



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**AĞIR KAFA TRAVMALARINDA SERUMDA
PROTEİN S100B VE NÖRON SPESİFİK ENOLAZ'IN
PROGNOSTİK DEĞERİ**

**Dr. İLKER TAKMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2011



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**AĞIR KAFA TRAVMALARINDA SERUMDA PROTEİN
S100B VE NÖRON SPESİFİK ENOLAZ'IN
PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. İLKER TAKMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. CÜNEYT GÖÇMEZ

DİYARBAKIR-2011

ÖNSÖZ

Tezimin oluşumu sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Cüneyt GÖÇMEZ' e,

Asistanlığım süresince eğitimimde gösterdikleri özen ve çalışmama katkılarından dolayı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Adnan CEVİZ başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. M. Serdar KEMALOĞLU' na, Doç. Dr. Ümit ÖZKAN' a, Yrd. Doç. Dr. Kağan KAMAŞAK' a, aramızdan ayrılıp Diyarbakır Alman Hastanesi' nde göreve başlayan Doç. Dr. Mehmet TATLI' ya, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, eğitimimde katkıda bulunan bölümümüz tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeline,

Beni bugünlere getiren hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini, sabrını esirgemeyen AİLEM' e,

Tezimin oluşumu esnasında manevi desteğini benden esirgemeyen eşim MÜGE' ye

TEŞEKKÜR EDERİM.

Saygılarımla
Dr. İlker TAKMAZ

ÖZET

Ağır Kafa Travmalarında Serumda Protein S100B ve NSE Düzeylerinin Prognostik Değeri

Bu çalışmanın amacı şiddetli kafa travması sonrası nöroşirürji yoğun bakımında yatan yaşları 18-70 yaş aralığında olan 50 hastanın 0., 24. Ve 72.saat protein S100B ve NSE düzeylerinin prognoz belirlemedeki etkinliğinin kanıtlanmasıdır. Daha önce etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış biyobelirteçler olan protein S100B ve NSE 'nin prognostik değerinin saptanması, ilerideki çalışmalara ışık tutacak ve bu hastaların prognoz ve tedavilerinin planlanmasında yardımcı olacaktır.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinden onay alınarak yapılan prospektif klinik bir çalışmadır. Çalışma 15.05.2010–15.11.2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Ana Bilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde 6 ay süre ile yapılmıştır. Yapılacak çalışmaya çeşitli nedenlere bağlı (yüksekten düşme, araç içi ve dışı trafik kazası) kafa travmasına maruz kalan, yaralanmadan hastaneye geliş süresi 6 saatten az, Glasgow Koma Skoru $\leq$ 8 olan, ağır kafa travmalı erişkin yaş grubuna ait 18–70 yaş aralığında ki kadın-erkek 50 hasta alındı. Elde edilen veriler hastaların hastaneye geliş, 24.ve 72.saat zamanında ki GOS' ları 2' ye ayrılarak karşılaştırıldı. GOS 1-2 olanlar kötü; GOS 3-4-5 olanlar iyi olarak değerlendirildi.

GKS skorları kötü olan hastaların S100B ve NSE düzeyleri yüksek bulundu. Hastaların hastaneye geliş,24.ve 72.saat GOS sonuçlarına göre alınan kan örneklerinde NSE 0., 24.ve 72. saat değerleri anlamsız bulundu $p>0,05$. Buna karşın alınan S100B değerleri anlamlı bulundu $p<0,05$.

Buna göre ağır kafa travmalı hastalarda prognozu belirlemede serum S100B düzeyi NSE düzeyine göre daha güvenilir, GKS, GOS gibi basit fakat biraz sübjektif travma skorlama sistemlerine alternatif, kolay, ucuz ve objektif bir ölçüt olarak kullanılabilir. Hasara uğruyan dokuların daha çok glial ya da nöronal mı olduğunun tahmininde, hastalık prognozunun saptanmasında, hasar büyüklüğü ve uygulanacak tedavi stratejisinin belirlenmesinde, hastalıkların ayırıcı tanısında ve tedavi

etkinliğinin belirlenmesinde değerli bilgiler verir. Ancak bu konuda daha çok sayıda ve geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ağır Kafa Travması, Protein S100B, NSE, GOS

ABSTRACT

The Prognostic Value of Serum Protein S100B and NSE Levels in Severe Head Injury.

The purpose of this study was to proven effectiveness in determining prognosis at 0,24 and 72 hours of severe head injury with protein S100B and NSE levels which patient underlying in neurosurgical intensive care unit, the patients between the ages of 18-70. The detection prognosti value of biomarkers S100B and NSE protein which previously has been scientifically proven efficacy will shed light on future studies and it will help in plaming prognosis and treatment of these patients.

This study based on prospective clinical trial which approval at Dicle University Medical Faculty ethics commitee. Study made for a period of 6 months between 15.05.2010-15.11.2010 in department of nuerosurgery Dicle Universty Faculty of Medicine. The study to do were included for various reasons(high falls, car accidents) are exposed to head trauma, hospital arrival time of less than 6 hours after injury, which Glasgow Coma Scala ≤ 8 , with severe head injury in adult men and women between the ages of 18-70 age group 50 patients. The data obtained seperated two and compared with GOS' s from patients coming to hospital time, 24.and 72.hours. GOS 1-2 evaluated bad, GOS 3-4-5 evaluated good anes.

S100B and NSE levels were significantly higher in patients with bad GCS.According to the results of blood samples arrival to hospital, 24. and 72.taken hours NSE values meaninges found, $p > 0,05$. Whereas S100B values was significant, $p < 0,05$.

Accordingly, the serum S100B level in determining the prognosis in patientwith severe head injury, according to the level of NSE is more reliable, it can be used as on alternative, easy, cheap and objective criterion like. GKS, GOS simple but a little subjective trauma scaring systems. It gives valuable information about estimate damaged tissuen that more than glial or neuronal, determining the prognosis of the disease, the size of damage and determining the treatment strategy, determining the effectiveness of the treatment and differantial diagnosis of diseases. But more and large studies on this issue needs to be done.

Key Words: Severe Head Injury, Protein S100B, NSE, GOS

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar	VII
ŞEKİLLER	VIII
KISALTMALAR	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. KAFA TRAVMALARININ TARİHÇESİ	4
2.2. KAFA TRAVMALARININ MEKANİZMASI	5
2.3. KAFA TRAVMALARININ FİZYOPATOLOJİSİ	15
2.4. TRAVMATİK KRANİYAL LEZYONLAR	20
2.5. KAFA TRAVMALARINDA TANISAL DEĞERLENDİRME	31
2.5.1. Klinik Değerlendirme	31
2.5.2. Genel Fizik Muayene	33
2.5.3. Nörolojik muayene	34
2.5.3.1. Travmada Kullanılan Bazı Skalalar	35
2.5.3.2. Pupiler Yanıt	37
2.5.3.3. Extraoküler Hareketler	39
2.5.4. Kafa Travmalı Hastalarda Risk Grupları	42
2.6. KAFA TRAVMALI HASTALARDA RADYOLOJİK TANI METODLARI	43
2.7. NÖROLOJİK HASARLANMANIN BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ	45
2.7.1. PROTEİN S100 B	46
2.7.2. NSE	50
3. MATERYAL VE METOD	54
4. BULGULAR	56

5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR	71
7. KAYNAKLAR	73

TABLÖLAR

Tablo 1: Glasgow Koma Skalası (GKS)	36
Tablo 2: Glasgow Klinik Koma Skalası	37
Tablo 3: Glasgow–Liege Sınıflandırması	41
Tablo 4: Kafa Travması Klasifikasyonu	41
Tablo 5: Beyin hasarlanmasının potansiyel biyokimyasal göstergeleri	46
Tablo 6: NSE’ nin değişik insan ve sıçan dokularındaki miktarları	51
Tablo 7: NSE ve NNE’ nin beyin dokularına dağılımı	52
Tablo 8: 50 Hastanın Karakteristiği	57
Tablo 9: Ağır kafa travmasına maruz kalan $GKS \leq 8$ olan hastalar da; Hastaların geliş Glasgow Koma Skalasıyla Glasgow Çıkış Skalası Arasındaki korelasyon	58
Tablo 10: Ağır Kafa Travması Sonrası Serum S-100B ve NSE Değerleri	59

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kafa Travmaları	6
Şekil 2: Travma Mekanizmaları	7
Şekil 3: Dinamik Güç Aktarımı	8
Şekil 4: Ağır Kafa Travmasında NSE Düzeyleri	63
Şekil 5: Ağır Kafa Travmasında S100B Düzeyleri	66

KISALTMALAR

GKS: Glasgow Koma Skoru

BT: Beyin Tomografisi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

Ca: Kalsiyum

DNA: Deoksiribonükleik Asit

ISS: Yaralanma Şiddet Skoru

GOS: Glasgow Klinik Sonuç Skalası

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

NNE: Nonnöronal Enolaz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

TBH: Travmatik Beyin Hasarı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NMDA: n metil d aspartik asit

AMPA: The α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

Cu: Bakır

Zn: Çinko

GAP: Büyüme ile ilgili protein

PKC: Protein Kinaz C

GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein

İNOS: İndüklenebilir Nitrik Asit Sentaz

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli kafa travmalarından sonra gelişen travmatik beyin hasarı, ülkemizde olduğu gibi gelişmiş ülkelerde de ciddi bir sağlık sorunu olup, ölümün en önemli nedenlerinden biridir. Her yıl travma nedeniyle ölen her 100.000 kişinin %50' den fazlası kafa travması nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Vakaların %10' u hastaneye ulaşmadan kaybedilmekte olup, yine her yıl 100.000' den fazla sakatlığa yol açmaktadır (1, 16, 17).

Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre ülkemizde 2006 yılında ölümlü yaralanmalı toplam kaza sayısı 96.128 olup, ölen sayısı 4633 iken yaralı sayısı 169.080' dir (17).

Emniyet Genel Müdürlüğü verilerine göre 2007 yılı ölümlü yaralanmalı toplam kaza sayısı 106.994 olup, ölen sayısı 5007 iken yaralı sayısı 189.007' dir. Aynı kaynağa göre 2008 in ilk 8 ayı sonucunda ölümlü yaralanmalı toplam kaza sayısı 68.640 olup, ölen sayısı 2753 iken yaralı sayısı 120.295' dir. Bu sonuçlardan ülkemizde her yıl önlenabilir nedenlerle yaklaşık 4000–5000 kişinin yaşamını kaybettiği, 150.000–200.000 kişinin yaralandığı, bunların bir kısmının eski işine dönemediği, oluşan sosyoekonomik kaybın da boyutu düşünülecek olursa ilk ve ivedi tıbbi yardımın önemi bir kez daha anlaşılır. Ancak bu kadar yaygın bir sağlık sorunu olmakla beraber travmatik beyin hasarına tanı konması ve prognozunun tahmini hala sorunlu bir süreçtir (2, 17).

Kafa travmalı hastaların erken dönemde prognozlarının değerlendirilmesinde kullanılan skala Glasgow Koma Skoru (GKS)' dur. Glasgow Koma Skorlaması' na göre 8 ve altı puan alan vakalar ağır, 9–13 puan alan vakalar orta, 14–15 puan alan vakalar hafif travmatik beyin hasarı olarak sınıflanmaktadır (3, 5, 13, 15, 16).

Travmatik beyin hasarının değerlendirilmesinde;

* Bilinç kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı, kavrama bozukluğu, bulanık görme, amnezi, denge bozukluğu gibi klinik değişkenler

* Kranial Bilgisayar Tomografi ve Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme gibi radyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Ancak klinik değişkenler ve radyolojik tetkiklerin prediktif değeri yeterli değildir. Dahası klinik değişkenler haftalar, aylar

sonra ortaya çıkabilir. Öte yandan radyolojik tetkikler yeterince hızlı yapılamamaktadır, çoğu kez uzman eleman gerektirir, göreceli ve pahalıdır. Bu nedenle travmatik beyin hasarının değerlendirilmesinde, prognozu belirlemede, sekel olasılığını saptamada daha kolay ve ucuz uygulanabilecek yeni bir serum biyobelirteçlerine ihtiyaç vardır. Klinik ve radyolojik değişkenlerin aksine, biyobelirteçler objektif kullanıcının yorumundan bağımsızdır. Ölçümleri rölatif olarak ucuzdur ve sadece kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) alımıyla klinik bakıma kolayca uyarlanabilir. Bilimsel olarak prognoz belirlemedeki etkinliği kanıtlanmış biyobelirteçlerin belirlenmesi nöroradyolojik tetkiklerin daha az sıklıkla yapılmasını sağlar (1, 17).

Bu çalışmada yukarıda belirtilen amaçlara uygun olarak şiddetli kafa travmalarında prognozu belirlemek amacıyla protein S100 B ve Nöron Spesifik Enolaz' ı değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

S100 B: Merkezi sinir sisteminin Schwann ve astroglial hücrelerinin sitozolünde baskın olarak bulunan, kalsiyum bağlayan, 21 kDa moleküler ağırlığında bir proteindir. Serum proteini S100-B beyinde diğer organlardan daha çok miktarda bulunmaktadır. Glial hücre hasarından sonra salgılanır, S100 merkezi sinir sistemi lezyonları için oldukça özgüdür. S100-B' nin etkileri kendi konsantrasyonuna bağımlıdır. Normalde nanomolar konsantrasyonda, sinir büyümesini uyarır ve nöronların sağ kalımını artırır. Ayrıca oksidatif strese karşı koruyucu bir faktördür. Bununla birlikte beyin extraselüler alanında mikromolar düzeylere ulaşırsa; inflamasyonu uyarır ve apoptozisi indükleyerek nöron hasarına yola açar. Aktive edilmiş astrositlerden aşırı S-100 B üretimi, nörodejenerasyona yol açan en önemli faktörlerdendir. Ne var ki, B.O.S' da protein S100-B seviyelerinin prognostik önemini çok az sayıda çalışma rapor etmiştir (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15).

Nöron Spesifik Enolaz: Biyolojik yarılanma ömrü 48 saat ve moleküler ağırlığı 78 kDa olan glikolitik bir enzimdir. İlk olarak nöronların sitoplazmasında bulunmuş, ama periferik nöroendokrin hücrelerde de ve küçük hücreli akciğer ca, nöroblastom, melanom gibi amin prekürsör alımıyla alakalı bazı nadir tümörlerde de bulunur. NSE trombosit ve eritrositlerde de bulunur, sadece hücre yıkımında pasif olarak salınır, extraselüler alana aktif olarak salınmaz. Serum NSE seviyeleri 10µg/l üzerinde ise patolojik olarak sayılır (1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 15).

Bölgemizde sosyal koşullar nedeniyle kafa travmaları oldukça fazladır. Önemli bir travma merkezi konumundaki üniversite hastanemizde özellikle yaz aylarında daha yoğun olmak üzere çeşitli nedenlerle (yüksekten düşme, araç içi ve dışı trafik kazaları) kafa travmasına maruz kalan hastalar başvurmakta ve bu hastaların önemli bir kısmının prognozu kötü seyretmektedir. Bu hastalarda prognozu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Ancak ülkemizde bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmadaki temel amacımız amacımız; şiddetli kafa travmalarının prognozunu belirlemek için araştırılacak olan S100-B ve Nöron Spesifik Enolaz'ın prognoz belirlemedeki etkinliğinin kanıtlanmasıdır. Daha önce etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış biyobelirteçler olan S100-B ve NSE' in prognostik değerinin saptanması, ilerideki çalışmalara ışık tutacak ve bu hastaların prognoz ve tedavilerin planlanmasında yardımcı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Kafa travmaları, sık karşılaşılan, adli, tıbbi ve cerrahi yönleriyle bugün hala önemli sorunlarla dolu bir konudur. ABD'de her yıl 1,1 milyon insan akut kafa travması nedeniyle acil değerlendirmeye alınmaktadır. Görülme sıklığı 100.000' de 200' dür. Bunların 1/7' si acil servise ulaştırılana kadar ölmektedir. Yaşa göre dağılıma baktığımızda en yüksek oran 5 yaş altı çocuklarda ve 85 yaş üstü insanlarda görülmektedir. Kafa travmalarının %80 kadarı hafif (Glasgow Koma Skoru 14-15), %10 kadarı orta derecede (Glasgow Koma Skoru 9-13), %10 kadarı da ağır (Glasgow Koma Skoru 8 veya daha düşük) sınıfta bulunmaktadır. Ölüm oranları hafif kafa travmaları için %0 orta kafa travmaları için %7-10 ve ağır kafa travmaları için ise %30 oranındadır. Hastaların yaklaşık %20' si hastaneye yatmaktadır. Yılda yaklaşık 200.000 bin kişi bu travmalara bağlı olarak ölmekte veya sakat kalmaktadır. Kafa travmaları öldürücü, sakat bırakıcı ve uzun süre tedavi ve bakım gerektiren bir patoloji olup istatistiksel olarak ölüm nedenleri arasında dördüncü sırayı almaktadır (18, 19). Kafa travmalı hastalarda, intrakraniyal hasarın bir an önce tespit edilebilmesi, hasar oluşturabilecek risk faktörlerinin iyi belirlenmesine bağlıdır. İntrakraniyal hasarı olan hastada, tanıya hemen gidilememesi sorun yaratabileceği

gibi, tetkike gönderilecek hastalar için sınırların çok geniş tutulması da hem zaman, hem de para kaybına sebep olmakta ve hayati tehlike oluşturabilecek diğer organ yaralanmalarının teşhisini geciktirebilmektedir (19).

Nörotravmaya klinik yaklaşım günümüzde modern acil servislerin en kalıcı ve en kapsamlı problemlerinden biridir. Her yıl yaralanan çok sayıda hastaya verilen tıbbi hizmetlerin mali yükü oldukça yüksektir (19, 20). Travmatik yaralanma hayatın erken on yıllarında ölümün ve kalıcı sakatlıkların büyük bölümünden sorumludur. İnsidans 50' li yaşlara doğru kademeli olarak azalır ve daha sonra düzgün bir şekilde artar. Kafa travmasına bağlı tüm ölümlerin % 20-50' sinden trafik kazaları ile ilgili yaralanmalar sorumludur. Yüksekten düşmeler tipik olarak çok genç yaşlı insanlarda yaralanmaların büyük bir kısmını oluşturur. Okul öncesi çağlardaki çocuklarda kafa travmalarının % 70' i düşmelere bağlıdır. Kafanın travmatik hasarlarında darbenin neden olduğu birincil hasardan kaçınılamaz. Kafa travmalı hastaların tanı ve tedavisindeki amaç, ikincil beyin hasarına neden olacak olayları en aza indirmektir (19, 20) (Şekil 1).

2.1. KAFA TRAVMALARININ TARİHÇESİ

Kafa travmaları ile ilgili ilk rapor M.Ö. 2800 yıllarında yaşayan Mısırlı hekim İmhotep' e aittir. Thabes şehri yakınlarında bir mezardan çıkarılan ve M.Ö. 1700 yıllarına ait olan bir papirusta İmhotep' e ait olan travmaların muayene tanı ve tedavi prensipleri belirtilmiştir. Bu papirusta yazılan 48 travma vakasının 15' i kafa travması ile ilgilidir. İmhotep kafa travmalarını tedavi edilir, edilebilir, edilemez olarak üç gruba ayırmıştır. Yüzyıllar sonra bugünde, bu gruplandırma geçerlidir, ancak tedavi edilemez kafa travmaları oranı çok daha aza inmiştir (21).

Eski İnkâ İmparatorluğu mezarlarında bulunan kafataslarının incelenmesi kafadaki trepenasyonların başlangıçta batıl nedenler daha sonra tedavi amaçlı kullanıldığını düşündürmektedir.

Anadolu' da erken bronz çağında İkiztepe-Samsun yöresinde burr- hole yapıldığı, bronz çağında Kültepe yöresinde yaşamış Asurların burr-hole yaptıkları, arkeolojik çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır. Arkeolojik çalışmalardaki en çarpıcı

bulgu Urartu dönemine (M.Ö. 800) ait Dilkaya-Van yöresinde bulunan kafatasıdır. Kafa travması geçirmiş, orta meningeal dallarını çaprazlayan, frontalden oksipitale uzanan lineer fraktüre sahip bir hastada, muhtemelen epidural bir hematoma boşaltmak için 11x6 cm boyutlarında serbest fleb kraniotomi gerçekleştirilmiştir. 13 tane burr hole açılmış ve bunlar bir keski yardımıyla birleştirilerek kemik kaldırılmış ve işlem sonrası tekrar yerine konulmuştur (22).

Avusturya ve Fransa' da cilalı taş devrine ait mezarda bulunan kafataslarının % 10' unda burr hole belirtileri görülmüştür. Avrupada tedavi amacı ile burr hole Hippocrates (M.Ö.460-355), Cornecius Celcus (M.S. 1. yüzyıl), Galen (M.S.131-201) gibi eski Roma tıbbi doktorlarınca kullanılmıştır. İbni Sina (Avicenna) M.S. 9. yüzyılda burr hole önermiştir (21, 22).

Zamanında papaların doktoru olan Guy de Chauliac (M.S. 1300-1386) kafatası çökme kırıklarında cerrahi tedavi uygulamıştır. Ambroise Pare, 1510' da Fransa kralı II. Henri' de travmatik orbita üstü kafa içi hematom ameliyatını yapmıştır. Berengorius Bologna Üniversitesi' nde bir profesör olan Caprri Jacop, 1518' de kafa travmaları üzerine ilk kitabını yazmıştır. Bu kitap sadece Nöroşirürji konuları üzerine yazılmış ilk kitaptı (18).

Travmatik intrakranyal lezyonların tedavisinde 19. yüzyıl sonunda ve 20. Yüzyıl başlarında Nöroşirürjinin öncülerinden Victor Horsley, Harvey Cushing, W.H. Jacobson. Hugh Cairns ve Walter Dandy'nin katkıları sayesinde ilerleme elde edilmiştir. 1970' li yıllarda Hounsfield tarafından Bilgisayarlı Tomografinin geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi ile kraniyal patolojilerin değerlendirilmesinde bir devrim gerçekleştirilmiştir (21, 22).

2.2. Kafa Travmalarının Mekanizması

İnsan vücudu günlük hayatta birçok değişik şekilde mekanik güçlerle karşılaşabilir. Uygulanan gücün şiddeti dokuların adabte olma ya da karşı koyma kapasitesini aşarsa yara oluşur. Gücün şiddeti genel fizik kanunlarına uyar. Vücut dokuları üzerindeki aşırı mekanik gücün etkisi ile kompresyon, traksiyon, torsiyon, oluşur, sonuçta hasar sadece mekanik güce değil hedef dokunun yapısına da bağlıdır. Kafa travmalı hastalarda ortaya çıkan kompleks fizyopatolojik fenomen beyin ve

beyni çevreleyen yapıların dışarıdan uygulanan mekanik güce verdiği cevap olarak değerlendirilebilir. Kafa travmasına yol açan mekanik faktörlerin anlaşılması hem etkin önlem stratejilerinin kurulması ve hem de kafa travmalarının kısa ve uzun dönemdeki olumsuz sonuçlarını azaltılması için gereklidir. Mekanik gücün yönü, büyüklüğü, uygulanım hızı, süresi ve yeri kafa travmasının tipinin ve ağırlığının belirlenmesini sağlar (23).

Şekil 1

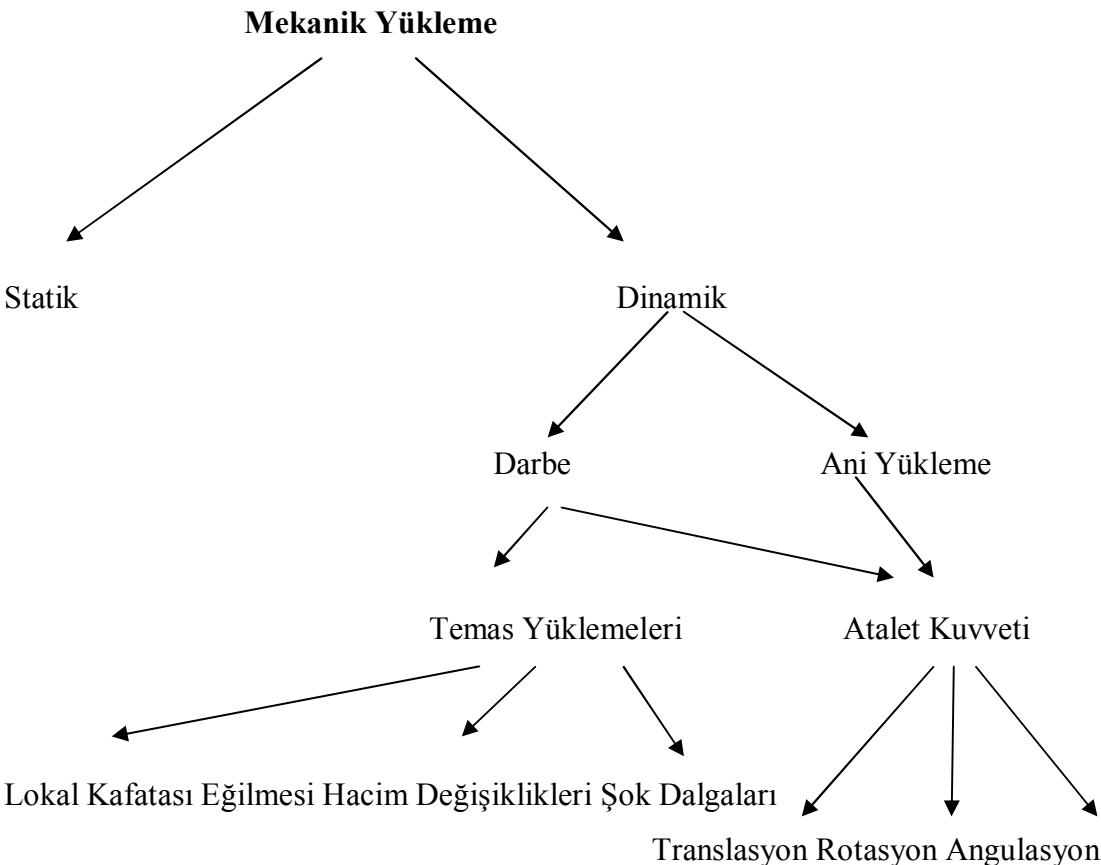


Travma Mekanizmaları

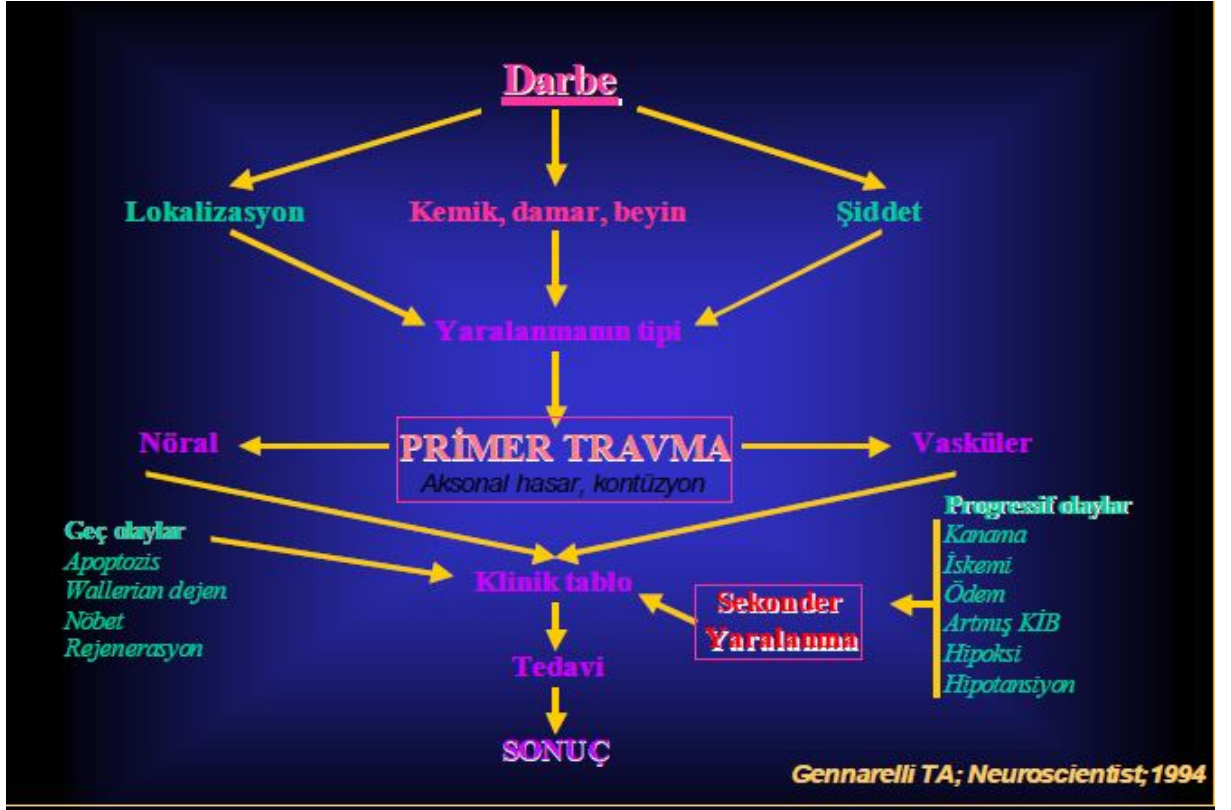
Kafaya yönelik mekanik güçler çok sayıda ve kompleks olmakla birlikte iki bölümde incelenebilir (şekil 2).

1- Statik yüklenme; kafaya statik şekilde güç yüklenmesi çok yavaş olmak üzere 200 ms ya da daha uzun bir süre içerisinde kafanın sıkışması ve etki altında kalması sonucu oluşur. Çığ, deprem gibi doğal afetler ile kafayı sert yapılara karşı sıkıştıran, yavaş hareket eden araçlarla bu tür güç yüklenmesi ortaya çıkabilir. Statik güç yüklenmesi sonucu kubbe ve kaide kemiklerinde çok sayıda kırıklar oluşabilir (24).

Şekil 2



Şekil 3



Bu esnada bilinç genellikle korunur. Beyin deformasyonuna yeterli olacak statik güç seviyesine ulaşınca kadar nörolojik kayıp ortaya çıkmaz. Bu noktadan sonra ölüme kadar varabilen ciddi beyin hasarları oluşur. Bu şekilde oluşan güç yüklenmesi ile nadiren karşılaşılmaktadır.

2- Dinamik yüklenme; kafaya mekanik enerjinin en sık giriş biçimi dinamik güç şeklindedir. Burada kuvvetler 50 msn altındaki bir süre içerisinde etki ederler. Transfer edilen enerjinin geçiş süresi kafada ne çeşit bir lezyon oluşacağını belirleyen kritik bir faktördür. Dinamik güç aktarımı iki şekilde görülebilir (25, 26). (şekil 3)

a- Dalga (impulsive)

b- Darbe (impact)

Dalga gücü hareket halindeki kafanın durması ya da duran kafanın hareket etmesi ile yüklenen güç olup bu esnada kafanın herhangi bir yere vurması gerekmektedir. Omuzlarından tutulan bir çocuğun ileri, geri şiddetli şekilde sarsılması örnek olarak verilebilir. Bu şekilde kafaya bir darbe olmamakla birlikte başın akselerasyon ve deselerasyonu ile beyin hasarı oluşmaktadır. Darbe gücü çok daha sık rastlanan bir dinamik güç şeklindedir.

Temas yerinde ya da uzağında oluşan bir grup mekanik olaylar kompleksi olan kontakt fenomenle birlikte atelet gücünün birleşimidir. Kafa darbe esnasında hareket etmezse atelet gücünün etkisi minimal olur. Kontakt fenomenin büyüklük ve önemi darbe aygıtının şekli ve darbe için kullanılan gücün büyüklüğüne göre değişmekle birlikte darbe aygıtının kütlesi, yüzey alanı, hızı ve sertliği de önemlidir. Bu faktörler enerjinin kafaya hangi yolla transfer edildiğinin tespiti için önemlidir. Kafatası deformasyonunun derecesi kafatasının toleransını aşarsa kırık oluşur. Penetre, perfore, yada lokalize depresyon kırıkları genellikle yüzey alanı 2 inç²' den küçük olan objelerle söz konusudur. İlaveten ses dalgaları hızındaki şok dalgaları etki yerinden itibaren tüm kafatasına yayıldığı gibi beyin dokusuna da iletilir. Şok dalgaları doku basıncında lokal değişikliklere neden olur ve eğer yeterli oranda ise küçük hemorajiler şeklinde lokal intraparenkimal beyin hasarı oluşturabilir. Darbe ve dalga gücü arasındaki etiyolojik farklılıklara rağmen kafatası ve beyin hasarı oluşumunda esas mekanizma aynıdır. Bu mekanizma kemik ve yumuşak dokuların fonksiyonel ve yapısal toleranslarının aşılmasıdır.

Atalet (akselerasyon-deselerasyon) ve darbe (kafatası eğilmesi-şok dalgaları) güçlerine bağlı olarak gelişen gerilim olayı doku yaralanmasının temel nedenidir.

Gerilim, mekanik güç yüklenmesi sonucunda dokuda ortaya çıkan deformasyon

miktarı olarak tanımlanabilir. Üç tip gerilim vardır:

- a- Kompresyon
- b- Gerilme
- c- Kaymadır.

Belirli bir güç aktarımı sonucu oluşan hasar, gerilimin tipi, lokalizasyonu, süresi, yönü ve mevcut gerilime dokunun karşı koyma gücü ile bağlantılıdır. Kafa travmalarında kompresyon, gerilme ve kaymaya karşı toleransları farklı olan üç

dokunun hasara uğraması söz konusu olup bunlar kemik, beyin ve vasküler dokudur. Kemik, beyin ve damar dokusuna oranla daha dayanıklı olup gerilim oluşturabilmek için daha çok güce ihtiyaç vardır. Vasküler yapılar beyin dokusu gibi kompresyona karşı kaymadan daha dayanıklıdır. Beynin sıkıştırılmaz olması, gerilme-kaymaya karşı çok az tolerans göstermesi, bununla birlikte kompresyona karşı dayanıklı olmasına bağlı olarak beyin hasarları oluşumunda temelde gerilme ve kayma hareketleri önemlidir. Aynı durum vasküler yapılar için de geçerlidir. Ayrıca vasküler yapılar beyin dokusuna oranla enerji transferinden daha fazla etkilenir (23).

Kafa Yaralanmalarının Mekanik Nedenleri

Kafa yaralanmalarının büyük bir kısmı iki temel mekanizmaya bağlı olarak oluşur.

1- Kontakt (temas)

2- Atalet

1. Kontakt yaralanmalar: Bu tür yaralanmalar temas esnasında ortaya çıkan güçlere bağlı olarak kontakt fenomen sonucunda oluşur. Darbelerin büyük bir kısmı kafada az ya da çok bir hareket oluşturduğundan çoğunlukla temas etkisinin üzerine atelet yaralanmalarında eklenir. Sonuç olarak travma nadiren tek bir mekanizma ile etkili olur. Kontakt güçler etkilerini darbenin olduğu yer ve yakınında ya da uzağında olmak üzere iki alanda gösterebilir. Her iki durumda da lokal lezyonlar oluşur, diffüz beyin yaralanması yapmazlar (23).

Lokal Kafatası Yaralanmaları; kontakt güçlerin lokal etkilerine lineer (çizgisel), deprese (çökme) kafatası kırıkları, bazı bazis krani fraktürleri, epidural hematoma ve kup kontüzyonlar örnek olarak verilebilir. Lineer kafatası kırığı darbe etrafındaki gerilimin kemik dokunun dayanma gücünü aşması sonucunda oluşur. Kafatası kırığının oluşumu, yapısal özelliklere, darbenin büyüklüğü ve yönüne, darbe alanının boyutlarına, kafatasının çeşitli bölgelerdeki kalınlık ve kuvvetine bağlıdır. Bir cisim kafaya çarptığında darbe alanında dış laminada kompresyona, iç laminada ise gerilmeye bağlı bir esneme oluşur. Kemik kompresyona karşı gerilmeden daha dirençli olduğundan yeterli bir gerilme ile iç laminadan başlayan bir kırık ortaya çıkar. Bu kırık daha sonra darbe etrafında daha az direnç gösteren alana doğru

çizgisel olarak yayılır. Kırık oluşumu esnasında darbe aletinin enerjisi kafatasına kırık yolu ile transfer edilir. Enerji tamamen tükendiğinde lineer kırık tamamlanmış olur. Darbe enerjisini darbe alanında odaklayacak yeterli küçüklükte aletler depresyon fraktürü oluştururlar. Lineer fraktürlerden farklı olarak enerji kırık hattı boyunca yayılmaz, lokalize olarak absorbe edilir. Yüksek yoğunluklu kontakt güçler sonucunda kafatasını penetre eden kırıklar görülebilir (23).

Bazis krani fraktürleri, kafa tabanı ya da yakınındaki bölgelere darbe sonucunda oluşabilir. Oksipital bölge yada mastoide direkt darbeler bu tip lezyonların en sık rastlanan oluşum mekanizmalarıdır. Yüz kemikleri yoluyla kafa kaidesine enerji transferi de bu tip kırıkların oluşumu için bir yoldur (23).

Epidural hematoma, dural arterleri çaprazlayan bir kırık hattının damarı yırtması ile oluşabileceği gibi kafatasında kırık olmaksızın damarda zedelenme oluşturacak yeterli bir esneme sonucunda da ortaya çıkabilir. **Kup kontüzyonlar**, kafatasının darbe neticesinde esnemesine bağlı olarak altındaki beyin dokusunun direkt yaralanması ya da esnemiş kafatasının hızla normal hale dönmesi sırasında ortaya çıkan yüksek negatif basınca bağlı olarak oluşurlar. Birinci mekanizma kompresyona, ikincisi ise beyindeki gerilmeye bağlıdır. Bu kuvvetler pial ve kortikal damarlar ile beyin dokusunda hasar oluşturmaya yeterlidir. **Lokalize kontüzyon**, vasküler doku ile beyin hasarının kombinasyonu sonucunda oluşur. **Beyin laserasyonu** da, piayı ve beyin dokusunu perfore edebilecek yeterli bir kafatası esnemesi sonucunda aynı mekanizma ile oluşur (23).

Uzak Kafatası Yaralanmaları; darbe alanının uzağında meydana gelen yaralanmalar iki mekanizma ile oluşur.

a- Lokal ve global kafatası şekil değişikliği

b- Stres (şok) dalgaları

a- Lokal ve global kafatası şekil değişikliği; her iki mekanizma darbe noktasının uzağında kubbe ve kaide kırıkları ile kontur kup ve orta (intermediate) kup kontüzyonları oluşturabilir. Uzak kubbe kırıkları eğer darbe kafatasının kalın bir bölümüne uygulanmışsa ya da darbe objesi çok büyükse ortaya çıkabilir. Kalın kafatası darbeye karşı koymakla birlikte lokal bir içe doğru esneme oluşur. Kırık hattı darbe noktasına doğru devam edebileceği gibi genelde en az direncin olduğu hat boyunca ortaya çıkar. Kaidenin de nisbeten zayıf bir bölge olması itibarıyla burada

da kırık oluşumu söz konusu olabilir. Kafa travmalarında darbe yeterli güçte ise lokal olayların yanısıra kafatasında global değişiklikler, kafatasının yumuşak yapısından dolayı özellikle infant ve küçük çocuklarda görülebilir. Bu tip kafatası deformasyonları intrakranyal hacimde artma ve azalma ile sonuçlanır. Bu değişiklikler genellikle geçici olup kafatası ve içindekilerin elastik yapısı nedeni ile güç kalktığında tekrar eski şekline döner. Lokalize basınç değişiklikleri ve intrakranyal hacim dalgalanmaları birçok farklı hasara yol açabilir. Kafatası yapısındaki hızlı değişiklikler kafatasının beyinden uzaklaştığı üst ve alt bölgelerde negatif basınç oluşturur. Sonuçta ortaya çıkan gerilim beyinde kontur kup lezyonlar oluşturabilir. İntrakraniyal hacimdeki ani değişiklikler ise herniasyon ortaya çıkarabilir (23).

b- Stres (şok) dalgaları; merkezi darbe noktası olan stres dalgaları tüm yönlere yayılarak lokal kafatası distorsiyonu ve sonuçta da baziller ve uzak kubbe kırıkları oluştururlar. Stres dalgaları su dalgaları gibi beyin içerisinde yayılarak kafatasının karşı tarafından ve beyinden yansır. Bu dalgaların beyinden yansması beyin dokusunun bunlara karşı absorbsiyon ve dağıtma özelliği ile darbenin derecesine bağlıdır. Eğer stres dalgalarının yansıma sonucunda gücü artarsa yüksek yoğunluklu lokalize basınç değişiklikleri ortaya çıkar. Sonuçtaki gerilim beynin toleransını aştığında vasküler yapılarda ve beyin dokusunda hasar görülür. Yansıyan şok dalgalarına bağlı artmış gerilim konsantrasyonu beynin yüzeyinden ziyade derinliklerinde ortaya çıkar. Şok dalgaları özellikle orta kontur kup kontüzyonlar (konveks olmayan yüzeylerdeki hemoraji) dağınık derin peteşiyal hemorajiler ve travmatik intraserebral hematoma oluşumunu ifade eder (23).

2. Atalet Yaralanmaları: Darbe ya da dalga gücü yüklenmesinde ortaya çıkan, kafanın hızlı hareketi sonucu oluşan atalet yaralanmaları genellikle akselerasyon deselerasyon yaralanmaları olarak adlandırılır. Mekanik olarak akselerasyon ve deselerasyon aynı fiziksel fenomen olup sadece yön açısından farklıdır. Kafanın sagittal planda arkadan öne (posteriordan anteriora) devinimi olan akselerasyon ile önden arkaya (anterioriordan posteriora) devinimi olan deselerasyon arasındaki etkiler aynıdır. Kontakt yaralanmalara benzer şekilde atelet yaralanmaları da beyin dokusunda fonksiyonel ve yapısal hasarı iki mekanizma ile oluşturur (23).

Birinci mekanizma; kafatası ve beynin farklı hareketidir. Bu fenomen beynin kafatası içerisinde serbest hareketi ve kafatasının arkasından bir müddet geriden başlayarak akselerasyon başladıktan sonra harekete başlamasıdır. Bu beynin kafatasına ve durmaya relatif olarak hareket etmesine, beyin ve duramater arasındaki parasagittal köprü venlerinde gerilime ve gerilimin vasküler toleransı aşması halinde yırtılmaya neden olur. Bu çoğu subdural hematoma neden olan mekanizmadır. Bununla birlikte beynin kafatasından uzaktaki hareketi alçak basınç bölgeleri yaratır ve eğer yeterince yoğunsa kontur kup kontüzyonlar oluşumu söz konusu olur (23).

İkinci mekanizma; başın hareketinin beyin parenkimi üzerinde gerilim oluşturması ve beyin fonksiyonu yada yapısında geniş bozukluklar meydana getirmesi ve Serebral konküzyon, diffüz aksonal yaralanma, derin peteşiyal yaralanma ve intermediate kup kontüzyonlar ortaya çıkarmasıdır. Her tip yaralanmada kafanın akselerasyonu ya da başın hareketi nöral ya da vasküler yapıların fonksiyonel ya da yapısal bozukluğuna sebep olabilir. Burada hasarın şiddeti ya da büyüklüğü, akselerasyonun büyüklüğü, hızı, süresi, yönü ve tipi ile ilgilidir. Kafada üç çeşit akselerasyon söz konusudur (23).

1- Lineer (translasyonel) akselerasyon; kabaca pineal bez bölgesinde olduğu varsayılan beynin ağırlık merkezinin düz bir hat üzerinde hareket etmesidir. Lineer akselerasyon nadirdir, çünkü baş-boyun bağlantısından dolayı bu hareket fizyolojik değildir. Lineer akselerasyon kafanın diğer tip hareketleri sırasında çok kısa bir süre için oluşur. İstisnai bir durum olarak vertekse uygulanan darbelerde yukarıdan aşağıya doğru bir akselerasyon hareket oluşabilir. Başın sadece lineer akselerasyonu sonucunda konküzyon yaralanmalarının oluşamayacağı gösterilmiştir. Konküzyon ve diffüz yaralanmaların oluşabilmesi için beynin angular (açılı) akselerasyon yapması gereklidir. Bundan dolayı translasyonel akselerasyon, diffüz beyin yaralanmalarına neden olmaz, kontur kup kontüzyon, intraserebral ve subdural hematoma gibi fokal yaralanmalar meydana getirebilir. Bu nedenle bilinç kaybı olmaksızın yer kaplayan beyin hasarlarının oluşması şaşırtıcı değildir (23).

2- Rotasyonel akselerasyon; beynin ağırlık merkezinin hareket etmeden etrafında rotasyon olmasıdır. Beynin ağırlık merkezi pineal bezde olduğundan saf rotasyonel akselerasyonun klinikte görülmesi imkânsız gibidir. Beynin pineal bez etrafındaki bir ekseninde dönmesi için tüm vücudun baş etrafında dönmesi gereklidir.

Tek istisna horizontal planda, pineal bez etrafında vertikal ekseninde rotasyonel akselerasyon oluşumudur. Rotasyonel akselerasyon lineer hareketlerde görülen yüzeyel gerilimle birlikte beynin derin bölgelerinde yüksek derecelerde gerilme oluşturduğundan çok önemli ve oldukça hasar verici bir mekanizmadır. Saf rotasyonel hareketlerin klinik olarak çok az sıklıkta görülmesinden dolayı rotasyonel akselerasyonun etkileri genellikle sadece anguler akselerasyonla birlikte olduğu zaman görülür (23).

3- Anguler (açılı) akselerasyon; Bu tip akselerasyon translasyonel ve rotasyonel akselerasyon komponentlerinin kombinasyonudur. Bu durumda beynin ağırlık merkezi açılı bir şekilde hareket eder. Baş-boyun anatomisinden dolayı klinik olarak kafa hareketleri içerisinde en sık görülen tip açılı akselerasyondur. Rotasyon merkezi sık olarak aşağı servikal bölgede bulunur. Açılanma merkezinin yeri beynin yapacağı lineer ve rotasyon hareketlerinin miktarını saptar. Açılanma merkezi yukarı servikal vertebralara doğru yükselirse rotasyonel komponent artar, aşağı servikal vertebralara doğru hareket ederse translasyonel komponent artar. Açılı akselerasyon çok sık görüldüğünden ve iki mekanizmanın birleşimi olduğundan şiddetli beyin yaralanmalarına yol açar. Kafatası kırığı ve epidural hematoma dışında bilinen tüm kafa yaralanmaları angular akselerasyon sonucu oluşabilir (23).

Beyinde akselerasyon sonucu oluşan hasarın miktarı akselerasyonun tipi haricinde diğer birçok faktöre bağlıdır. Biyolojik dokuların viskoelastik yapısından dolayı dokunun cevabı akselerasyonun büyüklüğü yanında hangi akselerasyonun hangi hızda oluştuğuna da bağlıdır. Akselerasyonun büyüklüğü beyne gönderilen gerilimin büyüklüğüne ve akselerasyonun hızına bağlıdır. Akselerasyon büyüklüğü sabit ise akselerasyon hızı akselerasyon süresi ile ters orantılı olarak, akselerasyon süresi sabit ise akselerasyon hızı akselerasyon büyüklüğü ile direkt değişir. Akselerasyon miktarının sabit olduğu durumlarda akselerasyon süresinin artması ile üç klinik safha ortaya çıkar (23).

Birinci safha; çok yüksek gerilim hızlarında, yani çok kısa akselerasyon sürelerinde güç transferi az olur ve sonuçta çok az gerilim oluşur. Böylece bu tipte hasar oluşturmak için çok daha fazla akselerasyon gücüne ihtiyaç duyulur.

İkinci safha; bu safha akselerasyon süresi yavaşça uzadığında başlar. Burada beyinde hasar oluşturmak için daha az akselerasyon gereklidir. Akselerasyonun kısa

bir süre uygulanması beyin yüzeyinde gerilim oluşturur ve daha derinleri penetre edecek zamanı bulamaz. Bu tipteki yaralanmalar beyin yüzeyinde ve özellikle vasküler dokuda lezyonlara yol açarlar.

Üçüncü safha; akselerasyon süresinin daha da uzaması sonucunda ortaya çıkar. Atalet gücünün daha azı boşaltılabilir ve gerilim beynin derin katlarına yayılır. Akselerasyon süresi uzadığında beyin vasküler dokuya nispeten daha çok hasar görecektir ve konküzyon, diffüz aksonal yaralanma ile uzamış koma söz konusu olacaktır. Akselerasyon süresinin çok uzaması durumunda vasküler dokularda hasar görecektir, diffüz aksonal yaralanma ile birlikte subdural hematoma ve doku gerilmesi kanamalarının kombinasyonu ortaya çıkacaktır (23).

Akselerasyonun büyüklüğü arttığında, akselerasyon süresi sabit kalırsa gerilimin oranı da artacaktır. Tarif edilen ilk aşamada gerilim oranı yüksektir. İkinci safhada beyin yüzeyindeki vasküler dokular tehlike altındadır ve artan gerilim vasküler doku toleransını aştığında hasarlanmamış alanlarda hasara ya da hasarlanmış damarlarda hasarın artmasına neden olur. Üçüncü safhada gerilim beyin dokusunda hasar oluşturur, fakat damarlarda hasar oluşturmak için yeterli değildir.

Sonuç olarak kafaya uygulanan akselerasyon miktarı, tipi, süresi, hızı oluşacak beyin hasarında önemlidir. Süre ile hız bağlantılıdır, çünkü sabit seviyedeki akselerasyonda bir değişken artarsa diğeri düşer (23).

Kafa hareketlerine karşı beynin toleransı, kafanın akselerasyonu ve kafanın süratine bağlıdır. Özellikle köprü venleri ve pial damarlar gibi yüzeyel vasküler dokuların yapısal yaralanmaları yüksek akselerasyon ve yüksek gerilim durumlarında (kısa akselerasyon süresi, düşük hız) oluşmaktadır. Buna karşın esas olarak aksonlarda oluşan beyin dokusu hasarları ise düşük gerilim hızları, uzun temas süresi ve büyük güçler ile birlikte olan yüksek akselerasyon şekillerinde meydana gelir (23).

2.3. KAFA TRAVMALARININ PATOFİZYOLOJİSİ

Son 25 yıl içerisinde kafa travmaları kaynaklı ölüm oranları büyük oranda düşme göstermiştir. Bu ilerleme kafa travmalarının fizyopatolojisinin bilinmesi ve bunun temel alınarak oluşturulan konseptlerin gelişmesi sayesinde olmuştur. 1975

yılında yazılmış olan “Patients with head injury who talk and die” makalesi darbe anında primer hasarlanma ile etkisi sonradan oluşan sekonder hasarlanma arasındaki ayrımı dramatik olarak göstermiştir. 1975 yılında primer darbe kaynaklı yaralanma genel olarak anlık ve geri dönüşsüz olarak kabul edilirdi. Ancak bu görüş daha sonra kısmi olarak değişmeye başladı. Yapılan çalışmalar primer beyin yaralanmasından saatler sonra bile hücre ölümlerinin başlayabildiği ve hatta bunda daha da önemli olarak darbenin etkisinin geri dönüşsüz olmadığını ortaya koymuştur. Bunun sonucunda travmatik hasarlanma tek başına darbenin etkisi olmayıp sekonder yaralanmanın da bunlar üzerine eklenerek prosesin başladığı kabul edilmiştir. Hasarlanma prosesi birbiri üzerine geçmiş dört faz olarak kabul edilmektedir (27, 28, 29).

- 1- Primer hasarlanma
- 2- Primer hasarlanmanın gelişimi
- 3- Sekonder ya da ilave hasarlanma
- 4- İyileşme

Kafa travmalarında ortaya çıkan dokulardaki patofizyolojik değişiklikleri şu şekilde sınıflayarak değerlendirebiliriz.

- a-** Nöronal dokuda oluşan süreç
 - 1- akson
 - 2- sinaptik aralık
- b-** Vasküler dokuda oluşan süreç
- c-** Kan-beyin bariyerinde oluşan süreç ve beyin ödemi
- d-** İnflamatuar süreç

Travmatik beyin yaralanmalarına bağlı klinik tablo beyin dokusu, beyindeki vasküler yapıların ve kafatası kemiklerinin mekanik olarak distorsiyonu ile başlar. Travmanın tipi bu mekanik distorsiyonun lokalizasyonu ve şiddeti ile belirlenir. Buna göre travma fokal yada diffüz olabilir. Travmada etkilenen yapılara bağlı olarak primer travmatik etkiler beynin nöral dokusu, vasküler dokusu ya da her ikisini de içerir. Bu etkiler daha geç ortaya çıkan ikincil etkiler ile etkilenebilirler. Bu geç ortaya çıkan ikincil etkiler afferent sinir impulslarında kesilme ve eliminasyon olup, gecikmiş hücre ölümü ile sonuçlanabilir. Direkt travmanın etkisi ile oluşmayan sekonder olaylar iskemi, beyin ödemi ve artmış kafa içi basıncıdır. Fokal beyin

yaralanmasına sebep olan olayların fizyopatolojik kaskadı diffüz beyin yaralanmalarında farklılık gösterir. Fokal beyin yaralanmalarında travmatik kontüzyon yada hematomlar lokal kitle etkisi oluşturur, bu da beyinde şişte, herniasyonlara ve beyin sapı basılarına sebep olur (27, 28, 29).

a-Nöronal Dokuda Oluşan Süreç

1- Nöron-akson

Son yıllarda yapılan çalışmalar, eskiden kabul görmüş olan, diffüz aksonal yaralanma sırasında aksonların, darbenin olduğu sırada tamamen yırtılması teorisinde önemli değişiklikler yapmıştır. Bu çalışmalara göre tamamen aksonların yırtılması çok az olup daha çok aksonlarda kısmi hasarlanmalar olmaktadır. Darbenin etkisi ile aksonlarda oluşan gerilmeler temel olarak ranvier nodunda olmaktadır. Bu nodal gerilme hızlı bir aksonal hasarlanma ile sonuçlanabilirken çoğunlukla tam bir hasarlanma ile sonuçlanmaz ve gelişen diğer fizyopatolojik olaylar sonucu ya ikincil olarak aksotomiye dönüşür ya da iyileşerek normal fonksiyonel yapıya geçer (27, 28, 29).

2- Sinaptik aralık

Direkt travmanın etkisi ile aksonların ranvier nodları üzerinde bu değişiklikler olurken aynı zamanda travma sinapslar üzerinde de değişik problemlere sebep olabilmektedir. Deneysel olarak yapılan kafa travması çalışmalarında direkt travmanın etkisi ile birçok nörotransmitter seviyelerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda özellikle eksitator aminoasitlerin ekstrasellüler potasyumun 3-4 kat fazla oranlarda bu bölgede olduğu gösterilmiştir. Birde travma üzerine iskemik olaylar eklendiğinde bu eksitator aminoasitlerdeki artış 50-60 kat fazla seviyelere ulaşmaktadır. Ayrıca ekstrasellüler bölgede potasyum artışı eksitator aminoasitlerin salınımını tek başına da arttırabilmektedir. Bu artan eksitator aminoasitler postsinaptik aralıkta birtakım reseptörlere bağlanarak etkilerini göstermektedirler. Bu reseptörlerden olan NMDA reseptörleri eksitator aminoasitlerin kendisine bağlanması ile nöronda depolarizasyona sebep olarak hücre içerisine Ca ve Na girişine sebep olur. Bir diğer reseptör olan AMPA' nın etkisi ise sadece hücre içine Na, hücre dışına K çıkışının sağlanmasıdır (27, 28, 29).

Son yıllarda yapılan çalışmalar metabotropik eksitatör aminoasid reseptörleri adında değişik bir reseptör çeşidinin varlığını ortaya koymuştur. Ca iyonları yaşamın temel mesajcıları olarak kabul edilir. Ca iyonları hücre için temel fonksiyonlar olan mitozun başlaması, regülasyonu, motilite, büyüme, sekresyon gibi işlevleri düzenler. Ancak özellikle nöronlar için kontrolden çıktığında ölümcül olur. Travmadan sonra oluşan hücre içindeki Ca miktarlarındaki artış, hücre içinde bulunan fosfolipaz, proteaz ve lipazları aktive ederek hücre proteinlerinin, lipidlerinin ve DNA' nın sindirilip parçalanmasına sebep olur. Postravmatik eksitatör aminoasidlerin artışı beyin dokusunda OH yapımını artırmaktadır. Ayrıca artmış hücre içi Ca da sebep olduğu artmış fosfolipaz aktivitesi sebebi ile araşidonik asidlerin yıkılmasına ve bunun sonucunda oluşan serbest radikaller ve hipoksik serbest radikal oluşumu lipid peroksidasyonuna sebep olarak kalıcı nöronal hasarlanmaya sebep olur (27, 28, 29).

b- Vasküler Dokuda Oluşan Süreç

Primer travma ile mekanik hasarlanma nöral ve glial dokuda olabileceği gibi doğal olarak vasküler yapılarda da olabilir. Bu yaralanma sonucu gelişen kontüzyon ve intraserebral kanamaların etrafındaki dokuda ciddi boyutlarda beyin kan akımında azalma olmaktadır. Bu akım 18 ml/100gr/dk' nın altına düştüğünde iyonik homeostazisi sağlayacak olan enzimler çalışmamakta ve bu noktadan itibaren enerji üretimi anaerobik glikolizis ile sağlanmakta ve bu da aşırı derecede laktat üretimine sebep olmaktadır. Laktat'ın artması hücrede asidozise ve Ca üzerinden hücrenin yıkımına kadar uzanmaktadır. Aslında bakıldığında travmanın direkt etkisi ile oluşan iyonik dengenin bozulması ve bunun sonucunda meydana gelen anarşik ortamın düzeltilmesi için postravmatik erken dönemlerde hasarlanan hücrelerde aşırı derece enerji isteği olmaktadır. Bir de regional kan akımında azalma oluşursa bu dokudaki hasarlanma, artan enerji isteğinin karşılanamaması ya da anaerobik glikolizisle karşılanabilmesi sonucunda daha da fazla haraplanacaktır (27, 28, 29).

c- Kan-Beyin Bariyerinde Oluşan Süreç ve Beyin Ödemi

Beyin ödemi, ağır kafa travmalı olguların hemen hepsinde oluşur. Orta şiddetteki kafa travmalarında ise bu oran %5-10 arasındadır. Postravmatik ilk 30 dakika içerisinde ekstrasellüler volümde artış olur. Bu artışın kaynağı travmanın yarattığı mekanik etkiye bağlı olarak kan beyin bariyerindeki orta ağırlıklı

moleküller için olan geçici açılmadır. Posttravmatik birinci saatten sonra ekstrasellüler mesafe hızlı bir şekilde küçülerek su molekülleri hücre içerisinde artmaya başlar. Bu sırada meydana gelen glikozun mikrosirkülasyona ulaşamaması ya da sekonder gelişen iskemi sebebi ile iyonik hemostazisin tekrar sağlanamaması, hücre içi ödemin daha da fazla artmasına sebep olur. Genel olarak beyin ödemi değerlendirildiğinde posttravmatik ilk günde görülen beyin ödemi ister genel isterse de fokal orijin olarak vazojenikten daha fazla sitotoksik olarak kabul edilir. Vazojenik ödem muhtemel olarak posttravmatik 10-15. günlerde fokal kontüzyon alanlarının etrafında belirgin olmaya başlamaktadır (27, 28, 29).

d- İnflamatuar Süreç

Kafa travmalarında travma sonrası hemen ortaya çıkan fiziksel hasarlanmayı takiben devam eden ikincil doku hasarlarına sebep olan bu olaylar zincirinin bir halkasını da posttravmatik inflammatuar yanıt oluşturur. Bu yanıtın ana kaynağı primer travmanın yol açtığı doku hasarlarının ortamda uzaklaştırılma isteği olmaktadır. Bu işlem sırasında en önemli nokta nötrofillerin dokuya infiltrasyonudur. Bu infiltrasyonda sellüler adheziv moleküllerin salgılanması, inflammatuar medyatörlerin üretimi, yüzeyel antikoagülan mekanizmaların bozulması ile oluşan endotel hücre hasarlanması ile tetiklenir. Nötrofillerin aktive olmaları sonucunda serbest radikaller salgılanır ve proteazlar açığa çıkar (27, 28, 29).

Bunlarda vasküler yapılarda hasarlanmalara sebep olarak kan-beyin bariyerini bozup beyin ödemeine sebep olur. Bu oluşum içerisinde aslında nöronlar arasında iletişimi sağlayan, vasküler yapının tonositesinde etkili olan ve pıhtı oluşumu ve nötrofiller üzerinde toplayıcı etkisi olan nitrik oksit yer alır. Kafa travmaları sonrası ortamda oluşan nitrik oksidi sentezleyen enzimlerden olan endotelial kaynaklı nitrik oksit sentetaz Serebral mikrosirkülasyonda vazodilatatör etki ile prognozu iyileştirici etki yaparken, nöronal kaynaklı olan ve inflammatuar olaylarda indüklenen formları ile serbest radikaller oluşturarak mitokondrial fonksiyonları bozmakta ve DNA yıkımı ile direkt hücre ölümlerine sebep olmaktadır (27, 28, 29).

2.4. TRAVMATİK İNTRAKRANİYAL LEZYONLAR

A- Primer Travmatik Lezyonlar

1- Primer Nöronal Yaralanmalar

- a- Kontüzyon
- b- Diffüz aksonal hasar
- c- Primer beyin sapı yaralanmaları

2- Primer Kanamalar

- a- Epidural hematoma
- b- Subdural hematoma
- c- İntraserebral hematoma
- d- Diffüz kanamalar

3- Travmatik Pia, Araknoid Yaralanmaları

- a- Subdural higroma
- b- Posttravmatik araknoid kist

4- Primer Vasküler Yaralanmalar

5- Kranyal Sinir Yaralanmaları

B- Sekonder Travmatik Lezyonlar

- 1- Enfarkt
- 2- Diffüz hipoksik hasar
- 3- Diffüz beyin şişmesi, ödem
- 4- Herniasyona bağlı basınç nekrozu
- 5- Sekonder beyin sapı yaralanması
- 6- Diğerleri (pnömosefali, BOS fistülü, geç kanama...)

A- Primer Travmatik Lezyonlar

1- Primer Nöronal Yaralanmalar

a- Kontüzyon; kortikal yüzeyin travmatik yaralanmasıdır. Bu lezyonlar primer olarak, kortikal gri cevheri ve gri-beyaz cevher birleşimini tutarlar. Diffüz aksonal hasarla kıyaslandığında daha yüzeysel, daha geniş, daha irregüler ve düzensiz sınırlı olmaya meyillidirler. Daha fazla hemorajik olması gri cevherin daha vasküler olmasına bağlıdır. Kontüzyon mekanizmaları klasik olarak iki tipe ayrılır (30).

- ☐ Travma alanında (Coup kontüzyonlar)
- ☐ Travma alanının karşısında (Contrecoup kontüzyonlar)

BBT’de hemorajik ya da nonhemorajik olmak üzere iki tip serebral kontüzyon görüntülenir (31). Hemorajik kontüzyon, genellikle frontal ve temporal loblarda görülür, fakat beyin, beyincik ya da beyin sapının herhangi bir yeri de etkilenebilir. Yüksek dansite (kan) ve düşük dansitelerin (ödem ve nekroz) karışık olduğu bir kitle lezyonu şeklindedir. BBT’ de hemoraji alanları ilk 24 saat içinde net olarak izlenmeyebilir. Beam hardening artefaktları kemiğe komşu beyin yüzeyindeki kontüzyonel alanları gizleyebilir. Bilgisayarlı Tomografide görülen en sık travmatik hemorajik parenkimal lezyon hemorajik kontüzyondur (30).

286 olguluk kafa travmalı bir seride hemorajik kontüzyon oranı %21,3 bulunmuş olup, %29’ unda birden fazla bölgede görülmüştür. Kontüzyonları olan bu hastaların %39’ unda da önemli kitle etkisi saptanmıştır (32).

Nonhemorajik kontüzyonun, serebral ödemden ayırt edilebilmesi özellikle ödemin fokal olduğu vakalarda güçtür. Ayırımında, nonhemorajik kontüzyonun daha fokal olması ve daha az kitle etkisi yapması, intravenöz kontrastla belirgin şekilde kontrast tutması tanı için önemlidir (24).

b- Diffüz aksonal hasar; bu yaralanmada, ödem alanı içinde ince fokal odaklar şeklinde peteşiyal hemorajiler mevcuttur. Korpus kallosum ve üst beyin sapında, periferik beyaz cevherde multiple, ufak, peteşiyal hemorajiler görülür. Bilgisayarlı Tomografi tetkiklerinde hasarlı parenkimde düşük atenuasyon alanları gösterilebilir.

Ayrıca;

- 1- Bilateral ventriküler ve sisternal silinme
- 2- Korpus kallosuma bitişik bilateral ekzantrik ve asimetrik hemoraji
- 3- İntraventriküler ve sisternal kan
- 4- 3. ventriküle komşu fokal hiperdens lezyonlar görülebilir.

Bilgisayarlı Tomografi aksonal yaralanmaya eşlik eden beyin şişmesi ve hemorajik alanı gösterir. Kontrol Bilgisayarlı Tomografilerde ventriküler dilatasyon ve diffüz Serebral beyaz cevher hipodansiteleri görülür (33).

c- Primer beyin sapı yaralanması; beyin sapı yaralanmaları, genellikle primer ve sekonder olarak ayrılıp incelenir. Primer beyin sapı yaralanmaları, travma anında gelişirler ve diffüz aksonal hasar, direkt laserasyon, pontomedüller yırtık ile görülürler. Bu yaralanma ile en sık birlikte görülen lezyon diffüz aksonal hasardır. Beyin sapı diffüz aksonal hasarları da diğer diffüz aksonal hasarlar gibi kayma-gerilme mekanizması ile oluşurlar.

1-Primer Kanamalar

a- Subdural hematom; subdural aralıkta, dura ve araknoid membranlar arasındaki potansiyel boşlukta gelişir (31, 34). Subdural hematomlar sıklıkla travmanın olduğu taraftaki serebral konveksitede oluşur. Lanksch ve arkadaşları akut ve subakut subdural hematomların %33' ünün yaralanma bölgesinin karşısında meydana geldiğini bulmuşlardır. Subdural hematomlar genellikle epidural hematomlardan daha yaygın olup sütürleri geçebilir ancak dural yapışıklıkları geçemez, %85' i ünilateraldir (34). Subdural hematomlar sıklıkla frontopariyetal konveksiteler ve orta kranyal fossada bulunurlar. İzole interhemisferik ve parafalksiyan subdural hematoma trafik kazasına ait olmayan vakalarda yaygındır. Bilateral subdural hematomlar çocuk travmalarında daha sıktır.

Subdural hematomlar çoğunlukla yarım ay şeklindedirler. Fakat daha önceki bir travma yada enfeksiyon, fibröz bir bant yada septasyon oluşturmuşsa, alışıktan farklı şekiller gelişebilir (35). Subdural hematoma kanamanın kaynağı değişkendir.

1- Dura laserasyonuna ve içerdiği venöz sinüslere ya da bridging venlerin laserasyonuna bağlı olabilir.

2- Hemen hemen hiç parenkimal hasar olmadan, sadece süperfisyal arteriyel strüktürün rüptüründen kaynaklanabilir.

3- Çeşitli derecelerdeki parenkimal hasarla beraber intraserebral de olabilir.

4- Nadiren de olsa ağır travmalarda parenkimal arter rüptürüne bağlı olabilir ve arteriyel subdural hematoma gelişebilir.

Subdural hematomlar yaralanmayı takiben geçen süreye bağlı olarak sınıflandırılmıştır (34).

1- Akut subdural hematoma, ilk 3 gün içinde

2- Subakut subdural hematoma, 4 ile 14 gün sonra

3- Kronik subdural hematoma, bir kaç hafta ile birkaç ay sonra

Subdural hematomlara çoğunlukla başın önüne ya da arkasına gelen bir darbe neden olur ve bu darbe beynin aşırı yer değiştirmesine sebep olur. Hafif travmalarda subdural hematoma ufaktır ve parenkimal hasarda yoktur ya da çok azdır. Birkaç gün ile birkaç hafta arasında subdural hematoma pıhtılaşır, likefaksiyon ve organizasyona gider. Birçok hematoma kendiliğinden emilir, geride sadece ufak göze çarpmayacak kahverengimsi bir membran kalır. Bazı vakalarda hematoma emilmez ve haftalar-aylar içinde de gittikçe büyüyebilir (25).

Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi de görülen "pseudodelta bulgusu" parafalsin subdural ya da subaraknoid hematomun bir göstergesidir (31, 36, 37). Bu bulgu sagittal sinüs trombozunda kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi de görülen "empty delta" bulgusundan ayırt edilmelidir. Subdural hematoma likefiye olduğu zaman Bilgisayarlı Tomografi de hematomun dansitesi, şekli ve kontrastlanması değişir. Yedi gün içinde kısmen erimiş olan hematomlar heterojen mikst dansiteli lezyonlar olarak görülür. Solid hiperdens bir alan yerçekimi etkisiyle dipte yer alır. Yaralanmadan 2 ile 5 hafta sonra hematoma beyin parenkimi ile izodens olur (38).

İnterhemisferik fissür, çocuklarda subdural hematomun en yaygın alanıdır. İnterhemisferik lezyonların morbiditesi çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir (39).

b- Epidural hematoma; epidural hematomlar, kafatasının iç tabulası ile dura arasındaki potansiyel boşlukta gelişir (36). Bu iki yapı normalde birbirleriyle çok sıkı bir şekilde komşudurlar. Bu sıkı tutunma nedeniyle aradaki potansiyel boşlukta kan toplanması bikonveks ya da lentikuler (mercimek gibi) bir şekil alır (36). Epidural aralığa bir kanama mevcutsa kan epidural aralığa girdikçe dura iç tabuladan ayrılır ve kan ekstrasvaze oldukça hematoma büyür. Başlangıçta hematoma içindeki basınç düşükken, yük dura tarafından taşınabilir ancak basınç yükseldikçe hematoma komşu

parenkime doğru şişer. Hematom içindeki basınç, sistemik arteriyel basınca ulaştığında ise, alttaki beyin kompresif iskemiye uğrayacaktır. Hematomun kenarındaki duranın yapışık olması, Bilgisayarlı Tomografi de epidural hematomun keskin kenarlı olarak görülmesine neden olur (25, 26). Epidural hematom kanamanın kaynağına göre arteriyel ya da venöz olarak ayrılır.

1- Arteriyel epidural hematom; Vakaların büyük çoğunluğunda kanamanın kaynağı arteriyeldir (40, 41). Orta meningeal arterin anterior dalı en sık yaralanan damardır. Başın bir tarafına gelen göreceli olarak hafif bir travma bile arteriyel epidural hematom gelişimine sebep olabilir. Arteriyel epidural hematomlar en sık temporal bölge yerleşimlidirler, bu birçok hastadaki erken tentoryal herniasyon oluşumunu açıklar (20, 25, 42). Arteriyel epidural hematomlar hızlı büyüdüklerinden genellikle akut fazda görülürler. Basınç etkisinin bir kısmı dura tarafından engellendiği için kitle etkisi benzer hacimdeki subdural hematomlar kadar yoktur (42, 43).

2- Venöz epidural hematom; birçok venöz epidural hematom travmayla ayrılan dura ile iç tabula arasına yerleşik diploik aralıktan kanamayla oluşmuş, ufak, fazla büyümeyen lezyonlardır. Büyük hematomlarla, süperior sagital sinüs, transvers sinüs ve konfluens sinüs gibi majör dural sinüsler yırtılmışsa karşılaşılır. Epidural hematom dural bir sinüsün yırtılmasından kaynaklanmışsa sinüsü tıkayabilir. Bunu takiben venöz trombüse ve enfarkta, geç dönemde ise hidrosefaliye sebep olabilir (25). Epidural hematomlar dural bağlantıları geçebilir, fakat sütürleri geçmez. %95' i ünilateral, tentoryumun üstünde meydana gelir (31, 44). Posterior fossada epidural hematom nadir olmasına rağmen, supratentoriyal bölgede olanlardan daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (45, 46).

Tapiero ve arkadaşları tarafından 1984' te yapılan 80 hastalık bir seride epidural hematomun %68' inde kontüzyon ya da subdural hematomlar gibi diğer intrakranyal patolojiler ile birlikte olduğu bulunmuştur (47). Lineer fraktürlü olgularda epidural hematom oranının deprese fraktürlere göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (36, 48).

Posttravmatik BBT çalışmalarında serebral kontüzyonu olmayan orta derecede kafa travmalı hastaların %20' sinde epidural hematom gelişir. Vertekste yerleşen epidural hematomların saptanmasında normal aksiyal görüntülemeye tanısız

problem olabilir (36). Epidural hematomlar kemik komşuluğunda olduğundan küçük olanları parsiyel volüm etkisi nedeniyle görülmeyebilir. Geniş pencere ayarı, verttekteki kitle etkisi bulguları ve koronal görüntüler tanıda yardımcı olurlar (48).

c- İntraserebral hematoma; intraserebral hematoma, kontüzyonlarla ilgili olabilir ya da beyaz cevher içindeki derin penetre damarların rüptüründen kaynaklanabilir. Kanama başladığı zaman kan beyaz cevher aksonlarının arasını açar ve hematoma meydana gelir, kanama ventriküllere açılabilir (49). İntraserebral hematomların sıklığı hemorajik kontüzyondan daha düşük olarak rapor edilmiştir (50) (%5).

Duplin ve arkadaşlarının yaptığı bir seride hematomların %80' inin ünilateral, % 20' sinin bilateral ve %60' ının diğer lezyonlarla birlikte olduğu bulunmuştur (38).

İntraserebral hematomlar travmadan hemen sonra Bilgisayarlı Tomografi de görülür. Bilgisayarlı Tomografide beyin parenkiminde yüksek atenuasyonlu, yuvarlak ya da irregüler kan koleksiyonları şeklinde izlenirler. İlk incelemede sıklıkla ilk hafta içinde çözülmeye başlar, ancak kitle etkisinde hemen değişiklik olmaz. Posttravmatik dönemde geç hematomlar da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle eğer nörolojik bulgular devam ediyorsa travma sonrası kontrol Bilgisayarlı Tomografi' ler ile kafa travmalı hastaların takibi önemlidir (20).

d- Diffüz kanamalar

1- İntraventriküler kanama, Beynin travmatik akselerasyonu ve deformasyonu, ependimal ve subependimal damarlarla birlikte ventriküler duvarın rüptürüne sebep olursa intraventriküler kanama gelişir. Ayrıca paraventriküler kontüzyonların hemorajisi ile de oluşabilir. İntraventriküler kan, intraserebral hematomdan daha hızlı olmak üzere, en çok on gün içerisinde absorbe olur. Bazen yapışıklıklar gelişir ve Beyin Omurilik Sıvısı drenajı bozulur (51).

2- Subaraknoid kanama, yüzeysel ven ve arterlerin, pia ve araknoidin yaralanmasıyla gelişir (31). Ayrıca intraserebral bir hematoma ventriküle rüptüre olduğunda da subaraknoid aralıkta kan görülebilir (52). En yaygın sebebi kranioserebral travmadır (36).

Anevrizma rüptüründen sonra oluşan subaraknoid kanama kafa travmasından sonra meydana gelen subaraknoid kanamadan daha sık görülür (31). Bilgisayarlı Tomografi de özellikle bazal, interhemisferik ve insular sisternlerde olmak üzere, eksternal sıvı boşluklarında dansite artar. Tentoryal herniasyona bağlı olarak,

ambient sistern bölgesindeki izodens subaraknoid hemoraji, sisternlerin komprese gibi görülmesine neden olabilir. Yetişkinde falks kalsifikasyonu, interhemisferik fissürde kanı taklit edebilir (53). Bu fissürün opasifikasyonu 16 yaşa kadar çocukta subaraknoid kanamanın tipik bulgusudur. Travmadan sonra meydana gelen subaraknoid kanama sıklıkla fokal olup kontüzyon alanında ya da falks serebri boyunca interhemisferik fissürde bulunur. Subaraknoid mesafedeki kan farklı bir dansitede görüldüğü için Bilgisayarlı Tomografi subaraknoid kanamayı saptamada mükemmel bir yöntemdir.

3- Travmatik Pia-Araknoid Yaralanmaları

Travmatik subdural higroma çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülmektedir. Subdural higroma gelişiminde, travma sonrası araknoid membranın geçirgenliğindeki bozulmayla BOS' un subdural aralığa geçmesinin etken olduğu söylenmektedir, ancak bu teori kesinlik kazanmamıştır. Travmatik subdural higroma, travmadan hemen sonra çekilen Bilgisayarlı Tomografi tetkikinde görüntülenebilir ve gittikçe büyüyebilir. Bilgisayarlı Tomografi de kalvarianın altında, BOS atenuasyonunda, orak şeklinde bir lezyon olarak izlenir. Görünümü kronik subdural higromaya benzer, çoğu zaman birbirinden ayırt edilebilmeleri güçtür (54).

4- Primer Vasküler Yaralanmalar

Primer vasküler yaralanmalarda etken genellikle, internal karotid arterin fiksasyon yerinden gerilmesi ya da torsiyone olmasıdır. Bu nokta karotid kanala girişi, karotid kanalın içini, kavernöz sinüsü ya da internal karotid arterin durayı deldiği noktayı kapsar. Karotid kanalı tutan kırıklar, internal karotid arterin delinmesine de neden olabilir. Sonuçta Bilgisayarlı Tomografi de etkilenen arterin sulama alanında enfarkta ait bulgular izlenir (19).

B- Sekonder Travmatik Lezyonlar

1- Enfarkt; enfarkt sekonder olarak geliştiğinde etken sıklıkla, uzamış tentoriyal ve subfalsin herniasyon sonucunda arteriyel dolaşımın engellenmesidir. Bilgisayarlı Tomografide etkilenen arterin sulama alanında enfarkta ait bulgular gözlenir (35).

2- Diffüz hipoksik hasar; hipoksik beyin hasarı, sistolik kan basıncındaki uzun süreli bir düşmeye yada arteriyel spazma yada her ikisine birden bağlıdır. Hipoksik hasar varlığı, önce büyük arterlerin sulama alanlarının sınırlarında (watershed zon) görülür ve ardından belirgin enfarkt gelişir. Hipoksi ve takiben enfarkt, büyük damarların travmatik yaralanması ya da beyin şişmesi sonucu posterior serebral sirkülasyonun sıkışmasıyla da oluşabilir. Başlangıçta Bilgisayarlı Tomografi'nin katkısı olmaz, ancak takiben enfarktı gösterir (24).

3- Diffüz beyin şişmesi, ödem

Kafa travması geçiren hastalarda serebral şişme, beyin ödemi ya da artmış Serebral kan volümü nedeni ile beyin dokusunun artmış su içeriğine bağlı olabilir (44). Kafa travmasını takiben diffüz yaygın beyin şişmesi meydana gelebilir. Tüm beyin diffüz şişmesine, çocuk ve yetişkinlerde, yetişkinlerden daha sık rastlanır (44). Patogenezi tartışmalıdır, vazomotor tonusun geçici kaybı sonucu beyin kan volümünün artmasıyla oluştuğu kabul edilmektedir. Diffüz beyin şişmesi bazı yayınlarda ödemden ayrı olarak ele alınmaktadır. Bu yayınlarda posttravmatik periyotta ilk başta gelişen olayın vazodilatasyon ve artmış serebral kan akımı olduğu belirtilmekte ve bu diffüz beyin şişmesi olarak kabul edilmektedir. Serebral kan akımının artmaya devam etmesiyle sıvının ekstrasvasküler aralığı geçmesi sonucu gerçek ödemin gelişebileceği söylenmektedir. Diffüz bilateral beyin şişmesi ve ödemde Bilgisayarlı Tomografide izodens beyin, ventriküller komprese, bazal sisternler ve sulkuslar silinmiş ve oblitere olarak görülür. Diffüz serebral ödemdeki en güvenilir bulgu yüzeysel sulkusların ve baziler subaraknoid alanların özellikle suprasellar ve perimezensefalik sisternlerin silinmesidir. Yaygın bilateral serebral ödemde Bilgisayarlı Tomografide tipik olarak gri-beyaz cevher ara yüzünün kaybı ve parenkimde dansite azalması görülür. Serebellum nisbeten korunması nedeni ile hiperdens görünümündedir. Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi çekimlerinde diffüz kontrastlanma görülür. Belirgin kontrastlanma genişleyen kan damarlarındaki kanı yansıtır.

4- Herniasyona bağlı basınç nekrozu

Beyin parenkiminin basınç nekrozu, artmış intrakranyal basınca ve herniasyon sendromlarına bağlıdır. Tipik olarak nöral dokunun, kemik ve dural dokuya doğru sıkışması sonucu gelişir. En sık cingulat girus, unkal ya da parahipokampal girus ve

serebellar tonsiller etkilenir. Ağır doku kompresyonu, azalmış doku perfüzyonuna, hücre nekrozuna ve sonuçta hücre ölümüne sebep olur. Bilgisayarlı Tomografi de komşu subaraknoid alanların obliterasyonu ile beraber nonspesifik fokal parenkimal şişme ve ödem gözlenir (23).

5- Sekonder beyin sapı yaralanması

Sistemik anoksiden, hipotansiyon yada iskemiden, travma ile gelişen arteriyel trombozdan, embolik olaylardan, sekonder kanamalardan ya da ağır mekanik kompresyondan kaynaklanır. Mekanik kompresyon her zaman tentoriyal herniasyona bağlıdır. Başlangıçta beyin sapı çok az yer değiştirir ve bu hasar primer olayın düzeltilmesi ile geri döner. Herniasyon devam ederse yer değiştirme ağırlaşır. Basılmış oval bir kontur ve fokal sekonder lezyonların gelişimi sıklıkla irreversible beyin sapı lezyonunun göstergesidir (23).

Kranyal Kırıklar

Kalvariayı yapan kemiklerin iç ve dış yüzlerini, lamina interna ve eksterna denilen kompakt kemik dokusu oluşturur. İki lamina arasındaki substantia spongiozadan oluşan aralığa diploe denir. Burada çok sayıda ven bulunur. Damarların çok oluşu, beynin ihtiyacı olan belli sıcaklığın korunması bakımından önemli olduğu gibi kranyal kırıklarda da büyük önem kazanır. Hareketsiz eklemlerle birleşmiş, sert kemiklerden yapıldığı halde kalvaryum duvarlarının bir miktar elastikiyeti vardır. Yanlardan sıkıştırılınca transvers çap kırılmadan 3-4 mm kadar küçülebilir ve basınç ortadan kalkınca tekrar eski haline döner. Kalvaryum bu sayede dışardan gelen oldukça büyük kuvvetlerin etkisine dayanabilir. Fazla kuvvetle kemik kırıldığı zaman lamina interna daha sık kırılır ve hatta bazen dış lamina sağlam kaldığı halde iç lamina kırılabilir (55). Travmalar serebral hasara neden olduğunda bu hasar kırıkla birlikte ya da kırık olmaksızın olabilir. Kapalı kafa yaralanması kırık olmadan serebral yaralanma oluşmasıdır.

Yetişkinde kafa kırıkları, genç ve çocuklara göre daha sıktır. İnfantta ise kafa kemikleri çok daha elastiktir, fibröz sütural ligamentlerle ayrılırlar. Kırık daha az olmasına rağmen kafanın relativ elastisitesi ve açık sütürler, çocuklardaki beynin yüksek relativ plastisitesi ile birleşince bu yapıların arasında distorsiyon oluşumunda

kolaylık sağlar ve damarlarda kolayca yırtılmaya sebep olur (35). Ekstrakalvaryal yumuşak doku lezyonları, dural zedelenme ile birlikte olan ezilmiş kafa fraktürü bölgesinden beyin subgaleal bölgeye çıkmasıdır ve kafa derisi lezyonları olarak klinik önemi vardır (44).

a- Lineer kırıklar

Kafatası kubbesine gelen güçlü bir kuvvet geniş bir yüzeye yayıldığında kalvaryumda lineer kırık oluşur. Bu fraktürler, vasküler yapıların izlerinden ve kapalı kranyal suturelerden daha lüsent görülür. Lineer fraktürlerin orta kısmı daha geniş, uçları ise daha dardır (52). Tipik olarak bunların genişliği 3 mm' den azdır. Yenidoğanlarda lineer fraktür 3 ile 6 aydan daha az bir zamanda iyileşirken, yetişkinlerde fraktürler sıklıkla 2 ile 3 yılda iyileşir (52). Fraktür çizgisi iyileşmez, büyümeye devam ederse leptomeningeal kist ya da beyin herniasyonunun varlığının düşünülmesi gerekir. Beyin pulsasyonları fraktür kenarlarına BOS sızdırır, bu da iyileşmeyi önler ve defektin büyümesine yol açar. Leptomeningeal kistler sıklıkla 2 yaş altındaki çocuk hastalarda oluşur, frontal ve parietal bölgelerde daha yaygın olup %1' den az görülürler. Darbe başın akselerasyon ve deselerasyonuna da neden olursa çeşitli beyin hasarları lineer kırıklarla beraber olur. Kalvaryumdaki lineer kırığın uzun veya kısa olması tek başına beyin hasarı yönünden büyük önem taşımaz. Ayrıca kranyoserebral travmada lineer kırığın olmaması beyin hasarının önemsiz olduğunu göstermez. Bir raporda kranyoserebral travma sonucu, kafa içi basıncı yükselme bulguları olmadan ağır diffüz primer beyin hasarı nedeni ile ölenlerin ancak 1/8' inde lineer kırık saptanmıştır. Kalvaryumun lineer kırıkları kafa kaidesine uzanabilir. Kaide kırıklarında, dura, araknoid yırtığı varsa BOS fistülü ve menenjit olabilir. BOS fistülü, rinore, otore ve pnömosefali ile belirlenir. Pnomosefali, BOS rinoresi olan hastaların yaklaşık %20' sinde bulunur, BOS kaçağı olmaksızında meydana gelebilir (52). Hastaların %70' inde BOS kaçağı birinci hafta içinde, %99' unda altı hafta içinde durur. Radyografik olarak BOS sızıntısı olan bir hastayı değerlendirmedeki zorluk kaçak alanını tesbit etmektir. Suda eriyen noniyonik kontrast maddenin intratekal verilmesinden sonra alınan ince koronal Bilgisayarlı Tomografi kesitleri günümüzde BOS açıklarını saptamada mükemmel bir yöntemdir.

Fraktür olduğu zaman öksürme, valsava manevrası gibi üst solunum yollarında basıncı artıran durumlarda intrakranyal kaviteye hava girebilmektedir. Bu hava

epidural, subdural, subaraknoid ya da intraparenkimal alan yerleşimli olabilir ve Bilgisayarlı Tomografi ile küçük miktarlardaki hava gösterilebilmektedir. BOS kaçağında olduğu gibi pnömoselin de riski enfeksiyon gelişmesidir. Temporal kemik kırıklarında aynı tarafta total periferik fasyal paralizi ve işitme kaybı olabilir. Optik kanal kırıklarında optik sinir, petroz kemik apeksi veya superior orbital fissür kırıklarında okülomotor sinirlerde fonksiyon kayıpları görülebilir. İki taraflı gözlük hematomunda (Raccoon' s eyes) morluğun orbita kenarları ile sınırlanması, subkonjonktival kanamanın skleranın arka bölümüne uzanması ön çukur kırıklarını, mastoid çıkıntı üzerinde ekimoz (Battle' s sign) orta çukur kırıklarını gösterir. Sütürlerin travmatik ayrılması (diastazis) sütür genişliğinin 3 mm' den geniş olduğunu belirtir (52). Fraktür sütüre doğru uzandığında diastaz meydana gelir. Koronal sütür 30 yaş civarında, lambdoid sütür ise 60 yaşına kadar birleşmez. Sütüral diastaz kemikleşmemiş bir sütürde daha çok meydana gelir ve lambdoid sütürün diastazı daha yaygındır.

b- Çökme kırıkları

Kafatası kubbesine gelen güçlü kuvvet dar bir alanda kaldığında çökme kırığı olur. Çöken kısımdaki dış tabula, normal iç tabula seviyesi altındadır. Çökme kırığında, neden olan kuvvetin şiddetine göre dura sağlam, komşu beyinde kontüzyon, dura yırtığı ve lokal beyin hasarı olabilir. Kemik parçaları parankime batır ve beyin hasarı daha şiddetli olur. Çökme kırıklarında iç tabula daha çok hasarlıdır. Ayrıca iç tabulanın kırık kenarları keskindir ve uzaklara uzanan dura yırtıklarına neden olabilir. Çökme kırıklarının en önemli komplikasyonları kafa içi enfeksiyonlar hematomlar ve dural venöz sinüs kanamalarıdır (36).

c- Kafatasının penetre hasarları

Kafatasının penetre travmalarında kafa derisi ve dura yırtılması yanında kırık kemik parçaları derin beyin bölgelerine batır. Beyinde derin lokalizasyonlu laserasyonlar olur. Şuur kaybı hemen daima var olan bu vakalar sıklıkla ödem ve kanama sonucu ölümle sonuçlanır.

Kafa travmalı hastaların %25 ile %35' inde fraktür tesbit edilemez. Bundan dolayı sadece kafa fraktürlerini saptamak için direkt grafiler günümüzde yeterli değildir. Kortikal kemiğin protonları mobil olmadığı için MRG genellikle fraktürleri göstermez. Travmalarda fraktür oranı % 2,7-15 arasında değişir (56). Fraktürleri

yalnızca güzel bir muayenede önceden saptamak zordur. Bir çalışmada 2102 hastada klinik muayene ile olguların sadece % 17,4' ünde fraktür tanısı konulmuştur (57). Günümüzde ABD'de acil servislerde kafa travmalarının çoğunda Bilgisayarlı Tomografi kullanılmaktadır (57).

2.5. Kafa Travmalarında Tanısal Değerlendirme

Kafa travmalarında gerekli tedavinin acil olarak yapılabilmesi için beyin hasarının cinsi, yaygınlığı bilinmeli ve belirli zaman dilimleri içindeki değişimler tespit edilmelidir. Şuurda depresyon olanlarda kısıtlı olmasına rağmen, nörolojik muayene, serebral hasarın şiddetini, yayılımını değerlendirmede ve zaman içinde nörolojik durumlardaki değişiklikleri belirlemede çok önemlidir. Nörolojik muayenede şuur, motor fonksiyonlar, pupillalar, göz hareketleri incelenir. Genel muayene ile travmanın yeri, şekli, potansiyel tehlikeleri ve vital fonksiyonlar belirlenir. Nörolojik ve genel muayene sonucu en uygun ve öncelikle tanı metodunun ne olduğu ortaya çıkar.

Nörolojik muayenenin kapsamı beyin hasarına bağlıdır. Şuur açık ise tam, şuur depresyonu varsa kısıtlı bir muayene yapılabilir. Serebral fonksiyonların değerlendirilmesinde en iyi kriter, basit emirleri uygulayabilme yeteneğidir. Bu yetenek kaybı, mutlaka nörolojik fonksiyonların kötüleşmesi ile beraber olmayabilir, ancak beraberse her an kritik nörolojik durum ortaya çıkabilir. Beyin içindeki farklı hasarlar iki taraflı deserabrasyon postürü ve basit emirlere uymama gibi klinik tabloya neden olabilirler. Bu nedenle beyin hasarının anatomik, patolojik ve fizyolojik tipi ve şiddetini acil olarak belirtecek tanı yöntemi, çoğu kez Bilgisayarlı Tomografi ile mümkündür. Bilgisayarlı Tomografi ile yeterli bilgiler alınıp, tedavi planlanmalıdır.

2.5.1. Klinik Değerlendirme

Tüm kafa travmaları bir başlangıç değerlendirmeyi gerektirir. Ancak ilk değerlendirme hastanın durumuna göre yapılmalı, ağır travmalarda hayati

fonksiyonlara yönelmeli, ayrıntılarla zaman kaybedilmemelidir. Hastayı değerlendirirken tedavinin iki temel prensibi göz önünde bulundurulmalıdır;

1) Anormal fizyolojik olaylardan kaynaklanan ilave beyin zedelenmesini önceden görmek ve önlemek. Bu olaylar kaza yerinde, acil transport sırasında, acil serviste, hastane içinde taşıma ve inceleme sırasında, anestezi sırasında ve yoğun bakımda gelişebilir.

2) Parsiyel zedelenmiş fakat potansiyel olarak fonksiyonel beyin hücrelerinin iyileşmesi için ideal fizyolojik ortamı hazırlamak

Olay Yeri ve Acil Transport

Kazalarda hastaların yaklaşık %20' si yeterli ve uygun olmayan tedavi yaklaşımları sonucu hastaneye yatırılmadan kaybedilmektedir (20, 57). Majör travmalardan kaynaklanan ciddi sistemik anormallikler sıktır. Bunlar şok, hipoksemi, hiperkarbi ve anemi' yi içerir. Yapılması gereken; (20, 57, 58)

a. Yeterli oksijenizasyonun sağlanması

- Üst solunum yolunun temizlenmesi
- Gerekiyorsa suni solunum ve/veya entübasyon
- Nazal katater veya maske ile oksijen verilmesi

b. Hasta şokta ise veya yeterli bir hava yolu sağlanamıyorsa en yakın hastaneye

nakli

c. Tam donanımlı bir hastaneye nakli

Acil Servis

A) Hastaya yaklaşım

1) Canlandırma ve solunum kardiyovasküler fonksiyonların idamesi

2) Genel ve nörolojik muayene

3) Diagnostik işlemlerin planlanması ve yapılması

4) Hastanın nereye gönderileceğinin belirlenmesi (ev, gözlem odası, yoğun bakım, ameliyathane).

Yukarıda sıralanan bu rutinler ciddi kafa travması için geçerlidir, diğer hastalar için modifiye edilmesi gerekir (50, 58, 59).

B) Acil girişim

1) Entübasyon: Komadaki hasta hemen entübe edilir. (GKS ≤ 8) Bu hastalarda hipoksemi ve kafa içi basınç artması riski vardır. Ayrıca üst solunum yolu obstrüksiyonu, epilepsi, boyunda yumuşak doku şişmesi nedeniyle ani solunum yetmezliği gelişebilir. Dolayısıyla entübasyon gerekli bir önlemdir. Ağır travmalarda servikal kırık ihtimali unutulmamalıdır (20, 54, 60).

2) Ventilasyon: Pozitif basınçlı ventilasyon hipoksemi, pulmoner ödem, ilerleyici solunum sıkıntısı sendromu ve kafa içi basınç artması sendromunda etkilidir (20, 59).

3) Hipotansiyon varsa düzeltilmelidir. Hipotansiyon nörolojik durumu negatif yönde etkiler, diagnostik ve terapötik yaklaşımlarda yanıltıcı olur. Şok varlığında şunlar hatırlanmalıdır (35, 54, 58).

a. Erişkinlerde şok genellikle beyin zedelenmesine bağlı değildir. Zedelenmeden kaynaklanan hipotansiyon medüller yetmezlik sonucudur, diffüz beyin şişmesinde görülebilir, terminal dönemi ifade eder, birlikte gelişmekte olan beyin ölümünün diğer bulguları da vardır.

b. Beyin fonksiyonları sağlam olan hipotansif hastadaki şok hemen her zaman hipovolemi ve kan kaybına bağlıdır, ekstrakraniyal kanama aranmalıdır.

c. Infantlarda total kan hacmindeki azalma intrakraniyal kanamaya bağlı olabilirken erişkinlerde söz konusu değildir.

4) Ağır travmalı hastaya basınç ölçümü ve kan örnekleri alımı için santral venöz kateter konmalıdır (20).

2.5.2. Genel Fizik Muayene

Travma sonrası kranyumun inspeksiyon ile muayenesi direkt ve indirekt çok önemli bulguları belirlememizi sağlar. Tüm saçlı deri dikkatli muayene edilmeli, laserasyonlar, doku kayıpları, fraktürler, skalp hematomları, yabancı cisimler belirlenmelidir. Penetran kafa travması olan olgularda, ateşli silah yaralanmalarında

giriş ve çıkış delikleri çökme fraktürü açısından değerlendirilmelidir. Cilt kesisi ve fraktür belirlenen olgularda BOS akışı olup olmadığı, beyin dokusunun gelip gelmediği ve böylece duranın laserasyonu değerlendirilebilir. Skalp kesilen tahmin edilenden daha çok kanamaya neden olabileceğinden travmanın olduğu yerde transport öncesi kompresyon ile durdurulmaya yada azaltılmaya çalışılmalıdır. Kafa tabanı kırıkları olan olgularda indirekt bulgular mevcuttur (61).

Bilateral periorbital ekimoz (raccoon' s eyes), mastoid hava hücreleri etrafında oluşan postauriküler ekimoz (battle' s sign), kulaktan ya da burundan BOS akıntısı olması (otore ve rinore), otoraji ve rinoraji, hemotimpanium ya da dış kulak yolunun laserasyonu, fasial sinir lezyonuna bağlı olarak ortaya çıkan fasial asimetri ya da hipoakuzi bulguları kafa tabanı kırığına ait bulgulardır. Hastanın yüzü dikkatli bir şekilde değerlendirilerek Le fort orbita kırıkları belirlenmelidir. Proptosis de intraorbital travmaya işaret edebilir. Büyük oranda periorbital ekimoz ve ödemi olan olgularda vizyon eğer hastanın şuuru açıksa olay yerinde mutlaka değerlendirilmelidir. Bu olgularda ilerleyen saatlerde ödem ve hematoma artması nedeni ile göz açılmayacak ya da ileri derecede ağrı vererek açılacak hale gelebilir (61).

Servikal bölgede karotis oskültasyonu sonrası duyulan üfürüm karotis disseksiyonunu gösterir. Göz oskültasyonu sonucu duyulan üfürüm de karotiko-kavernöz fistül bulgusudur. Boyun bölgesindeki hematomlar büyük arter yaralanmalarında görülebilir. Servikal travma olsun yada olmasın şiddetli boyun ve oksipital bölgeye yayılan ağrı, eşlik eden nörolojik bulgular olmasa bile vertebral arter disseksiyonu düşündürmelidir. Massif epistaksisi ve tekrarlayan epistaksisi olan olgularda karotisin kafa tabanındaki trasesi üzerinde lasere olmuş olabileceği ve geç dönemde psödoanevrizma gelişebileceği düşünülmelidir (61).

2.5.3. Nörolojik Değerlendirme

Kafa travmalı hastanın nörolojik muayenesi hastanın tüm bilinç düzeyi işlevlerini kapsamalıdır. Komatöz hastalarda nörolojik muayene genellikle Glasgow koma skalası, pupil ışık yanıtı, okulosefalik ve okulovestibüler testlere yanıt ve ekstraoküler hareketlerin değerlendirmesi ile yapılmaktadır (61).

2.5.3.1.TRAVMADA KULLANILAN BAZI SKALALAR

2.5.3.1.1.GLASGOW KOMA SKALASI (GKS)

Glasgow koma skalası kafa yaralanmasının şiddetini tarafsız olarak belirlemede örnek ölçü yöntemi haline gelmiştir. Hastalar üç bölümde değerlendirilir; en iyi motor yanıt, en iyi sözel yanıt ve en iyi göz açma yanıtı (62). Nörolojik olarak normal hastaların skoru en yüksek 15' dir, oysa en şiddetli yaralanmaya sahip hastaların skoru her bölüm için bir puan, toplam için üç puandır. Glasgow koma skalasının doğruluğu sistemik faktörlerin karışmamasına bağlıdır. Bunların tamamı (örneğin hipotansiyon, hipoksi, hipotermi, hipoglisemi ve sedasyon ilaçları) nörolojik işlevleri baskılayabilir (61).

Glasgow koma skalası hastanın kafa yaralanmasının şiddetini sınıflandırmak için yararlıdır. Glasgow koma skala skoru 13 ile 15 genellikle hafif kafa yaralanmasını, skor 9-12 orta şiddette kafa yaralanmasını ve 8 veya daha düşük olan skor şiddetli kafa yaralanmasını gösterir. Bu 3 seviyeli sınıflandırma kafa travmalı hastaların ayırımında oldukça yararlıdır ve acil olarak tanınmasını sağlar. Böylece kafa travmalı hastalar daha kolay değerlendirilebilir ve tedavi edilebilir. Bununla beraber hafif kafa travmasında özellikle bilgisayarlı beyin tomografisi ile incelemede anormallik varsa travmanın önemsiz olduğu anlamına gelmez. Genellikle hafif kafa travmalı bir hasta uyanıktır ve önemli yerel sekelleri yoktur. Orta şiddetli kafa travmalı hastalarda duysal değişim ve/veya yerel sekeller mevcuttur, fakat hastaların basit emirleri yerine getirme yetileri vardır. Şiddetli kafa travmalı hastalar resüsitasyon ve stabilizasyon sonrası hiçbir basit emri yerine getiremezler (61).

Glasgow koma skalasında sınırlar çok iyi tanımlanmıştır, son yıllarda şiddetli kafa travmalı hastalarda hastane öncesi entübasyon yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaneye ulaşana kadar sözel skorla değerlendirmeye güvenmek imkânsızdır ve sözel skor paramedik veya diğer hastane öncesi personel tarafından yaklaşık olarak değerlendirilebilir. Şiddetli periorbital travma yaygın ödeme yol açar, bu durumda göz açma skoru değerlendirilemez. Farmakolojik sedasyon ve paralizinin yaygın

uygulamaları, acil serviste ciddi travmalı hastalarda Glasgow koma skalasının her hangi bir komponentinin değerlendirilmesini imkânsız hale getirir. Bu ve benzer sorunlar şiddetli kafa travmalı hastaların klinisyenler ve acil serviste çalışanlar tarafından değerlendirilmesini zorlaştırabilir (61).

Glasgow koma skalası ile konfüzyondan sakınmanın bir metodu da üç komponentten her biri için ayrı olarak belge tutmaktır. Bir komponent değerlendirilemiyorsa diğer iki komponent hala doğru kaydedilebilir. Mesela hasta entübe olduğu zaman sözel skor değerlendirilemeyebilir, fakat motor skor ve göz açma hala değerlendirilebilir.

Tablo 1: Glasgow Koma Skalası (GKS)

Göz açma	Spontan açma	4 puan
	Ses ile açma	3 puan
	Ağrı ile açma	2 puan
	Cevap yok	1 puan
Motor cevap	Emirlere uyma	6 puan
	Ağrıyı lokalize etme	5 puan
	Ağrıdan kaçma	4 puan
	Ağrıya fleksor cevap	3 puan
	Ağrıya ekstensor cevap	2 puan
	Cevap yok	1 puan
Verbal cevap	Oryante	5 puan
	Konfüze	4 puan
	Uygunuz kelimeler	3 puan
	Anlaşılmaz sesler	2 puan
	Cevap yok	1 puan

2.5.3.1.2.YARALANMA ŞİDDET SKORU(ISS)

Travma hastalarında en sık kullanılan anatomik skarlama sistemidir. Anatomik olarak altı ayrı vücut bölgesi içinde yaralanma şiddeti en fazla olan üç bölgenin yaralanma derecelerinin karelerinin toplamı alınarak hesaplanmaktadır. Bu skor 0 ile 75 arasında puanlanmaktadır. En yüksek ve dolayısıyla en kötü puan 75' tir (63).

Bu skarlama sisteminde;

1) Baş ve boyun

- 2) Yüz
- 3) Göğüs
- 4) Karın
- 5) Ekstremiteler (Pelvisi içermektedir)

6) Dış bölge olarak altı ayrı anatomik bölge vardır. Bu bölgelerin yaralanma şiddeti ise; en iyiden en kötüye doğru 1' den 5' e kadar puan verilir ve bu puanların karelerinin toplamı Yaralanma Şiddet Skorunu verir.

2.5.3.1.3. GLASGOW KLİNİK SONUÇ SKALASI (GOS)

Glasgow Klinik Sonuç Skalası kafa travmalı hastaların düzenli aralıklarla nörolojik muayeneleri yapılarak, iyileşme derecesini takip etmede kullanılan bir skorlama sistemidir. İzlem aralıkları 1, 3, 6, 9 ve 12 ay ile yıl ve yıllar şeklinde olabilmektedir (64). En kötüden en iyiye doğru 1' den 5' e kadar puanlandırılan hasta grubunda 4, 5 alan hastalar iyi klinik sonuç olarak kabul edilirken 1, 2, 3 alan hastalar ise kötü klinik sonuç olarak kabul edilmektedir. Glasgow Klinik Sonuç Skalası Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2: Glasgow Klinik Koma Skalası

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

2.5.3.2. PUPİLLER YANIT

Kafa travması sonrası pupilla değişiklikleri sık olarak görülür. Pupillanın şekli, pozisyonu ve ışığa reaksiyonu travmanın mekanizması ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Travmadan hemen sonra erken dönemde görülen pupilla asimetrisi herniasyona sekonder olmaktan çok direkt travmaya bağlıdır, ancak bu olgularda cerrahi olarak tedavi edilebilecek olan bir lezyonu ekarte etmek amacıyla olabildiğince hızlı davranmalı ve kranyal tomografi çekilmelidir. Klinik açıdan transtentoryal herniasyonu belirleyen bulgular okulomotor sinir paralizisine sekonder pupil değişiklikleri, şuur tablosunun gerilemesi ve asimetric motor cevap ile ortaya çıkmaktadır. Okulomotor sinir paralizi de transtentoryal herniasyonun en erken bulgusudur ve fark edilmesi çok önemlidir. En erken görülen pupilla değişikliği normal boyutlardaki pupillada ışığa karşı reaksiyonun yavaşlaması şeklindedir. Daha sonra devam eden okulomotor sinir basısına Sekonder olarak pupil dilate olmaya başlar, anizokori ortaya çıkar.

Parasempatik pupil yollarının metabolik olaylara dirençli olması sonucu, terminal safhaya gelinceye kadar metabolik patolojilerde pupil ışık reaksiyonu korunur, pupil ışık reaksiyonu kaybı strüktürel bir patolojiyi düşündürmelidir. Pupil ışık reaksiyonun efferentini teşkil eden pupillomotor lifler, midbraindeki Edinger-Westphal çekirdekleri hücrelerinden çıktıktan sonra aynı taraf okulomotor sinir baskılarında sinirin epineuriumunun hemen içinde uzandıkları için okulomotor sinir baskılarında en erken dönemde tutulurlar. Pupil diktatörlerine ve göz kapaklarının düz kaslarına giden ince sempatik lifler hipotalamustan çıkarak aynı taraf göz küresinde sonlanırlar. Bu sempatik yolların tutulumuna bağlı olarak diensefalik herniasyonun erken döneminde iki taraflı miyotik pupiller olur. İki taraflı miyotik pupil, opiat kullanımı, metabolik ensefalopati ve tegmental pons lezyonlarında da görülür. Hipotalamustan göz küresine kadar aynı tarafta inen sempatik yolların tutulumu ile o tarafta pupil miyotik olur, Horner sendromu sıklıkla, aynı tarafta ptosis, anhidrosis ve enoftalmus ile beraberdir. Travmatik kişilerde tek taraflı Horner sendromu sıklıkla, aynı tarafta olmak kaydıyla akciğer apeksi, boyun kaidesi veya karotis arter lezyonu ile beraberdir. Kafa travmalarında izole hipotalamik lezyon nadirdir, hipotalamik lezyon olduğunda Horner sendromundaki anhidrosis sadece baş boyunda değil, bütün vücut yarısında görülür. Hippus, sıklıkla cheyne-stokes

solunumu ile beraber olan fenomendir, burada pupil spontan olarak konstriksiyon ve dilatasyon gösterir. Fizyopatolojisi tam bilinmemektedir.

2.5.3.3.EXTRAOKÜLER HAREKETLER

Göz hareketlerinin asimetric fonksiyon bozukluğu sıklıkla strüktürel patolojilerde olur. Bu nedenle metabolik patolojilerden kolaylıkla ayrılırlar. Frontal 8.alanı, frontal bakış merkezi olarak bilinir. Beyin sapı aynı taraf horizontal bakış merkezi pontin paramedian tegmentumdadır. Göz hareketlerinin tam olması bu merkezlerin ve oküler motor yolların normal olduğunu gösterir (65).

Frontal 8. alanının hasarında gözler aynı tarafa, pontin paramedian tegmentum lezyonlarında gözler karşı tarafa döner, derin komada gözlerdeki bu deviasyon olmayabilir. Frontal lezyonlarda okülosefalik ve okülovestibuler cevapların olması, pontin lezyonlarda olmaması ile lezyonun yeri saptanır. 8.alanın irritatif lezyonu sonucu ortaya çıkan fokal adversif epilepsiyi takiben sekonder jeneralize epilepsi sonundaki şuur kaybında başlangıçta gözler irritatif lezyonlu frontal bölgenin karşı tarafına döner (65).

Nistagmusun olması retiküler sistem içindeki göz hareketlerinin fonksiyonel aktivasyonunu gösterir. Nistagmus yok ise sadece tonik deviasyon varsa retiküler aktive edici sistemde fonksiyonel depresyon vardır. Şuuru kapalı kişilerde okülosefalik cevapların varlığı koma nedeni, paramedian pontin retiküler formasyonu, medial longitudinal fasikulus, oküломotor ve abducens nükleuslarını tutmadığını gösterir. Lezyon bu pontin ve midbrain strüktürlerinin rostralindedir. Okülosefalik cevap olmaksızın kalorik cevapların olması supratentorial lezyonlarda rapor edilmiştir. Okülosefalik ve kalorik cevapların olmaması ağır patolojik sürecin alt ponsu etkilediğini gösterir. Posterior talamik kanamalarda, posterior kommissür, midbrain pretaktal bölge lezyonlarında vertikal bakış felci olur. Bu bölgelerin yaygın lezyonlarında aşağı bakış felci de olur (65).

Optik sinir hasarı direkt ya da indirekt olabilir. Pupilla dilate olur ve görme keskinliğinin bozulmasının eşlik ettiği afferent pupil defekti gösterir. Talamik lezyonlar küçük fakat reaktif pupillaya neden olurlar. Hipotalamik bölgenin

etkilenmesi sonucu ptosis ve ipsilateral vücut yarısını etkileyen anhidrosis ile birlikte ipsilateral pupilla konstrüksiyonu (miyozis) görülür. Bu bulgu transtentoryal herniasyonun ilk bulgusu olmasına rağmen klinik olarak nadiren belirlenebilir. Mezensefalon disfonksiyonlarında çok farklı pupilla değişiklikleri ortaya çıkabilir. Oküomotor sinir lezyonlarında ptosis, dilate pupilla beraber olan oftalmopleji ortaya çıkar. Mezensefalik nükleusun lezyonlarında pupilla orta hatta asimetrik, yuvarlak olmayıp düzensiz bir şekilde olup ışık reaksiyonu yoktur. Dorsal tektal ve pretektal lezyonlarda orta hatta yuvarlak şekli korunmuş, simetrik pupillalar ışık reaksiyonu olmayıp akomodasyon yapabilir. Bu olgularda solunum ile pupilla boyutlarında spontan değişiklikler görülür (65).

Pons lezyonlarında ise pinpoint adı verilen iğne başı kadar küçük pupillalar tipiktir ve ancak mercek altında büyütme ile incelendiğinde ışık refleksinin olduğu görülür. Bir başka önemli noktada bilateral dilate ve ışık reaksiyonu olmayan pupillanın yetersiz beyin perfüzyonuna sekonder olabileceğidir. Beyin perfüzyonunun sağlanması ile bu bulgu geriye döner (65).

Papilla ödemi üç dört gün geçmeden ortaya çıkmaz. Kornea mandibuler refleks (kornea stimilasyonu ile çenenin karşıya hareketi), ağır beyin sapı lezyonlarında, kortikobulbar liflerin trigeminal motor çekirdeğe gidişinin tutulmasında görülür. Geç oküler paralizilerin ortaya çıkışında klivus kırıkları da düşünülmelidir. Şuuru kapalı kişilerde kornea stimülasyonunda göz kapanmayıp, karşı göz kapanıyorsa, kapanmayan göz tarafında periferik fasial paralizi vardır (65).

Kafa travmalı hastanın nörolojik muayenesi okülosefalik ve okülovestibüler reflekslerin değerlendirilmesi olmadan tamamlanmış sayılmaz. Okülosefalik refleks (doll' s-taş bebek göz hareketleri) başın pasif hareketlerine oküomotor cevabı değerlendirir. Okülovestibüler refleks ise, termal uyarana karşı olan cevabı değerlendirir. Gözlerin başın döndürüldüğü tarafın aksine dönmesi olarak bilinen okülosefalik refleksin ve kulağa soğuk su verildiğinde gözün o tarafa doğru yavaş yavaş devie olması ve karşı tarafa doğru da süratli bir nistagmusun meydana gelmesi olarak bilinen okülovestibüler refleksin olmayışı beyin sapı fonksiyonları hakkında bilgi verir. Normal cevap ponstaki göz koordinasyonunu sağlayan yolların sağlam olduğunu gösterir. Her iki testte de asimetrik refleks cevap olması kranyal sinir

disfonksiyonunu düşündürür. Cevabın olmaması beyin sapı lezyonları, bilateral labirent disfonksiyonu, ilaç etkileşimlerine bağlı olabilir (65).

Glasgow koma skalasında eksik olan beyin sapı refleksi Liege grubu tarafından skalaya eklenmiş ve prognoz üzerine etkisi olduğu belirlenmiştir (65).

Tablo 3: Glasgow –Liege Sınıflandırması

Glasgow koma skalası ve beyin sapı refleksi	
Frontoorbiküler	5
Vertikal okülovestibüler	4
Pupilla ışık refleksi	3
Horizontal okülovestibüler	2
Okülokardiyak	1

Kafa travmalı hastada gelişen solunum değişiklikleri intrakranyal basınçtaki yükselmenin hızına olduğu kadar şiddetine de bağlıdır. Kafa travmalı hastaların çoğunda en sık görülen bozukluk ventilasyonun normal ritm, frekans ve derinliğindeki değişikliklerdir. Solunum bozuklukları içerisinde en kompleks olanı nörojenik pulmoner ödemdir. Bu tablonun ortaya çıkmasına beyin sapı hasarı sonrası ortaya çıkan masif sempatik boşalımın neden olduğu düşünülmektedir. Posterior fossanın yer kaplayan travmatik lezyonlarında lezyon hızlı progresyon gösterirse hastanın şuuru etkilenmeden ani solunum arresti ortaya çıkabilir (65).

Tablo 4: Kafa Travması Klasifikasyonu

Şiddetine göre;	
Hafif Şiddetli Kafa Travması	Glasgow Koma Skoru 15-13
Orta Şiddetli Kafa Travması	Glasgow Koma Skoru 12-9

Ağır Şiddetli Kafa Travması	Glasgow Koma Skoru 8-3

Hafif kafa travmalı bir kişide travma sonrası, serebral fonksiyonlarda genellikle geçici değişiklikler ortaya çıkar. Concussion- Commotio cerebri olarakta adlandırılmıştır.

Bu değişiklikler;

1. Başlangıç GKS 15 ya da 14
2. Fokal nörolojik defisit olmaması
3. Belirlenmiş geçici şuur kaybı olabilir ve 5 dakikadan kısadır
4. Travmadan hemen sonra oluşmuş olan somnolans, konfüzyon ya da dezorientasyon
5. Travmadan sonra ortaya çıkan retrograd ya da anterograd amnezi
6. Posttravmatik amnezi 24 saatten uzun olmamalı

Stein hafif kafa travmalı olguların içerisinde şuur kaybı ve amnezisi olmayan ve GKS'sı 15 olan grubu ayrı olarak ele alıp bu gruba minimal kafa travması adını vermiştir. Hafif kafa travması hiçbir zaman basit bir kafa travması olarak algılanmamalıdır. Bu gruptaki hastalara ne zaman kranyal tomografi çekilmesi gerektiği önemli bir noktadır. GKS 14 olan her olguya, GKS 15 olup da şuur kaybı, amnezi, fraktür, kafa tabanı fraktürü indirekt bulgusu olan her olguya Bilgisayarlı Tomografi çekilmelidir. Antiagregan kullanan yaşlı bir hastada GKS 15 olup amnezisi bile olmasa dahi Bilgisayarlı Tomografi çekilmesine gerek görülebilir. Yaşlı ve kanama diatezi olan hastalar minör kafa travması geçirseler dahi intrakranyal hematoma oluşmasına daha fazla eğilimlidirler (66).

2.5.4. Kafa Travmalı Hastalarda Risk Grupları

Kafa travması geçiren hastaları intrakraniyal zedelenme riskine göre üçe ayırmak ve ona göre bir protokol izlemek mümkündür (54, 59, 67, 68).

1. Düşük riskli grup

Kriterler: asemptomatik başağrısı, baş dönmesi, skalp hematomu, laserasyonu ya da kontüzyonu.

Öneriler: Gözlem, rutin kafa grafisi gereksizdir. Şüphe varsa çekilir. Evde güvenilir gözlem yapılabilirse taburcu edilir.

2. Orta riskli grup

Kriterler: Yetersiz hikaye, postravmatik nöbet, postravmatik amnezi, ilerleyici başağrısı, kusma, şuur bozukluğu hikayesi, epileptik nöbet, alkol veya ilaç intoksikasyonu, ciddi yüz travması, baziler kırık bulguları, multipl travma, muhtemel kafatası penetrasyonu veya çökme kırığı, travma anında yada sonrasında bilinç değişikliği.

Öneriler: Beyin tomografisi (BBT). Hastanede gözlem. Hastanın taburcu edilmesi için şu kriterler aranır;

- Normal BBT,
- Başlangıç koma skorunun 13 ve orta risk kriterlerinden sadece şuur bozukluğu hikâyesi ve arkasından asemptomatik olması,
- Diğer orta risk kriterlerinin bulunmaması,
- Hastayı evde gözlemleyebilecek güvenilir kişinin varlığı,
- Gerektiğinde hastaneye kolay ulaşılabilmesi.

3. Yüksek riskli grup

Kriterler: Kesin olarak alkole, ilaçlara ya da metabolik anormalliklere bağlı olmayan bilinç bozukluğu, şuurun giderek gerilemesi, focal nörolojik bulgular, kafatası penetrasyonu veya palpe edilebilen çökme kırığı.

Öneriler: Hastaneye yatış. BBT. Fokal bulgular için ameliyathanenin hazırlanması. Hızlı gerilemede eksplorasyon.

2.6. KAFA TRAVMALI HASTALARDA RADYOLOJİK TANI METODLARI

1.KAFA GRAFİLERİ

Kapalı kafa travmaları için kafa grafisinin yararı hala tartışılmaktadır. Bazı araştırmacılar kafatasında lineer kırık olduğunda, kafa içi patoloji olasılığının 400 kat arttığını rapor etmiştir (69). Bilgisayarlı tomografi ile incelemeye ihtiyacı azaltmak için kafa graflerinin yararlı görüntüleme yöntemi olduğu ileri sürülmüştür (70). Diğer bir görüş ise, bilgisayarlı tomografi ile tarama yapılmasında önerilen düşük eşiğin, gerçekte kafa içi patoloji yönünden en ufak şüphede bile her hasta bilgisayarlı tomografi ile incelemeye girdiğinden kafa yaralanması olan birçok olguda rutin kafatası radyografisinin gereksizleştiğine dikkat çekmektedir (71). Kapalı kafa travması olgularında bilgisayarlı tomografi planlanırsa kafa graflerine ihtiyaç olmadığı sonucuna varmak yerinde olur. Eğer kafa grafisi çektilmiş ve kafa graflerinde kırık, kafa içi hava veya orta hattın pineal glandın kayması söz konusu ise bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapılmalıdır (61).

Kafa içi yabancı cisimleri ve delici yaralanmaları değerlendirmede kafa graflerinin yararı çok fazladır. Bu olgularda grafler önemli bilgi sağlarken, ek bilgiler bilgisayarlı tomografi görüntüleme ile elde edilir (61).

2.BİLGİSAYARLI BEYİN TOMOGRAFİSİ

Kafa yaralanmasının radyolojik araştırmasında bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme “altın standart” tır (72). Beyin dokusu ve kemik yapılarla ilişkili akut hemoraji kolayca görülür. Kafa içi patolojiden şüphelenilen veya bilinen hastalar stabilizasyondan sonra mümkün olan en kısa zamanda bilgisayarlı tomografi ile görüntülemeye alınmalıdır. Oradan hastalar yoğun bakım ünitesine (YBÜ) veya beyin cerrahi odasına alınır. Kafa yaralanmalı hastaların acil değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) rolü yoktur. Yapılan bir çalışmada MRI’ın zaman gerektirdiğini, acil uygulamada kullanılan birçok metalik teçhizat ile manyetik alanın uyumsuz olduğunu, MRI’ın bilgisayarlı tomografiye göre akut hemoraji ve kemik patolojiyi görüntülemede daha az yararlı olduğunu ve MRI’ın çalışma boyunca hastaya erişimi sınırladığı belirtilmiştir (72). Bununla beraber yaralanma sonrası subakut veya kronik dönemde yaygın veya anlaşılması zor yaralanmaları saptamada MRI bilgisayarlı tomografi ile görüntülemeden daha duyarlıdır (73).

3.MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME(MRG)

Diffuz aksonal harabiyeti, beyin sapı hasarlarını ve non hemorajik kontüzyonları görüntülemeye kullanılır. Akut kafa travmalarında önerilmemektedir. Bu modalite sisteminin güçlü manyetik alanı, hayati destek gereksinimi olan ve genel durumu kötü hastalarda, metalik klipsli ve protezli hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Ayrıca hidrojen içeriği az olan kortikal kemiği görüntülemeye de başarısız kalmakta, yöntemin pahalı oluşu ve her merkezde bulunmayışı diğer kısıtlayıcı etkenlerdir.

4. Angiografi

Serebral anjiografi ile damarların yer değiştirmesi, hematoma ve beyin şifti tanımlanabilmektedir, ancak birçok intrakraniyal patolojide sensitivite ve spesifitesinin düşüklüğü ve invaziv oluşu bu yöntemi sınırlayıcı faktörlerdir. Ayrıca zaman alması ve kontrast madde kullanımı diğer dezavantajlarıdır. Günümüzde, karotid arterin travmatik oklüzyonu ya da disseksiyonu, anevrizma, anjiyoma, tümör içi hemoraji, karotido-kavernöz fistül ve süperior sagittal sinüs trombozu gibi lezyonlarda tercih edilir.

5. Beynin fizyolojik ve fonksiyonel görüntülenmesi, nörolojik hasarlanmanın biyokimyasal göstergelerine yönelik çalışmalar

Serebrovasküler hemodinamisinin ve beynin biyokimyasıyla hücre metabolizmasının değerlendirilebilmesi mümkün hale gelmiştir. Bu çalışmaların bazıları henüz deneysel aşamadır.

2.7. NÖROLOJİK HASARLANMANIN BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ

Serebral hipoksi ve iskemiden sonra nörobilişsel testlere ek olarak nöronlar, glialar, endotel platelet ve lökositlerden salıverilen bazı protein ve maddelerin kan düzeylerinin ölçülmesi de beyin hasarlanmasının saptanması için kullanılmıştır (74).

Tablo 5 Beyin hasarlanmasının potansiyel biyokimyasal göstergeleri.

Kaynak	gösterge
Glia	S-100 protein, Myelin Bazik protein (MBP) Glial fibriler asidik protein (GFAP)
Nöronlar	Nörona spesifik enolaz (NSE), Adenilat kinaz (AK), Kreatin kinaz beyin formu (CPK-BB) Guanin nükleotid bağlayan protein, Laktat dehidrogenaz, Glutamat
Enflamatuvar hücreler	IL6, Transforming büyüme faktörü-b, Adezyon molekülleri(ICAM-1) , E-selektin, nöral hücre adezyon molekülleri(NCAM)
Metabolik	Laktat , Cu-Zn süperoksit dismutaz (CuZn-SOD)

Bu maddelerin saptanması, hızlı tanı konmasına ve erken tedaviye olanak sağlamaktadır. Erken dönemde nörolojik hasarın göstergesi olan markerların ölçümü, nörolojik ve nöropsikolojik testlerin neden olacağı zaman ve para kaybının önlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu tür biyokimyasal markerların serebral hasarın ciddiyetini göstermesi mümkün olabilmekle birlikte, hasarlanmanın anatomik lokalizasyonu ve klinik önemi hakkında fikir vermesi mümkün değildir (75).

2.7.1. PROTEİN S100-B:

2.7.1.1. TARİHÇESİ

1965 yılında ilk nörotropik faktör, sığır beyninden Moore tarafından saflaştırılmıştır (76). 1978 yılında bu faktörün aslında iki farklı protein olduğu

bulunmuştur; S100 β ve S100 α (77). S100 proteinlerinin kromozomsal lokalizasyonu 1995’ de belirlendikten sonra isimlendirme S100 β ’ dan S100B’ ye, S100 α ’ dan S100A1’ e değiştirilmiştir (78). Sonraki on yılda deneysel araştırmalar S100B’ nin özel fonksiyonları üzerine yoğunlaşırken, klinik ortamlarda da S100B daha sıklıkla ölçülür hale gelmiştir.

2.7.2.2. PROTEİN S100-B’ NİN YAPISI, BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE FONKSİYONU

S100B proteini, S100-kalmodulin-troponin süperaillesine ait Ca⁺², Cu⁺² ve Zn⁺² bağlayıcı bir protein olup özellikle sinir sisteminde yoğunlukla bulunur (76, 79). S100B proteini hücreler içinde 21 kDa homodimerler halinde yerleşir. Belirlenebilir bir karbonhidrat, yağ, nükleik asit ya da fosfat içeriği yoktur. Omurgalılar arasında aminoasit dizilimi açısından oldukça korunmuş bir yapısı vardır (80), insan ve rat S100B alt gruplarının karşılaştırılması hemen hemen tam bir homolojiye işaret eder (81).

Bir dizi hücre içi büyüme-ile-ilişkili hedef proteinler belirlenmiş olup bunlar büyüme-ile-ilişkili protein 43 (GAP-43), protein kinaz C’ nin regülatuvar kısmı (PKC), anti-apoptotik faktör bcl-2 veya tümör baskılayıcı protein p53’ tür (79, 82).

Ayrıca S100B’ nin Sgt1 ile etkileşime girerek protein übikinasyonunu ve mikrotübüller, glial fibriller asidik protein (GFAP) veya vimentin gibi hücre iskeletinin yapıtaşlarının birleşmesini düzenlediği belirlenmiştir (79, 83).

S100B sadece hücre içi olayların düzenlenmesinde rol almaz. Kendisi de glial hücreler ve glial hücrelerle nöronlar arasındaki etkileşimi düzenleyen sitokin benzeri aktiviteler gösteren sekretuvar bir proteindir. Bu etkileri ileri glikasyon son ürünleri için reseptörler (RAGE) aracılığıyla indüklenir. Astrositlerden S100B salınımı (oksijen, serum ve glikoz yokluğu) metabolik stres altında olur ve glutamat ile baskılanır (84, 85). S100B doza bağımlı şekilde etkir, nanomolar düzeyleri nöron büyümesini uyarır ve nöron sağkalımını arttırır. Ancak, mikromolar düzeylerde tam tersi etkiler oluşarak nöronal apoptozu bile uyurabilir, bu etki interlökin 1 β (IL-1 β) veya tümör nekroze edici faktör α (TNF- α) gibi pro-enflamatuvar sitokinleri ve

indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi enflamatuvar stres ile ilişkili enzimleri indükleme yoluyla gerçekleşir (79, 86, 87).

Tam olarak bilinmemekle birlikte S-100 proteininin büyük çoğunlukla hücre içi yerleşimi nedeniyle Ca^{+2} reseptör proteini olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Zimmer ve ark. S-100' ün hücre yapısı, büyüme, enerji metabolizması ve hücre içi iletişim gibi çeşitli süreçleri düzenlediğini ileri sürmüşlerdir (88). S100' den son yıllarda nörotropik sitokin olarak bahsedilmektedir. Ayrıca S100 proteini aksonal büyüme, glial proliferasyon ve Ca^{+2} homeostazisi ile ilgili bulunmuştur (89-90). Sıçanlarda, doğumda siyatik sinir kesisi sonrasında S100-B uygulamasıyla yapılan tedavinin motor nöron ölümünü önlediği ve lezyonlu tarafın motor nöron çapını koruduğu görülmüş ve bu sonuçlara göre S-100B' nin motor nöronlar için nörotropik faktör olduğu belirtilmiştir. S100-B' nin hasarlı motor nöron bozukluklarında tedavi edici potansiyele sahip olabileceği belirtilmiştir (91). Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda S100-B' nin öğrenme ve hafızada rol oynayabileceği belirtilmiştir (92).

Özetle; S100-B protein merkezi sinir sistemi lezyonları için oldukça yüksek özgüllüğe sahip, araştırma altında olan ve umut verici güncel bir biyokimyasal işaretleyicidir (93). Merkezi sinir sisteminin Schwann ve astroglial hücrelerinin sitozolünde baskın olarak bulunan ve kalsiyuma bağlanan asidik bir proteindir (94). Sentezlendiği astroglial hücrelerdeki toplam solubl protein miktarının yaklaşık %0,2' sini oluşturmaktadır (95). İki saatlik bir yarılanma ömrüne sahip olup, serum ve beyin-omurilik sıvısında ölçülebilmektedir (93). Serum S100-B protein böbrekler tarafından metabolize edilmekte ve idrarla atılmaktadır. Hemolizden etkilenmemekte ve hemen santrifügasyon ve dondurmaya gerek olmadan saatlerce sabit kalabilmektedir. İlk etki sonrası serum konsantrasyonu sonraki saatlerde hızlıca düşmektedir. Hafif kafa travmalı hastaların çoğunda 4-6 saat içinde normal düzeylerine geri dönerken, şiddetli kafa travmalarında S100-B düzeyleri yine hızlıca düşer, ancak daha sonraki saatlerde normal değerlerine geri dönmez. Bu durum daha fazla beyin hasarı ve zedelenen beyinden S100-B' nin devam eden bir salınımı ile açıklanabilir (96).

S100-B proteininin fizyolojik işlevi henüz araştırma altındadır. Sinir sisteminin gelişiminde, glial hücrelerin işlevi ve olgunlaşmasında ve protein

fosforilasyonunda bir rol oynayabilir. Sağlıklı insanların kanında çok düşük düzeylerde saptanabilmektedir. Beyine olan bir yaralanma beyin dokusundan S100-B' nin beyin-omurilik sıvısına ve daha sonra kana seçici olarak kaçışına neden olur ki bu da kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artışı göstermektedir. S100-B protein merkezi sinir sistemi bozuklukları için oldukça yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olup, travma sonrası ve inme gibi durumlarda yükselmiş serum konsantrasyonları yayınlanmıştır (95).

Böbrek yetmezliği için kreatinin, miyokard enfarktüsü için troponin ve pankreatit için lipaz gibi biyokimyasal işaretleyiciler bazı organ hastalıklarının tanısı için esansiyel elementlerdir. Bunlar bir organ sisteminin hücreleri için özgüldür ve tanı, hastalığın gelişme zamanı ve şiddeti, tedavinin etkisi ve hastanın gidişatı hakkında temel bilgi sağlayabilir. Son yıllarda araştırmacılar beyin zedelenmesinin biyokimyasal işaretleyicisi olarak S100-B proteini üzerinde odaklanmışlardır. Bu çalışmaların sonuçları yüksek S100-B protein değerleri ve birincil travmanın şiddeti ve buna bağlı olarak hastanın sonucu arasında sürekli olarak güçlü bir karşılıklı ilişki olduğunu göstermektedir (96).

2.7.2.3.PROTEİN S100-B 'NİN KLİNİK KULLANIMI İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

BOS ve serumda yüksek S100-B düzeyleri Alzheimer hastalığı, inme, travmatik beyin hasarı (97), akut subaraknoid kanama (100), meningoensefalit, duygu durum bozuklukları (98) ve şizofrenide (99) belirlenmiştir (79, 101, 102). Ayrıca yüksek S100-B düzeyleri astrositik hasar veya disfonksiyonun işareti olarak giderek daha fazla düşünülmektedir. Bu düşüncenin sebebi, Alzheimer hastalığı ve Down sendromunda yapılmış bazı postmortem çalışmalarda nörotik plaklar çevresindeki reaktif astrositlerin S100-B ile immünohistokimyasal olarak boyanmasıdır (103, 104). İnsan beyinde S100-B' nin hücre tipine özel yerleşimlerini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır (105, 106). Ancak, protein ailesini keşfedenlerce yapılan çalışmalarda beyaz cevher ekstrelerinde korteks ekstrelerine nazaran S100-B daha yüksek derişimde bulunmuştur (79, 107).

Dahası, bazı çalışmalarca santral sinir sisteminin dışında da S100-B içeren hücre tipleri olduğu belirtilmiş, serum ya da BOS' a bazı fizyolojik uyarılarda

salındığı iddia edilmiştir. Bu duruma örnekler egzersiz (108), stres (109, 110), uzun süre açlık (111, 112), kritik derecede hasta olma (113), kardiyak arrest (114) ve beyin hasarı olmayan ekstra kranyal yaralanmalardır (79, 115, 116).

2.7.2. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE)

Enolaz yaygın olarak bulunan glikolitik enzim 2- fosfo-D- Gliserat hidrolaz' ın bir izomeridir (117). Enolaz, 2- fosfogliseratı fosfoenol pruvata çeviren glikolitik bir enzimdir. Üç immünolojik subünitesi bulunur (α , β , γ). Dimerik $\alpha\alpha$ formu glial hücreler için spesifiktir. Deneysel çalışmalarda, travmatik ve iskemik beyin hasarından sonra BOS' da önemli oranda artışlar gösterdiği bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda da; SSS' ni ilgilendiren pek çok durumda (inme, kafa travması, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetler) BOS' daki NSE düzeylerinde benzer şekilde artışlar saptanmıştır (118).

Glikolitik yolda 11 farklı enzim bulunmaktadır. Bazı enzimlerin çok sayıda dokuya spesifik izoenzimleri bulunmakta ve her biri ayrı genler tarafından kodlanmaktadır. Hipoksi durumunda glikolitik enzimlerin transkripsiyon hızları kas hücrelerinde koordine olarak indüklenir. Benzer olay endotel hücrelerinde de tarif edilmiştir (119).

NSE'nin yapısı ve özellikleri

1965 yılında Moore ve ark. iki asidik protein olan S-100 ve 14-3-2 proteini izole etmiştir. Daha sonraki yıllarda 14-3-2 proteinin yapısal, fonksiyonel ve immünolojik kriterlere göre NSE ile aynı olduğu gösterilmiştir. Enolazın $\alpha\alpha$ izoenzimi glial hücrelerde saptandığından nonnöronal enolaz (NNE) şeklinde isimlendirilmiştir. En asidik form NSE, en az asidik form NNE şeklinde gösterilmiştir (120, 121, 122).

Enolaz α , β , γ alt birimlerinden oluşan dimerik bir enzimdir. $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$ şeklinde beş dimerik izoenzim ayırt edilmiş, $\beta\gamma$ izoenzimi ayırt edilememiştir (123, 124, 125).

NSE ve NNE magnezyum varlığında 2 fosfoglisetera yüksek affinite göstermektedir. NNE üre, klorür ve ısıya oldukça hassas olmasına karşın NSE ısı klorür ve üreye belirgin direnç göstermektedir. NNE 0,5 M NaCl içinde 15 dakikada tamamen inaktive olurken, NSE inaktivasyonu için 3 saat kadar süre gerekmektedir. NNE 3 M üre konsantrasyonunda 10 dakikada inaktive olurken, NSE inaktivasyonu için daha yüksek üre konsantrasyonu gerekmektedir (123, 126).

NSE'nin saptandığı dokular

Dokularda α izoenzimi en yaygın olarak bulunmaktadır. Kas enolazı $\alpha\alpha$, karaciğer enolazı $\beta\beta$ dimerlerinden oluşur. NSE α ve γ dimerlerinden oluşur. Beyinde en fazla $\alpha\alpha$ dimerleri bulunmakla beraber, $\alpha\gamma$ ve $\gamma\gamma$ dimerleri de bulunmaktadır (123, 125, 127).

NSE nöronların stoplazmasında ve periferik santral nöroendokrin hücrelerde (APUD hücreleri) lokalizedir (124). Değişik insan ve sıçan dokularında NSE'nin dağılımı tablo 13' de beyin dokusunda önemli miktarda bulunan NSE' nin dağılımı ise tablo 6' da gösterilmektedir.

Tablo 6: NSE'nin değişik insan ve sıçan dokularındaki miktarları (128)

	Sıçan	İnsan	
doku	(ng/NSE/mg protein)	(ng/NSE/mg protein)	İmmünohistokimyasal NSE lokalizasyonu
Beyin	12,500	14,000	Nöronlar ve nöroendokrin hücreler
Pineal bez	2,650	8,060	Pinealositler
Adrenal bez	250	-	-
Korteks	-	100	Saptanmamış
Medulla	-	940	Kromaffin hücreleri
Troid bezi	150	250	Saptanmamış
Kas	9	-	Saptanmamış
Karaciğer	4	3	Saptanmamış

Karaciğer ve kastaki çok düşük NSE düzeyleri periferel sinirlerin katkıda bulunduğu NSE düzeylerini göstermektedir.

NSE nonnöronal dokularda da saptanabilmektedir. Böbrekte makula densa hücreleri, henle kulpunun epitel hücreleri, kalpte iletim sistemi, akciğerlerde bronş epitel hücreleri ve tip 2 pnömositlerde saptanmıştır (128, 129).

Tablo 7: NSE ve NNE'nin beyin dokularına dağılımı(130)

	NSE	NNE
Glial Hücreler		
Astrositler	-	+
Olgodendrositler	-	+
Radyal glial hücreler	-	++
Ependimal hücreler	-	+
Nöronlar		
Satellit sepet hücreleri	++	+
Purkinje hücreleri	+++	-
Golgi tip 2 hücreleri	+++	-
Granüllü hücreler	++	-
Derin serebellar nöronlar	++++	-
Hipokampus		
Non-Piramidal nöronlar	+ +++	-
CA 3 piramidal nöronlar	+++	-
Dentat granüllü nöronlar	++	-
CA 1 ve 2 nöronlar	+	-
Korteks		
Non piramidal nöronlar	++++	-
Yüzeyel piramidal hücreler	++	+
Derin piramidal hücreler	+++	-
Subkortikal nükleuslar		
Kompakt nöronlar	+	-
Retiküler nöronlar	++++	-
Striatal nöronlar	+	-
Pallidal nöronlar	++++	-

NSE Analizi

Serumda NSE ELİSA ve immünoradyometrik yöntemlerle ölçülebilmektedir. Hiperlipemi ve hiperbilirubinemi NSE düzeyini etkilemektedir. Nörospesifitesi nedeniyle enolazın $\gamma\gamma$ izoformu özellikle ilgi alanındadır. $\alpha\gamma$ izoformu eritrositlerde bol olduğundan hemolizin plazmada NSE düzeyini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (131, 132).

Dokularda NSE düzeyleri oldukça düşüktür ve doğum sonrasında ilk günler içinde düzeyi hızla yükselmektedir (94, 126).

NSE ve S-100'ün incelendiği hastalıklar

NSE ve S-100 proteinin salınım şekilleri kompleks nöroglial etkileşimleri gösterilebilmektedir (133). Klinikte nörolojik belirti ve semptomların gelişmediği hastalarda geçici salınım serebral hasardan ziyade mikroemboli ve kompleman aktivasyonu sonucu kan beyin bariyerinin artan geçirgenliği ile birlikte olabilmektedir.

Serum ve BOS'da NSE ve S-100 proteinlerinin ölçümü:

- 1- Hasara uğrayan dokuların daha çok glial ya da nöronal mı olduğunun tahmininde
- 2- Hastalık prognozunun saptanmasında
- 3- Hasar büyüklüğü ve uygulanacak tedavi stratejisinin belirlenmesinde
- 4- Hastalıkların ayırıcı tanısında
- 5- Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler verir.

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 12.07.2010 tarih ve 87 sayılı onayı ile yapılan prospektif klinik bir çalışmadır. Çalışma 15.05.2010–15.11.2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Ana Bilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde 6 ay süre ile yapılmıştır. Yapılan çalışmaya çeşitli nedenlere bağlı (yüksekten düşme, araç içi ve dışı trafik kazası) kafa travmasına maruz kalan, yaralanmadan sonraki ilk 6 saatte hastaneye getirilen, Glasgow Koma Skoru ≤ 8 olan, ağır kafa travmalı erişkin yaş grubuna ait 18–70 yaş aralığında ki kadın-erkek 50 hasta alınmıştır. Elde edilen veriler hastaların hastaneden çıkış

zamanında ki Glasgow Klinik Sonuç Skala'ları 2' ye ayrılarak karşılaştırıldı. GOS 1-2 olanlar kötü; GOS 3-4-5 olanlar iyi olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

1. Ağır kafa travması olması (Glasgow Koma Skoru ≤ 8 olan hastalar)
2. Yetişkin olmaları (18–70 yaş kadın –erkek)
3. Çalışmaya onay vermiş olmak
4. Cerrahi tedavi endikasyonu olmamak

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

1. Ağır kafa travmasına maruz kalmamaları (Glasgow Koma Skoru ≥ 8 olan hastalar)
2. Yetişkin olmamaları (<18)
3. Kronik hastalıklarının olması
4. Multiple organ yaralanmalarının kafa travmasına göre daha ön planda olması
5. Çalışmaya onay vermeyen hastalar
6. Başka bir merkezde tedavisi başlanan hastalar
7. Cerrahi tedavi endikasyonu olanlar
8. Kraniyal ateşli silah yaralanmaları

Hastalar; nöroşirürji yoğun bakımına yatırılıp, temel yaşam desteği sağlanmış, gerektiğinde ileri yaşam desteği uygulanmış, vital fonksiyonları monitörize edilmiştir. Hastaların şuurunun kapalı veya konfüze olması nedeniyle hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra her bir hastadan, yoğun bakıma yatırıldıktan sonra 0, 24, 72. saatlerde (2, 3, 5, 6, 7, 9, 13) kan örnekleri alınarak protein S100B ve Nöron Spesifik Enolaz ölçümleri yapıldı. Biyobelirteçlerin ölçülmesi için alınan örnekler, BD Vacuater SST tüpüne alındı. Dicle Üniversitesi Acil Laboratuvarında Nüve NF 1215 (Nüve San. Ltd. Ankara. Türkiye) marka cihazda 4000–5000 devirde santrifüj edilerek, tüpün üstte kalan kısmı alınıp, daha

sonra Biyokimya Laboratuvarında 2–8 °C’ lik dondurucuda muhafaza edildi. NSE ve protein S100- B için; alınan kan örnekleri Biyokimya Laboratuvarında COBAS e 601 (ROCHE) marka cihazda electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı. Elde edilen sonuçlar µg/l (microgram/litre) olarak kaydedildi.

S-100 Proteini Analizi:

Immunoassay analizör olan modular analytics E170 de ECLIA kullanıldı. Jelli biokimya tüpüne 5cc alınan periferik venöz kan 4500 Rpm de 6 dakikada serumuna ayrıldı.

Prensip:

Sandwich prensipi, total analiz süresi 18 dakika 1.inkübasyon 20 µl örnek bir biotin etiketli monoklonal S100 spesifik antikor ve bir monoklonal S100 spesifik antikor ile ruthenium complex reaktifi bağlanır ve bir sandwich complex oluşur. 2.inkübasyon streptavidin bağlı mikropartiküller eklendikten sonra interaction yolu ile solid fazda biotin ve streptavidin etkileşimi aracılığı ile complex meydana gelir. Öncelikle rxn karışımı aspire edilerek ölçüm bölümlerine eklenir ve burada mikropartiküller manyetik alan etkisi ile elektrod yüzeyine bağlanır, bağlanmayanlar procell ile uzaklaştırılır. Elektrottaki voltaj uygulanması ile chemiluminescent emisyon meydana gelir ve bu da photomultiplier ile ölçülür. Sonuçta 2 noktalı kalibrasyon eğrisi ve bizim kitimizden elde ettiğimiz kalibrasyon eğrisi oluşturulur ve sonuçlar bunun üzerinden okunur.

NSE Analizi

Immunoassay analizör olan moduler analitik E170 de ECLIA kullanıldı. Jelli biokimya tüpüne periferik venöz kandan alınan 5 cc kan 4500 Rpm de 6 dakikada serumuna ayrıldı.

Prensip:

Sandwich prensipi, total analiz süresi 18 dakika 1.inkübasyon 20 µl örnek ruthenium complex ile NSE spesifik antikor etiketlenir ve sandwich kompleks oluşur. 2.inkübasyon streptavidin bağlı mikropartiküller eklendikten sonra interaksiyon yolu ile solid fazda biotin ve streptavidin etkileşimi aracılığı ile complex meydana gelir. Reaksiyon karışımı elektrod yüzeyindeki manyetik kaplı mikropelletlerdeki ölçülü

hücreler içinde aspire edilir, bağlanmayanlar procell ile uzaklaştırılır. Elektroda voltaj uygulanması ile chemiluminescent emisyon meydana gelir ve bu da fotomultiplier ile ölçülür. 2 noktalı kalibrasyon eğrisi ve kitimizden elde ettiğimiz kalibrasyon eğrisi oluşturulur ve sonuçlar bunun üzerinden okunur.

Analizler de SPSS 14.0 paket programı kullanılmıştır. Toplanan veriler; Mann – Whitney U testi ile değerlendirildi.

$p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 18-70 yaş grubundaki 50 kafa travmalı hastanın 34' ü (%68) erkek ve 16' sı (%32) kadın hasta idi. Yaş dağılımı 18-70 yaş arası olup; 18-30 yaş arası 8 (%16) hasta, 31-40 yaş arası 12 (%24) hasta, 41-50 yaş arası 15 (%30) hasta, 51-60 yaş arası 7 (%14) hasta, 61-70 yaş arası 8 (%16) hastadır. Olguların kafa travması etyolojisine göre dağılımı; araç içi trafik kazası olanlar 13 (%26) kişi, araç dışı trafik kazası 27 (%54) kişi, yüksekte düşme olanlar 10 (%20) kişi idi.

Hastaların acil servise başvuru süresinin ortalaması $120,60 \pm 78,47$ dakika, ortanca değeri 120 dakika, en düşük değer 30 dakika ve en uzun süre 300 dakikadır. Çalışmaya yaralanmadan hastaneye geliş süresi 6 saatten az olan vakalar alınmıştır.

Travma nedenini en sık trafik kazası (40 hasta, %80) , ikinci sıklıkla yüksekte düşme (10 hasta, %20) olduğu görüldü.

Çalışmamızda, çoklu organ sistem travması 13 olguda görülmüş ve oranı %26 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda 50 hastanın tamamında bilgisayarlı beyin tomografisinde intrakraniyal patolojik bulgu vardı. Bulgular sıklık sırasına göre beyin ödemi (13 hasta, %26), subdural hematoma (7 hasta, %14), epidural hematoma (3 hasta, %6), kontüzyon (10 hasta, %20), intraserebral hematoma (17 hasta, %34) şeklindeydi.

TABLO 8

50 Hastanın Karakteristiği

	Sayılar(Yüzde)
Cinsiyet	

	Erkek/Kadın	34/16
Yaş		
	Ortalama	44
	Aralık	18-70
Kafa Travması Etyolojisine göre		
	AİTK	13 (%26)
	ADTK	27 (%54)
	Yüksekten Düşme	10 (%20)
Hastaların hastaneye başvuru süresi		
		30
	En Düşük Değer	dakika
	En Yüksek Değer	300 dakika
	Ortalama Değer	120 dakika
Hastaların BBT Bulguları		
	Beyin Ödemi	13 (%26)
	Subdural Hematom	7 (%14)
	Epidural Hematom	3 (%6)
	Kontüzyon	10 (%20)
	İntraserebral Hematom	17 (%34)

**Tablo 9;Ağır kafa travmasına maruz kalan GKS≤8 olan hastalar da;
Hastaların geliş Glasgow Koma Skalasıyla Glasgow Çıkış Skalası
arasındaki korelasyon**

Hastaların Geliş anındaki Glasgow Koma Skoru	Sayı	Yüzdesi	Glasgow Klinik Koma Skalası
			İyi (GOS 3-5) Kötü (GOS 1-2)

3	13	26	5	8
4	9	18	3	6
5	9	18	2	7
6	7	14	5	2
7	8	16	6	2
8	4	8	2	2

Hastaların hastaneye geliş anındaki GKS=3 olan hasta sayısı 13, GKS=4 olan hasta sayısı 9, GKS=5 olan hasta sayısı 9, GKS=6 olan hasta sayısı 7, GKS=7 olan hasta sayısı 8, GKS=8 olan hasta sayısı 4 olup, hastaneden çıkış anında %46' sı Glasgow Sonuç Skalasına uygun olarak iyi bir sonuca ulaştı. Ancak %54' ü Glasgow Sonuç Skalasına göre kötü olarak taburcu oldu. Hastalardan 5' i 24. saat sonrası exitus oldu (GOS 1).

Tablo 10.

Ağır Kafa Travması Sonrası Serum S-100B ve NSE Değerleri

Travmadan sonra geçen zaman, saat		0	24	72
NSE	Ortalama, µg/L	28,6	17,7	8,45
	Min.	10	2,5	0,12
	Max.	65,2	64,7	25,6
S-100	Ortalama, µg/L	2,6	2,38	0,44
	Min.	0,35	0,21	0,22
	Max.	16,2	15,74	1,77
S-100	için İyi (3-5)	18,83	18,22	18,02

GOS	Kötü (1-2)	31,19	31,70	31,61
NSE için GOS	İyi (3-5)	22,41	24,09	28,12
	Kötü (1-2)	28,13	26,70	23,60
Hasta Sayısı		50	50	45

Hastalar Glasgow Sonuç Skalasına göre 1. Ve 2. Grupta olanlar kötü (1-2), 3., 4. Ve 5. Grupta olanlar iyi (3-4-5) olarak alındı.

NSE için normal değer $NSE < 10 \mu g/l$ iken; S100B için $S100B < 0,5 \mu g/l$ olarak alındı.

Ağır kafa travması sonrası hastanın geliş NSE düzeyi 0.saat olarak alındı. Hastaların 3 günlük izleminde ortalama değerleri $28,6 \mu g/l$ ' den; $8,45 \mu g/l$ ' e geriledi. Hastaların hastaneye geliş 0.saat GOS' a göre iyi olan hastalarda ortalama değer $22,41 \mu g/l$ iken, 0.saat GOS' a göre kötü olan hastalarda ortalama değer $28,13 \mu g/l$ çıktı. Çıkan bu veriler istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,167$). 50 hastadan 23 adeti iyi, 27 hasta kötü olarak değerlendirildi.

NSE ilk geliş istatistiksel analizi;

Ranks

VAR0004	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00002 1.00	23	22.41	515.50
2.00	27	28.13	759.50
Total	50		

Test Statistics^a

	VAR00002
Mann-Whitney U	239.500
Wilcoxon W	515.500

Z	-1.382
Asymp. Sig. (2-tailed)	.167

a. Grouping Variable: VAR00004

Hastanın 0.saat NSE minimum değeri 10 µg/l, maximum değeri 65,2 µg/l olarak bulundu.

Ağır kafa travması sonrası NSE 24.saat ortalama düzeyi 17,7 µg/l olarak bulundu. Hastaların 24.saat GOS' a göre iyi olan hastalarda ortalama değer 24,09 µg/l iken, GOS' a göre kötü olan hastalarda ortalama değer 26,7 µg/l idi. Çıkan bu veriler istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0,527).

NSE 24. Saat istatistiksel analizi;

Ranks

VAR0 0004	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00002 1.00	23	24.09	554.00
2.00	27	26.70	721.00
Total	50		

Test Statistics^a

	VAR00002
--	----------

Mann-Whitney U	278.000
Wilcoxon W	554.000
Z	-.633
Asymp. Sig. (2-tailed)	.527

a. Grouping Variable: VAR00004

Hastanın 24.saat NSE minimum değeri 2,5 µg/l, maximum değeri 64,7 µg/l olarak bulundu.

Ağır kafa travması sonrası hastalardan 5 tanesi exitus oldu. 45 hastada yapılan çalışmada NSE 72.saat ortalama düzeyi 8,45 µg/l olarak bulundu. Hastaların 72.saat GOS' a göre iyi olan hastalarda ortalama değer 28,12 µg/l iken, 72.saat GOS' a göre kötü olan hastalarda ortalama değer 23,6 µg/l çıktı. Bu veriler istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0,279).

NSE 72. Saat istatistiksel analizi;

Ranks

VAR00004	N	Mean Rank	Sum of Ranks
1.00	21	28.12	590.50
2.00	29	23.60	684.50
Total	50		

Test Statistics^a

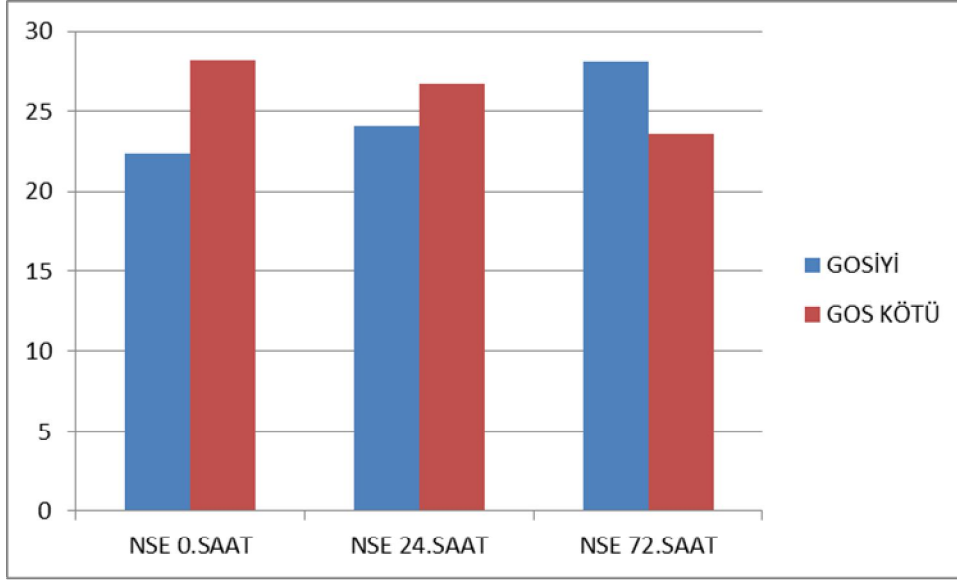
	VAR00002
Mann-Whitney U	249.500

Wilcoxon W	684.500
Z	-1.082
Asymp. Sig. (2-tailed)	.279

a. Grouping Variable:
VAR00004

Hastanın 72.saat NSE minimum değeri 0,12 µg/l, maximum değeri 25,6 µg/l olarak bulundu.

Şekil 4: Ağır Kafa Travmasında NSE Düzeyleri



Ağır kafa travması sonrası hastanın geliş S100B düzeyi 0.saat olarak alındı. Hastaların 3 günlük izleminde ortalama değerleri 2,6 $\mu\text{g/l}$ ' den; 0,44 $\mu\text{g/l}$ ' ye geriledi. Hastaların hastaneye geliş 0.saat GOS' a göre iyi olan hastalarda ortalama değer 18,83 $\mu\text{g/l}$ iken, 0.saat GOS' a göre kötü olan hastalarda ortalama değer 31,19 $\mu\text{g/l}$ çıktı. Çıkan bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). 50 hastadan 23 adeti iyi, 27 hasta kötü olarak değerlendirildi.

S100B ilk geliş istatistiksel analizi;

Ranks

VAR0004	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00002 1.00	23	18.83	433.00
2.00	27	31.19	842.00
Total	50		

Test Statistics^a

	VAR00002
--	----------

Mann-Whitney U	157.000
Wilcoxon W	433.000
Z	-2.988
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003

a. Grouping Variable: VAR00004

Hastanın 0.saat S100B minimum değeri 0,35 µg/l, maximum değeri 16,2 µg/l olarak bulundu.

Ağır kafa travması sonrası S100B 24.saat ortalama düzeyi 2,38 µg/l olarak bulundu. Hastaların 24.saat GOS' a göre iyi olan hastalarda ortalama değer 18,22 µg/l iken, GOS' a göre kötü olan hastalarda ortalama değer 31,7 µg/l idi. Çıkan bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

S100B 24. Saat istatistiksel analizi;

Ranks

VAR0 0004	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAR00002 1.00	23	18.22	419.00
2.00	27	31.70	856.00
Total	50		

Test Statistics^a

	VAR00002
Mann-Whitney U	143.000
Wilcoxon W	419.000
Z	-3.261
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001

a. Grouping Variable: VAR00004

Hastanın 24.saat S100B minimum değeri 0,21 µg/l, maximum değeri 15,74 µg/l olarak bulundu.

Ağır kafa travması sonrası hastalardan 5' i exitus oldu. 45 hastada yapılan çalışmada S100B 72.saat ortalama düzeyi 0,44 µg/l olarak bulundu. Hastaların 72.saat GOS' a göre iyi olan hastalarda ortalama değer 18,02 µg/l iken, 72.saat GOS' a göre kötü olan hastalarda ortalama değer 31,61 µg/l çıktı. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004).

S100B 72. Saat istatistiksel analizi;

Ranks

VAR00004	N	Mean Rank	Sum of Ranks
1.00	23	18.02	449.00
2.00	27	31.61	866.00
Total	50		

Test Statistics^a

	VAR00002
Mann-Whitney U	161.500
Wilcoxon W	539.500
Z	-2.904
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004

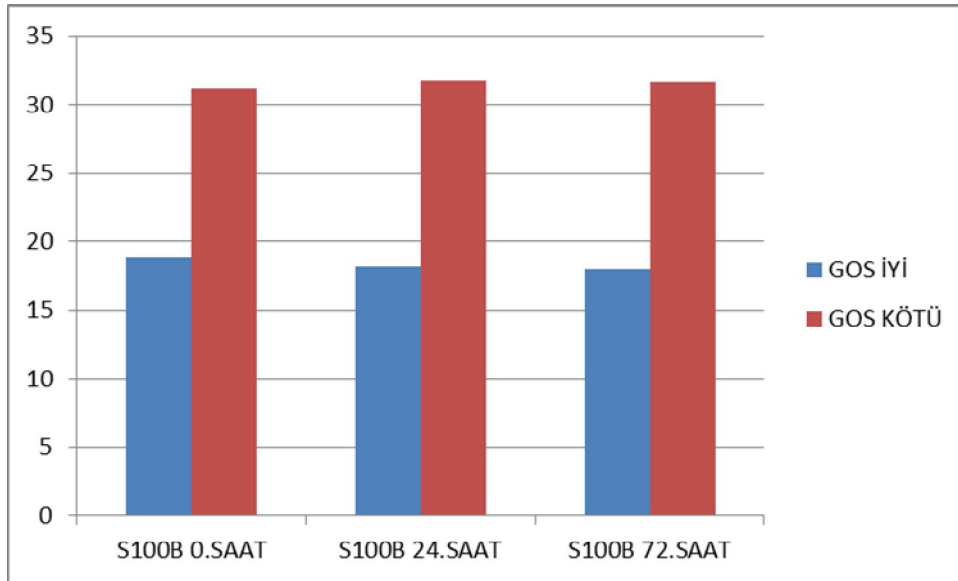
Test Statistics^a

	VAR00002
Mann-Whitney U	161.500
Wilcoxon W	539.500
Z	-2.904
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004

a. Grouping Variable:
VAR00004

Hastanın 72.saat S100B minimum değeri 0,22 µg/l, maximum değeri 1,77 µg/l olarak bulundu.

Şekil 5:Ağır Kafa Travmasında S100B Düzeyleri



5.TARTIŞMA

Travmatik beyin hasarında yaralanmanın derecesi ve prognozunun erkenden belirlenmesi bu hastaları tedavi eden hekimlerin en büyük sorunlarıdır, ancak henüz beyin hasarının miktarını kesin şekilde gösterebilecek bir gösterge tanımlanmamıştır (134).

Daha önceden miyokardiyal hücrelerde hücre hasarını gösteren CK-MB veya Troponin T' ye benzer şekilde beyin için özgül olabilecek bir belirteç bulmak için birkaç biyokimyasal madde üzerinde çalışılmıştır. Şimdiye kadar adenilat kinaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz (LDH) ve CK-BB beyin hasarının belirteci olarak araştırıldı (93). Bu belirteçler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda yeterli özgüllük elde edilemedi ve ciddi kafa travması olan hastaların tanı ve tedavisinde klinik olarak yararlı bilgi sağlamakta yetersizdi. Son yıllarda Nöron Spesifik Enolaz' ın (NSE) beyin hücre hasarını gösterdiğini saptayan bazı çalışmalar oldu. Bu çalışmaların bazıları dikkatlice incelendiğinde değişik çalışma grupları arasında ortak yönler bulundu ve Rabbe ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada NSE ile kafa travmalı hastaların kontüzyon hacmi ve hasarın yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadılar (93). NSE' in vücut dokularında yaygın olarak bulunması ve daha önceden yapılan çalışmalar sonucunda beyin hasarını göstermede iyi bir belirteç olmadığını söyleyebiliriz. Bizde yaptığımız çalışmada hastaneden çıkış anındaki GOS ile NSE değerlerinin arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

En son incelenmekte olan beyin hücre hasarının bir diğer belirteci S-100B proteindir. S-100B sinir sistemi için oldukça yüksek özgüllük göstermektedir. S-100B arteriyel veya venöz kanda ölçülebilir. Hemolizden etkilenmez, acil santrifügasyon ve soğutma gerektirmeden saatlerce stabil kalır. Örneklem ve analiz için özel bir teknik gerektirmez (93). S-100B proteini, beyin hasarının ideal serum belirteci olma şartlarının çoğunu taşımaktadır. NSE, LDH veya CK-BB ile karşılaştırıldığında beyin dokusu için daha yüksek özgüllük göstermektedir. Kafa travması sonrası beyin hücre hasarı açısından duyarlılığı çok yüksektir. Örneğin küçük bir travma sonrası, hastanın bilgisayarlı beyin tomografisi normal bile olsa serum düzeyleri yüksek bulunabilir. 30 dakikalık bir yarılanma ömrünün olması

ikincil beyin hasarına bağılı hücre yıkımının gidişatını da gösterir. Pek çok klinik çalışmada, yüksek S-100B düzeylerinin birincil hasarın boyutu, ikincil beyin hasarının varlığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (96).

S-100B başlıca glial hücrelerin sitozolünde bulunmaktadır ancak hücre membranının iç tarafında da mevcuttur. Beyin travması, kanama, inme veya hipoksi sonrası salınım mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hücre hasarı ile ve/veya glial aktivasyon ile hücre dışı alana salınıyor olabilir. S-100B buradan doğrudan hasarlanmış kan-beyin bariyeri yoluyla seruma karışabilir veya beyin-omurilik sıvısına (BOS) girerek, BOS dolaşımı sırasında kana karışabilir. Bu iki mekanizma da S-100B' nin kandaki düzeyini etkiler ama ana mekanizmanın travma, beyin tümörü veya inme gibi durumlarda değişik olabileceğı söylenebilir (96).

S-100B' nin kan-beyin bariyerini geçişı ve ardından kana geçiş mekanizması ile ilgili bilgi oldukça azdır. Moleküler ağırlığı kan-beyin bariyerini geçmesine engel olabilecek kadar büyüktür (21 kD). Yüksek S-100B düzeyleri devam eden bir patofizyolojik kaskadı gösteriyor olabilir. Bu kaskad ikincil beyin hasarına veya daha önce oluşmuş hücre hasarına bağılı nekroz ve apoptozisle hücrelerden devam eden S-100B salınımına yol açmaktadır. “Devam eden hasar hipotezi” üçüncü günden sonra ikincil artışların gösterilmesiyle desteklenmektedir. Diğer bir tartışma ise kafa yaralanması sonrası ilk dakikalarda kan-beyin bariyerinin hasarlanması sonucu sadece S-100B' nin artısının söz konusu olmasıdır. 3-4 gün sonra kan-beyin bariyeri tekrar açıldığında ikincil bir artış olmamaktadır. Deneysel subaraknoid kanama sonrasında S-100B konsantrasyonunda artışa dair kanıt vardır. Bu olgulardaki S-100B artışı başlıca glial aktivasyon ile açıklanabilir. Bu durum ise hasar sonrası S-100B' nin hasarlanmış hücrelerden değil de hasara yanıt olarak aktif hale gelmiş glial hücrelerden salındığı hipotezini desteklemektedir (96).

S-100B yağ dokusunda, kıkırdakta, iskelet kasında ve organ parenkimlerinde çok az konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Çoğul travma sonrası kafa yaralanması dışındaki yaralanmalar da S-100B düzeyini yükseltebilir. Ciddi kafa travması olan pek çok hastanın aynı zamanda farklı kafa yaralanması dışında diğer organ yaralanmaları nedeniyle S-100B ölçümündeki klinik değerleri araştıran çalışmalar mevcuttur. Kranyum dışı yaralanmaya bağılı salınım olmasına rağmen bu etkinin sınırlı olduğu görülmüştür. Pek çok çalışma S- 100B ile yaralanma ciddiyeti ve sonuç

arasında açık bir ilişki bulmuştur. Bu kraniyum dışı yaralanmalara bağlı yanlış pozitif değerler cut-off analizlerinde özgüllük değerlerini azaltmış olmasına rağmen bu oran yapılan çalışmalarda % 70-80 dolayındadır (96).

Biz yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz bilgiler ışığında travmanın etyolojisine göre travma nedeni en sık trafik kazası (40 hasta, %80) , ikinci sıklıkla yüksekte düşme (10 hasta, %20) olduğunu gördük. Şiddetli kafa travmalı hastaların yarısından fazlası araç dışı trafik kazası sonucu meydana gelmiştir. Travma tipinin vücut üzerinde ortaya çıkardığı etkinin şiddeti düşünüldüğünde, araç dışı trafik kazalarının daha şiddetli kafa travmasına yol açtığını söyleyebiliriz.

Kafa travması ile acil kliniğine gelen/getirilen hastaların klinik sonucunu tahmin etmede S-100B' yi kullanırken kullanılabilecek en yüksek duyarlılık ve özgüllük için cut-off değerinin 0,5 µg/L olduğuna inanıyoruz. Çünkü kafa travmalı bir hastanın şiddetini tahmin ederken, şiddetin derecesinin yanı sıra hastaların sağlıklı olma durumlarının da doğru tahmin edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Böylece hem daha doğru oranda hastaneye gereksiz yatışları engelleyip ekonomik giderleri azaltmak mümkün olacak hem de bilgisayarlı tomografi gibi ileri tekniklerle elde edilen tetkik sonuçları normal olan ve serum S- 100B düzeyi cut-off değerinin üzerinde saptanan hastaların hastaneye yatırılıp daha yakın klinik ve yoğun bakım izlemi ile ortaya çıkabilecek nörolojik hasarı önceden tahmin etmek daha mümkün olacaktır. Yayınlanmamış bir çalışmada 31 tane entübe, sedatize ve ventilatöre bağlı kafa travmalı hastada ikincil nörolojik bozukluk ve komplikasyonu tanımlamada S-100B'nin değeri araştırılmış, 10 hastada vazospastik enfarkt, beyin kanaması veya kontüzyon ve ödem gibi bozukluklar ortaya çıkmıştır. Bu hastaların tümünde S-100B' de anlamlı bir artış bulunmuştur (>0,5 µg/L). 2 olguda S-100B' deki artış nörolojik bozukluğun ilk bulgusu olarak şaptanmış ve çekilen acil beyin tomografisinde birinde vazospastik beyin enfarktı görülürken ikinci olguda ilerleyici beyin ödemi görülmüştür. İkinci olguda artan S-100B değeri cerrahi yönetimi değiştirmiştir. İkinci olguya dekompressif hemikraniyektomi uygulanmıştır. Bu çalışmada 1) S-100B' nin diğer tanı yöntemlerinden bağımsız bilgi sağladığı, 2) S-100B' nin hasta yönetimini değiştirebilecek etki kapasitesi olduğu ileri sürülmüştür (96).

Acil servise gelen/getirilen kafa travmalı hastalarda travmanın şiddetini tahmin etmede GKS klinisyenlere oldukça değerli bilgiler sağlamaktadır. GKS' nin avantajlarının yanı sıra klinisyenleri zorladığı durumlar da vardır. Hastanın alkollü olması, sedatize edilmiş olması, nörolojik muayeneyi etkileyecek herhangi bir ilaç alınmış olması ve bilinç durumunun bozulmuş olduğu durumlarda hastanın muayenesinden elde edilecek GKS değeri yanıltıcı olacaktır. Yine meydana gelen göz travması sonrası oluşacak ciddi periorbital kanama ve ödem veya motor işlevleri etkileyecek ekstremitte kırıklarının olması durumunda da GKS yetersiz kalacaktır.

Çalışmamızda hastaneden çıkış anındaki GOS sonuçlarının S-100B ve NSE düzeyleri ile olan ilişkilerini inceledik. GOS değeri düşük olan ve kötü klinik sonuca sahip hastaların S-100B değerlerinde anlamlı derecede yükselme saptadık. Bunun aksine hastaneden çıkış anındaki GOS değeri yüksek olan ve iyi klinik sonuca sahip hastaların S-100B değerlerinin ise düşük düzeylerde olduğunu gördük. Dimopoulou ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada travma sonrası hastaların S-100B düzeyi ile GOS sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemişler ve GOS değeri 3 ve altında olan hastaların S-100B düzeylerini daha yüksek saptamışlardır (94). Bizim bulgularımız da bu ilişkiyi desteklemektedir. Travmanın şiddeti ile artan beyindeki hücre hasarı ve devam eden ikincil hasarlanmaya bağlı olarak oluşan geri dönüşümsüz hücre yıkımı sonucu hastaların maluliyeti ortaya çıkmaktadır.

S-100B proteininin travmadan sonra ilk yarım saat içinde yükselmesi ve kısa yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle hastaların travmaya maruz kaldığı andan serum ölçümü için kanın alındığı zamana kadar geçen süre sonucu tahmin etmede oldukça önemlidir.

2003 yılında Rothermundt ve ark.' ları tarafından 18 klinik çalışma ve içerdikleri 1085 hasta incelenerek, S100B' nin beyin hasarının göstergesi olarak rolünü özetleyen bir derleme yayımlanmıştır (134). 2004 ve 2005 yıllarında toplamda 600' den fazla erişkin hastayı kapsayan 6 çalışma daha, yüksek S100B serum düzeyleriyle TBH' de kötü prognoz arasındaki kuvvetli ilişkiyi destekleyen sonuçlara ulaşmıştır (134, 135). S100B' nin serumda ölçüldüğü zamanlar farklıdır, ancak çalışmaların çoğunda, kötü prognozu olanlarda dahi, 24 saat içerisinde normale dönmüş ve TBH ile yüksek ilgileşim gösterdiği belirlenmiştir. Kafa travması geçiren hastaları inceleyen başka bir çalışmada S100B düzeylerinde travmadan 6 gün sonra

sonlanım ile ilişki gösteren bir yükselme belirlenmiş ise de, bu yükselme yazarlar tarafından sekonder beyin hücre hasarına bağlanmıştır (135). Ratlarda kontrollü kortikal impaksiyon yaralanması oluşturulduktan 48 saat sonra S100B düzeylerinin yüksekliğinin devam ettiği kanıtlanmıştır (135, 136).

6.SONUÇLAR

Künt kafa travması günümüzün en ciddi sağlık problemlerinden birini teşkil eder ve epidemiyolojisi daha fazla incelemeyi hak eder. Unutmamak gerekir ki yaralanma, sakatlık, ölüm ve iş gücü kayıplarına yol açan kafa travmalarını önlemek kayıpları ödemekten hem ucuz, hem daha insancıdır. Genel olarak tüm travmalarda ölümlerin %40' ı koruyucu hekimlik hizmetleri ve halkın eğitimi ile önlenebilecek ölümlerdir. Bu sonuca travmadan korunmayı, tüm topluma bir yaşam tarzı olarak benimsetmek ve uygulama alışkanlığı kazandırmakla ulaşılabilir.

Travmatik beyin hasarı sonrası tanı konulması ve prognoz tahmini; akut durumun yönetimi, aileye tavsiyelerde bulunmak ve rehabilitasyon servislerinin hazırlığı için önemlidir. Ancak günümüzdeki klinik ve radyolojik göstergeler standardizasyon, subjektivite ve maliyet sorunları içerir. Bu nedenle yeni bir stratejiye dolayısıyla klinik biyokimyasal biyobelirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır.

Biyobelirteçler, yalnız başlarına ve tek ölçümle yeterince hassas değildir ancak destekleyici olarak kullanılmaları avantaj sağlar.

Avrupa' da S100B hızlı şekilde ölçülebilmekte; eğer normalse baş BT' sine gerek duyulmamaktadır. Ancak Birleşik Devletler' de biyobelirteçlerin herhangi biri için, böylesi bir klinik kullanım henüz onaylanmamıştır (137). Yaptığımız çalışmada travmaya sekonder cevapta S100B proteini daha anlamlı bulunmuştur.

Biyobelirteçlerin kullanımında temel engellerden biri, kötü prognoz için cut-off değeri konusunda fikir birliği olmamasıdır. Ayrıca post-travmatik nöbet veya hipoksemi, önceki felçler ya da kırıklar biyobelirteçler üzerinde değişime yol açarak akıbet tahminin olumsuz etkileyebilir.

Klinik kararda biyobelirteçlerin rehberliği için aşılması gereken engeller; yaygın kullanım, biyobelirteçlerin cut-off değerklerinin tanımlanması, kontrol grubu ile uyumlu homojen bir çalışma popölasyonu ve tutarlı-titiz prognoz ölçümleridir.

Buna göre ağır kafa travmalı hastalarda prognozu belirlemede serun S100B ve NSE düzeyleri GKS, GOS gibi basit fakat biraz sübjektif travma skorldama sistemlerine alternatif, kolay, ucuz ve objektif bir ölçüt olarak kullanılabilir. Hasara uğruyan dokuların daha çok glial ya da nöronal mı olduğunun tahmininde, hastalık prognozunun saptanmasında, hasar büyüklüğü ve uygulanacak tedavi stratejisinin belirlenmesinde, hastalıkların ayırıcı tanısında ve tedavi etkinliğinin belirlenmesinde değerkli bilgiler verir. Ancak bu konuda daha çok sayıda ve geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Berger R.P. The Use of Serum Biomarkers to Predict Outcome After Traumatic Brain Injury in Adults and Children. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2006;21: 315-333.
2. Naeimi Z.S, Weinhofer A, Sarahrudi K, Heinz T, Vecsei V. Predictive Value of S 100-B Protein and Neuron Specific-Enolase as markers of Traumatic Brain Damage in clinical Use. *Brain Injury*. 2006;20(5):463–468.
3. Rainey T, Lesco M, Sacho R, Lecky F, Childs C. Predicting Outcome After Severe Traumatic Brain Injury Using the Serum S 100 B Biomarker: Results Using a Single (24h) Time Point. *Resuscitation*. 2009; 80: 341-345.
4. Pelinka L.E. Serum Markers of Severe Traumatic Brain Injury: Are they useful? . *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2004; 8: 190-193.
5. Uçar T, Baykal A, Akyüz M, Döşemeci M, Toptaş B. Comparion of Serum and Cerebrospinal Fluid Protein S-100b Levels After Severe Head Injury and Their Prognostic Importance. *The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care*. 2004; 57: 95-98.
6. Olivecrona M, Rodling –Wahlström M, Naredi S, Koskinen LO. S-100B and neuron specific enolase are poor outcome predictors in severe traumatic brain injury treated by an intracranial pressure targeted therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 1241-1247.
7. Woertgen Ch, Rothoerl R.D, Holzchuh M, Metz Ch, Brawanski A. Comparison of Serial S-100 and NSE Serum Measurements after Severe Head Injury. *Acta Neurochir*. 1997; 139:1161-1165.
8. Vos P.E, Lamers K.J.B, Hendriks J.C.M, Haaren M.van, Beems T, Zimmerman C, Geel W.van, Reus H. de, Biert J, Verbeek M.M. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2004; 62: 1303-1310.
9. Guzel A, Er U, Tatli M, Aluçlu U, Özkan Ü, Düzenli Y, Satıcı Ö, Guzel E, Kemaloğlu S, Ceviz A, Kaplan A. Serum neuron-specific enolase as a predictor of

short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scala in traumatic brain injury. *Neurosurg Rev.* 2008; 31: 439-445.

10. Nylen K, Öst M, Csajbok L.Z, Nilsson I, Hall C, Blennow K, Nellgard B, Rosengren L. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica.* 2008; 150:221-227.

11. Korfias S, Stranjalis G, Boviatsis E, Psachoulina C, Jullien G, Gregson B, Mendelow A.D, Sakas E.D. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33: 255-260.

12. Raabe A, Grolms C, Seifert V. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *British Journal of Neurosurgery.* 1999; 13: 56-59.

13. Meric E, Gunduz A, Turedi S, Cakir E, Yandi M. The Prognostic Value of Neuron-specific Enolase In Head Trauma Patients. *The Journal of Emergency Medicine.* 2008; 1-5.

14. Dimopoulou I, Korfias S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, Sakas D.E, Roussos C. Protein S-100 B serum levels in trauma-induced brain death. *Neurology.* 2003; 60: 947-951.

15. Kruijk J.R. de, Leffers P, Menheere P.P.C.A, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100 B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2001; 103: 175-179.

16. Ökten A.İ, Ergün R, Beşkonaklı E, Akdemir G, Bostancı U, Gezici A.R, Ergüngör F, Taşkın Y. Kafa Travmalarında Prognozu ve Ölüm Oranını Etkileyen Unsurlar. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 1997; 7: 51-59.

17. Berker M. Kafa Travmalarında Hastahane Öncesi Süreçte Yaklaşım. *Nörotravma ve Yoğun Bakım.* 2008; 3: 3-5.

18. Paşaoğlu A. Erişkinde Kafa Travmaları. *Temel Nöroşirürji Cilt I, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, S.316-323: 2005 Ankara.*

19. Masters SJ. Evaluation of Head Trauma. *AJR.* 135:539-547, 1980.

20. Jennet WB, Teasdale G. Management of Head Injury. *Philedelphia Davis.* 1981.

21. Gökalp Z.Hamit, Nöroşirürji Ders Kitabı, Mars Matbaası, Ankara, 1998.

22. Erbenli A. History and Development of Neurosurgery in Anatolia(part one). Turkish Neurosurgery 3: 1-5,1993.
23. Gennarelli TA, Meaney DF. Mechanism of primary head injury. In: Wilkins RH, Rengachary SS, (eds). Neurosurgery. USA: Mc Graw Hill, 1996: 2611-21.
24. . Gennarelli TA, Adams JH, Graham DI. Acceleration induced head injury in the Minkey, I: the model, its mechanical and physiological correlates. Acta neuropathol (Berl); Suppl VII: 23-25, 1981.
25. Holbourn AHS. The mechanics of brain injuries. Br Med Bull; 3: 147-149, 1945.
26. Peyster RG, Hoover ED. CT in head trauma. J Trauma 22: 25, 1985.
27. Uzan M, Tanrioer N, Topal-Sarikaya A. Concentrations of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in cerebrospinal of patients with severe head injuries Neurosurg Quart 13(2): 117-124 2003.
28. Tuzgen S, Tanrioer N, Uzan M. Nitric oxide levels in rat cortex, hippocampus, cerebellum and brainstem after impact acceleration head injury Neurol Res 25(1). 31-34, 2003.
29. Uzan M, Tanrioer N, Bozkus H, Nitric oxide (NO) metabolism in the cerebrospinal fluid of patients with severe head injury-Inflammation as a possible cause of elevated NO metabolites Surg Neurol 56 (6): 350-356. 2001.
30. Jennett B. Skull x-rays after recent head injury. Clin Radiol 1980; 31: 463-465.
31. Koo AH, La Roque RL. Evaluation of head trauma by computed tomography. Radiology 1977; 123:345-360.
32. Macpherson BCM, Macpherson P, Jennett B. CT incidence of intra-cranial contusion and hematoma in relation to the presence, site and type of skull fracture. Clin Radiol 1990;42: 321-326.
33. Lantz EJ, Forbes GS, Brown ML, et al. Radiology of cerebrospinal fluid rhinorrhea. AJR 1980;135:1023-1026.
34. Lee SH, Rao KCVG, Robert A Zimmerman. Cranial MRG And CT, New York: McGraw Hill Book, 1992.
35. Gentry LR. Imaging of closed head injury. Radiology 191:1, 1994.
36. Johnson MH, and Lee SH. Computed tomography of acute cerebral trauma. RCNA 1992; 30: 325- 352.

37. Yeakley JW, Mayer JS, Patchell LL, Lee KF, Miner ME . The pseudodelta sign in acute head trauma. *Neurosurgery* 1988; 69: 867-868.
38. Espersen JO, Petersen OF, Computerized tomography (CT) in patients with head injuries. Relation between CT scans and clinical findings in 96 patients. *Acta Neurochir* 1981; 56: 201-207.
39. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Gennarelli T, et al. Cranial computed tomography in diagnosis and management of acute head trauma. *AJR* 1978; 131: 27.
40. Kishore PRS, Lipper MH, Becker DP et al. Significance of CT in head injury: correlation with intracranial pressure. *AJNR* 1981; 2: 307-311.
41. Shappell RA. Computed Tomography comparison of vascular injuries of the brain. *Seminars in Radiologic Technology* 1994;2: 92-101.
42. Cervos- Navarro J, Lafuante JV. Traumatic brain injuries; structurel changes. *J Neurosurg sci* 1991; 103.
43. Meyer CA, Mirvis SE, Wolf AL. Acute traumatic midbrain hemorrhage: Experimental and clinical observation with CT. *Radiology* 179:813. 1991.
44. Osborn AG. *Diagnostic Neuroradiology*. Boston: Mosby, 1994.
45. Head Trauma in: Alewander RH, Proctor HJ. *Advanced Trauma Life Support*. 3 Edition. American College of Surgeons. Chicago. 1993; 159-183.
46. Mendelow AD, Campbell DA, Jeffrey RR, et al. Admission after mild head injury: Benefits and costs. *Br Med J* 1982;285:1530-1532.
47. Tapiero B, Richer E, Laurent F, et al. Post-traumatic extradural hematomas. *J Neuroradiol* 1984; 11: 213-217.
48. Pomeranz S, Wald U, Zagzag D, et al. Chronic epidural hematoma of the vertex: Problems in detection with computed tomograph. *Surg Neurol* 1984; 22: 409-411.
49. Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Head trauma. RN Rosenberg (ed), *The Clinical Neurosciences*, Edinburg: Churchill Livingstone, 1984.
50. Valadka AB, Narayan RK. Emergency room management of the head injured patients. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT eds. *Neurotrauma*. McGraw Hill: New York 1996,pp 119-135.
51. Gennarelli TA: Mechanism of Brain Injury. *The Journal of Emergency Medicine* 11: 5-11; 1993.

- 52.** Zimmerman RA, Evaluation of Head Injury. Supratentorial, Taveras J, Ferruchi E (eds), Philadelphia: Lippincott, 1986.
- 53.** Osborn AG, Anderson RE, Wing SD. The false falx sign. *Radiology* 1980; 134:421.
- 54.** Mark S, Greenberg, M.D. Bozbuğa Mustafa, Nöroşirurji ElKitabı, Nobel Tıp Kitabevleri 1996.
- 55.** Gaylan LR. Head Injury in: Tintinalli JE, Ruiz E, Krome LR. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 3 edition. McGraw Hill. New York. 1992; 913-921.
- 56.** Adams JH. The Neuropathology of Head Injury. *Handbook of Clinical Neurology* 1975; 23: 35-65.
- 57.** Cervon İL, Rocchi G, Salvati M, Celli P, Maleci A. Extradural hematoma of posterior cranial fossa. *J. Neurosurg Sci* 1993; 37: 47-51.
- 58.** Carón MJ, Kelly DF, Shalamon E, Becker DP: Intensive management of traumatic brain injury, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds), *Neurosurgery*, vol 2, second ed, New York: McGraw Hill, 1996:2699- 2708
- 59.** Arienta C, Caroli M, Balbi S: Management of head injured patients in the emergency department: A practical protocol. *Surg Neurol* 48: 213 -219, 1997.
- 60.** Kelly DF, Nikas DL. Becker DP: Diagnosis and treatment of moderate and severe head injuries in adults, in Yourm JR (ed), *Neurological Surgery*, vol 3, fourth ed, *Neurological Surgery*, vol 3, fourth ed, Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1618-1718.
- 61.** Valadka AB. Injury to the cranium. İn: Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE (eds.) *Trauma*. 4th edition, New York: McGraw Hill Coop, 1999: 377-399.
- 62.** Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet*, 1974; 2: 81-84.
- 63.** Söylet Y, Emir H. Pediyatrik travma. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M.(editörler). *Travma*. I. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005:440-457.

64. Bekar A. Kafa travmalarında nörolojik muayene. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M.(editörler). *Travma*. I. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005:625-634.
65. Shutter L, Jallo JI, Narayan RK: Clinical syndromes after traumatic brain injury. In Batjer HH, Loftus CM, eds. *Textbook of Neurological Surgery*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins 2003, pp 2803-2814.
66. Andres BBT: Management of delayed posttraumatic intracerebral haemorrhage. In: *Contemporary Neurosurgery*. Tindall GT. Williams and Wilkins. Baltimore 1988.
67. Pollary M: Blood Brain Barrier; Cerebral Edema. Wilkins RH, Rengachary SS (ED) *Neurosurgery* 1 Second ed. New York: Mc Graw-Hill 1996, 335-344.
68. Stein SC: Classification of head injury, in Narayan RK; Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*, New York: Mc Graw Hill, 1996: 31-41.
69. Jennett B, Teasdale G. Early assessment of head-injured patient. In: *Management of Head Injuries*. Philadelphia: FA Davis Company, 1981:100
70. Miller JD, Murray LS, Teasdale GM. Development of a traumatic intracranial hematoma after a “minor” head injury. *Neurosurgery*, 1990; 27: 669-673.
71. Masters SJ, McClean PM, Arcarese JS, et al. Skull x-ray examinations after trauma: Recommendations by a multidisciplinary panel and validation study. *N Engl J Med*, 1987; 316: 84-91.
72. Valadka AB, Ward JD, Smoker WRK. Brain imaging in neurologic emergencies. In: *Critical Care: State of the art*, Volume 14. Anaheim, California: Society of Critical Care Medicine, 1993:1-60.
73. Teasdale G, Teasdale E, Hadley D. Computed tomographic and magnetic resonance imaging classification of head injury. *J Neurotrauma*, 1992; 37(1):11-17.
74. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2000; 84: 378-393.
75. Güler T. Kardiyak cerrahi sonrasında santral sinir sistemi komplikasyonları. *GKD Anest yoğ. bak. dern. dergisi* 7. (ek). 2000;120-146.
76. Moore, B.W, A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*, 1965. 19(6): p. 739-44.

77. Isobe, T, A. Tsugita, and T. Okuyama, The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S-100 protein (PAP I-b). *J Neurochem*, 1978. 30(4): p. 921-3.
78. Schafer BW, Wicki R, Engelkamp D, Mattei MG, Heizmann CW. Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. *Genomics*, 1995. 25(3): p. 638-43.
79. Steiner J, Berstain HG, Biela H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, Keilhoff G, Bogerts B. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci*, 2007. 8: p. 2.
80. Donato R. S-100 proteins. *Cell Calcium*, 1986. 7(3): p. 123-45.
81. Isobe, T, K. Takahashi, and T. Okuyama. S100a0 (alpha alpha) protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. *J Neurochem*, 1984. 43(5): p. 1494-6.
82. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001. 33(7): p. 637-68.
83. Bianchi R, I. Giambanco and R. Donato. S-100 protein, but not calmodulin, binds to the glial fibrillary acidic protein and inhibits its polymerization in a Ca(2+)-dependent manner. *J Biol Chem*, 1993. 268(17): p. 12669-74.
84. Gerlach R, Demel G, König HG, et al. Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress. *Neuroscience*, 2006. 141(4): p. 1697-701.
85. Tramontina F, Leite MC, Gonçalves D, et al. High glutamate decreases S100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate transporter. *Neurochem Res*, 2006. 31(6): p. 815-20.
86. Hu J, Ferreira A and Van Eldik LJ. S100beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem*, 1997. 69(6): p. 2294-301.
87. Koppal T, Lam AGM, Guo L, Van Eldik LJ. S100B proteins that lack one or both cysteine residues can induce inflammatory responses in astrocytes and microglia. *Neurochem Int*, 2001. 39(5-6): p. 401-7.
88. Zimmer D B, Cornwall E H, Landar A, Song W. The S-100 protein family: history,

function and expression. *Brain Res Bull.*1995; 37: 417-429.

89. Fano G, Mariggio M, Angelella P, Antonica N, Fulle S, Callissano P. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC cells. *Neuroscience.*

1993; 53: 919-925. 103-Haglid K, Yang Q,

90. Hunter M J, Walter J C. High level expression and dimer characterization of the S-100 EF-hand proteins. *J Biol Chem.*1998; 273:12427-12435.

91. Waski Y, Shiojima T, Kinoshita M. S100 beta prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *JNeurol Sci*,1997;151:7-12.

92. Shaaban A M, Harmer M, Vaughan R. Serum S-100 protein as a marker of cerebral

damage during cardiac surgery. *BrJAnaesth*,2000; 85: 287-298.

93. Raabe A, Grolms C, Keller M, Dohnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir*, 1998; 140:787-792.

94. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U,Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, Sakas DE, Roussos C. Protein S-100B serum levels in trauma-induced brain death. *Neurology*, 2003; 60: 947-951.

95. Ettinger A, Ayla BL, Rachel MO, et al. A new optical immunoassay for detection of S-100B protein in whole blood. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 2196-2201.

96. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2003; 159-169.

97. Kleindienst A and Bullock MR. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury. *J Neurotrauma*, 2006. 23(8): p. 1185-200.

98. Andreazza AC, Cassini C,Rosa AR,et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res*, 2007. 41(6): p. 523-9.

99. Rothermundt M, Ohrmann P, Abel S, Siegmund A, Pedersen A, Ponath G, et al. Glial cell activation in a subgroup of patients with schizophrenia indicated by increased S100B serum concentrations and elevated myo-inositol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007. 31(2): p. 361-4.

- 100.** Delgado P, Alvarez Sabin J, Santamarina E, Molina CA, Quintana M, Rosell A. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2006. 37(11): p. 2837-9.
- 101.** Lins H, Wallesch CW, Wunderlich MT. Sequential analyses of neurobiochemical markers of cerebral damage in cerebrospinal fluid and serum in CNS infections. *Acta Neurol Scand*, 2005. 112(5): p. 303-8.
- 102.** Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Hermann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke*, 1999. 30(6): p. 1190-5.
- 103.** Griffin WS, Stanley LC, Ling C, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989. 86(19): p. 7611-5.
- 104.** Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. S100 beta protein expression in Alzheimer disease: potential role in the pathogenesis of neuritic plaques. *J Neurosci Res*, 1994. 39(4): p. 398-404.
- 105.** Li DR, Zhu BL, Ishikawa T, Zhao D, Michiue T, Maeda H. Immunohistochemical distribution of S-100 protein in the cerebral cortex with regard to the cause of death in forensic autopsy. *Leg Med (Tokyo)*, 2006. 8(2): p. 78-85.
- 106.** Tiu SC, Chan WY, Heizmann CW, Schafer BW, Shu SY, Yew DT. Differential expression of S100B and S100A6(1) in the human fetal and aged cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res*, 2000. 119(2): p. 159-68.
- 107.** Moore BW, Perez VJ. Specific acidic proteins of the nervous system., in *Physiological and Biochemical Aspects of Nervous Integration*, N.J. Carlson FD. Englewood Cliffs, Editor. 1967, Prentice-Hall. p. 343–359.
- 108.** Dietrich MO, Tort AB, Schaf DV, Farina M, Goncalves CA, Souza DO, et al. Increase in serum S100B protein level after a swimming race. *Can J Appl Physiol*, 2003. 28(5): p. 710-6.
- 109.** Scaccianoce S, Del Bianco P, Pannitteri G, Passarelli F. Relationship between stress and circulating levels of S100B protein. *Brain Res*, 2004. 1004(1-2): p. 208-11.
- 110.** Margis R, et al., Changes in S100B cerebrospinal fluid levels of rats subjected to predator stress. *Brain Res*, 2004. 1028(2): p. 213-8.

- 111.** Netto CB, Conte S, Leite MC, Pires C, Martins TL, Goncalves CA, et al. Serum S100B protein is increased in fasting rats. *Arch Med Res*, 2006. 37(5): p. 683-6.
- 112.** Shapiro, L.A. and P.M. Whitaker-Azmitia, Expression levels of cytoskeletal proteins indicate pathological aging of S100B transgenic mice: an immunohistochemical study of MAP-2, drebrin and GAP-43. *Brain Res*, 2004. 1019(1-2): p. 39-46.
- 113.** Routsis C, Stamataki E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock*, 2006. 26(1): p. 20-4.
- 114.** Piazza O, Cotena S, Esposito G, De Robertis E, Tufano R. S100B is a sensitive but not specific prognostic index in comatose patients after cardiac arrest. *Minerva Chir*, 2005. 60(6): p. 477-80.
- 115.** Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemela O and Hillbom M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma*, 2004. 56(6): p. 1229-34; discussion 1234.
- 116.** Unden J, Bellner J, Eneroth M, Alling C, Ingebrigtsen T, Romner B. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury. *J Trauma*, 2005. 58(1): p. 59-61.
- 117.** Geoffrey Zubay (Ed). *Biochemistry, USA*, third edition pp.1975:323-345.
- 118.** Janice AR., Gaelwyn BDJ, Norman AL, et al; Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46:1031-1036.
- 119.** Discher D J, Nanette H B, Xiaosu W, Peterson C A, Webster K A. Hypoxia regulates P enolase and pyruvate kinase-M promoters by modulating Sp 1 / Sp 3 binding to a conserved GC element. *J Biol Chem*.1998, 273:26087-26093.
- 120.** Cicero T J, Cowan W M, Moore B W. et al. The cellular localization of the two brain specific proteins, S-100 and 14-3-2. *Brain Res*, 1970;18:25-34.
- 121.** Donald S, Marangos P J, Athanasios P Z, Brightman M, Goodwin F K. Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science*, 1978;199:313-314.
- 122.** Murty Ven M R, Viallard J L, Dastugue B. Rapid electrophoretic determination of NSE isoenzymes. *Clin Chem*, 1986; 32:593-596.

- 123.** Kasier E, Pregant P, Kumits R and et al. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. Clin Chim Acta,1989;183:13-31.
- 124.** Hassan M H, Touitou Y, Foubert L, Young W F, Brucker E. Serum neuron-specific enolase in patient with pituitary adenomas. Clin Chem,1997; 43: 540-541.
- 125.** Rodys J A, Taylor C B, Timperley W R. Enolase isoenzymes as diagnostic markers. Neuropathol Appl Neurobiol,1984; 11:1-6.
- 126.** Marangos PJ, Schmechel D E. The neurobiology of the brain enolase in: neurochemistry and neuropharmacology. Ann Rev Neurosci,1980; 4:211-247.
- 127.** Henry J, Barnett M, Bennett M S, Mohr J P, Yatsu F M (Eds). Stroke pathophysiology, diagnosis and management, USA pp.1986:281-289.
- 128.** Batandier C, Brambilla E, Jacrot M. Isoenzyme patern of enolase in the diagnosis of neuroendocrine bronchopulmonary tumors. Cancer,1987; 60:838-843.
- 129.** Fujita K, Hamoto H, Imaizumi M. Evaluation of x-enolase as a tumor marker for lung cancer.1987; 60:362-369.
- 130.** Markus A W, Volkmann M, Schmidt H, Martin E et al. NSE as a marker of fetal outcome in patients with severe sepsis or septic shock. Anesthesiology,2000; 92: 905-907.
- 131.** Anastasaides K O, Mullins R E, Conn R B. Neuron spesific enolase. Assesment by ELISA in patients with small celi carcinoma of the lung. Am J Clin Pathol,1987; 97: 245-249.
- 132.** Kato K, Asai R, Shmizu A. Immunoassay of three enolase isoenzymes in human serum and inblood cells. Clin Chim Acta,1983;127:353-363.
- 133.** Manfred H, Ebert A D, Galzky I, Wunderlich M T, Kunz W S, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery. Stroke,2000; 31: 645-650.
- 134.** Hommel M, Besson G, Le Bas JF, Gaio JM, Pollak P, Borgel F, Perret J. Prospective study of lacunar infarection using magnetic resonance imaging. Stroke.1990; 21: 546-550.
- 135.** Raabe A and Seifert V. Protein S-100B as a serum marker of brain damage in severe S-100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. Acta Neurochir (Wien), 2000. 142(2): p. 199-203.

- 136.** Rothoerl RD, Woertgen C and Brawanski A. S-100 serum levels and outcome after severe head injury. *Acta Neurochir Suppl*, 2000. 76: p. 97-100. head injury: preliminary results. *Neurosurg Rev*, 2000. 23(3): p. 136-8.
- 137.** Duman C, Yılmaz S. Travmatik Beyin Hasarı Belirteçleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*,2008; 6(1): 33-41.