupilla dilatasyonu, herniasyon ilerledikçe 3.sinir basısının artmasına bağı olarak ptozis ve ekstraoküler kas felci bulguları gelişmektedir. Ancak direkt sinir yaralanmalarında belirtiler travmadan hemen sonra gelişip ve hastanın şuur durumunda herniasyondakinin tersine zamanla düzelebilmektedir. Benzer şekilde göz globu yaralanmalarına bağı pupilla dilatasyonlarında ekstraoküler kas paralizileri izlenmemektedir.

Pupillaların bilateral fiks dilate olması durumunda mortalite % 99'dur. Ancak bu durum beyin perfüzyonun azalması nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hipotansiyon ve İKB yükselmesi gibi kanlanmayı azaltan durumlar mevcutsa acilen tedavi edilmelidir.

Küçük ve reaktif pupillalar diensefalon hasarı ve Horner sendromunda görülmektedir. Benzer şekilde çok küçük (1-2 mm) ve reaktif pupillalar pons hasarını, orta büyüklükte (4-5 mm) ve fiske pupillalar orta beyin hasarını, büyük (5-6 mm) ve fiske pupillalar ise tektum hasarını düşündürmektedir. Dilate (7-9 mm) ve fiske pupillalar okülomotor sinir hasarı ile antikolinerjik ve glutethimid zehirlenmelerine bağı oluşmaktadır. Barbitürat zehirlenmesi ve hipotermi ise pupillaların çok küçülmesine neden olmaktadır.

Koma durumundaki hastalarda okülosefalik ve okülovestibüler testler yardımıyla üçüncü, altıncı ve sekizinci kafa sinirleri ve çekirdekleri ile pons-medulla birleşiminden mezensefalona çıkan beyin kökü yolları muayene edilmektedir. Okülosefalik testte baş 30 derece yukarı kaldırılır ve horizontal (yatay) planda hızla sağa-sola çevrilir. Normalde gözler başın hareketinin ters yönünde hareket ederek boşluktaki konumlarını korurlar. Okülomotor yolların hasarı ve derin koma durumlarında gözlerden birisi ya da her ikisi birden başın çevrildiği yönde oyuncak bebek gözleri (Doll eye) gibi hareket etmektedir. Komadan uyanmakta olan hastalarda ise bu yanıtlar baskılanmış olarak ortaya çıkmaktadır. Servikal travma ihtimali bulunan olgularda bu manevra yerine boynu hareket ettirmeden daha duyarlı bir yöntem olan okülovestibüler test kullanılmalıdır. Burada kulak zarının sağlam

olduğundan emin olunduktan sonra dış kulak kanalı soğuk su ile irrije edilip, derin koma durumu varsa gözler soğuk su uygulanan tarafa deviyedir (Şekil-2).



ŞEKİL 2: Okulovestibüler Refleks: Derin koma durumundaki hastada gözler okülomotor test sırasında soğuk su uygulanan kulak tarafına deviyedir.

Nörolojik muayenede daha sonra motor fonksiyonlar değerlendirilip, tüm ekstremitelerdeki motor tonus (kas gücü) incelenerek 0-5 arasında değişen skorlar elde edilir. Normal kas gücü 5, orta dereceli zayıflık 4, ileri dereceli ancak yerçekimini yenebilen zayıflık 3, yerçekimine karşı koyamayan zayıflık 2, çok az hareket bulunması 1 ve hiçbir hareket izlenmemesi de 0 puan olarak değerlendirilir.

Nörolojik değerlendirmeden sonra fizik muayenede kafa derisi laserasyonları ve orbita, zigoma, burun, mandibula ve deplese kafatası kırıkları varlığı araştırılmalıdır. Dış kulak kanalı ve kulak zarı muayene edilerek kanama veya serebrospinal sıvı akıntısı (otore) bulunup bulunmadığı ve burun, nazofarinks ve orafarinks muayenesiyle kanama, yabancı cisim ve serebrospinal sıvı akıntısı (rinore) varlığı araştırılmalıdır.

2.17 RADYOLOJİK TANI

Fizik muayenenin tamamlanmasından sonra görüntüleme yöntemlerine geçilmelidir. Başlıca 4 yöntemden yararlanılmaktadır; direkt grafi, BT, MR (manyetik rezonans) ve arteriografi. Direkt grafiden klinik olarak deplese kafatası kırıkları, belirgin temporal bölge hematomları ve delici kafa travmalarında yararlanılabilmektedir. Bu durumlar dışında rutin direkt grafi kullanımı tanı ve tedaviye bir katkı sağlamaz.

Kafa travmalarının tanısında kullanılan ideal yöntem BT'dir. Kontrast madde kullanılmadan gerçekleştirilen ve hastanın hareketleriyle oluşacak artefaktları önlemek amacıyla 2 saniyeden kısa sürelerle imajlar elde edilen hızlı BT yöntemi kullanılmaktadır. Kemik yapının görüntülenmesiyle kırıkların belirlenmesi ve kalsifikasyonlardan ayrılması sağlanmaktadır. Vücudun diğer bölümlerinin BT'si de gereken hastalarda öncelikle beyin BT'si çekilmelidir. Sonrasında boyunluk yardımıyla boyunun immobilizasyonu sağlanır.

MR, BT'den daha duyarlı bir test olmakla birlikte travmayı izleyen ilk dönemlerde pek sık kullanılmamaktadır. Bunun en büyük nedenleri çekim uzunluğu ve sıklıkla hastaların mekanik ventilatör gereksiniminin olmasıdır. MR özellikle beyin kökü lezyonlarında, verteks ve infratemporal bölgelerin beyin dışında yerleşimli kanamalarında ve büyük dura sinüslerinin incelenmesinde BT'den daha duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. Arteriografi'de MR gibi yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir. Başlıca kullanım alanları ileri dereceli künt travmalardan sonra gelişebilen karotis arteri trombozları ve intima defektleri ve delici yaralanmalara bağlı lezyonların ortaya çıkarılmasıdır.

Kafa travmalarının tanısında kullanılan cerrahi tanı yöntemleri eksploratif "burr hole" lar (delikler), kraniyotomi ve intrakraniyal basınç ölçümleridir. Eksploratif burr hole ve kraniyotomiler GKS 3 veya 4 olan, anizokori izlenen ve hemen BT çekilmesi mümkün olmayan hastalarda acil tanı ve tedavi olanağı sağlayabilmektedir. Burada girişim dilate olan göz tarafından yapılır. Ancak bu gruptaki hastaların ancak % 33'ünde cerrahi olarak düzeltilebilen bir lezyon bulunduğu ve bu olguların da % 20'sinde lezyonun dilate olan pupillanın karşı tarafında yerleşimli olduğu unutulmamalıdır.

İKB ölçümleri; GKS 8'in altında (koma) olan, genel anestezi altında ameliyat edilmesi gereken ve beyin ameliyatları sonrasında yapay solunum ve paralizi uygulanan olgularda önerilmektedir. Bu hastalarda İKB 15'in altında tutulmaya çalışılmalıdır. İKB kateteri acil ünitesinde uygulanan bir yöntemle subaraknoid aralık ya da yan ventriküller içine yerleştirilir.

Otore ya da rinore şüphesinde hastalarda sıvı örneğinin kimyasal analizi yapılmalıdır. Glukoz değerinin kan düzeyinin yarısı kadar olması serebrospinal sıvı

(rinore, otore) tanısını koydurur. Ayrıca sıvının bir pansuman bezi üzerine damlatılması ortada kan ve çevresinde seröz renkli bir halka görülmeside (halka testi) serebrospinal sıvı akıntısını düşündürmektedir.

2.18 Kafa Travmasının Tipleri

2.18.1 Skalp Laserasyonları

Kafa derisinin (skalp) yapısı elastik olmadığından bu bölge kanamalarında damarlarda vazokonstriksiyon gelişmez ve kolay durdurulamayan kanamalar ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda özellikle çocuk hastalarda kafa hacminin tüm vücut hacmine oranı yüksek olduğundan hemorajik şok gözlenebilmektedir.

Tedavide yara kenarlarının debridmanı sonrasında 3.0 absorbe olmayan bir dikiş materyaliyle ya da stapler (zımba) dikiş yardımıyla onarımı gerçekleştirilmelidir. Onarım sırasında deri, dermis ve galea tek kat olarak kapatılabilmektedir. Galea'nın kapatılmaması durumunda altındaki kasların hareketi nedeniyle yara yeniden açılabilir. Büyük debridman gereken yaralar dışında saçların traş edilmesi gereksizdir. Aynı şekilde yaranın pansumanla kapatılmasında gerekmez. Dikişler yaklaşık 5-7 gün sonra alınabilmektedir.

2.18.2 Kafatası Kırıkları

Kafatası kırıklarının klinik önemi kafa içi yaralanmalar ve kanamalarla birlikte görülebilmeleridir. Özellikle temporoparietal bölgede orta meninks arterinin üzerindeki lineer kırıklarda kafa içi kanama olasılığı araştırılmalıdır. Klinik olarak deplese kırıklar, lineer kırıklardan daha önemlidir. Deplese kırıklarda alttaki dura sinusleri ve beyin bölümlerinde yaralanmalar, kontüzyonlar ve intrakraniyal kanamalar ortaya çıkabilmektedir.

Kafatası kemiğinin kalınlığını aşan ya da önemli fonksiyon merkezleri üzerinde yer alan deplese kırıklar cerrahi olarak onarılmalıdır. Açık kırıklarda ameliyathanede debride edilmelidir. Cerrahi tedavi gerektirmeyen kafatası kırıklarında hasta BT çekildikten sonra hastaneye yatırılmalı ve 24 saat yakın gözlem altında tutulmalıdır.

Kafa tabanı kırıklarının radyolojik olarak görüntülenmesi oldukça zordur. Bu nedenle kulak zarı arkasında (orta kulakta) kanama veya otore, rinore izlenen

olgularda filmler normal olsa bile, kafatası tabanı kırığı bulunduğu kabul edilmelidir. Çoğu vakada tek radyolojik bulgu sfenoid sinusta hava-sıvı seviyesi görülmesidir. Tüm kafa travmalarının % 2-3'ünde ve kafa tabanı kırıklarının da % 5-11'inde serebrospinal sıvı fistülleri ortaya çıkmaktadır. Sızıntı çoğunlukla travmadan sonraki ilk 48 saatte görülmekte olup bu süre bazı olgularda 3 aya kadar da uzayabilmektedir. Serebrospinal fistüller posttravmatik bakteriyal menenjit riskini arttırmaktadır. Ateşli silah yaralanması sonrasında serebrospinal fistül gelişmesi durumunda da intrakraniyal infeksiyon sıklığı % 5'den % 50 dolaylarına yükselmektedir. Serebrospinal fistüller hastaların yaklaşık % 90'ında 1-2 hafta içinde kendiliğinden kapanmaktadır. Birinci haftanın sonunda sızıntının hala sürmesi durumunda lumbal drenaj yapılarak serebrospinal basınç düşürülmeye çalışılmaktadır. İki haftada kapanmayan fistüllerde dura defekti cerrahi olarak onarılmalıdır.

Oksipital bölge kırıkları subaraknoid kanama, posterior fossa hematomu, beyincik kontüzyonu ve pariyatal, oksipital ve kontur kup hasarlar ile 7. ve 8. sinirler başta olmak üzere kafa sinirleri yaralanmalarına neden olabilmektedir. Çocuklarda kompleks, multipl ve deplese kırıklar görülmesi durumunda çocuğun sık aralıklarla darbeye maruz kalmış olabileceği unutulmamalıdır.

2.18.3 Epidural Hematom

Epidural hematomlar, duramater ile kafatası arasında yerleşimli olan kanamalardır. Tüm kafa travmalarının % 1-2'sinde ortaya çıkmaktadır. Yaklaşık % 90'ında beraberinde kafatası kırıkları bulunmaktadır. Kanamaların çoğu arteriyel (özellikle orta meninks arteri) kaynaklı olmakla birlikte en sık temporal ve pariyetal bölgelerde görülmektedir.

Tipik klinik bulgu hastanın şuurunun travmadan hemen sonra kapanması, dakikalar ve saatler arasında değişen bir uzunlukta yeniden açılması (lucid interval) ve bunu izleyerek progressif olarak yeniden kapanmasıdır. Lucid interval her epidural kanamada bulunmayabilir. Şuur durumu % 20 olguda travma sonrası sürekli olarak kapalı kalabilir. Hastaların geri kalan bölümünde ise ilk şuur kaybının önemi yoktur; şuur durumu zamanla progressif olarak kapanır. Tanı BBT' de bikonveks şekilli ve yüksek yoğunluklu (akut dönemde) hematomun görülmesiyle konmaktadır.

Tedavi cerrahidir. Acil kraniyotomi uygulanarak hematoma boşaltılmalı ve kanama kontrolü gerçekleştirilmelidir. Küçük boyutlu ve travmayı izleyen ilk 24 saatten sonra ortaya çıkan hematomlar ise yakından izlenerek konservatif olarak tedavi edilebilmektedir. Mortalitesi % 25-50'dir. Bunun en büyük nedeni, olguların bir bölümünün hafif dereceli bir travma sonrasında oluşması ve tanının gecikmesidir (Şekil-3).



ŞEKİL 3: BBT’de Epidural Hematom

2.18.4 Subdural Hematom

Duramaterin altında yer alan kanamalardır. Akut subdural hematoma en sık posttravmatik fokal intrakraniyal kanama türüdür. Tüm kafa travmalarının % 6’sında ortaya çıkmaktadır. Kafatası kırıkları sık görülmez ve olguların çoğuna beyin hasarı eşlik etmektedir.

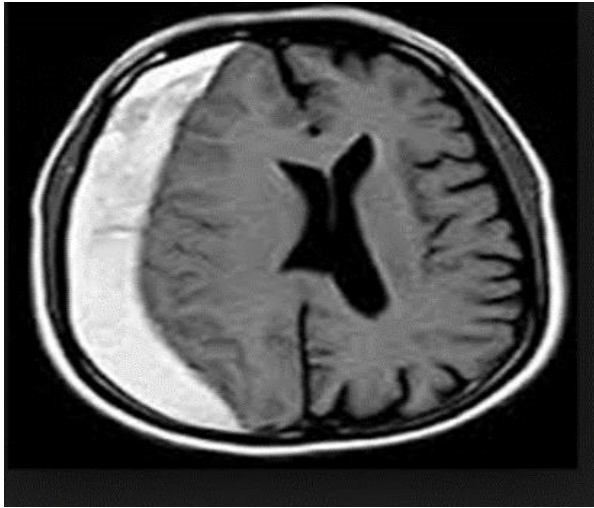
Kanama genellikle venöz kaynaklıdır. Venöz kanamaya küçük kortikal arteriol kanamalarda eşlik edebilmektedir. Olguların yaklaşık % 50’si sagittal sinusa açılan köprü (bridging) venlerin kanamasına bağlı görülmektedir. Diğer olgular ise beyin kontüzyonları ve laserasyonları izlenen bölgelerde ortaya çıkan kanamalara bağlı olarak frontal ve temporal bölgelerde görülmektedir. Çocuklarda görülen subdural hematomların sık dövmelerde bağlı olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Klinik olarak şuurun travma sonrasında kapanıp ve daha sonra giderek açıldığı izlenmektedir. Ancak şuur durumu tamamen açılmaz ise; buna zamanla baş ağrısı, ense sertliği ve kişilik değişiklikleri ve pupilla dilatasyonunda

eklenebilmektedir. Subdural hematomlar semptomların ortaya çıktığı döneme bağlı olarak akut (0-24 saat), subakut (2-14 gün) ve kronik (14.günden sonra) olmak üzere üç grupta incelenmektedir.

Tanı BBT’de kafatası kemiğine paralel, hilal şekilli ve hiperdens (akut dönemde) hematomun görülmesiyle konmaktadır. (Şekil-4). Ancak hematom olguların % 10’unda, düşük hemoglobin düzeyi içermesi nedeniyle beyin dokusu ile aynı yoğunlukta (izodens) da olabilmektedir. BT yoğunluğu hemoglobinin yapısındaki proteinlere bağlıdır. Proteinler zamanla denatüre oldukça dansitede düşer. Akut dönemde hiperdens görünümlü olan hematomlar genellikle 7-21 gün arasında izodens ve 21.günden sonra da hipodens bir görünüm almaktadır. BBT’de izodens ya da hipodens görünümlü hematomun alt bölümlerinde hiperdens alanlar izlenmesi, daha ağır olduğu için o bölgelere çöken yeni kanamaların geliştiğini göstermektedir.

Tedavi cerrahi olarak hematomun boşaltılması ve kanama kontrolünün sağlanmasıdır. Akut subdural hematomların mortalitesi yaklaşık % 60-80’dir. Posttravmatik ilk 4 saat içinde tedavi edilen olgularda bu oran % 30’a düşmektedir.



ŞEKİL 4: BBT’de Subdural Hematom

2.18.5 İntraserebral Kanama

İntraserebral (beyin içi) kanamalar tüm kafa travmalarının % 1-2'sine ve ileri dereceli kafa travmalarının da % 19'una eşlik etmektedir. En sık temporal lobun ön bölümü ile frontal lobun arka bölümünde görülmektedir.

Sıklıkla travmadan hemen sonra ortaya çıkmakla birlikte, 48-72 saat sonra gecikmeli olarak da gelişebilmektedir. Bu durum ileri dereceli kafa travmalarının % 6-7'sinde görülmekte ve ilk travmadan sonra oluşan kontüzyonların içinde gelişen yeni kanamalara bağlı bulunmaktadır. Kontüzyonlu hastalarda nörolojik bulguların kötüleşmesi durumunda BT tekrarlanmasıyla bu olasılık ve kafa içi basınç yükselmesine yol açan diğer nedenler araştırılmalıdır. Tedavide kitle etkisine bağlı olarak ileri dereceli bası etkisi ortaya çıkmışsa cerrahi olarak boşaltılması sağlanmalıdır. Cerrahi tedavi temporal lobun ön bölümü ve serebellumda yerleşimli intraserebral hematomlarda daha sık uygulanmaktadır. Küçük ve ileri dereceli bası gelişmemiş hematomlarda hasta yoğun bakım ünitesine yatırılmalı ve konservatif olarak tedavi edilmelidir. Mortalite % 55'dir.

2.18.6 Subaraknoid Kanama

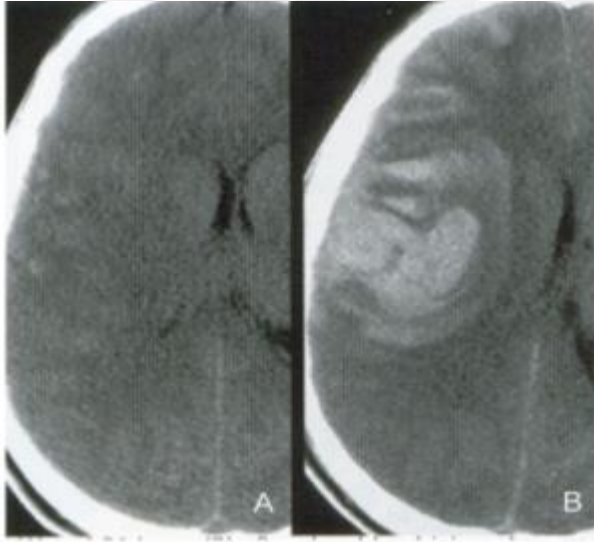
Kafa travmalarından sonra görülen en sık intrakraniyal kanama türüdür. Sıklıkla diğer kanama türlerine eşlik ederek ve klinik olarak baş ağrısı ve ense sertliğine neden olmaktadır. Cerrahi tedavi gerektiren diğer intrakraniyal kanamalar bulunmuyorsa izole subaraknoid kanamaların tedavisi konservatiftir (Şekil-5).



ŞEKİL 5: BBT de Subaraknoid Kanama

2.18.7 Beyin Kontüzyonu

Kontüzyon lokal beyin parankimi hasarıdır. Travmanın olduğu yerde görülen kontüzyonlar “kup” beynin kafatası içinde hareket etmesine bağlı olarak travmanın karşı tarafında ortaya çıkan kontüzyonlar ise “kontur kup” olarak tanımlanmaktadır. Genellikle alt frontal ve temporal bölgelerde görülmektedir. Paryetal ve oksipital loblar ile serebellumda görülen kontüzyonlara ise genellikle kafatası kırıkları da eşlik etmektedir. Kontüzyonların klinik önemi beyin ödemi, kanama ve epilepsiye neden olabilmeleridir. Tanı BBT ile konmaktadır. Hasta yoğun bakım ünitesine yatırılarak yakın gözlem altında tutulmalıdır. Nörolojik bulguların kötüleşmesi durumunda BT tekrarlanmalıdır. Ortaya çıkabilecek epilepsiler, kontüzyonlu bölgede gelişebilecek kanamalar, kitle etkisi ve ödeme bağlı kafa içi basınç artışları acilen tedavi edilmelidir (Şekil-6).



ŞEKİL-6: BBT de hızla büyüyen kontüzyon

A:Geliş BBT görüntüsü B:2.saate BBT görüntüsü

2.18.8 Diffüz Aksonal Hasar

Diffüz aksonal hasar (DAH) oldukça sık görülen bir durumdur. Posttravmatik koma olgularının % 44'ünden sorumludur. Kafanın ani akselerasyon ve deselerasyonuna bağlı gerilim güçleri nedeniyle beynin beyaz maddesi, beyincik ve beyin kökündeki aksonların yaralanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak akut beyin ödemi ve iskemisi ile benzer bulgulara neden olmaktadır. Koma

durumundaki bu hastalarda pupiller aynı büyüklükte olup lateralizasyon bulguları izlenmemektedir. Tanı BBT’de diffüz beyin ödemi ve küçük peteşiyal kanamaların izlenmesi ve yer kaplayıcı bir kitlenin bulunmaması ile konmaktadır. Tedavide hasta entübe edilmeli, kontrollü hiperventilasyon uygulanmalı ve İKB kontrol altında tutulmalıdır. Mortalitesi % 33’tür.

2.18.9 Pnömoşefalus (Pnömoşefali)

Pnömoşefali subaraknoid aralıkta ya da ventrikül içinde hava görülmesidir. Hastaların büyük çoğunluğunda klinik bulgulara neden olmadan 1 hafta içinde kendiliğinden emilerek kaybolmaktadır. Daha uzun süreli durumlarda duramaterdeki defektin saptanarak onarılması sağlanmalıdır. İntrakraniyal havanın ender olarak büyük miktarlara ulaştığı olgularda kitle etkisine bağlı olarak nörolojik bulgular da ortaya çıkabilmektedir. Tansiyon pnömoşefalus olarak da tanımlanan bu durum havanın cerrahi boşaltılmasıyla tedavi edilmektedir.

2.18.10 Delici Kafa Travmaları

Genellikle ateşli silah yaralanmalarına bağlıdır. Prognoz künt travmalardan daha kötüdür. Hastaların büyük çoğunluğu koma durumundadır. Kurşunun orta çizgiyi geçerek her iki hemisferde yaralanmaya neden olduğu olgularda prognoz tek taraflı hemisfer yaralanmalarından daha kötüdür. Hastaların küçük bir bölümü hastaneye ulaştıklarında tamamen uyanık durumda da olabilmektedir. Bu hastalar dikkatli değerlendirilmeli, nörolojik durumlarının aniden kötüleşebileceği unutulmamalıdır.

2.19 Kafa TRAVMALARINDA İLK YARDIM

Kafa travmalı bir hastada ilk müdahale travmanın olduğu yerde başlamalıdır. Çünkü hipoksi, hipotansiyon ve diğer sistem yaralanmaları kafa travmasında morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (54). Travma hastalarının %20’sinin, ilk travma anında veya transport sırasında kaybedildiği, bu duruma en çok hipotansiyon ve ikinci sıklıkta hipoksinin sebep olduğu göz önüne alınmalı, erken tanı ve tedavinin önemi vurgulanmalıdır (55). Kafa travması geçiren hastaların büyük çoğunluğuna aynı zamanda üst havayolu tıkanmasına sebep olan maksillofasial yaralanma eşlik etmektedir.

Travma hastasının transport öncesi havayolu açıklığı ve yeterli ventilasyonu sağlanmalıdır. Ventilasyon sırasında hiperkapniden ve hipoksiden kaçınılmalıdır çünkü bu durumlar kafa içi basıncını artırabilmektedir. Aşırı hiperventilasyon, vazokonstriksiyon ve serebral iskemi gelişme riskine yol açabilmektedir. PCO₂ 30-35 mmHg arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Havayolu açıklığını sağlamaya öncelikle üst havayolunun temizliği ile başlanmalıdır (kan, kusmuk, yabancı cisim vb.). Hasta normal soluyor gibi gözükse de atelektazi, aspirasyon veya pulmoner kontüzyon gibi nedenlerle havadaki oksijen hastaya tam verilemeyebilmektedir. Bazen basit bir airway bu engeli aşarken bazen de entübasyon gerekebilmektedir. Havayolunu koruyamayacak düzeyde şuur bozukluğu olan veya ciddi maksillofasial travmalı hastalarda entübasyon gerekmektedir. Hastada havayolu açıklığı sağlandıktan sonra solunum için yeterli efor sağlanmazsa mekanik ventilasyon desteği verilmelidir. Hastanın solunumunun ventilatörle uyumsuz olduğu veya aşırı efor gerektirdiği durumlarda kısa etkili sedasyon yapılabilir. Uzun süreli sedasyon verildiği durumda hastanın transport edildiği yerdeki klinik değerlendirilmesi etkilenmiş olmaktadır. Havayolu ve ventilasyonu sağlanan hastada üçüncü önemli aşama damaryolu açılarak hastanın dolaşımının düzenlenmesi, kayıpların yerine konulmasıdır. Öncelikle serum fizyolojik ile kan basıncı kontrolü sağlanmaya çalışılmalıdır. Kanayan yerlerin tamponlanması, bacakların elevasyonu ve kırıkların stabilizasyonunun sağlanması, kan basıncını yükseltmede son derece önemlidir.

Kafa travmalı hastada unutulmaması gereken, aksi ispat edilene kadar spinal bir yaralanmanın da olabileceği ve spinal stabilizasyon sağlanması gerektiğidir.

2.20 ACİL SERVİSLERİN KAFA TRAVMALARINDAKİ YERİ VE ÖNEMİ

Kafa travmalı hastada acil servislerin görevi travma yerinde başlayan resusitasyonu devam ettirmek, hayatı tehdit eden sistem yaralanmalarının ilk tedavisini sağlamak, tanı için gerekli laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerini uygulamak ve yaralıya asıl tedaviyi yapacak ilgili bölümler arası koordinasyonu sağlayarak en kısa sürede en stabil halde hastayı interne edileceği kliniğe ulaştırmak ya da ameliyata hazırlamaktır. Kafa travmalarında acildeki tedavinin amacı sistemik ve serebral yaralanmaya bağlı sekonder hasar ve komplikasyonların oluşmasını

engellemektir. Öncelikle solunum ve dolaşım sağlanıp hastanın hayati fonksiyonları stabil hale getirilirken diğer yandan kabaca nörolojik muayenesi yapılmalı, ilgili bölüme konsülte edilirken bu bilgiler verilmelidir. Pupillerin ışığa reaksiyonu, büyüklüğü, üst beyin sapının durumu ve herniasyon açısından değerlendirilmelidir. Açık yaralanma ile gelen her hastada tetanoz profilaksisi uygulanmalıdır. Kafa tabanı kırığı tanısı için; mastoid tepede ekimoz (battle's sign), periorbital ekimoz (racoon eyes), otore, rinore gibi bulgular dikkatle araştırılmalıdır. Skalp kesileri ne kadar geniş ve kanamalı olursa olsun ilk anda yapılacak kompresyonla kontrol altına alınabilmektedir. Ancak çocukların skalp kanaması ile hipovolemik şoka girebilecekleri unutulmamalıdır. Hastanın mobilize edilmeden önce yan servikal grafisinin normal olduğu görülmelidir. Ağır kafa travması olan (pratik olarak $GKS \leq 8$) tüm hastalara BBT çekilmelidir. Orta hat yapılarında minimalde olsa şifte neden olmuş travmatik intrakraniyal hematoma tehlike işaretidir. Bu hastalar nörolojik defisit oluşmadan, aniden geri döndürülemez şekilde kötüleşebilmektedirler. Herniasyon bulguları BBT çekilmeden önce görülürse yüksek doz mannitol (1-2,5 gr/kg) verilerek BBT çekilmelidir. Kontrastsız BBT fasiyal kırıkları, bazal kırıkları, pnömosefaliyi ve yer işgal eden lezyonları (hematom, yabancı cisim vb.) göstermektedir.

Acil serviste yapılacak arteriyel kan gazı analizi, solunumun yeterli olup olmadığının değerlendirilmesi ve ventilasyonun ayarlanması amacıyla mutlaka uygulanmalıdır. Ağır kafa travmalı hastalarda spontan hiperventilasyona rağmen %30 hastada hipoksi vardır. Bu da aspirasyon, ateletazi, pulmoner kontüzyon veya vazokonstriksiyon ile gelen katekolamin deşarjına bağlı olabilmekte ya da nörojenik pulmoner ödem geliştiğini göstermektedir. Periferik vazokonstriksiyon bazen sol kalp yetmezliği yapabilmektedir ve sonuçta pulmoner ödem oluşabilmektedir. Kafa travmalı hastalarda kan basıncı sık ölçülmeli ve serebral perfüzyonu sağlamak için normal sınırlarda tutulmalıdır.

Kafa travmalı hastaların büyük bir kısmında ek sistem yaralanması bulunmaktadır. En sık ekstremitte kırığı (%30), göğüs travması (%29) sonra sırası ile abdominal ve spinal yaralanmalar görülmektedir.

Kafa travmalı hastalar, postoperatif dönemde durumlarına göre ya nöroşirurji servislerine ya da yoğun bakım ünitelerine yatırılarak tedavilerine devam edilmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN OLGU VE KONTROL GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Bu çalışmaya; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün proje no:2018/006 ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin Klinik Araştırmalar Etik kurul karar no:515 onayı ile başlanmıştır. Çalışmaya Haziran 2017–Aralık 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Tıp Kliniği'ne başvuran ve künt kafa travması tanısı konulan 79 erişkin hasta alındı. Bu hastaların 59' u erkek (%71,4), 20' si kadın (%25,3) idi.

Çalışma prospektif ve kontrollü olarak planlandı. S. B. Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 21.06.2017 tarih, 515 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. S.B.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün 2018/006 proje numarası onayıyla desteklendi. Çalışmaya aşağıda belirtilen kriterlere uygun 79 hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 92 sağlıklı gönüllü erişkin bireyler dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen olgular, çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi. Sonrasında, çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan ya da hasta vekili-vasisinden yazılı olarak onam alındı.

3.1.1 Çalışma Grubu

Acil servise izole künt kafa travması nedeniyle başvuran ve çalışmaya dahil edilen erişkin olgular yaş, cinsiyet, fizik muayene bulguları, vital parametreleri, travmanın mekanizması, BBT sonuçları, travma skora sistemleri (GKS, RTS) ve klinik sonlanım parametreleri değerlendirilerek sınıflandırıldı. Kafa travması geçiren erişkinlerde posttravmatik erken dönemde (ilk 24 saatte) hiçbir tedavi başlanmadan, serum mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri alındı. Elde edilen sonuçlar, kafa travmasına maruz kalan erişkinlerde posttravmatik erken dönemde serum miRNA düzeylerinin ölçülerek travmaya bağlı oluşan intrakraniyal patoloji ve TBY tanısını koymadaki etkisini belirlemek amacıyla karşılaştırıldı.

Künt kafa travması nedeniyle başvuran tüm olgular, GKS temel alınarak; ağır (GKS 3-8), orta (GKS 9-13) ve hafif (GKS 14-15) düzeyde kafa travması olarak sınıflandırıldı. Bu gruplardan hafif kafa travması tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında mikroRNA-93 ve microRNA-191 düzeyleri karşılaştırıldı. Kontrol grubu olarak benzer yaş, cinsiyet ve sayıda sağlıklı gönüllü erişkin bireylerden microRNA-93 ve mikroRNA-191 düzeylerini belirlemek amacıyla kan örnekleri alındı.

Çalışmada GKS'si 14 ya da GKS si 15 olup New Orleans Kurallarından (yaş >60 ve üstü olması, baş ağrısı, kusma, alkol ya da ilaç zehirlenmesi, kısa zaman hafıza kaybı, klavikula üzeri bölgede travma bulgusu ve nöbet) en az birini taşıyan minör kafa travmalı hastalara acil servise başvurudan sonra ilk 24 saatte BBT çekildi.

Primer sonlanım noktası: künt kafa travması nedeniyle başvuran erişkin bireylerden travma sonrası erken dönemde (ilk 24 saatte; başvuru esnasında) kan örneği almak olarak belirlendi. Sekonder sonlanım noktası: sağlıklı kontrol erişkin bireylerden kan örneği almak olarak belirlendi.

3.1.2 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. GKS 15 olan minör kafa travmalı hastalarda New Orleans Kriterlerinden en az birisinin bulunması
2. 18 yaş ve üzerindeki künt hafif kafa travması geçiren erişkin olgular
3. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyet grubuna sahip 18 yaş ve üzerindeki sağlıklı gönüllü erişkin olgular
4. Kafa travma sonrası bilinç kaybı veya amnezi hikayesi olanların vasisinden sözlü ve yazılı onam alınan olgular
5. Kafa travması sonrası ilk 24 saat içerisinde başvuran hastalar
6. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onamı alınan hasta ve gönüllü olgular

3.1.3 Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 18 yaş altındaki hastalar
2. Penetran (Ateşli silah, bıçak, balta gibi kesici ve delici aletle) kafa travması geçirenler
3. Multitравmalı hastalar
4. Gebe hastalar
5. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ya da sonradan çalışmadan çıkmak isteyen hastalar

3.1.4 Kontrol Grubu Seçme Kriterleri

Kontrol grubu olarak; özgeçmişinde sigara veya tütün mamulleri, alkol, uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanım hikâyesi olmayan, vücudunda akut travmatik yaralanması bulunmayan, son üç ay içindeki dönemde özel bir diyet uygulamayan, son bir ay içinde akut hastalık geçirmeyen, röntgen veya tomografi gibi radyolojik tetkik yaptırmayan, aşı olmayan, trafik kazası geçirmeyen gönüllüler çalışmaya dâhil edildi.

3.2 ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI VE ÖLÇÜMLER

Araştırmaya dahil edilen künt kafa travmalı olgulardan mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 düzeylerinin ölçümü amaçlı, vakumlu jelli kan alma tüpüne ilk başvuru esnasında 5ml’lik ikişer adet venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri alınır alınmaz acil serviste bulunan M615E markalı santrifüj cihazında 4000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar -80°C derin dondurucuda depolanarak muhafaza edildi. Ölçümlerin yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra çalışıldı.

3.2.1 Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

1. Santrifüj (Electro-mag M615E)
2. Derin dondurucu (-80°C)
3. Direct-zol RNA MiniPrep kiti
4. Spektrofotometre (Thermo Scienific Multiscan Go, FINLAND)

5. Etanol/lizat filtre
6. SensiFast SYBR Lo-ROX kiti (Bioline)
7. Real Time PCR cihazı (Bio-Rad CFX Connect Real time System)
8. mikroRNA kiti (Qiagen)

3.2.2 Serum Örneklerinden RNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri (10 ml) 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Sonrasında -80°C’de muhafaza edildi. Serumlardan total RNA Direct-zol RNA MiniPrep kiti ile üretici firmanın protokolüne göre izole edildi (Zymo Research, ABD). 700 µl 32 hacmindeki örneğe eşit hacimde oda sıcaklığındaki 2x denature edici Trizol Reagent eklendi ve hemen vortex yapıldı. Sonra 12.000 devirde 10 dakika +4°C’de karışımın organik fazının ayrılması için santrifüj edildi. Üst berrak faz yeni bir tüpe aktarıldı ve hacminin 1.25 katı kadar oda sıcaklığındaki %100 etanol eklenip iyice karıştırıldı. Daha sonra bu karışım (etanol/lizat) filtreden geçirildi. Filtre 700 µl “miRNA yıkama 1 solüsyonu” ile yıkandı. Bu işlem 2 kez “2/3 solüsyonu” ile tekrarlandı. Son basamakta ise RNA, 50µl RNAaz/DNAaz içermeyen su ile filtreden toplandı. Elde edilen RNA’ların konsantrasyon ve kalite ölçümleri spektrofotometre (Thermo Scienific Multiscan Go, FINLAND) ile yapıldı. Kalite kontrolü A260/A280 oranı 1,8 ile 2,0 arasında olan örnekler kaliteli kabul edildi.

3.2.3 Toplam RNA İzolasyonu

İzolasyon sonucu elde edilen ve saklanan kardiyomiyositlerden toplam RNA izolasyonu için üretici firmanın talimatları doğrultusunda RNA izolasyon kiti kullanılmıştır (Zymo Research Direct-zol RNA MiniPrep Kit).

3.2.4 RNA’ların Spektrofotometrik Miktar Tayini

Elde edilen toplam RNA’lar spektrofotometrede sayılmıştır (Nanodrop). 200 ng/µL – 700 ng/µL arasındaki örnekler mikrodizin ve real time PCR deneylerinde kullanılmıştır.

3.2.5 RNA'dan cDNA elde edilmesi

Elde edilen total RNA'lardan birer µg kullanılarak üretici firmanın (Qiagen miScript Reverse Transcription Kit) protokolleri doğrultusunda ve literatür bilgileri altında cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. Özetle; 3,5 µl RNA, kit ile gelen ve içerisinde poli-A polimeraz ve reverse transkriptaz enzimlerinin bulunduğu bir çözeltiyle 20 µl olacak şekilde karıştırılmış ve önce 37°C'de 60 dakika ardından da 95°C'de 5 dakika bekletilerek toplam RNA'dan cDNA elde edilmiştir.

3.2.6 cDNA'dan mikroRNA elde edilmesi

cDNA'lardan 3 µl alınarak, kit içerisinde hazır olarak gelen Sybr boyası, Universal Primer, miRNA spesifik primer ve su ile 20 µl olacak şekilde karıştırılarak Real Time PCR cihazına yüklenmiştir (56). Floresan kayıtları reaksiyonun uzama aşamasında alınmıştır. Reaksiyonlarda miRNA-93, miRNA-191 spesifik primerler ve referans gen olarak da U6 primeri kullanılmıştır. Real time PCR deneyleri sonucu elde edilen ham data miRNA sonuçları''delta delta CT'' ($\Delta\Delta CT$) metodu ile analiz edilmiştir (57).

3.2.7 mikroRNA sonuçlarının yorumlanması

Çalışma da belirlenen miRNA düzeylerinin hesaplanmasında Δct (delta ct) değerleri kullanılmıştır. Bu belirlenen değerlerin klinik sonuçlar açısından karşılığı; miRNA düzeylerinin sayısal olarak daha küçük değerde olması upregülasyonu, sayısal olarak daha büyük değerde olması ise downregülasyonu ifade etmektedir. Sonuç, Fold Change değerine göre belirlendiğinden önemli olan mutlak değerdir. Bu yüzden rakamsal olarak negatiflik, azalma yerine miRNA'nın relative ekspresyonu sonucu belirlendiğinden upregülasyonu yani normale göre artışı anlamına gelmektedir.

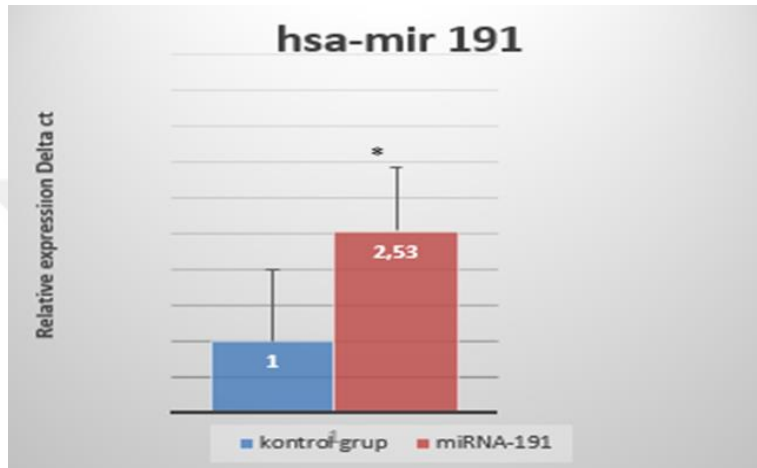
$$\Delta ct = \text{Hedef gen ortalama ct} - \text{Kontrol gen ortalama ct}$$

$$\text{Fold Change} = 2^{-\Delta ct}$$

Fold Change değeri hesaplanırken sabit olarak bulunan eksi (-) değer hesaplanan sonuç miRNA düzeyinin negatif olmasını önleyerek, rakamsal küçük değerlerin gerçek anlamda upregülasyon yani artış anlamına geldiğinin göstergesidir (Tablo 5;Şekil 7)

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubundan rastgele alınan birer miRNA-191 değerinin Δct sonucuna göre hesaplanması

	Δct	Standart sapma		
hasta	3,14	2,75	-2,53	0,904608
kontrol	0,61	2,49	2,53	



Şekil 7: Hasta ve kontrol grubundan rastgele alınan birer miRNA-191 değerinin Δct sonucuna göre karşılaştırılması

3.2.8 İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 15-0 Windows (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t test (microRNA-93 ve microRNA-191 düzeylerinin karşılaştırılması), normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi (yaş, cinsiyet, sistolik basınç, diyastolik basınç, nabız, solunum sayısı, saturasyon, RTS, OAB, nabız basıncı karşılaştırılması) ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Belirleyici faktör Lojistik Regresyon Analizi Forward Metot (miRNA-191 için cut-off (kesim) değeri belirlemek) ile araştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

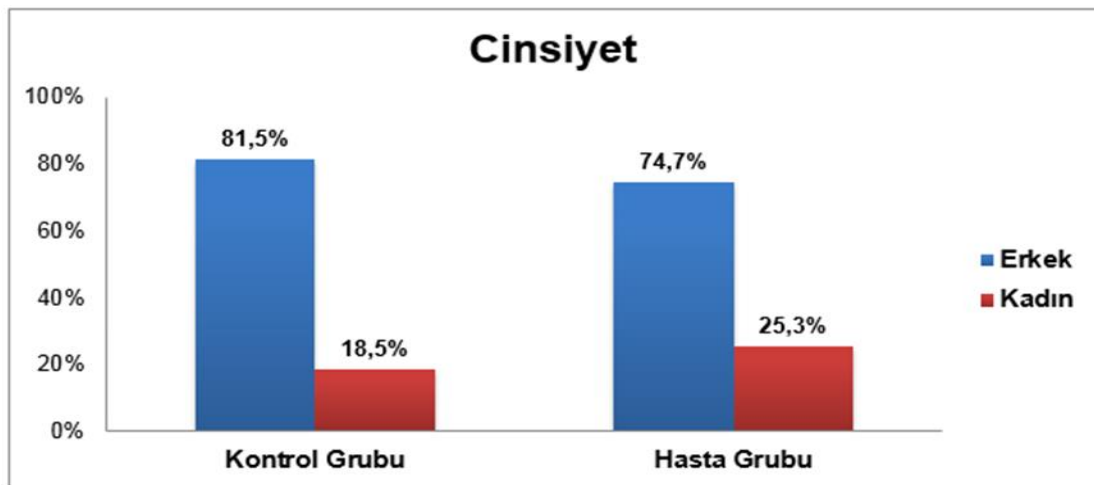
Çalışmaya 59' u erkek (%71,4), 20' si kadın (%25,3) olmak üzere toplam 79 kafa travması geçiren hasta dahil edildi. Kontrol grubunda 92 sağlıklı gönüllünün 75' i erkek (%81,5), 17' si kadın (%18,5) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p=0,279$; Tablo 6, Şekil 8).

Kontrol grubunun yaş ortalaması $36,5 \pm 10,7$ (yaş aralığı; 20-65) yıl, hasta grubunun yaş ortalaması $41,1 \pm 17,7$ yıl (yaş aralığı; 18- 89) olup, her iki grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,344$; Tablo 6, Şekil 9).

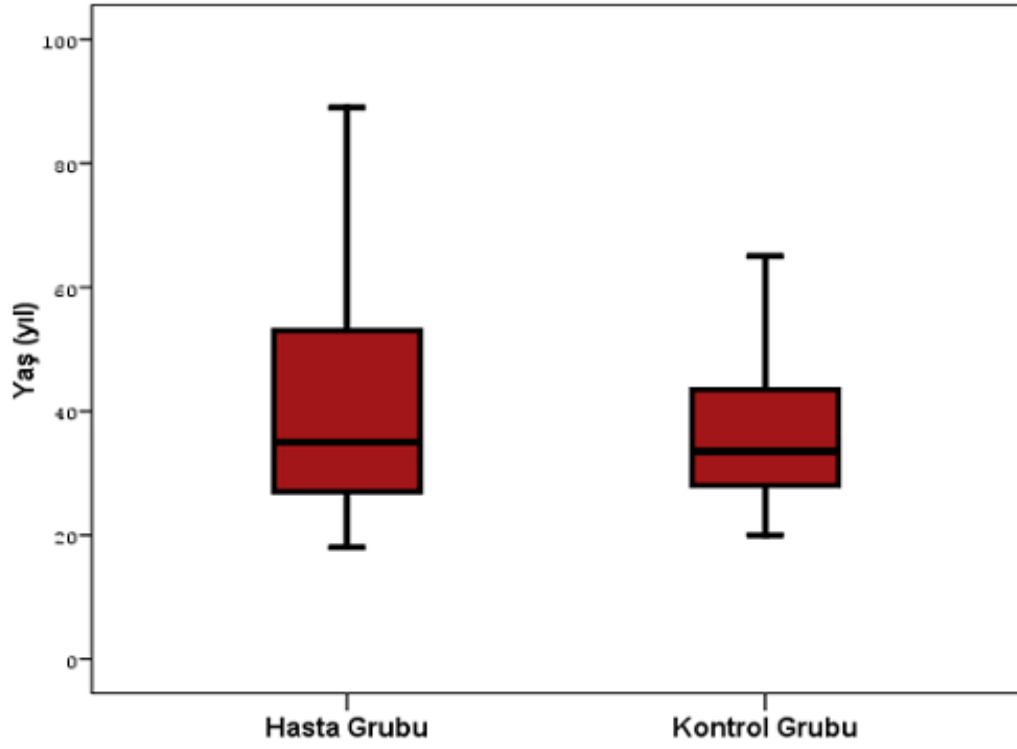
Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeyleri açısından karşılaştırılması

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		P*
		Ort. $\pm$ SD	Min-Maks	Ort. $\pm$ SD	Min-Maks	
Yaş		41,1 $\pm$ 17,7	18-89	36,5 $\pm$ 10,7	20-65	0,344
Cinsiyet	Erkek	59 (%81,5)		75 (%74,7)		0,279
	Kadın	20 (%18,5)		17 (%25,3)		
miRNA-93		0,74 $\pm$ 1,97	-4,67-4,53	2,85 $\pm$ 2,26	-1,91-9,08	<0,001
miRNA-191		0,48 $\pm$ 1,70	-3,31-3,46	3,07 $\pm$ 2,72	-3,69-9,30	<0,001

Veriler sayı ve yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. *Gruplar arasında yaş ve cinsiyet karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi, serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin karşılaştırılması için Student's t testi kullanıldı.



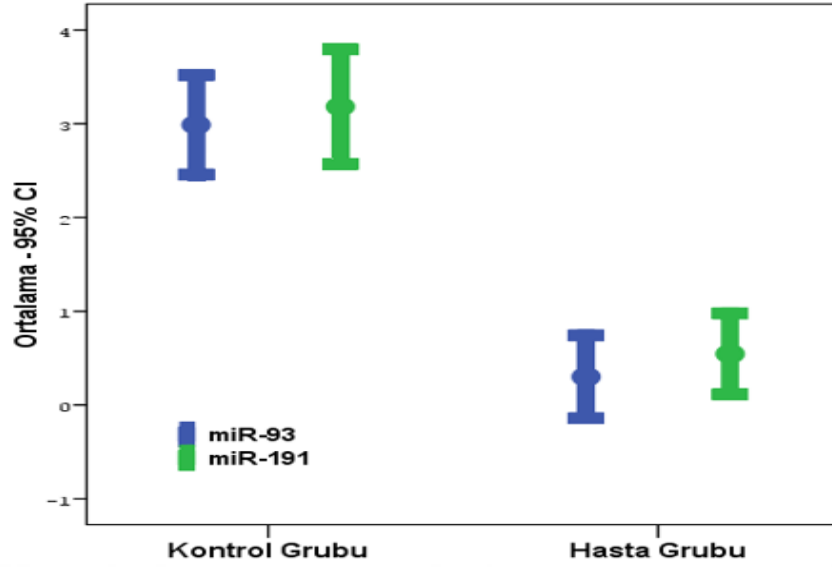
Şekil 8: Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı



Şekil 9: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması

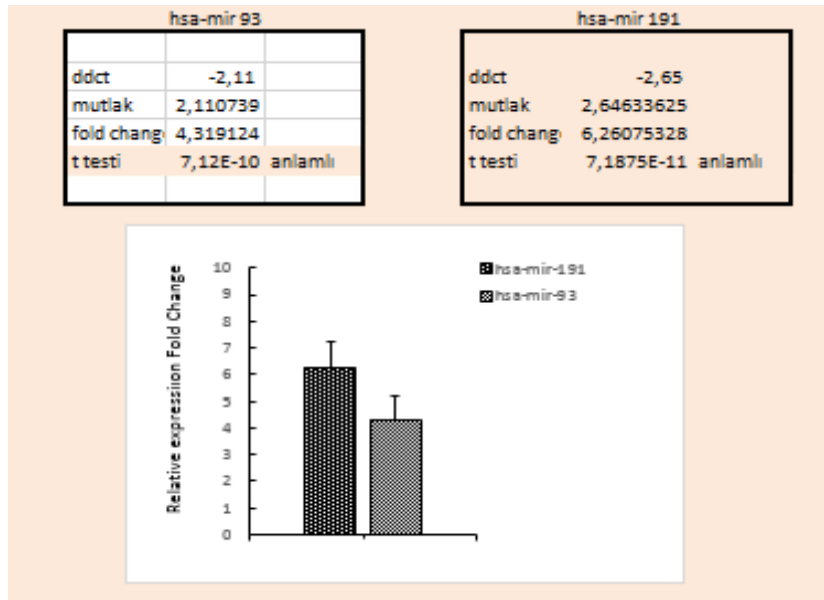
Kontrol grubunda serum miRNA-93 ortalama değeri; $2,85 \pm 2,26$ olup; en düşük ve en yüksek değerler sırasıyla -1,91 ve 9,08 idi. Hasta grubunda serum miRNA-93 ortalama değeri; $0,74 \pm 1,97$ olup, en düşük ve yüksek değerler sırasıyla -4,67 ve 4,53 idi (Tablo 6 ve Şekil 10).

Kontrol grubunda serum miRNA-191 ortalama değeri; $3,07 \pm 2,72$ olup, en düşük ve en yüksek değerler sırasıyla -3,69 ve 9,30 olarak saptandı. Hasta grubunda serum miRNA-191 ortalama değeri; $0,48 \pm 1,70$ olup, en düşük ve en yüksek değerler sırasıyla -3,31 ve 3,46 olarak saptandı (Tablo 6 ve Şekil 10).



Şekil 10: Hasta ve kontrol grubunda serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeyleri

Kafa travmalı hastalar ile kontrol grubunun ortalama serum miRNA-93 ve miRNA-191 delta ct (Δ ct) sonuçlarının mutlak değerinin alınmasıyla “fold change” değeri hesaplandı. Fold Change değerine göre kafa travmalı hastalarda kontrol grubuna göre ortalama serum miRNA-93 düzeyinin 4,3 kat, miRNA-191 düzeyinin ise 6,2 kat artış olduğu tespit edildi (Şekil 11).



Şekil 11: Hasta ve kontrol grupları arasında serum miRNA-93 ve miRNA-191 “fold change” düzeylerinin karşılaştırılması

Not: Veriler sayı ve yüzde ve ortalama±standart sapma olarak verildi. Serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin karşılaştırılması için Student’s t testi kullanıldı.

Hasta ve kontrol grupları arasında; ortalama sistolik kan basıncı (mmHg), ortalama diyastolik kan basıncı (mmHg), nabız sayısı(dk) ve solunum sayısı (dk) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,337, p= 0,071, p= 0,073 ve p= 0,067; sırasıyla). Buna karşın, hasta grubunda ortalama arteriyel oksijen saturasyon yüzdesi (SpO2) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük idi (p<0,001; Tablo 7).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubu arasında kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve arteriyel oksijen saturasyonu değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu			Kontrol Grubu			P*
	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	
Sistolik KB (mmHg)	128,9±22,3	90-230	126	127,0±5,4	120-135	127,5	0,337
Diyastolik KB (mmHg)	74,9±11,9	54-110	70	75,9±5,1	70-85	75	0,071
Nabız/dk	87,3±13,1	55-118	85	83,6±5,1	75-96	83,5	0,073
Solunum Sayısı/dk	16,6±2,6	10-28	16	16,0±1,2	14-18	16	0,067
SpO2 (%)	97,6±2,3	88-100	98	98,8±0,8	98-100	99	<0,001

Veriler sayı ve yüzde, ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. SpO2; Nabız oksimetre ile ölçülen arteriyel oksijen saturasyonu'dur

*Gruplar arasında sistolik basınç, diyastolik basınç, nabız, solunum sayısı ve saturasyon karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Minör kafa travmalı hastalar travma mekanizmasına göre değerlendirildiğinde sıklık sırasına göre; düşme (n= 50), darp (n= 23), araç içi trafik kazası (n=2), araç dışı trafik kazası (n=2) ve motosiklet kazası (n= 2) olarak dağılım gösterdi (Şekil 12 ve Tablo 8).

Minör kafa travmalı hastalar travmatik beyin yaralanmasının (TBY) mevcudiyetine göre değerlendirildiğinde; 12 (%15,2) hastada TBY mevcut olup (epidural hematoma, subdural hematoma, subaraknoid kanama, serebral kontüzyon ve pnömosefalus), 67 (% 84,8) hastada TBY mevcut değildi. BBT bulgularına göre 16 (%20,3) hasta anormal ve 63 (%79,7) hasta normal olarak değerlendirildi (Şekil 13 ve Tablo 8).

Hastalar klinik sonuçları açısından incelendiğinde; 15'i (%19) yatırılarak tedavi edilirken, 64'ü (%81) acil servisten taburcu edildi (Şekil 13 ve Tablo 8).

Tablo 8: Kafa travmalı hastalarda travma mekanizması, TBY, BBT sonuçları ve klinik sonuç

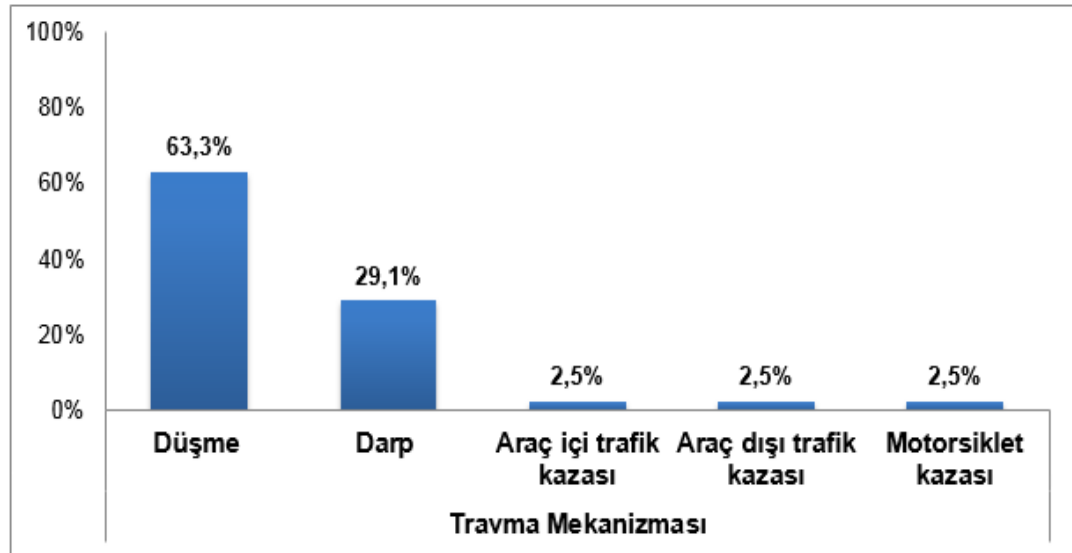
		n	%
Travma Mekanizması	Düşme	50	63,3
	Darp	23	29,1
	Araç içi trafik kazası	2	2,5
	Araç dışı trafik kazası	2	2,5
	Motorsiklet kazası	2	2,5
Travmatik Beyin Yaralanması	Var	12	15,2
	Yok	67	84,8
BT Bulgu	Normal	63	79,7
	Anormal	16	20,3
Klinik Sonuç	Yatış	15	19,0
	Taburcu	64	81,0

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

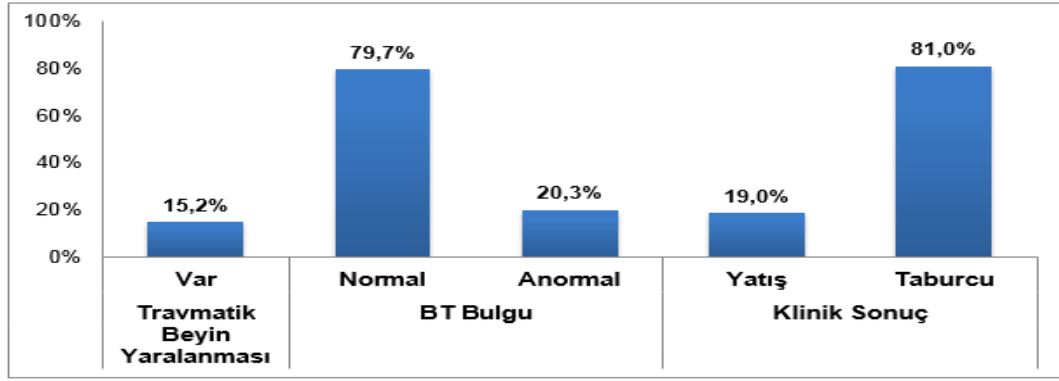
Gruplar arasında yüzde karşılaştırılması için Ki Kare testi kullanıldı.

Travmatik beyin yaralanması; epidural hematoma, subdural hematoma, subaraknoid kanama, serebral kontüzyon, pnömosefalus'dur

Anormal BBT bulguları; lineer fraktür, çökme fraktürü, travmatik beyin yaralanması'dır



Şekil 12: Hastaların travma mekanizmasına göre sınıflandırılması



Şekil 13: Hastaların TBY, BBT bulguları ve klinik sonuçlara göre dağılımı

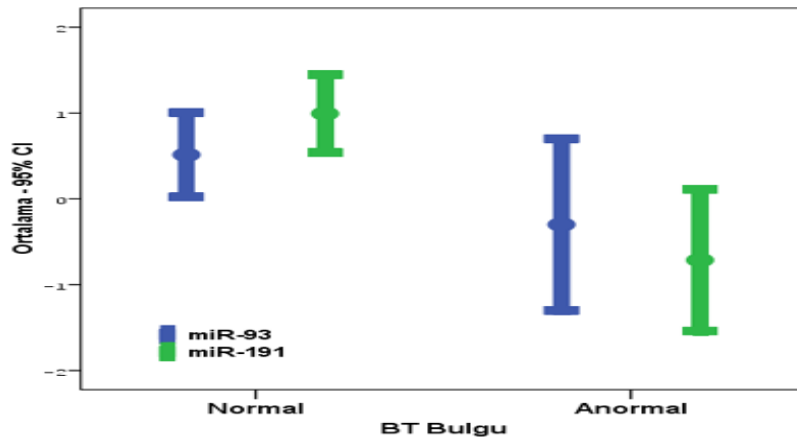
BBT bulgusu anormal saptanan hastaların miRNA-93 ve miRNA-191 ortalamaları normal olanlara göre upregüle olup istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,017$, $p=0,001$; sırasıyla) (Tablo 9 ve Şekil 14).

Tablo 9: BBT bulgularına göre serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin karşılaştırılması

	BT Bulgu						
	Normal			Anormal			P*
	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	
miRNA-93	1,02±1,92	-2,97-4,53	1,16	-0,30±1,88	-4,67-2,36	0,00	0,017
miRNA-191	0,89±1,57	-2,63-3,46	1,08	-0,71±1,55	-3,31-1,51	-0,83	0,001

Veriler sayı ve yüzde, ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi.

*Gruplar arasında serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin karşılaştırılması için Student's t testi kullanıldı.



Şekil 14: BBT bulgularına göre serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin dağılımı

BBT bulgusu anormal olanları belirleyen faktörleri incelemek için oluşturulan modelde; miRNA-93, miRNA-191, RTS, Nabız Basıncı, OAB, yaş ve cinsiyet; Lojistik Regresyon Analizi Forward metodu ile incelendiğinde ortalama serum miRNA-191 düzeyleri tek başına en anlamlı faktör olarak saptandı (odds ratio: 0,606, CI: 0,403-0,911; p= 0,016; Tablo 10-12).

Tablo 10: BBT bulgularının cinsiyet ve RTS ile karşılaştırılması

		BT Bulgu				
		Normal		Anormal		
		n	%	n	%	P*
Cinsiyet	Erkek	45	71,4	14	87,5	0,333
	Kadın	18	28,6	2	12,5	
RTS	10	0	0,0	1	6,25	0,203
	12	63	100	15	93,75	

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

*Gruplar arasında cinsiyet ve RTS karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ve Ki Kare testi kullanıldı.

RTS; Revize Travma Skoru

Tablo 11: BBT sonucuna göre yaş, OAB ve nabız basıncı değerlerinin karşılaştırılması

		BT Bulgu					
		Normal			Anormal		P*
		Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	
Yaş		41,1±18,4	18-89	35	41,1±15,4	21-78	0,742
OAB (mmHg)		91,5±13,9	70-150	86,7	98,8±13,1	78,3-123,3	0,061
Nabız Basıncı		54,9±17,8	30-120	50	50,9±11,0	40-70	0,605

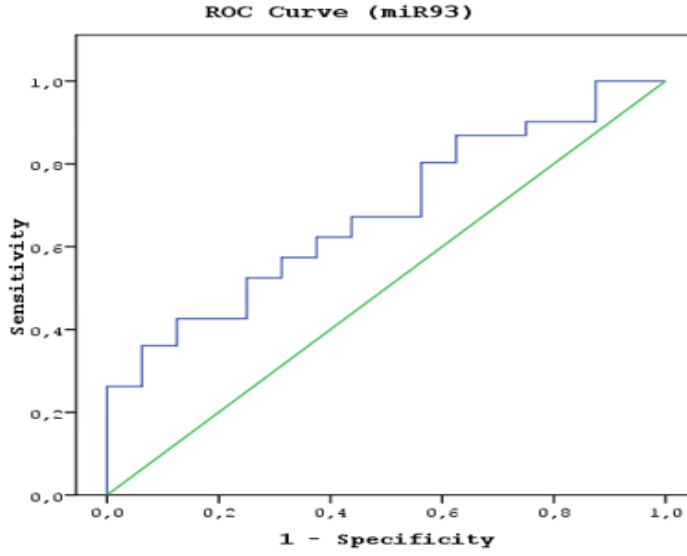
Veriler sayı ve yüzde, ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. *Gruplar arasında yaş, OAB ve Nabız basıncı karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

OAB; Ortalama Arteriyel Basıncı

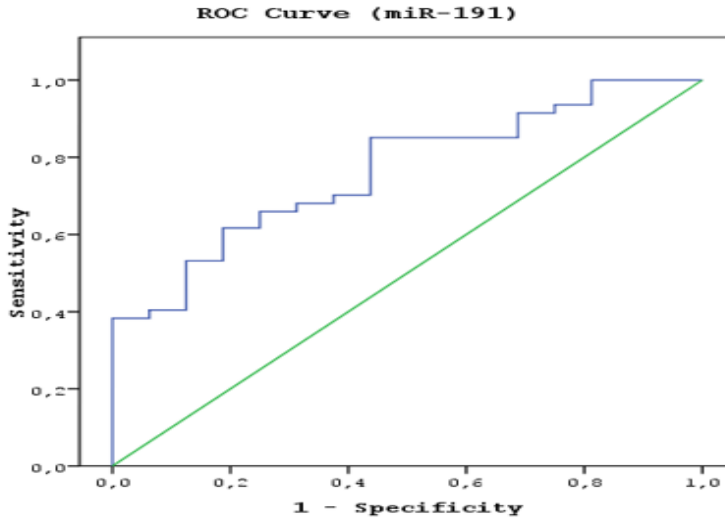
Tablo 12: Serum miRNA-191 düzeylerinin Forward Metot ile incelenmesi

	B	p	OR	95,0% C.I.	
miRNA-191	-0,500	0,016	0,606	0,403	0,911

Kafa travmalı hastalarda BBT bulgusuna göre patoloji olup olmadığını ayırmada serum miRNA-93 düzeyinde anlamlı bir cut-off değeri saptanmadı (Şekil 15). Ancak, kafa travmalı hastalarda BBT bulgusunda patoloji olup olmadığını ayırmada 0,15 ve üstündeki serum miRNA-191 düzeyleri normal BBT bulgusu ve 0,15'in altındaki değerler ise anormal BBT bulgusu için cut-off (kesim) değeri olarak saptandı (%68,1 duyarlılık ve %68,8 özgüllük; şekil 16).



Şekil 15: BBT'deki patolojiyi saptamada miRNA-93 değerinin özgüllük (sensitivite) ve duyarlılık (spesifitesi) (AUC: 0,680, [0.545-0.816]).



Şekil 16: BBT'deki patolojiyi saptamada miRNA-191 değerinin özgüllük ve duyarlılık (AUC: 0,765, [0,640-0,889]).

TBY'si olan kafa travmalı hastaların ortalama serum miRNA-191 düzeyleri TBY'si olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,017; Tablo 12). Ancak ortalama serum miRNA-93 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,145; Tablo 13).

Tablo 13: TBY'si olan ve olmayan kafa travmalı hastalarda serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin karşılaştırılması

Travmatik Beyin Yaralanması							
	Var			Yok			
	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	P
miRNA-93	-0,02±1,27	-1,66-2,36	0,00	0,88±2,05	-4,67-4,53	1,16	0,145
miRNA-191	-0,56±1,63	-3,31-1,51	-0,42	0,72±1,64	-3,12-3,46	1,01	0,017

Veriler sayı ve yüzde, ortalama± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Gruplar arasında serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin karşılaştırılması için Student's t testi kullanıldı.

TBY'si olan ve olmayan hastaların cinsiyet ve RTS açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,277 ve p=1,000, sırasıyla; Tablo 14).

Tablo 14: TBY'si olan ve olmayan kafa travmalı hastalarda cinsiyet ve RTS karşılaştırılması

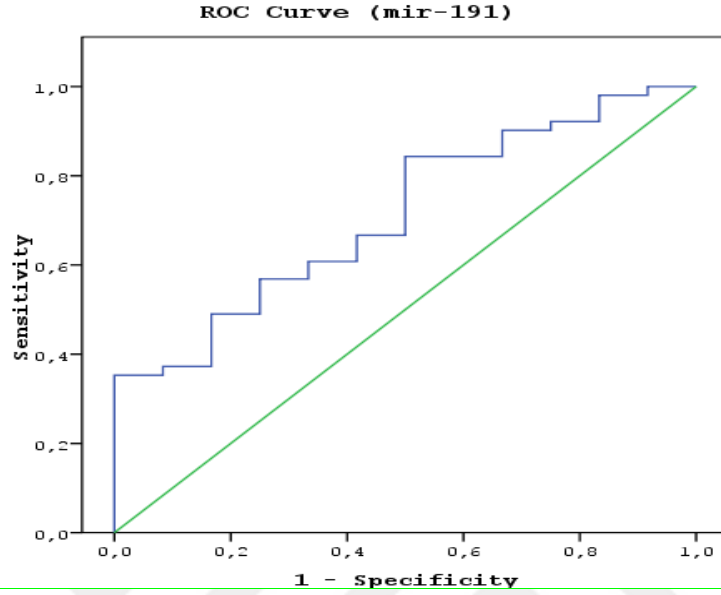
Travmatik Beyin Yaralanması						
		Var		Yok		P*
		N	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	11	91,7	48	71,6	0,277
	Kadın	1	8,3	19	28,4	
RTS	10	0	0,0	1	1,5	1,000
	12	12	100,0	66	98,5	

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

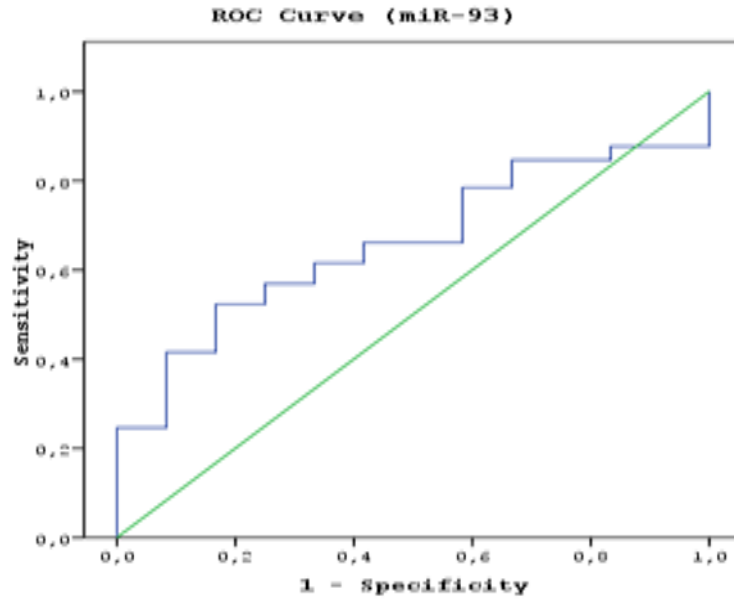
*Gruplar arasında cinsiyet ve RTS karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ve Ki-Kare testi kullanıldı.

Kafa travmalı hastalarda travmatik beyin yaralanmasının (TBY) olup olmadığını belirlemede 0,069 ve üstündeki serum miRNA-191 düzeyleri TBY'nin olmadığını ve 0,069'un altındaki değerler ise TBY'nin mevcudiyeti için cut-off (kesim) değeri olarak saptandı (%66,7 duyarlılık ve %58,3 özgüllük; Şekil 17).

Ancak, kafa travmalı hastalarda travmatik beyin yaralanmasının olup olmadığının belirlenmesinde serum miRNA-93 düzeyinde anlamlı bir cut-off değeri saptanmadı (Şekil 18).



Şekil 17: TBY'si olan ve olmayan kafa travmalı hastaları belirlemede serum miRNA-191 değerinin sensivite ve spesifitesi (AUC: 0,712, [0,563-0,862]).



Şekil 18: TBY'si olan ve olmayan kafa travmalı hastaları belirlemede serum miRNA-93 değerinin sensivite ve spesifitesi (AUC: 0,660, [0.522-0.798]).

5. TARTIŞMA

Kafa travması nedeniyle acil servislere başvuran hastaların %80'inden fazlasını minör kafa travması oluşturur. Bu hastaların sadece çok küçük bir grubunda intrakraniyal patoloji saptanmaktadır. Sayıca çok fazla hasta olması nedeniyle, bu hastaların tümüne Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) çekmek, ülkelerin sağlık giderleri üzerine ciddi bir yük getirmektedir (58-59).

Minör kafa travması (MKT) olarak değerlendirilen hastalarda tek başına öykü ve fizik muayeneye göre BBT çekim kararı verilmesi konusunda bir belirsizlik vardır. Bu nedenle, bu hastalarda BBT çekimini azaltmak ve gereksiz radyasyon maruziyetini önlemek için pek çok klinik karar verme kriterleri geliştirilmiştir (60). Bunlardan Kanada, New Orleans ve Nexus II yetişkinlerde sıklıkla kullanılan klinik karar verme kuralları içerisinde yer almaktadır (44,61). Haydel ve arkadaşları tek bir merkeze başvuran, tümüne BBT çekilen ve Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru 15 olan 1429 kafa travmalı hastayı analiz ederek intrakraniyal patolojiler açısından daha yüksek risk arz eden alt grupları belirlemeye yönelik New Orleans Kriterleri'ni geliştirmiştir (44). Son klinik çalışmalarda, mevcut klinik karar verme kurallarına göre BBT çekilen minör kafa travmalı hastaların % 90'ının klinik olarak önemli beyin hasarına sahip olmadıkları bildirilmiştir (62).

Bu çalışma acil serviste minör kafa travması kliniği ile başvuran erişkin hastalarda erken dönemde (travma sonrası ilk 24 saate) serum mikroRNA-93 (miRNA-93) ve mikroRNA-191 (miRNA-191) düzeylerinin acil BBT çekim kararı verilmesinin değerlendirilmesinde ve travmatik beyin yaralanması olup olmadığının belirlenmesinde in vivo şartlarda yapılmış ilk klinik çalışmadır.

miRNA'lar, tamamlayıcı mRNA hedeflerinin önemli post transkripsiyon düzenleyicileridir ve akut beyin hasarının patofizyolojisinde rol oynarlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda çeşitli spesifik mikroRNA'ların serum (miR-425-p, -21, -93, -191 ve -499) ve beyin-omurilik sıvısındaki (miR-328, -362-3p, -451, -486a) konsantrasyonlarının travmatik beyin yaralanmasının tanı, şiddet ve prognozunda yararlı bilgiler sağladığı gösterilmiştir (42). Literatürde deneysel olarak oluşturulan travmatik beyin hasarı sonrası ratlarda serebral korteks ve dorsal hipokampus dokularında miRNA-93, miRNA-191 ve miRNA-499 subtiplerinin upregule (yukarı

doğru düzenlendiği) olduğunu bildirilen birkaç çalışma mevcuttur (14, 42, 63, 64). Ancak bu üç miRNA subtiplerinin travmatik beyin hasarı sonrası insan serumunda eksprese olup olmadığı belirsizdir. Bu nedenle, bu çalışmada minör kafa travmalı hastaların serumlarında deneysel kafa travması modellerinde artışı bildirilen miR-93 ve miR-191 ekspresyon seviyelerini belirlemek ve bu 2 miRNA subtiplerinin bu hastalarda travmatik beyin yaralanması ile olan ilişkilerini değerlendirmek amacıyla, serum düzeylerini qRT-Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile inceledik.

Travmatik beyin hasarı sonrası miRNA düzeylerinin travma ciddiyetini ve prognoz üzerindeki etkilerini araştıran çok az insan çalışması mevcuttur (16, 65, 66). Literatürde ki, en büyük iki çalışma 76 hasta (59 erkek / 17 kadın, ortalama yaş 49; Yang ve ark., 2016) ve 70 hasta (51 erkek / 19 kadın, ortalama yaş 41; Di Pietro ve ark., 2017) ile yapılmıştır (16, 66). Çalışmamız yaş ortalaması 41 yıl olan 79 minör kafa travmalı hasta (59 erkek / 20 kadın) ve 92 kontrol grubunun dahil edildiği şu ana kadar ki en büyük çalışma olma özelliği göstermektedir.

Redell ve ark.'nın (65) yaptığı bir çalışmada travmatik beyin yaralanması sonrası erken dönemde (ilk 24 saatte) hastalar travma ciddiyetini belirlemede kullanılan Glasgow Koma Skalası (GKS)'na göre ağır ($GKS \leq 8$) ve hafif ($GKS > 12$) olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Çalışmada, ağır kafa travmalı hastalarda miRNA subtiplerinden serum miRNA-16, miRNA-92a ve miRNA-765 düzeylerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada hafif kafa travmalı hastalarda miRNA-765 düzeyleri değişiklik göstermez iken; miRNA-92a ve miRNA-16 düzeyleri kontrol grubuna göre; anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Bu bağlamda, travmatik beyin yaralanması sonrası travma ciddiyetini değerlendirmede sözü edilen mi-RNA subtiplerinin iyi bir marker olabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda da Redell ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu olarak; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, minör kafa travmalı hasta grubunda travma sonrası ilk 24 saat içerisinde ölçülen mi-RNA subtiplerinden serum miR-93 ve miR-191 düzeylerinde anlamlı artış saptadık.

Yang T ve ark.'nın yaptığı bir başka klinik çalışmada, yaş ortalaması 49 yıl olan 76 travmatik beyin yaralanmalı hasta ve 38 kontrol grubu dahil edilmiş; travmatik beyin yaralanması tanısı konularak (klinik ve görüntüleme yöntemleri ile)

hastaneye yatırılan ve tedavisi konservatif ya da cerrahi olarak yapılan hastalarda serum miR-93, miR-191 ve miR-499 düzeyleri yatış sonrası 21 günlük süre boyunca (2-7 gün, 8-14 günler ve 15-21 günler olmak üzere) kontrol kanlar alınarak ölçülmüştür (13). Çalışmada, hastalar GKS'ye göre ağır (GKS 3-8), orta (GKS 9-13) ve hafif (GKS 14-15) olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Ayrıca klinik sonlanımı belirlemede 9 aylık süre boyunca izlenen hastalar Glasgow Outcome Skoruna (GOS) göre iyi sonlanım (GOS=3-5) ve kötü sonlanım (GOS=1-2) şeklinde 2 gruba ayrılmışlardır. Çalışmada, bu 3 miRNA'nın serum seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde arttığı ortaya konmuştur. Ayrıca, travmanın şiddeti arttıkça ve kötü sonlanım gösteren hastalarda bu 3 miRNA'nın serum seviyeleri anlamlı olarak artmış bulunmuştur.

Ek olarak, çalışmanın kısıtlılık bölümünde örneklem büyüklüğünün rölâtif olarak az olmasından dolayı multivariate regresyon analiz (çok değişkenli regresyon analiz testi) yapılamadığı ve bu durumun serum miRNA subtiplerinin, demografik (yaş, cinsiyet vb.) ve klinik (GKS) değişkenlerin travma ciddiyetini ve klinik sonlanımı belirlemedeki ilişkisini ve prediktif değerini net olarak ortaya koyamadığı vurgulanmıştır. Ayrıca hastalardan hastaneye başvuru anında serum miRNA düzeylerinin ölçümü için kan alınmamış olması ve tedavi sonrası kan örneklerinin alınmasının potansiyel olarak serum miRNA değerlerini değiştirebileceği de çalışmanın diğer bir kısıtlılığı olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda, Yang T ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak deneysel kafa travması modellerinde arttığı bildirilen miRNA-93 ve miRNA-191 kafa travması sonrası acil serviste ilk başvuruda ve ilaç ya da cerrahi tedavi öncesi hasta serum örneklerinde düzeyleri ölçülmüş; acil BBT'de pozitif bulguların olup olmadığını saptamada ve travmatik beyin yaralanması (intraparankimal lezyon) olup olmadığının değerlendirilmesindeki prediktif değeri araştırılmıştır. Çalışmamızda, minör kafa travmalı hastalarda kontrol grubuna göre ortalama serum miRNA-93 düzeyinin 4,3 kat, miRNA-191 düzeyinin ise 6,2 kat artmış olduğu tespit edildi. Çalışmamızda hastalar BBT bulgularına göre değerlendirildiğinde; BBT bulgusu anormal saptanan (BBT+; lineer fraktür, çökme fraktürü, travmatik beyin yaralanması) hastaların ortalama serum miRNA-93 ve miRNA-191 normal olanlara göre (BBT-) upregüle olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Çalışılan 79

hastanın 16'sında, BBT+ lezyonlar saptandı. 0,15 ve üstündeki serum miRNA-191 düzeyleri BBT- ve 0,15'in altındaki değerler ise (BBT+ için cut-off (kesim) değeri olarak saptandı (%68,1 duyarlılık ve %68,8 özgüllük; AUC: 0,765, [0,640-0,889]). Ancak serum miRNA-93 düzeyinde anlamlı bir cut-off değeri bulunamadı. Ek olarak çalışmamızda, BBT bulgusu anormal olanları belirleyen faktörleri incelemek için oluşturulan modelde; miRNA-93, miRNA-191, RTS, Nabız Basıncı, OAB, yaş ve cinsiyet; Lojistik Regresyon Analizi Forward metodu ile incelendiğinde ortalama serum miRNA-191 düzeyleri tek başına en anlamlı faktör olarak saptandı (odds ratio:0,606, CI: 0,403-0,911; p=0,016). Bu sonuçlara göre minör kafa travması geçiren hastalarda serum miRNA-93 ve miRNA-191 düzeylerinin kontrol deneklere göre upregule olduğu söylenebilir. Özellikle çalışmamızda ölçülen miRNA subtiplerinden miR-191'in minör kafa travmalı hastalarda BBT çekim kararının verilmesinde klinik karar verme kuralları ile birlikte kullanıldığında; bu hasta grubunda uygun olmayan BBT çekimlerinin önüne geçerek; gereksiz radyasyon maruziyetini ve sağlık giderlerini azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda da travmatik beyin yaralanmasının olup olmamasına göre hastalar incelendiğinde; TBY'si olan kafa travmalı hastaların ortalama serum miRNA-191 düzeyleri TBY'si olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ancak ortalama serum miRNA-93 değerlerinde gruplar arasında fark saptanmadı. Minör kafa travmalı hastalarda 0,069 ve üstündeki serum miRNA-191 düzeyleri TBY'nin olmadığını ve 0,069'un altındaki değerler ise TBY'nin mevcudiyeti için cut-off (kesim) değeri olarak saptandı (%66,7 duyarlılık ve %58,3 özgüllük; AUC: 0,712, [0,563-0,862]). Çalışmada elde edilen bu sonuçlar; serum miRNA-191'in minör kafa travmalı hastalarda TBY'nin patogenezinde rol oynayabileceğini ve TBY'nin tanısı için yeni bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ

İnsan ve deneysel çalışmalar, kafa travmalı hastalarda; travmatik beyin yaralanmasının tanısının, şiddetinin ve prognozunun olası göstergeleri için serumda ve beyin omurilik sıvısında biyobelirteçler olarak çeşitli spesifik mikroRNA'ları tanımlamıştır. Çalışmada elde edilen sonuçlar doğrultusunda, minör kafa travması geçiren hastalarda serum mikroRNA-191 ve mikroRNA-93 seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde arttığı söylenebilir. Ancak, bizim sonuçlarımız, minör kafa travmalı hastalarda bu 2 mikroRNA tipinden yalnızca serum mikroRNA-191 düzeylerinin travmatik beyin hasarı varlığında belirgin şekilde yükseldiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, travmatik beyin hasarı patogenezinde serum mikroRNA-191 düzeylerinin önemli derecede rol oynayabileceğini göstermektedir. Yine, minör kafa travması geçiren hastalarda dolaşımdaki mikroRNA düzeyleri, özellikle mikroRNA-191 konsantrasyonları, başlangıçtaki bir BBT taramasına duyulan ihtiyacın belirlenebilmesi için ilave bilgiler sağlayabilir. Bu nedenle, mikroRNA-191'in minör kafa travmalı hastalarda BBT çekim kararı verilmesinde kullanılan klinik karar verme kuralları ile birlikte bir biyolojik belirteç olarak kullanılmasını önermekteyiz. Bununla beraber bu ilişkiyi doğrulamak ve BBT çekilmesi ihtiyacını değerlendirmek için kullanılan klinik karar verme kriterlerinin yanısıra mikroRNA'ların biyobelirteçler olarak kullanımı için daha geniş olgu sayılarına sahip randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Olshaker JS, Whye DW Jr. Head trauma. *Emerg Med Clin North Am* 1993;11(1):165-86.
2. Jennet B. Epidemiology of head injury. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry.*1996;60: 362-69.
3. Savaia A, Moore FA, Moore E, Moser KS, Brennar R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J.Trauma.*1995;38: 185-93. 17.
4. Gabbie BJ, Cameron PA, Finch CF.The status of the Glasgow Coma Scale. *Emerg.Med (Fremantle).* 2003;15(4):353-60.
5. Gabbie BJ, Cameron PA, Finch CF. Is the Revised Trauma Score stil useful? *ANZ. J. Surg* 2003; 73(11):944-48.
6. Champion H, Sacco W, Carnazzo A, Copes W, Fouty WJ. The Trauma score. *Crit. Care Med* 1981; 9: 672-76.
7. Champion D, Sacco W, Copes W, Gann S, Gennarelli T, Flanagan M. A Revision of the trauma score. *J. Trauma* 1989; 29
8. Tsai M, Chan S, Chang T, Wu M. Comparasion of two different trauma assesment scores in predicting trauma outcome. *J. Formos Med. Assoc.*1993; 92: 463- 67.
9. Kulbe JR, Geddes JW. Current status of fluid biomarkers in mild traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2016;275 Pt 3: 334-52
10. Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Boll TJ, Jane JA. Disability caused by minör head injury. *Neurosurgery.* 1981; 9: 221- 228.
11. 11.Abbasi M, Sajjadi M, Fathi M, Maghsoudi M. Serum S100B Protein as an Outcome Prediction Tool in Emergency Department Patients with Traumatic Brain Injury. *Turk J Emerg Med* 2016;14(4):147-52.
12. Yang Z, Zhong L, Xian R, Yuan B. MicroRNA-223 regulates inflammation and brain injury via feedback to NLRP3 inflammasome after intracerebral hemorrhage. *Mol Immunol* 2015;65(2):267-76.
13. Bache S, Rasmussen R, Rossing M, Hammer NR, Juhler M, Friis-Hansen L, Nielsen FC, Møller K. Detection and quantification of microRNA in cerebral microdialysate. *J Transl Med* 2015; 13: 149
14. Redell JB, Liu Y, Dash PK. Traumatic brain injury alters expression of hippocampal microRNAs: potential regulators of multiple pathophysiological processes. *J Neurosci Res* 2009;87(6):1435-48
15. Sabirzhanov B, Zhao Z, Stoica BA, Loane DJ, Wu J, Borroto C, et al. Downregulation of miR-23a and miR-27a following experimental traumatic brain injury induces neuronal cell death through activation of proapoptotic Bcl-2 proteins. *J Neurosci* 2014;34(30):10055-71.
16. Yang T, Song J, Bu X, Wang C, Wu J, Cai J, et al. Elevated serum miR-93, miR-191, and miR-499 are noninvasive biomarkers for the presence and progression of traumatic brain injury. *J Neurochem* 2016;137(1):122-9.

17. Kirsch DT, Lipinski CA, Tinthinalli JE, editors. Head injury. E.Medicine.6th ed. New York: The Mc Graw-Hill Companies, inc.2004;1557.
18. Breasted JH: The Edwin Smith Surgical Papyrus. Chicago University of Chicago Pres,1930.
19. Davis NS: History of Medicine. Chicago, Clevand pres, 1907.
20. Ibid, pp.42-3.
21. Lyons AS, Petrucelli RJ. Medicine an illustrated history. New York, Harry Abrams,1978.
22. Whelan TJ, Burkhalter WE, Gomez A. Management of war wounds. Advances in Surgery, volume 3.Chicago, Year Book Medical Publishers.1968;257-66.
23. Harwey W.Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus (The Keynes English translation of 1928). Classics of Medicine Library. Birmingham, AL, LB Adams,1978.
24. Aldenberg H. An account of rice and attemps of a way to convey liguors immediately into the mass of blood. Philosophical Transactions.1665; 1: 128-30.
25. Lower R.De Transfusione Sanguinis,1665-1666(translated by Hollingsworth MW).1928;10: 213.
26. Sawaia A, Moore FA, Moore E, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassesesment. J.Trauma.1995;38: 185 -93.
27. Dawodu ST. Traumatic brain injury (TBI) - Definition, epidemiology, pathophysiology. <http://emedicine.medscape.com/article/326510-overview> (Mar 03,2015)
28. Smith ER, Hanjani SA. Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults.<http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-elevatedintracranial-pressure> (Jul 10, 2013)
29. Narry KV. Small RNAs: Classification, Biogenesis,and Function. Mol Cells 2005; 19(1):1-15
30. Shenouda SK, Alahari SK. MikroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor. Cancer Metastasis Rev. 2009; 28(3-4):369-78.
31. Saydam F, Değirmenci İ, Güneş HV. Mikro RNA'lar ve kanser. Dicle Medical Journal 2011; 38(1):113-20.
32. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. Elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993;75(5): 843-54.
33. Ruvkun G. Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA world. Science 2001; 294(5543): 797-9.
34. Kwak PB, Iwasaki S, Tomari Y. The microRNA pathway and cancer. Cancer Sci 2010; 101(11):2309-15.
35. Sun W, Li YSJ, Huang HD, Shyy JYJ, Chien S. MicroRNA: A Master Regulator of Cellular Processes for Bioengineering Systems. Annu Rev Biomed Eng 2010; 12: 1-27
36. Pillai RS. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA. RNA 2005;11(12):1753-61.

37. Vasilatou D, Papageorgiou S, Pappa V, Papageorgiou E, Dervenoulas J. The role of microRNAs in normal and malignant hematopoiesis. *European journal of haematology* 2009; 84(1):1-16.
38. Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001; 294(5543): 862- 4.
39. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc. Natl Acad Sci. USA* 2008; 105:10513-8.
40. Wang K, Zhang S, Marzolf B, Troisch P, Brightman A, Hu Z, et al. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:4402-7.
41. Fischer H U S A. Military Casualty Statistics: Operation New Dawn, Operation Iraqi Freedom, and Operation Enduring Freedom. CRS Report for Congress. Prepared for Members and Committees of Congress: Congressional Research Service 2013; 1-12.
42. Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as diagnostic markers and therapeutic targets for traumatic brain injury. *Neural Regen Res* 2017;12(11):1749-1761
43. Chesnut RM. Glasgow Coma Score versus severity systems in head trauma. *Crit Care Med.*1998;26: 10-1.
44. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, De Blieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med.* 2000;343:100-5.
45. Ingebrigsten T, Romner B, Kock-Jensen C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild, and moderate head injuries. The Scandinavian Neurotrauma Committee. *J Trauma.* 2000;48: 760-766.
46. La Pierre F. Guide-lines for head injured patients management in adult age. Neurosurgical Society of France. *Neurochirurgie.* 1998;44: 55-6.
47. Ibanez J, Arıkan F, Pedraza S, Sanchez E, Poca MA, Rodriguez D, et al. Reliability of clinical guidelines in the detection of patients at risk following mild head injury: results of a prospective study. *J Neurosurg.* 2004;100:825- 834.
48. Textbook of Neurological Surgery. Batjer HH, Loftus CM (eds). Volume 3, X. Cranial and Cerebral Trauma Section. 2003;2795- 2803.
49. Liao LM, Bergsneider M, Becker DP. Volume 3, Chapter 67, Pathology and Pathophysiology of Head Injury. *Neurological Surgery Youmans* 1998.
50. Türkiye İstatistik Kurumu sayı:24648 (16 mayıs 2017)
51. World Health Organisation. The 10 leading causes of death in the world. 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
52. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.*2008; 7: 728-741
53. Wright DW, Merck LH. Head Trauma in Adults and Children Judith E. Tintinalli's *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7e. S: 21 p:4064-4091 2010

54. Becker DP, Miller JD, Ward JD, Greenberg JD, Young HF, Sakalas R. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J Neurosurg.*1977;47: 491-02.
55. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg.*1991; 75: 59-6.
56. Jarry J, Schadendorf D, Greenwood C, Spatz A, van Kempen LC. The validity of circulating microRNAs in oncology: five years of challenges and contradictions. *Mol Oncol.* 2014;8: 819–29.
57. Chen YJ, Zhu JM, Wu H, Fan J, Zhou J, Hu J, et al. Circulating microRNAs as a fingerprint for liver cirrhosis. *PLoS One.* 2013;8:e66577.
58. Boran BO, Barut N, Akgün C, Celikoğlu E, Bozbuğa M. Indications for computed tomography in patients with mild head injuries. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2005;11(3):218-24.
59. Kabore AF, Ouedraogo A, Ki KB, Traore SSI, Traore IA, Bougouma CTH, et al. Head Computed Tomography Scan in Isolated Traumatic Brain Injury in a Low-Income Country. *World Neurosurg.* 2017;107:382-388.
60. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ Jr, Cantrill SV, Gean AD, Howard PK, et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med.* 2008;52(6):714-48.
61. Papa L, Stiell IG, Clement CM, Pawlowicz A, Wolfram A, Braga C, et al. Performance of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for predicting any traumatic intracranial injury on computed tomography in a United States Level I trauma center. *Acad Emerg Med.* 2012 Jan;19(1):2-10. *Acad Emerg Med.* 2012;19(1):2-10.
62. Bouvier D, Oddoze C, Ben Haim D, Moustafa F, Legrand A, Alazia M, et al. Interest of S100B protein blood level determination for the management of patients with minor head trauma. *Ann Biol Clin (Paris).* 2009;67(4):425-31.
63. Liu L, Sun T, Liu Z, Chen X, Zhau L, Qu L, et al. Traumatic brain injury dysregulates microRNAs to modulate cell signaling in rat hippocampus. *PloS One.* 2014;9(8) 103948
64. Redell JB, Zhao J, Dask PK. Altered expression of miRNA-21 and its targets in the hippocampus after traumatic brain injury. *J Neurosci Res.*2011;89(2):212-21
65. Redell JB, Moore AN, Ward NH 3rd, Hergenroeder GW, Dash PK. Human traumatic brain injury alters plasma microRNA levels. *J. Neurotrauma* 2010; 27: 2147–56
66. Di Pietro V, Ragusa M, Davies D, Su Z, Hazeldine J, Lazzarino G, et al. MicroRNAs as Novel Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Mild and Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2017;34(11):1948-56.

EKLER

EK 1: BAP ONAYI

	SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
Konu : BAP birimi projeniz/başvurunuz ile ilgili yeni bir işlem yaptı	
Sayın Doç. Dr. Özgür SÖĞÜT,	
Aşağıda bilgileri bulunan projeniz ile ilgili yeni bir işlem yapılmıştır.	
Proje Bilgileri	
Proje No	2018/006
Proje	Travmatik beyin hasarı olan erişkin hastaların ilk değerlendirilmesinde serum mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 düzeyleri
Yapılan işlem ile ilgili detaylar	
Yapılan İşlem	Projeniz Bap tarafından kabul edildi ve gerekli bütçe tahsisatları yapıldı.
Kabul edilen bütçe	14.997,00 TL
Koordinatörlüğün notu:	
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi	
e-BAP Otomasyonu	
Tel : +90 216 340 36 36 Adres : Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane (Haydarpaşa) Külliyesi Selimiye Mah. Tıbbiye Cad. No:38 34608 Üsküdar, İstanbul Web : https://bap.sbu.edu.tr/	

EK 2: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
S.B.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Karar No: 515
Tarih: 21.06.2017

ETİK KURUL KARARI

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde görevli Doç.Dr. Özgür SÖĞÜT danışmanlığında Ass.Dr. Demet TAŞ tarafından yürütülen “Travmatik beyin hasarı olan erişkin hastaların ilk değerlendirilmesinde serum mikroRNA-93 ve mikroRNA-191 düzeyleri” adlı tek merkezli çalışma içeren araştırma dosyası incelenmiş olup Etik Kurul onayı verilmiştir.

Op. Dr. Gamze ÇITLAK
Etik Kurul Genel Sekreteri

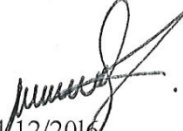
Uzm. Dr. Fuat ŞAR
Etik Kurul Başkanı

EK 3: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yöneticiliğine

Acil Tıp Kliniğinde görevli Tıpta uzmanlık öğrencilerinden Dr. Demet TAŞ'a daha önce verilen "Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem Tanısında ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Noninvaziv Perfüzyon İndeksi ve Pleth Değişkenliği İndeksi Parametrelerinin Etkinliği" başlıklı Uzmanlık tezinin, yeterli hasta verisi toplanamadığından ve ölçüm cihazının arızalanması nedeniyle iptal edilerek yerine "**Travmatik beyin hasarı olan erişkin hastaların ilk değerlendirilmesinde serum micro-RNA-93 ve micro-RNA-191 düzeyleri**" başlıklı yeni uzmanlık tezi çalışması verilmesine;

Eğitim Sorumlusu ve Tez danışmanı olarak Öğretim Görevlisi Doç.Dr. Özgür SÖĞÜT'ün atanmasını olurlarınıza arz ederim.


14/12/2016

Doç.Dr.Özgür SÖĞÜT
Acil Tıp Kliniği Eğitim Sorumlusu

*Etilik Kurul Sonrası
Uygun dur.*



EK 4: MİNÖR KAFA TRAVMASI VAKA VERİ FORMU

HASTA NO	Yaş	Cinsiyet	mR-23	mR-24	Kan Basıncı(mmHg)	Nabız(dk)	Solunum Sayısı(dk)	Satürasyon(%)	MAP(mmHg)	NAB2 BASI(MCI)	GLS	R/S	Tamamı Neleatırması	BBT Bulguları	Klinik Sınav	Travmatik Başın/Yara Anamızı
H-1	54 ERK EK		-1,1421,66833	0,60556,767	140/80	86	18	98	100	100	60	15	12 darp	konfüzyon+neer-kök	yaş	var
H-2	25 ERK EK		2,910,000,157	3,436,99,513	120/70	80	17	99	96,7	86,7	50	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-3	25 ERK EK		-0,1215,19483	1,88528,167	100/60	77	17	97	73,3	73,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-4	35 ERK EK		-4,6884,71,606	-0,81418,887	120/70	80	16	98	90	90	45	14	12 darp	neer-favör	taburcu	var
H-5	35 ERK EK		-0,0899,99,618	-3,122,47,489	120/80	99	15	97	96,7	96,7	50	15	12 darp	plome fraktürü	yaş	var
H-7	58 KADIN		-3,0848,12,911	1,151,62,3,773	100/80	110	20	100	106,7	106,7	80	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-8	30 KADIN		1,214,37,553	-2,348,95,161	93/60	116	20	99	99	71	33	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-9	25 KADIN		-0,9750,78,033		110/60	83	20	98	76,7	76,7	50	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-10	37 ERK EK		-2,60,92,31,9	-0,985,89,361	140/79	102	16	98	99,3	99,3	61	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-11	24 ERK EK		-1,4032,188,66	1,156,897,077	110/70	97	16	98	83,3	83,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-12	70 ERK EK		-0,2251,90,771	1,979,89,542	100/80	85	17	99	93,3	93,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-13	34 KADIN		1,133,149,592	2,349,827,166	120/70	85	18	99	90	90	60	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-15	21 ERK EK		2,386,216,14	3,083,682,768	120/80	82	15	99	93,3	93,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-16	30 KADIN		4,202,347,56		110/70	73	11	99	83,3	83,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-17	34 ERK EK		1,993,82,566		120/70	85	17	97	86,7	86,7	50	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-18	61 ERK EK		-2,8538,97,754	0,107,857,603	140/100	105	15	96	113,3	113,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-19	40 ERK EK		-0,54857,78,922	0,415,982,681	120/80	75	16	99	93,3	93,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-20	23 ERK EK		-1,4056,12,134	0,01074,923	120/80	86	16	99	93,3	93,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-21	48 ERK EK		-2,9732,885	1,169,920,059	120/70	95	17	97	86,7	86,7	50	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-22	44 ERK EK		0,621,43,693	1,104,44,964	170/100	92	28	99	123,3	123,3	70	15	12 darp	sek intraparaklinik hematom	yaş	var
H-23	55 ERK EK		-0,5190,72,062	-2,795,428,034	150/90	95	22	97	103,3	103,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-24	26 ERK EK		-0,0637,32,523	2,673,764,343	120/80	100	18	98	96,7	96,7	50	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-25	31 ERK EK		-2,0010,13,002	-2,388,65,123	120/70	80	18	98	86,7	86,7	50	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-26	29 ERK EK		2,320,97,719	2,155,971,813	120/80	93	12	98	93,3	93,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-27	37 ERK EK		-0,8082,84,066	2,457,653,664	90/60	73	15	97	70	70	30	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-28	51 ERK EK		0,075,44,9593	1,444,89,154	110/70	73	13	98	83,3	83,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-29	34 ERK EK		1,298,214,997	2,724,67,816	140/70	90	22	96	93,3	93,3	70	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-30	31 ERK EK		-1,5383,82,034	0,029,607,777	105/65	75	23	95	78,3	78,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-31	24 ERK EK		1,593,789,566	2,768,924,149	110/60	63	16	100	76,7	76,7	50	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-32	23 KADIN		-0,3077,25,66	2,104,94,247	100/70	94	17	100	83,3	83,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-33	38 ERK EK		-0,7602,40,778	2,883,584,943	120/80	73	12	98	96,7	96,7	50	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-34	35 ERK EK		1,928,84,7503		110/70	78	10	98	83,3	83,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-35	75 ERK EK		-1,871,642,884	116/70		117	20	90	85,3	85,3	46	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-36	19 ERK EK		3,034,49,1504		143/71	101	16	100	95	95	72	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-37	31 ERK EK		-1,7552,23,967		110/70	98	16	99	83,3	83,3	40	15	12 darp	normal	taburcu	var
H-38	28 ERK EK		2,398,202,277	1,037,721,485	150/70	80	16	100	90	90	60	15	12 darp	ep duru hematom+neer-kök	yaş	var
H-40	81 KADIN		2,398,158,841	2,142,805,292	160/70	71	18	90	100	100	90	15	12 darp	normal	taburcu	var

H-41	47 KADIN	3.94953,6446	120,80	70	17	98	93,3	40	15	12 darp	normal	sağ	var	
H-42	25 ERKEK	3.90052,7792	130,80	85	16	99	96,7	50	15	12 darp	normal	sağ	var	
H-43	53 ERKEK	-1.24952,9467	130,60	104	16	96	83,3	70	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-45	52 ERKEK	2.32673,5886	130,80	73	16	100	96,7	50	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-46	75 KADIN	0.60734,2442	130,80	80	16	98	96,7	50	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-49	40 ERKEK	-0.125998,135	140,90	85	16	99	106,7	50	15	12 darp	normal	sağ	var	
H-50	21 ERKEK	1.56106,2391	139,27	55	12	100	82,3	40	15	12 dıme	gök-sağdaş trafik kazası	yaş	var	
H-51	20 ERKEK	4.13661,4051	120,60	74	17	98	80	60	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-52	78 ERKEK	0.00634,4438	0.17007,703	97	14	90	116,6	50	15	12 dıme	epidural hematoma	yaş	var	
H-53	56 ERKEK	1.06000,4519	-0.86094,735	70	16	88	90	60	15	12 darp	epidural subdural hematoma	yaş	var	
H-54	28 KADIN	2.08937,9285	0.90156,388	87	17	99	82,3	40	15	12 darp	normal	sağ	var	
H-55	43 KADIN	1.74877,1111	0.13569,139	80	15	98	93,3	40	15	12 dıme	lineer fraktür	yaş	var	
H-56	18 ERKEK	0.40390,748	0.64367,484	86	16	99	86	60	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-57	26 ERKEK	0.13609,5366	1.14797,153	81	16	98	81	45	15	12 darp	normal	sağ	var	
H-58	22 KADIN	-0.30618,5778	-0.42748,139	81	14	99	78,3	55	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-59	65 KADIN	1.05365,4806	-0.58013,918	62	15	96	76,7	50	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-60	21 ERKEK	4.53939,8885	112,54	98	17	98	73,3	58	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-61	40 KADIN	0.89878,545	140,77	77	18	99	98	63	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-62	51 ERKEK	-1.65886,6165	-2.26781,6853	91	16	99	123,3	70	14	12 dıme	epidural hematoma	yaş	var	
H-63	30 ERKEK	1.48134,2714	-0.84148,297	130,90	85	19	95	103,3	40	15	12 darp	göbe fraktürü	sağ	var
H-66	25 ERKEK	0.18407,2471	-0.30862,787	130,70	106	14	99	90	60	15	12 dıme	göğne fraktürü -göğne kafalı	var	var
H-67	26 ERKEK	0.02615,6863	-0.12854,7536	110,70	88	14	100	82,3	40	15	12 dıme	normal	sağ	var
H-68	48 KADIN	-1.17129,9514	-0.86577,932	130,80	94	15	100	96,7	50	15	12 dıme	epidural hematoma-kontüzyon	yaş	var
H-69	52 ERKEK	1.65830,8285	1.15152,796	136,82	117	16	98	100	54	15	12 darp	normal	sağ	var
H-70	33 ERKEK	1.22794,4972	0.15436,483	155,79	101	18	97	104,3	76	15	12 darp	normal	sağ	var
H-71	33 ERKEK	2.36831,7008	1.04134,411	166,102	73	96	123,3	64	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-72	80 ERKEK	0.32900,6463	2.12611,672	175,90	75	18	97	118,3	85	15	12 dıme	normal	sağ	var
H-73	22 ERKEK	4.09753,5266	120,60	77	19	97	80	60	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-74	53 KADIN	-0.05448,9577	140,80	106	14	100	100	60	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-75	29 ERKEK	1.16338,8579	1.01560,574	120,60	86	17	96	80	15	12 darp	normal	sağ	var	
H-76	53 ERKEK	3.33608,63	130,70	80	16	98	86,7	50	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-77	68 KADIN	2.61909,5187	3.01268,796	130,110	90	16	97	150	120	15	12 dıme	normal	sağ	var
H-78	48 ERKEK	2.39004,3136	1.10914,172	133,77	95	16	97	95,7	56	15	12 dıme	normal	sağ	var
H-79	63 KADIN	0.79978,7642	-0.60353,131	170,70	87	16	99	103,3	100	15	12 dıme	normal	sağ	var
H-80	40 ERKEK	1.17468,2435	-0.29676,038	110,70	94	16	97	82,3	40	15	12 dıme	normal	sağ	var
H-81	78 ERKEK	-0.13443,673	1.08118,988	150,100	98	16	98	116,7	50	15	12 dıme	normal	sağ	var
H-82	23 ERKEK	-0.00289,1317	-1.41888,609	130,90	100	16	99	103,3	40	15	12 dıme	lineer fraktür -göğne kafalı	yaş	var
H-83	19 ERKEK	0.72061,0462	0.41706,969	110,60	95	17	96	76,7	50	15	12 dıme	normal	sağ	var
H-84	30 KADIN	4.24230,0322	110,70	88	19	99	82,3	40	15	12 dıme	normal	sağ	var	
H-85	56 KADIN	-2.08771,9922	-2.63125,997	130,60	118	17	98	82,3	70	15	12 dıme	normal	sağ	var
H-87	89 ERKEK	3.38912,765	1.89329,192	180,70	82	18	97	106,7	110	15	12 dıme	normal	sağ	var
H-88	42 ERKEK	1.60597,6309	3.25461,2697	150,80	85	17	96	103,3	70	15	12 dıme	normal	sağ	var

EK 5: MİNÖR KAFA TRAVMASI VAKA FORMU

ERİŞKİN KÜNT KAFA TRAVMASI VAKA VERİ FORMU

1. Yaş :

2. Cinsiyet:

3. Vital bulgular: TA: Nabız: Solunum Sayısı: SaO2: Nabız basıncı:

4. Travma Skorlamaları:

GKS:

RTS:

5. Travma nedeni (mekanizması):

Araç içi trafik kazası ()

Araç dışı trafik kazası ()

Motorsiklet Kazası ()

Düşme ()

Darp ()

6. BBT Bulguları:

Normal () Var

Epidural hematoma () Var

İntraparankimal hematoma () Var

Subdural hematoma () Var

SAK () Var

Beyin ödemi () Var

Beyin kontüzyonu () Var

Kafatası kırık: Lineer () Var Çökme () Var

7. Serum micro-RNA (ilk başvuruda):

micro-RNA-93:

micro-RNA-191:

7. Klinik Sonuç: Excitus () Yatış () Taburcu ()

Önemli Not:

- 1: Formların sol üst köşesine hastanın barkodu yapıştırılacaktır.
- 2: Bu form Acil Tıp Uzmanı&Asistanı tarafından kontrol edilip kaşelenecektir.