

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI



MİNÖR (HAFİF) ŞİDDETLİ KAFA TRAVMALI
HASTALARDAKİ BAŞ AĞRISININ
NÖROİNFLAMATUAR NÖROPEPTİDLER İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLİSTAN SAYAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yaşar Dağıstan

BOLU, ŞUBAT - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Gülistan SAYAN tarafından hazırlanan “**Minör (Hafif) Şiddetli Kafa Travmalı Hastalardaki Baş Ağrısının Nöroinflamatuvar Nöropeptidler ile İlişkisinin Araştırılması**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 13/02/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Yaşar DAĞISTAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Ali Rıza GEZİCİ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Güven KILIÇ
Düzce Üniversitesi

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2021/139 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
DR. GÜLİSTAN SAYAN

ÖZET

MİNÖR(HAFİF) ŞİDDETLİ KAFA TRAVMALI HASTALARDAKİ BAŞ AĞRISININ NÖROİNFLAMATUAR NÖROPEPTİDLER İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GÜLİSTAN SAYAN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. YAŞAR DAĞISTAN)

BOLU, ŞUBAT 2024

XV + 58

Amaç: Minör (Hafif) şiddetli kafa travmalı hastalarda gelişen baş ağrısının nöroinflamatuvar nöropeptidlerden olan CGRP, SP, VIP ve PACAP-38'in plazma seviyeleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Birimimize 18-70 yaş arası hafif kafa travması ile başvuran 40 hasta ve 40 kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Gönüllülerden alınan 6 ml venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere aktarıldı. Daha sonra 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Daha sonra plazmalardan CGRP, SP, PACAP-38 ve VIP nöropeptidlerinin ölçümü ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi. Ayrıca travma sonrası ilk gün ve 2 ay sonra hastalara VAS skor değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan tüm katılımcıların yaş ortalaması $40,3 \pm 15,9$ 'dur. CGRP, PACAP-38, SP ve VIP düzeyleri sağlıklı kontroller ve travma sonrası 0. gündeki hastalar arasında karşılaştırıldığında hepsinde anlamlı derecede arttığı bulunmuştur ($p < 0,001$). CGRP, PACAP-38, SP ve VIP düzeyleri travma sonrası 0. gündeki ve 60. gündeki hastalar arasında karşılaştırıldığında hepsinde anlamlı derecede arttığı bulunmuştur ($p < 0,001$). Travma sonrası 0. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki CGRP, PACAP-38, SP ve VIP düzeyleri karşılaştırıldığında bir ilişki saptanmamıştır (Sırasıyla

p=0,017, p=0,023, p=0,266, p=0,231). 60. günde hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki CGRP, PACAP-38, SP ve VIP düzeyleri karşılaştırıldığında bir ilişki saptanmamıştır (Sırasıyla p= 0,604, p= 0,705, p= 0,705, p= 0,769). VAS skorunun travma sonrası 0. gündeki hastalar ve 60. günde hastalar arasındaki karşılaştırmasına ait p değeri $p<0.001$ 'dir. Travma sonrası 0. günde ölçülen hastalarda BT pozitif ve negatif olanlarda yüksek bir VAS skoru saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,347). Aynı hasta grubunda 60. günde yapılan ölçümlerde BT pozitif ve negatif hastalar arasında benzer şekilde VAS skorları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,9). CGRP ve VIP arasında zayıf bir korelasyon olduğu ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($\rho=0,38$, p=0,015).

Sonuç: Bulgularımız minör şiddetli TBH'li hastalarda CGRP, PACAP-38, SP ve VIP nöropeptidlerinin kafa travması sonrası seviyelerindeki değişimlerin baş ağrısı mekanizmalarında rol oynayabileceğini göstermiştir. Travmatik beyin yaralanması sonrası baş ağrısı ve nöropeptidler arasındaki ilişkiyi anlamak, potansiyel tedavi stratejilerini geliştirmek adına önemli bir adımdır.

ANAHTAR KELİMELEER: CGRP, PACAP-38, SP, VIP, Hafif Kafa Travması, VAS Skor

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HEADACHE AND NEUROINFLAMMATORY NEUROPEPTIDES IN PATIENTS WITH MILD HEAD TRAUMA

THESIS IN MEDICINE

GÜLISTAN SAYAN, MD

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

NEUROSURGERY DEPARTMENT

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. YAŞAR DAĞISTAN)

BOLU, FEBRUARY 2024

XV + 58

Objective: This study aimed to investigate the relationship between plasma levels of neuroinflammatory neuropeptides, including CGRP, SP, VIP, and PACAP-38, and the development of headache in patients with mild traumatic brain injury (TBI).

Materials and Methods: A total of 40 patients aged 18-70 with mild TBI and 40 individuals in the control group were included in the study. Venous blood samples were collected in EDTA tubes from volunteers and centrifuged at 4000 rpm for 15 minutes. Plasma levels of CGRP, SP, PACAP-38, and VIP neuropeptides were measured using the ELISA method. Additionally, VAS scores were evaluated for patients on the first day and after 2 months post-trauma.

Results: The mean age of all participants was 40.3 ± 15.9 . When comparing CGRP, PACAP-38, SP, and VIP levels between healthy controls and patients on the 0th day post-trauma, all showed a significant increase ($p < 0.001$). Similarly, comparing the levels of these neuropeptides between patients on the 0th and 60th days post-trauma revealed a significant increase ($p < 0.001$). No significant relationship was found between CGRP, PACAP-38, SP, and VIP levels in patients with positive and negative CT scans on the 0th day post-trauma ($p = 0.017$, $p = 0.023$, $p = 0.266$, $p = 0.231$, respectively). The same lack of relationship was observed in patients on the 60th day post-trauma ($p = 0.604$, $p = 0.705$, $p = 0.705$, $p = 0.769$,

respectively). The comparison of VAS scores between patients on the 0th and 60th days post-trauma showed a significant difference ($p < 0.001$). VAS scores were higher in patients with positive CT scans on the 0th day, but no significant difference was found between patients with positive and negative CT scans on the 60th day ($p = 0.347$, $p = 0.9$, respectively). A weak correlation between CGRP and VIP has been found, and this correlation is statistically significant ($\rho = 0.38$, $p = 0.015$).

Conclusion: Our findings have demonstrated that changes in the levels of CGRP, PACAP-38, SP, and VIP neuropeptides may play a role in headache mechanisms in patients with minor TBI after head trauma. Understanding the relationship between traumatic brain injury-induced headaches and neuropeptides is a crucial step in developing potential treatment strategies.

KEYWORDS: CGRP, PACAP-38, SP, VIP, Mild traumatic brain injury, VAS scor

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
TABLO LİSTESİ	xii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xiii
TEŞEKKÜR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Kafa Travmasının Tanımı.....	4
2.2 Minör Kafa Travmaları.....	4
2.3 Kafa Travmasının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	5
2.4 Kafa Travmasının Patofizyolojisi.....	7
2.4.1 Nöronal Dokuda Oluşan Süreçler	7
2.4.2 Vasküler Dokuda Oluşan Süreç	15
2.4.3 Kan Beyin Bariyerinde Oluşan Süreç ve Beyin Ödemi.....	17
2.4.4 İnflamatuvar Süreç.....	19
2.5 Nöropeptidler.....	19
2.5.1 Kalsitonin Gen İlişkili Peptid.....	20
2.5.2 Substance P	20
2.5.3 Vasoaktif İntestinal Peptid.....	22
2.5.4 Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptid	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Etik İzin	26
3.2 Çalışma Dizaynı ve Hastalar	26
3.2.1 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	26
3.2.2 Araştırma Dışlama Kriterleri	26
3.3 Çalışmada Kullanılan Cihazlar.....	27
3.4 Yöntem	27
3.4.1 ELISA	27
3.4.2 VAS Skor	28
3.5 İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	36

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR.....	42
8. EKLER.....	58



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3. 1. Vizüel analog skalası	28
Şekil 4. 1: Sağlıklı kontroller ve 0. gündeki hasta gruplarında CGRP, PACAP-38, SP ve VIP peptitlerinin düzeylerinin karşılaştırma grafikleri	31
Şekil 4. 2: Hastaların 0. ve 60. gündeki CGRP, PACAP-38, SP ve VIP peptitlerinin düzeylerinin karşılaştırma grafikleri	32
Şekil 4. 3: BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki CGRP, PACAP-38, SP ve VIP düzeylerinin karşılaştırma grafikleri.....	33
Şekil 4. 4: BT pozitif ve negatif olan hastalarda 0. ve 60. Gündeki VAS skor karşılaştırma grafiği.....	34
Şekil 4. 5: CGRP ve VIP arasındaki korelasyon grafiği.....	35

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4. 1: Katılımcıların yaş dağılımları	30
Tablo 4. 2: Çalışma grubundaki hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	30
Tablo 4. 3: Kontrol grubundaki hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	30



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

3-NT	: 3-Nitrotirosin
4-HNE	: 4-Hidroksinonenal
AIF	: Apoptoz İndükleyici Faktör
AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazol Propiyonat
ANT	: Adenin Nükleotit Taşıyıcısı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CGRP	: Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid
CSPG	: Kondroitin Sülfat Proteoglikan
DAI	: Yaygın Aksonal Hasar
EAAT1	: Astrositik Sodyuma Bağımlı Glutamat Taşıyıcıları GLAST
eNVU	: Endothelial-Neuron-Vasküler Ünite
ERK	: Extracellular Signal-Regulated Kinase
GCS	: Glasgow Koma Skalası
ICAM-1	: Hücre İçi Adezyon Molekülleri 1
ICHD-3	: Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3
iGluR	: İyonotropik Glutamat Reseptör
JAK/STAT	: Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
MAG	: Miyelinle İlişkili Glikoprotein
MAPK	: Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz
mGluR	: Metabotropik Glutamat Reseptör
MKT	: Minör Kafa Travması
mPTP	: Mitokondriyal geçirgenlik geçiş poru
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NF	: Nörofilament
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentazlar
OMgp	: Oligodendrosit Miyelin Glikoprotein
PACAP	: Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptid
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SAK	: Subaraknoid Kanama

SKA	: Serebral Kan Akımı
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
TBIMS	: Travmatik Beyin Hasarı Model Sistemleri
TBY	: Travmatik Beyin Yaralanması
TBI	: Travmatik Beyin İnjurisi
VCAM-1	: Vasküler Adezyon Molekülleri 1
VIP	: Vazoreaktif İntestinal Peptit
β-APP	: β-Amiloid Öncü Protein



TEŞEKKÜR

Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, cerrahi ile ilgili bildiğim her şeyi öğreten, tez çalışmamın yürütülmesinde her zaman katkıda bulunan, desteğini esirgemeyen, değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Yaşar DAĞISTAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve tecrübelerini eğitimim süresince sürekli paylaşan, iyi bir beyin cerrahı olmam için bana eğitim veren değerli hocalarıma ve tüm beyin cerrahi ailesine,

Uzmanlık eğitimim süresince iyi günümde kötü günümde yanımda olan moral kaynağım biricik dostlarım Dr. Tuğçe DAMARSOY ve Dr. Aysun MELİKOĞLU'na,

Tez çalışmam sırasında veri toplamamda her türlü desteği sağlayan değerli meslektaşım Dr. Ozan ORAL'a teşekkür ederim.

2022.08.01.1561 nolu projemize finansal destek sağlayan Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne ayrıca teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı (TBH), en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir ve beyne yapılan doğrudan veya dolaylı kuvvetlerden kaynaklanabilir. Ölüm ve sakatlığın önde gelen nedenlerinden biridir ve çoğunlukla en üretken yaşlarındaki genç yetişkinleri etkilemektedir ve önemli bir sosyo-ekonomik etkiye sahiptir (1–3). ABD’de her yıl yaklaşık 1,5 milyon kişi beyin hasarına maruz kalmaktadır ve bu yaralanmaların %80’inin hafif şiddette olduğu tahmin edilmektedir (4). Hafif TBH için dünya genelinde yıllık insidansın her 100.000 kişi başına 100 ile 550 arasında olduğu tahmin edilmektedir (5). Hafif TBH vakalarında intrakraniyal komplikasyonlar nadiren görülür (%10), çok az bir kısmı (%1) beyin cerrahisi müdahalesini gerektirse de, bu durumlar potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olabilir (vaka ölüm oranı %0,1). Hafif TBH, bazen geçici nörofizyolojik beyin işlev bozukluklarına yol açarak yapısal aksonal ve nöronal hasara neden olabilir. Hafif TBH’de tipik olarak günler ile haftalar içinde düzelen, büyük ölçüde erken evre beyin travması ve eşlik eden yaralanmalarla bağlantılı bir dizi akut semptom (örneğin baş ağrısı, baş dönmesi, dengesizlik, yorgunluk, uyku bozukluğu, biliş bozukluğu) ve daha uzun süreli (aylar ile yıllar), bazen kötüleşen bir dizi somatik, duygusal ve bilişsel semptomlar oluşabilir. Bilişsel eksiklikler arasında konsantrasyon güçlüğü, dikkatin azalması, zayıf hafıza ve zayıf işlem hızı yer alır. Somatik semptomlar arasında sık görülen travma sonrası baş ağrısı (PTH), yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir ikincil baş ağrısı bozukluğudur ve hafif travmatik beyin hasarının en yaygın sekellerinden biridir (6).

Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3’e (ICHD-3) göre baş veya boyun travmasından sonra kafa travmasına atfedilen PTH ilerleyen 7 günlük süreçte kendini gösteren sekonder bir baş ağrısıdır (7). Wq PTH’nin tahmini yaygınlığı %30 ile %90 arasında değişmektedir (8). Kafa travmasına bağlı beyin hasarı teşhisi konan kişilerin yaklaşık %40’ında kronik PTH rapor edilmiştir (9). Primer baş ağrısı bozuklukları ile PTH arasındaki patofizyolojik benzerlik ve farklılıkların daha iyi anlaşılması başarılı tedavi hedeflerini ortaya çıkarabilir (6).

Önceden mevcut olan gerilim tipi baş ağrısı veya migren gibi primer baş ağrısı durumlarının, PTH geliştirme riskini etkileyebileceği düşünülmektedir (6). Buna rağmen çoğu PTH vakası sarsıntılı bir kafa travması sonrası de novo olarak ortaya çıkmaktadır (10).

Kafa travmasının ciddiyeti PTH gelişme eğilimini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Hafif kafa travması kafa yaralanmalarının %95'ini temsil eder (11). Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir çalışma, basit bir kafa travmasını takiben, bilgisayarlı tomografi taramalarında intrakraniyal anormallikleri olmayan hastaların %30'unun üç ayda ve %27'sinin altı ayda hafif veya daha kötü bir PTH yaşadığını bildirmiştir. Komplike hafif travmatik beyin hasarı olan hastalarla komplike olmayan hafif travmatik beyin hasarı olan hastalar kıyaslandığında, komplike hafif travmatik beyin hasarı olan hastalarda (yani BT taramalarında intrakraniyal anormallikleri olan hafif TBH) PTH insidansının biraz daha yüksek bulunduğu saptanmıştır (12). 30-44 yaşları arasındaki 30.000 kişi üzerinde yapılan Akershus çalışmasına göre bir yıllık kronik post-travmatik baş ağrısı prevalansı %0,21 olarak bildirilmiştir (13). Başka bir çalışma da yaşam boyu yaygınlığın erkeklerde %4,7 ve kadınlarda ise %2,4 olduğunu rapor etmiştir (14).

PTH'nin altında yatan olası mekanizmaların birçoğu açıklanmış olmasına rağmen hala önemli bir bilgi eksikliği bulunmaktadır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. PTH'nin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. PTH'nin gelişimi ve kalıcılığında nöroinflamasyonun önemli mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir (15).

Merkezi sinir sisteminde iki tür inflamasyon tanımlanmıştır:İlki, mikrobiyal enfeksiyonları ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını içine alan süreçlerden oluşur.İkincisi, P maddesi (SP), kalsitonin geni ile ilgili peptit (CGRP), vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP38) gibi vazoaktif nöropeptitlerin trigeminal duysal sinirlerin terminallerinden aşırı salınımının neden olduğu steril nörojenik inflamasyondandır (16,17).

Yapılan araştırmalar, hafif kafa travmalı hastalarda baş ağrısının gelişiminde nöroinflamatuvar nöropeptidlerin rol oynayabileceğine dair önemli bulgular ortaya koymaktadır (6,18). Travmatik beyin hasarı sonrasında bu peptidlerin salınımının, sinir sistemindeki değişiklikleri inflamasyon süreçlerini tetikleyerek etkileyebileceği düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda, CGRP, VIP ve PACAP-38'nin plazma seviyelerindeki değişikliklerin baş ağrısı şiddeti ile

ilişkisi gözlemlenmiştir (19,20). Bu nöropeptidlerin sinir uçları, vazodilatasyon, nöronal uyarılma ve inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri, baş ağrısının patofizyolojisi açısından önemli bir bağlantı oluşturabilir.

Bu bilgiler doğrultusunda sunulan çalışmada iki grup hafif kafa travmalı hastalarda (BT’de lezyon var ya da lezyon yok) gelişen baş ağrısının nöroinflamatuvar nöropeptidlerin (CGRP, SP, VIP ve PACAP-38) plazma seviyeleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kafa Travmasının Tanımı

Kafa travması ve travmatik beyin hasarı (TBH) terimleri, terminolojide tam bir fikir birliği olmamasına rağmen, klinik uygulamalar ve literatürde zaman zaman aynı anlamda kullanılabilmektedir. TBH, başa gelen bir çarpma, darbe veya sert bir etki sonucu ya da beynin normal işleyişini bozan bir cismin başa nüfuz etmesiyle meydana gelir. Baş yaralanmalarının tamamı travmatik olarak gruplandırılmamakla birlikte travmatik beyin hasarı (TBH) kamu sağlığı için büyük bir sorun teşkil etmektedir (21).

2.2 Minör Kafa Travmaları

Günlük konuşma dilinde “minör kafa travması” ve “hafif beyin hasarı” terimleri tanımlayıcı terimler olarak kullanılmamaktadır. Bu terimler daha çok spesifik tıbbi tanımlara sahiptir. Kafa travmaları üç gruba ayrılır: ağır, orta ve hafif. Her ne kadar yazarlar minör kafa travmasını tanımlarken biraz farklılık gösterse de, “minör” veya “hafif” terimi genellikle bir kafa travmasından sonra aşağıdaki kriterleri karşılayan bireyleri ifade etmek için kullanılır: hastaneye kabulde Glasgow Koma Skalası’nın (GKS) 13 veya üzeri olması, 30 dakikayı geçmeyecek şekilde bilinç kaybı veya 24 saatten kısa süren travma sonrası amnezi varlığı. Yazarların çoğu kafa kırığı olan hastaları dahil etmemektedir. Bu yaralanmalara eşlik eden semptomların kümesi beyin sarsıntısı sonrası sendrom olarak ifade edilir. Genellikle baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, konsantrasyon azalması, hafıza bozukluğu, sinirlilik, depresyon, anksiyete, uykusuzluk, hipokondriasis, gürültüye aşırı duyarlılık ve fotofobi gibi somatik ve psikolojik semptomları içerir. Yaralanmanın patofizyolojik mekanizmaları, psikososyal faktörler ve yaralanma sonrası koşullar dahil olmak üzere çeşitli faktörler, yukarıda belirtilen semptomların ortaya çıkma ve süreklilik derecesini etkiler (22).

2.3 Kafa Travmasının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'nde hafif TBH insidansı yıllık olarak nüfus başına 100,000 kişi başına 131 olarak tahmin edilmiştir (21). Bu bireyler arasında, TBH'den kurtulamayıp hastaneye yatırılan yaklaşık 50,000 kişi bulunmaktadır. TBH'den kurtulacak 230,000 kişi ve uzun süreli bir engellilikle yaşayacak 80,000-90,000 kişi vardır (23). Bu verilere dayanarak şu anda yaklaşık 5.3 milyon kişi TBH ile ilişkilendirilen bir tür engellilikle yaşamaktadır (24). TBH'nin önde gelen nedenleri arasında araç kazaları, düşmeler ve şiddet bulunmaktadır (25). Her bir nedenle ilişkilendirilen TBH'lerin yaşa göre dağılımı değişmektedir; gençler ve genç yetişkinler daha çok araç kazaları veya şiddetle yaralanma eğilimindeyken, yaşlı yetişkinler (75 yaş ve üstü) daha çok düşmelerle karşı karşıya kalmaktadır (26).

TBH sonrası hastaneye yatış ve ölüm oranları, 1980'lerin başından itibaren sürekli bir azalma göstermektedir (23). Azalan hastaneye yatış oranları, artık hafif veya hafif ile orta dereceli TBH'ye sahip bireylerin kabul edilmemesi gibi değişikliklere atfedilmiştir (24). Ölüm oranlarının düşmesi, motorlu araç kazalarına bağlı TBH kaynaklı ölümlerde %40'luk bir azalma ile açıklanmaktadır. Araç kazalarından kaynaklanan TBH ile ilişkili ölümlerdeki azalmanın muhtemel nedenleri arasında, araçlardaki artan güvenlik ekipmanı ve emniyet kemerlerinin daha yaygın kullanımı yer almaktadır (23). Benzer şekilde, düşmeler veya diğer nedenlerden kaynaklanan TBH ile ilişkili ölümler de benzer bir azalma göstermiştir (25). Ancak TBH'nin önde gelen nedenlerinden biri olan şiddet kaynaklı TBH ile ilişkili ölüm oranı, 1980'de 100,000 kişi başına 7.6 iken, 1994'te 100,000 kişi başına 8.4'e yükselmiştir (23,25). 1990 yılında, şiddet kaynaklı TBH, TBH ile ilişkili ölümlerin ana nedeni olarak motorlu araç kazalarını geride bırakmıştır (25).

Şiddet, sıklıkla ciddi sonuçlar doğuran ve genellikle travmatik beyin hasarı (TBH) ile sonuçlanan bir durumdur. Sosin ve arkadaşları, 1984-1992 yılları arasında ABD'de ateşli silahlarla gerçekleşen TBH ölümlerinde %13'lük bir artış olduğunu belirtmişlerdir (23). Ulusal Sağlık Görüşme Anketi'nin 1991 yılı verilerine göre, tüm yaralanma sonucu oluşan TBH vakalarının %9'u şiddetle ilişkilendirilmiştir. Afrika kökenli erkeklerde, özellikle ergenlik döneminde veya 20'li yaşlarda, şiddet kaynaklı TBH insidansı en yüksek seviyededir (27). Şiddetli delici yaralanmalarda yüksek ölüm oranına rağmen çalışmalar hayatta kalanların

yatarak rehabilitasyona katılabileceklerini ve fonksiyonel iyileşmede önemli bir potansiyele sahip olduklarını göstermektedir (28,29).

Travmatik Beyin Hasarı Model Sistemleri (TBIMS) ulusal veritabanı verilerini kullanan ilk çalışma 1998'de yayımlanmıştır. Bu çalışmada, şiddetli veya şiddet dışı etiyoloji gruplarına ayrılan bireyler; yaralanmadan önceki demografik değişkenler, yaralanma şiddeti indeksleri ve yaralanmadan sonraki bir yılda işlevsel ve psikososyal sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır. Araştırmada, şiddetle ilişkili TBH'ye sahip kişilerin genellikle erkek, beyaz olmayan, bekar, tek başına yaşayan, daha az eğitilmiş ve işsiz olduğu bulunmuştur. Bu yaralanmalar, yüksek Glasgow Koma Skalası (GKS) puanları ve yatışta gözlemlenen daha iyi motor fonksiyonlarla daha az ciddi olma eğilimindeydi. Yaralanmadan sonraki bir yıldaki sonuçların en önemli belirleyicisi, rehabilitasyondan taburculuk sırasındaki işlevsel durum olarak saptanmıştır. Yaralanmanın nedeni ile işlevsel sonuçlar arasında doğrudan bir ilişki tespit edilememiştir (30). Yaralanma nedeninin ve madde kötüye kullanımının sonuçlar üzerindeki etkisini karşılaştıran tek merkezli bir çalışma da benzer sonuçlar bildirmiştir (31).

Hem erkek hem de kadın genç yetişkinlerin araç kazalarında yaralanma olasılığı daha yüksektir (25) ancak genç erkekler, sporla ilgili ve şiddete bağlı TBH vakalarında daha fazla öne çıkmaktadır (32). Genç yetişkinlerde rehabilitasyon sonrası süreçte fonksiyonel sonuçların iyileşme eğiliminde olduğu gözlemlenmektedir; ancak işlerine dönme ve topluma yeniden entegrasyon konusunda aynı başarıyı sergilememektedirler. Bu durum, özellikle genç yetişkinlerin yaralanmadan önceki iş ve eğitim geçmişlerinin yanı sıra daha iyi sonuçları destekleyecek bir sosyal destek ağının eksikliğinden kaynaklanmaktadır (33). Yaşlı bireyler, özellikle düşmeler sonucu yaralanmaya daha yatkındır ve 60 yaş üstü kadınlarda TBH insidansının neredeyse iki katına çıktığına dair bulgular bulunmaktadır (34). Özellikle işe geri dönüş açısından, yaşlı bireyler için sonuçlar daha olumsuz olma eğilimindedir (33). Buna karşın, kadınların topluma yeniden katılım ve üretkenlik konusunda daha yüksek başarı elde ettiği görülmektedir (35).

2.4 Kafa Travmasının Patofizyolojisi

2.4.1 Nöronal Dokuda Oluşan Süreçler

TBH ile ilişkili nöronal doku hasarları iki kategoriye ayrılır: (i) birincil hasar, ilk hasar sırasında doğrudan mekanik kuvvetlerin neden olduğu hasar ve (ii) ikincil hasar, birincil hasarın ardından daha fazla doku ve hücre hasarını ifade eder.

2.4.1.1 Birincil Beyin Yaralanmaları

Farklı mekanik hasarların beyne ani etkisi, iki tür birincil yaralanmaya neden olabilir: fokal ve yaygın beyin yaralanmaları. Araştırmalar, orta ile şiddetli TBH geçiren hastalarda her iki yaralanma tipinin bir arada bulunmasının yaygın olduğunu ortaya koymuştur (36). Ancak diffüz aksonal hasar (DAI), fatal TBH vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Laserasyonlar, kafatası kırıkları ve yaralanma bölgesinde lokalize kontüzyonlarla birlikte kapalı ve penetran TBH vakalarında kompresyon ve sarsıntı kuvvetlerinin bir sonucu olarak fokal beyin hasarı görülür. Nöronal ve glial hücrelerin etrafındaki nekrotik alan, darbe sonucu kan akışının bozulmasıyla yoğunlaşır ve beynin belirli katmanlarında hematomlar, epidural, subdural ve intraserebral kanamaların oluşmasına yol açar. Beyin geri tepip kafatasına çarptığında darbenin karşı tarafındaki veya çevresindeki dokularda ikincil sarsıntılar (kontra-darbe) oluşabilir (37). Yaralanmanın şiddeti, bilişsel bozukluklara, davranış değişikliklerine ve hemipareziye neden olabilir.

Fokal yaralanmanın tersine, diffüz beyin hasarının temel mekanizması, serebral beyin dokularında laserasyon ve gerilme yaralanmasına neden olan hızlı yavaşlama ve hızlanmanın temassız kuvvetleridir. Güçlü gerilme kuvvetleri nöronal aksonlara, oligodendrositlere ve kan damarlarına hasar vererek beyin ödeme ve iskemik beyin hasarına neden olur (38). Yaygın TBH'nin ayırt edici özelliği, ağırlıklı olarak beyin sapı ve korpus kallozum gibi subkortikal ve derin beyaz madde dokusunda aksonal taşınımın bozulması ve aksonal hücre iskeletinin bozulmasına yol açan geniş çaplı akson hasarıdır. Belirtilen aksonal hasarlar, TBH'den sonraki aylara kadar sürebilir ve bu durum, gecikmiş sekonder kanama ve beyin ödemi patolojisi ile ilişkilendirilir. Aksonal hasarın ve nöronal dejenerasyonun derecesi, TBH'nin şiddetini belirleyen önemli faktörlerdendir (39).

2.4.1.2 İkincil Beyin Yaralanmaları

Birincil yaralanma sırasında meydana gelen biyokimyasal, hücresel ve fizyolojik değişiklikler, saatlerden yıllara kadar uzanabilen ikincil hasarlara yol açar. Mekanik hasarın yanı sıra eksitotoksisite, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, nöroinflamasyon, akson dejenerasyonu ve apoptotik hücre ölümü gibi bir dizi faktör, ikincil yaralanmalara katkıda bulunur (40).

2.4.1.2.1 Eksitotoksisite

Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, TBH sırasında kan beyin bariyeri (KBB) bozulmasının ve birincil nöron hücre ölümünün, presinaptik sinir terminallerinden glutamat ve aspartat gibi uyarıcı amino asitlerin aşırı salınmasına neden olduğunu göstermiştir (41,42). TBH sırasında aşırı glutamat varlığına, glutamat taşıyıcılarının işlevsizliği nedeniyle glutamat geri alımındaki başarısızlık da eşlik eder. TBH'yi takip eden 24 saat içinde astrositik sodyuma bağımlı glutamat taşıyıcıları GLAST (EAAT1) ve GLT-1'in (EAAT2) ekspresyonunda %40'luk bir düşüş olduğunu gösteren kanıtlar vardır, bu da glutamat rezorpsiyonunda önemli bir azalmaya yol açar (43,44). Bu uyarıcı amino asitler hem iyonotropik glutamat reseptörlerini (iGluR'ler) hem de metabotropik glutamat reseptörlerini (mGluR'ler) aktive eder. iGluR üyeleri arasında yer alan N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörü ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonat (AMPA) reseptörü, glutamat ile bağlandıklarında Na^+ , K^+ ve Ca^{+2} iyonlarının akışına izin veren ligand-kapılı iyon kanallarıdır ve bu, nöronlarda membran depolarizasyonuna neden olur (45). NMDA reseptörü, voltaj kapılı olması ve Ca^{+2} iyonlarına karşı geçirgen olması açısından kendine özgüdür. Aşırı glutamat uyarımına bağlı olarak AMPA ve NMDA reseptörlerinin hiperaktivasyonu, postsinaptik nöronlardaki iyon homeostazını değiştirerek hücre dışından Ca^{+2} ve Na^+ iyonlarının akışına izin verdiği gösterilmiştir (46,47). NMDA'nın indüklediği hücre içi Ca^{+2} dalgalanmaları, çeşitli aşağı yönlü sinyal moleküllerinin aktivasyonunu başlatır: örneğin; Ca^{+2} /kalmodulin bağımlı protein kinaz II, mitojenle aktive edilen protein kinazları (MAPK) ve protein fosfatazları gibi (48–50). Protein kinaz C ayrıca NMDA reseptörlerine bağlanacak şekilde aktive edilir, böylece postsinaptik

nöronlara Ca^{+2} akışı artar (51). Benzer olarak, MAPK yolu AMPA reseptörlerinin aktivasyonu ve kalsiyuma bağlı mekanizmalar aracılığıyla uyarılabilir (52). NMDA reseptörlerinin glutamat tarafından aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve nitrik oksit (NO) üretimini teşvik eder ve bu da ikincil hücre hasarını daha da şiddetlendirir (53–55). iGluR'lerden farklı olarak mGluR'ler, GTP bağlayıcı proteinler yoluyla Ca^{+2} ve aşağı akış sinyalleşmesini düzenler. mGluR'lerin glutamatla uyarılması, fosfolipaz C/inositol-1,4,5-trifosfatın aktivasyonunu tetikler; bu da hücre içi depolardan sitozole Ca^{+2} salınımını harekete geçirir ve hasarlı MSS'deki sinyal basamaklarını tetikler (56). Ca^{+2} iyonlarının sitozolde fazla bulunması kalsinörin, kalpain ve kaspazlar gibi apoptotik hücre ölümüne neden olan bir dizi proteini aktive eder. Ayrıca, Ca^{+2} iyonları ve ROS birikimi mitokondriyal işlevinin bozulmasına sebep vererek Ca^{+2} ve ROS homeostazisinin serbestleşmesini daha da kötü duruma getirir. Sonuç olarak, uyarıcı nörotransmitterlerin yoğun salınımı, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına neden olur. Bu durum travma sonrası oksidatif stresi tetikler ve uzun bir süre boyunca eksitotoksik hücre ölümüne yol açar. Bu süreç, artan ölüm oranı ve kötüleşen altı aylık nörolojik sonuçlarla ilişkilidir (45,57).

2.4.1.2.2 Mitokondriyal Disfonksiyon

Hücre ölümüne neden olan metabolik ve fizyolojik düzensizliklere katkı sağlayan TBH'nin ayırt edici olaylarından biri mitokondriyal disfonksiyondur (58). Hücre içi Ca^{+2} 'nin tutulması ve iyonların mitokondriye akışı, ROS üretimi, mitokondriyal membranın depolarizasyonu ve ATP sentezinin inhibisyonu ile sonuçlanır (59,60). Bu durum, elektron taşıma zincirinin bozulmasına ve oksidatif fosforilasyon süreçlerinin zarar görmesine yol açar, böylece hücrenin hayatta kalması ve kalsiyum döngüsünün düzenlenmesi için metabolik tepkimelerin restore edilmesini engeller. Bu koşullar altında mitokondriyal geçirgenlik geçiş poru (mPTP) aktive olur. İç membran proteini olan adenin nükleotit taşıyıcısının (ANT), siklofilin D'ye bağlanması sonucu konformasyonel değişiklik, mPTP'nin açılmasına ve iç membran geçirgenliğinin artmasına yol açar, bu da mitokondriyal patolojiye daha fazla katkıda bulunur (61,62). Ayrıca, apoptotik hücre ölümünde önemli rol oynayan mitokondriyal proteinlerden sitokrom c ve apoptoz indükleyici faktör (AIF) gibi proteinler sitozole salınır (60,63).

2.4.1.2.3 Reaktif Oksijen Türlerinin Salınımı ve Lipid Peroksidasyonu

Mevcut kanıtlar, oksidatif stresin TBH patogenezinin büyük ölçüde katkı sağladığını göstermektedir. Endojen ROS ve serbest radikaller, TBH'yi takiben enzimatik süreçler, aktif nötrofiller, eksitotoksik yollar ve işlevsiz mitokondri gibi çeşitli kaynaklardan sürekli olarak üretilmektedir (58,64). Bunun yanı sıra, TBH sonrasında Ca^{+2} birikimi, nitrik oksit sentazların (NOS) aktivitesini artırarak nitrik oksit (NO) üretimine destek olur. Aşırı miktarda NO ile serbest radikal süperoksitler arasındaki reaksiyon, peroksinirit oluşumuna (PN) neden olur. Bu da oksidatif hasara yol açar ve 3-nitrotyrosine (3-NT) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi oksidatif belirteçleri tespit ederek ölçülebilir. İn vivo çalışmalar, TBH'den sonra ipsilateral korteks ve hipokampus seviyelerinde 3-NT ve 4-HNE'de bir artış göstermiştir (60,65–67). Oksidatif stres aynı zamanda hasarlı korteks ve hipokampusta sinaptik plastisitenin bozulmasıyla da ilişkilidir ve buna sinaptik proteinler sinapsin-1 ve PSD-95'in yaralanmadan 24 ile 48 saat sonra kaybı yol açar (67,68). ROS proteinler, DNA ve membran fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitleriyle de reaksiyona girer ve bu da lipoperoksil radikalleri oluşturarak hücre membranlarına daha fazla zarar verir. Mitokondri membranının geçirgenliğinin artması ve membran proteinlerinin oksidasyonu iyon taşınmasında değişikliğe yol açar. Örneğin; anormal Ca^{+2} birikiminin uzun süreli eksitotoksistide derin etkileri vardır (69). Özetle; yüksek seviyede reaktif oksijen bulundurmayan radikallerin devamlı salınımı ve TBH'de ROS aracılı lipid peroksidasyon seviyesindeki buna bağlı yükselme, beyin plastisitesinde, serebral kan akışında olumsuz etkiler yaratır ve immün baskılamayı teşvik eder (67).

2.4.1.2.4 Nöroinflamasyon

TBH sonrası 24 saatlik akut dönemde KBB'nin işlevsizliği, dolaşımdaki nötrofillerin, monositlerin ve lenfositlerin hasarlı beyin parankimine sızmasına olanak tanır (70). TBH hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS) ve postmortem beyin dokusu ile TBH kemirgenlerinin beyin dokusunda yapılan analizler, polimorfonükleer lökositlerin kompleman faktörleri ve IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri salgıladığını ortaya çıkarmıştır (70–73). Çeşitli

sitokinlerin sürekli up-regülasyonunun, KBB geçirgenliğinin bozulmasına, ödem oluşumuna ve nörolojik defisitlere neden olduğu saptanmıştır. TNF- α , Fas ligandı ile etkileşime girerek programlanmış hücre ölümü için gerekli olan kaspazları aktive eder (74). MIP- α , MCP-1 ve IL-8 (CXCL8) gibi kemokinler; travma sonrası önemli ölçüde up-regüle edilirler, sinerjik olarak etki ederler ve lökositlerin yaralanma bölgesine daha fazla toplanmasında etkili olurlar (71,75,76). Ayrıca, endotelial ve lökosit hücre adhezyon reseptörleri için ligandlar olan ICAM-1 ve VCAM-1'in up-regülasyonu lökositlerin ve bağışıklık hücrelerinin endotel ile etkileşimini kolaylaştırır. Böylelikle bunları hasarlı bölgeye toplanması yönünde uyarır (77). Uzun süreli ve gecikmiş nöroinflamasyon; makrofajları bir araya getirir, yerleşik mikroglia hücrelerini aktive eder ve astrogliozu teşvik eder (78,79). Progresif fagositoz ve kalıcı inflamatuvar tepkiler, TBH'den sağ kalanlarda yaralanmadan yıllar sonra makrofajların ve aktif mikrogliaların birikmesiyle belgindir (80,81).

2.4.1.2.5 Aksonal Dejenerasyon

DAI'den birkaç dakika sonra Wallerian dejenerasyonu yaygın olarak gözlenir. Ani mekanik hasar, yönlendirilmiş nörofilamentler ve mikrotübüllerden oluşan aksonal hücre iskeleti ağının düzensizleşmesine neden olur (82). Sürekli kalsiyum aracılı proteoliz ile birlikte, akut aksonal hasar travmanın başlangıcından günler ve aylar sonra gecikmiş ve ikincil aksonotomiye dönüşebilir. Bu olay, miyelin kılıfın ve aksonal taşımanın bozulması ayrıca aksonal taşıma proteinlerinin birikmesi ile karakterizedir (83,84). Aksonal bağlantıların ayrılması ve düğümde aksonal taşıma proteinlerinin birikmesi sebebiyle retraksiyon ampullerinin oluşması ve sonuç olarak hasarlı aksonların uzun süreli şişmesine, nöronların ve oligodendrositlerin apoptotik hücre ölümüne sebep olabilir (82). DAI'nin ayırt edici özelliği; bu retraksiyon ampulleri, aksonal belirteçler β -amiloid öncü protein (β -APP) ve nörofilament (NF) tarafından TBH'den bir gün sonra ve yaygın TBH deneysel modellerinde iki haftaya kadar saptanabilir. Retraksiyon ampulleri ağırlıklı olarak korpus kallozum ve beyin sapının piramidal yollarında bulunur (85,86). Ancak hipokampus, korteks, singulum, iç ve dış kapsülde de varlıkları rapor edilmiştir. Hellewell ve ark., korpus kallozumdaki aksonal hasar ile nöroinflamatuvar hücrelerin (mikroglia ve makrofajlar) infiltrasyonu arasındaki

ilişkiyi göstermiş, bu durum kan damar yapısının ve aksonların bozulmasına, oligodendrositlerin zarar görmesine ve beyaz cevherin deformasyonuna neden olur (86).

2.4.1.2.6 Glial Skar ve Miyelinle İlişkili Aksonal Büyüme İnhibitörleri

MSS'ye yönelik saldırılar genellikle astrositlerin aktivasyonunu ve çoğalmasını uyarır. Reaktif astrositler, oluşan lezyon bölgesine sızarak reaktif astroglia ve hipertrofiyi başlatır. Astrositik hücrelerin oligodendrositler, meningeal hücreler, mikroglia ve fibroblastlarla karışması sonucu yavaş bir şekilde ilerleyerek yaraya benzeyen bir yapıya dönüşür; bu da uzun süredir aksonal rejenerasyona fiziksel bir engel olarak kabul edilmiş ve TBH iyileşmesine karşı direnç oluşturmuştur (87). Ancak son bulgular, glial skardaki nörokan ve versikan gibi, MSS hasarını takiben artan kondroitin sülfat proteoglikanlarının (CSPG'ler) aslında aksonal rejenerasyonu engelleyen moleküler bariyerler olduğunu göstermektedir (88). Glial skardaki tenascinler ve semaforin 3A gibi diğer inhibitör moleküllerle birlikte bu moleküller, aksonal büyümeyi engeller (89,90). İlginç bir şekilde, RhoA yolunun bunların inhibitör etkilerine aracılık etmede rol oynadığı gösterilmiştir. Çünkü RhoA aktivitesinin veya downstream etkileycilerinin engellenmesi, bu substratlar üzerinde nöronal aksonların büyümesini teşvik eder (91,92). Örneğin; glial skarda semaforin 3A tarafından tetiklenen sinyal kaskadları, nöropilin-plexin reseptör kompleksini ve F-aktin hücre iskeletinin düzenlenmesi yoluyla Rho GTPazların aktivasyonunu içerir (93). Ek olarak, kopmuş aksondaki hasarlı miyelin, miyelinle ilişkili glikoprotein (MAG), oligodendrosit miyelin glikoprotein (OMgp) ve Nogo-A gibi akson aşırı büyümesini engelleyen faktörlerin ortaya çıkmasına neden olur (94). İlginç bir şekilde; miyelinle ilişkili bu inhibitörler, nöronal membran üzerindeki Nogo reseptörü (NgR) kompleksine özgü olarak p75NTR, Troy ve LINGO-1 yardımcı reseptörlerinden oluşan komplekse bağlanırlar (95–97). Yine bu inhibitörler, nöritlerin geri çekilmesine neden olabilen RhoA GTPazların ve Rho kinazın aktivasyonunu uyarır (98). Yapılan çalışma doğrultusunda travmatize olmuş insan beyin dokularının postmortem analizi, reaktif glia ve şişmiş nöritlerdeki RhoA ve RhoB proteinlerinin ekspresyonunda, TBH'den aylar sonra bile devam edebilen bir artış olduğunu gösterdi (99).

Laboratuvar ortamında indüklenen fokal beyin hasarında, aktif RhoA'nın travmadan 18 saat sonra lezyonlu korteks ve hipokampusta biriktiği saptanmıştır (100). Rho GTPaz yolunun TBH'deki net etkisi daha çok araştırma gerektirse de, omurilik yaralanması ve serebral iskemi gibi ilgili MSS yaralanma formlarındaki etkisi net bir şekilde gösterilmiştir. RhoA'nın yalnızca aksonal rejenerasyona karşı koymakla kalmayıp aynı zamanda aktif RhoA'nın devamlı up-regülasyonu aksonların ve nöritlerin rejenerasyonunu bozduğu için TBH sonrası apoptotik cevaplarda da etki ettiği ileri sürülmektedir (101,102).

2.4.1.2.7 Apoptotik Hücre Ölümü

İkincil beyin hasarının ayırt edici özellikleri nöronların ve oligodendrositlerin apoptotik hücre ölümüdür (103). Smith ve arkadaşları, TBH sonrasında insan hipokampusunda nöronal hücre ölümünün bir yıla kadar devam ettiğini bildirmiştir (104). Bu apoptotik olaylar, sistin proteazları olarak caspaz ve calpain'in aktivasyonunu içerir ve extracellular signal-regulated kinase (ERK), p38 MAPK, janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) gibi çeşitli nörokimyasal, hücresel ve moleküler yolların etkileşimi tarafından indüklenebilir (105–108). Caspase bağımlı mekanizmaların neden olduğu apoptotik hücre ölümü, ekstrinsik death receptor yolu veya intrinsik mitokondriyal yol ile tetiklenebilir (109). Ekstrinsik yol, TNF ve Fas'ın hücre yüzeyindeki özel reseptörleriyle etkileşimini içerirken, intrinsik yol, mitokondriyal depolarizasyondan sonra sitokrom c'nin salındığı durumda aktifleşir (66). Sitokrom c, sitozolde apoptotik proteaz aktivatörü-1 (Apaf-1) ve ATP ile bağımlı bir kompleks oluşturur. Her iki mekanizmada, caspaz 8 ve 9'un up-regülasyonu ve aktivasyonu ile caspaz bağımlı downstream sinyali aktive eder ve bunun sonucunda caspaz 3'ün bölünmesine ve aktivasyonuna neden olur (110,111). Öte yandan, TBH'deki caspaz bağımsız apoptozis, sitoskelet proteinlerinin (örneğin, spektrin ve NF proteinleri) (69) proteoliz yoluyla kalpain aktivasyonu ve mitokondriyal proteinlerin salınmasıyla başlatılabilir. Bu proteinler arasında AIF (apoptosis-inducing factor) (112), Smac/DIABLO, Omi/HtrA2, poli (ADP-riboz) polimeraz-1 ve endonükleaz G bulunmaktadır (113). Bu mitokondriyal proteinler, çekirdeğe göç eder ve downstream sinyal moleküllerini aktive ederek DNA hasarına ve nöronal ile glial hücrelerde kromatin yoğunlaşmasına sebep olur.

Apoptoz, anti-apoptotik proteinler arasında yer alan Bcl-2 ailesi ve ölüme neden olan faktörlerden biri olan Bax tarafından düzenlenebilir (114). Araştırmalar, TBH hastalarının beyin dokularında Bcl-2 protein ekspresyonunun belirgin bir şekilde arttığını göstermiştir (110). Aynı şekilde, travmatik sıçan beyinlerinde Bax proteininde %25'lik bir artış gözlemlenmiştir (115).

2.4.1.2.8 Otofaji ve Lizozomal Yolların Bozulması

Otofaji, hücresel organellerin ve proteinlerin lizozom bağımlı parçalanma yoluyla döngüsünü düzenleyen bir adaptif homeostatik süreçtir (116). Bu süreç, hücre içindeki hasarlı veya gereksiz organelleri, proteinleri ve diğer hücresel bileşenleri ortadan kaldırmak için kullanılır. Otofaji, hücrelerin adaptasyon sağlaması, enerji dengesini sürdürmesi ve stres durumlarına karşı cevap vermesi açısından önemlidir. Bununla birlikte apoptotik hücre ölümü, inflamasyon ve adaptif immün yanıtların düzenlenmesinde de etkilidir (117). Makrootofaji, en iyi tanımlanmış otofaji alt tipi arasındadır; bu süreç, hasarlı organeller ve proteinler gibi sitoplazmik bileşenlerin, çift membranlı yapılar olan otofagozomlarda tutulmasını ve ardından lizozomlarla füzyonunu içeren proteolitik bozunmanın gerçekleştiği bir dizi adımdan oluşur (118). Bu otofajik akış, ATG9 gibi otofaji ile ilgili (ATG) protein ailesi üyeleri tarafından sıkı bir denetim altındadır. Otofagozom işaretleyici protein LC3-II gibi, otofajik parçaların çekilmesinde rol oynayan ve otofagozom oluşumu için esas olan beclin 1 proteinini içerir. TBH ve omurilik yaralanmasının ikincil hasar süreçlerinde otofaj-lizozom yolunun rol aldığını gösteren birçok kanıt bulunsada bu yolun yararlı veya zararlı roller oynayıp oynamadığı hala tartışmalıdır. İkincil hasarın erken aşamasında otofajik belirteçlerin yükselmesi ve otofagozom birikiminin gözlemlenmesi, şiddetle korelasyon gösterir ve haftalarca hatta aylarca sürebilir (119–121). Rapamisin ile uyarılabilecek otofajik akıştaki artış, gelişmiş nörolojik davranışsal fonksiyon, artmış nöronal sağkalım, azalmış inflamasyon ve hasarlı beyin dokusundaki gliosis ile ilişkilidir (122,123). Birçok nöroprotektif ajan, otofajiyi aktive ederek TBH kaynaklı sekonder hasarı hafifletir (124). Ancak TBH'de lizozomal membran geçirgenliğinde artış içeren durumlar sıkça tespit edildiği için lizozomal fonksiyonun tehlikeye girdiği görülmüştür. Bu durum, otofajik akışın bozulmasına

ve otofagozomlar ile bunların yüklerinin patolojik birikimine yol açarak nöronal hücre ölümüne ve travmanın şiddetinin artmasına neden olabilir (125).

2.4.2 Vasküler Dokuda Oluşan Süreç

TBH potansiyel terapötik hedeflerini tanımlamak için geniş kapsamlı araştırmalar mevcut olsa da hiçbir klinik uygulamaya başarılı bir şekilde dönüştürülememiştir (126,127). TBH'nin göz ardı edilen önemli bir mortalite nedeni de serebral vasküler hasardır. Bozulan vasküler yapılar, TBH'nin patogeneze katılır ve kanama, ödem, kan akışındaki değişiklikler ve KBB bozulması şeklinde sekonder hasara neden olabilir. TBH sonrası bu vasküler etkilerin kronik sakatlıklara nasıl yol açtığını daha iyi anlamak, mevcut tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir (128).

2.4.2.1 Kanama

TBH'lerin %46'sında hematoma meydana gelir, orta ve ağır şiddetli yaralanmalarda daha sık görülür (129). Beyin dokusuna verilen hasar, ilk 24-48 saat içinde yavaşça ilerleyebilen bir kanamaya neden olur. Böyle durumlarda sızan kan vasküler yapıların dışında bir hematoma oluşturarak birikebilir. TBH ardından görülebilen üç farklı türde hematoma bulunmaktadır ve beyindeki lokalizasyonlarına göre ayrılmaktadırlar; epidural hematomlar (dura mater ile kraniyum arasında), subdural hematomlar (dura ve araknoid arasında) ve subaraknoid hemorajiler (araknoid ile pia mater arasında). Bu üç türün arasından, travmatik subaraknoid hemoraji artmış mortalite ve morbidite riski açısından en dikkat edilmesi gerektirir (130). Kanamanın etkileri, artmış intrakraniyal hipertansiyon, vazospazm ve beyindeki yapıların sıkışmasına sebep olur (131). Bu durum kanamanın hacmine ve derecesine bağlıdır. Çoğu kanama kendiliğinden çözülse de mikrokannamalar hala mevcut olabilir ve manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edilebilen hemosiderin birikmesine neden olabilir (132). Ferritin/hemosiderin birikimi beyin hücreleri için toksik olmakla birlikte bir inflammatuar yanıtı da indükleyebilmektedir (133). İlginç bir şekilde preklinik çalışmalar, TBH ardından gecikmiş mikrohemorajilerin beyaz cevher hasarı ile ilişkilendirildiğini göstermiştir (134,135).

2.4.2.2 Serebral kan akımındaki değişiklikler

Değişmiş serebral kan akımı (SKA), TBH'nin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Hem bölgesel hem de global kan akımında değişiklikler gözlemlenir ancak bu, yaralanma büyüklüğü, konumu ve doku hasarının türüne (yani kontüzyon, hematoma veya yaygın ödem) bağlıdır. TBH hastalarının büyük bir kısmında, travmadan sonraki ilk 12 saat içinde SKA 'da önemli miktarda düşüş olmaktadır fakat bu hasarın büyüklüğü ile koreledir. SKA değerlerinin, şiddetli TBH sonrası iskemik seviyelere ulaşabileceği bildirilmiştir (insanlarda normal değerler yaklaşık olarak 45-50 ml/100 ml/dakikadır) (136,137). Travmanın akut döneminin ardından çoğu hastada serebral kan akımında artış izlenmiş olup diğerlerinin ise azalmış veya normal SKA değerleri gösterdiği gözlemlenmiştir (138,139). İlginç bir şekilde, yaralanmadan sonra geç dönemlerde kan akımı ile doku metabolizması arasında görünür bir kopukluk vardır ve uzun vadeli sonuçlar vazospazm ve hipoperfüzyon olur. Serebral kan akımındaki düşüş, şiddetli TBH sonrası mortalitenin önde gelen sebebi olan iskemik beyin hasarına yol açabilir (139). SKA çoğunlukla birkaç hafta içinde normale dönse de akut kan akımını artırmaya yönelik terapötik prosedürlere ihtiyaç vardır. TBH hastaları için önemli klinik faydaları olabilir (140).

2.4.2.3 Vazospazm

Vazospazm TBH sonrası fonksiyonel iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir. Kafa travmasının ardından bildirilen vazospazmın görülme sıklığı %19 ve %68 arasında değişmektedir (141). Vazospazm gelişen hastaların büyük bir kısmında vazospazm kısa sürüyor olsa da daha uzun da sürebilir. Genellikle kapalı kafa travmalarında vazospazmın 14 gün içerisinde çözülmesi beklenir (142). Fakat patlama sonucu gelişen TBH hastalarının diğer kafa travmalı hastalara göre vazospazm geliştirme oranı daha yüksek ve 30 güne kadar da sürebilmektedir (143). Bazı yazarlara göre TBH sonrası gelişen vazospazma hipertansiyon ve subaraknoid kanamanın sebep olduğu öne sürülse de nedeni tam olarak bilinmemektedir (144). Dore-Duffy tarafından yapılan bir çalışma, perisitlerin TBH sonrası kan damarları yakınında güçlü bir vazokonstriktör

molekül olan endotelin-1'i salgıladığını göstermiştir (145). Vazospazm serebral perfüzyonu bozduğundan dolayı tedavi edilmediği takdirde iskemik hasar ve enfarkta sebep olabilir (144).

2.4.2.4 Koagülopati

TBH sonrası değişen koagülasyon profilleri birçok çalışmada bildirilmiştir (146,147). Harhangi ve arkadaşları, 82 çalışmanın sistematik bir incelemesinde koagülopatilerin TBH hastalarında %33 oranında yaygın olduğunu ve mortalite ile ilişkili olduğunu onaylamıştır (146). Ayrıca, koagülasyon anormalliklerinin süresi de yaralanmanın ciddiyetine bağlıdır (148). Koagülasyon kaskadı, büyük ölçüde doku faktörünün (TF) dolaşıma salınmasının bir sonucu olarak orta ve ağır şiddetli TBH'lerden sonra dramatik bir şekilde değişmektedir ve bu, koagülasyon faktörlerinin tükenmesine (extrinsik yol), trombositlerin azalmasına, KBB'nin bozulmasına ve dolaşan mikropartiküllerin artmasına yol açmaktadır (149,150). Ayrıca, d-dimer seviyelerindeki artışın hiperfibrinolizi işaret edebileceği öne sürülmüştür. Bu bağlamda, doku faktörü (TF), ekstrasik yolun aktivasyonunu artırabilir (151). Ek olarak hastane yatışları esnasında izlenen trombositopeni kanamaya eğilimi arttırmaktadır (152). TBH sonucu inflamasyon, hiperfibrinoliz, endotel hasarı ve trombosit fonksiyon bozukluğu gibi birçok hemostaz mekanizması etkilenmektedir. Erken koagülasyon mekanizmalarının TBH sonrası gelişen hemorajilerdeki önemi açıkça ortadadır. Fakat gelecekte yeni belirteçlere ve terapötik ajanlara ulaşabilmemiz için daha fazla araştırmaya ihtiyacımız vardır (153).

2.4.3 Kan Beyin Bariyerinde Oluşan Süreç ve Beyin Ödemi

TBH sonrası KBB bozulması net bir şekilde belgelenmiştir. İnsanlarda KBB bozulmasını değerlendirmek için en yaygın teknik serebrospinal sıvı/serum albumin oranıyla yapılan ölçümdür; bu ölçüm, beyin omurilik sıvısındaki albumini kan serumuna göre ölçer. Ho ve arkadaşları tarafından retrospektif bir hasta grubu çalışmasında, şiddetli penetran olmayan TBH'li hastaların %44'ünün KBB bozulması yaşadığı ve bu durumun kötü uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirildiği bulunmuştur (154). KBB bozulması genellikle birkaç

hafta içinde normale döner fakat bazı hastalarda hafif yaralanmalardan sonra aylarca ve hatta yıllarca devam edebilir (155). KBB, kan ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasındaki substratların hareketini düzenler ve hücrel homeostazın sürdürülmesinde kritik bir rol oynar. Bu seçici bariyer, sıkıca bağlı endotel hücrelerinden oluşur ve astroglialar, nöronlar ve perisitler gibi diğer hücrelerle birlikte çalışarak oluşan eNVU (endoteliyal-nöron-vasküler ünite) adı verilen bir yapı oluştururlar. TBH'den sonra KBB'yini saran endotel sıkı bağ proteini, hem kontüzyon hem de artmış intrakraniyal basınç nedeniyle bozulabilir (156). Nötrofiller, proteaz ve sitokin salgılayarak KBB bozulmasını ağırlaştırırlar (157). KBB bozulması, toksinlerin lokal yaralanma mikroçevresine salınmasına neden olur. Bu moleküller arasında demir, reaktif oksijen türleri ve kan toksinleri bulunmaktadır (158). Bu tür moleküllerin varlığı, inflamasyonu, ödem oluşumunu ve intrakraniyal hipertansiyon riskini yükseltebilir (154).

TBH sonrası sıklıkla ödem oluşumu meydana gelir. Şu anki beyin ödemi sınıflandırması, primer veya sekonder hasara bağlı olarak oluşan yapısal hasar veya su ve osmotik dengesizlikle ilişkilidir. Vazojenik beyin ödemi, beyin vasküler yapılarının mekanik veya otodigestif bozulma veya endotel hücre tabakasının işlevsel hasarı nedeniyle olur. Serebral vasküler endotel duvarının bozulması, intravaskülerden ekstrasellüler (interstisyel) ortama kontrolsüz iyon ve protein geçişine izin verir ve bu su birikimine sebep olur. Anatomik olarak, bu patoloji ekstrasellüler alanın hacmini artırır (159). Nöronlar, astrositler ve mikrogliya içindeki intrasellüler su birikimi, vasküler endotel duvarının bütünlüğünden bağımsız olarak sitotoksik beyin ödemi karakterize eder. Bu patoloji, hücre membranının iyonlar için geçirgenliğinin artması, iyonik pompaların enerji tükenmesi sonucu arızalanması ve osmotik olarak aktif solütlerin hücrel geri emilimi nedeniyle oluşur (160,161). TBH sonrası hastalarda sitotoksik ödem, vazojenik ödeme göre daha sık gibi görünse de her iki durum da artmış intrakraniyal basınç ve ikincil iskemik olaylarla ilişkilidir (162).

2.4.4 İnflamatuvar Süreç

TBH, iskemik reperfüzyon hasarına benzer şekilde bir dizi immünolojik ve inflamatuvar doku yanıtını tetikler. Hem primer hem de sekonder hasar, proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, serbest radikaller ve kompleman gibi hücrel aracıların salınmasını aktive eder. Bu süreçler, kemokinleri ve adezyon moleküllerini tetikler, ardından immün ve glial hücreleri paralel ve sinerjistik bir şekilde aktive eder. Örneğin, aktive edilmiş polimorfonükleer lökositler, adezyon moleküllerinin aracılık ettiği şekilde, hem hasarlı hem de sağlam endotel hücre katmanlarını atake edebilir. Bu hücreler, makrofajlar ve T hücreli lenfositler ile hasarlı dokuya da sızabilir. Lökositlerin dokuya infiltrasyonu, P-selektin, hücre içi adezyon molekülleri (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülleri (VCAM-1) gibi hücrel adezyon moleküllerinin up-regülasyonu aracılığıyla kolaylaştırılır. Bu inflamatuvar süreçlere cevap olarak, hasarlı ve komşu dokunun ortadan kaldırılması ve saatler, günler ve haftalar içinde astrositlerin mikrofilamentler ve nötrofiller üreterek skar dokusunu sentezlemesi beklenir. Tümör nekroz faktörü, interlökin-1- β ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar enzimler travmadan sonraki saatler içinde up-regüle olur. Doku hasarının ilerlemesi nörotoksik mediatörlerin direkt olarak salınımına veya dolaylı olarak nitrik oksit ve sitokinlerin salınımına bağlıdır. Vazokonstriksiyon ajanlarının (prostaglandinler ve lökotrienler) artan salınımı, lökositlerin ve trombositlerin adhezyonuyla mikrodamar sisteminin zarar görmesi, kan-beyin bariyerinin hasarı ve ödem oluşumu gibi faktörler, doku perfüzyonunu daha da azaltarak sonuçta sekonder beyin hasarını şiddetlendirebilir (163).

2.5 Nöropeptidler

Nöropeptidler, sinaptik aktiviteyi doğrudan veya dolaylı olarak düzenlemek üzere görev yapan kısa amino asit dizileridir. Ayrıca nöropeptidler primer nörotransmitterler olarak da işlev görebilirler (164).

2.5.1 Kalsitonin Gen İlişkili Peptid

Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), migren patofizyolojisi bağlamında kapsamlı olarak araştırılan güçlü bir vazodilatör ve nörotransmitterdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CGRP'nin TBH ve subaraknoid kanamanın (SAK) tedavisindeki rolü araştırıldı. Migren için çok sayıda tedavi mevcut olmasına rağmen nörolojik hasar sonrası migrenin tedavisine ilişkin çok az çalışma bulunmaktadır. TBH insidansı özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde artmaya devam ettikçe CGRP inhibisyonu (CGRPİ) gibi ek tedavi seçeneklerinin araştırılması önemlidir. TBH ve SAK'deki farklı etkileri göz önüne alındığında bir sonraki adım, CGRPİ ile tedavi edilen hem TBH hem de SAK'li hastaların nasıl tepkiler verdiğini görmektir. Bu yeni stratejiden en fazla fayda sağlayabilecek şiddetli TBH hastalarında da çalışmalara ihtiyaç vardır. CGRP, kraniyal ve yüz patolojisinde rol oynadığı gösterilen 37 amino asitli bir nörotransmitterdir. En yaygın olarak, CGRP'nin güçlü bir vazodilatör olarak rolü migrenle ilişkilendirilmiştir (165–167). TBH ve SAK tedavisinde kullanımı yakın zamanda literatürde araştırılmıştır (167–169). Fareler ve diğer hayvan modelleri üzerinde ekzojen CGRP'nin terapötik etkilerini açıklayan çok sayıda çalışma olmasına rağmen, düşük yarılanma ömrü nedeniyle insanlarda sınırlı etkinliği bunun insan denemelerinde ilerlemesini engellemiştir (170).

2.5.2 Substance P

Substance P, 11 amino asit içeren bir peptid olup, nörokinin A, nörokinin B, nöropeptit- γ (NP γ) ve son dönemlerde tanımlanan hemokinin 1 gibi 40'tan fazla takykininin içerildiği geniş bir takykinin peptid ailesinin üyesidir. İlk olarak 1930'larda von Euler ve Gaddum tarafından kuvvetli düz kas kontraksiyonu ve hipotansif özellikleri için tanımlanan SP, artık hem periferik hem de santral sinir sisteminde primer aferent nöronlardan ve enflamatuvar ve endotel hücreleri gibi sinir hücrelerinden salınan bir nörotransmitter olarak bilinmektedir (171–173). SP, sinir sisteminde substantia nigra ve medial amigdala çekirdekleri gibi çekirdeklere, ayrıca kapsaisin duyarlı duyuşal nöronlara yerleşir. Bu bölgelerde, mekanik uyarı, sıcaklık, pH değişiklikleri ve ligand bağlanmasıyla geçici reseptör potansiyel kanallarının uyarılmasına yanıt olarak salınır (174,175). Salındıktan sonra, SP,

nörotransmitter olarak doğrudan postsinaptik etkiler yapmak veya diğer sinirsel olmayan hedefleri modüle etmek için takykinin NK reseptörlerine bağlanabilir (173). NK reseptörleri, üçü de bugüne kadar tanımlanan NK1, NK2 ve NK3 reseptörü olmak üzere 7-transmembran alanlı G-protein ile ilişkili reseptörlerdir. Takykinin nöropeptitlerinin her biri, reseptör bulunabilirliğine ve nöropeptid konsantrasyonuna bağlı olarak üç reseptör tipinin hepsine bağlanabilir, bu da reseptörler arasında bir dereceye kadar çapraz reaktivite olduğunu gösterir (172). SP, genellikle yetişkin beyinde NK1 reseptörüne en yüksek afiniteye sahip olarak bilinir. Bu da substance P'nin özel ilgi gösterdiği bir takykinin yapılmasına olanak tanır (176).

Bir çalışma, Substance P salınımının TBH'nin yaygın bir özelliği olduğunu ve KBB geçirgenliğinde belirgin bir artışla ilişkilendiğini, bunun da ödem oluşumu ve fonksiyonel bozuklukların gelişimiyle bağlantılı olduğunu göstermektedir (177). Özellikle, TBH'den sonra en az 5 saat kadar erken başlayan ve travmadan en az 24 saat sonra devam eden beyin çevresel damarlarında SP artışı gözlenmektedir (178). İnsan postmortem TBH dokusunda, artmış SP immünoreaktivitesinin perivasküler sinir liflerindeki APP ile eşzamanlı olarak bulunduğu, bu durumun perivasküler nöronlara zarar vermenin SP salınımı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (179). Yazarlar ayrıca, SP'nin sıçan modellerinde yapılan gözlemlere benzer şekilde kortikal nöronlarda ve astrositlerde belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir (178). PCR analizi ile belirlenen SP mRNA seviyeleri en az üç gün süresince artış göstermiştir bu da sürekli sentez ve salınımın bu süre boyunca devam ettiğini düşündürmektedir (180). Dahası, TBH'den sonra serum SP seviyeleri yükselmiş olup, bunun hem deneysel hem de insan TBH'de gözlemlendiği ve bu durumun hastalarda artmış şiddet ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (178,181). Daha önce belirtildiği gibi, SP katabolizması, bir ACE inhibitörü uygulanarak inhibe edildiğinde, SP immünoreaktivitesinde daha fazla artış gözlenir ve bu durumla birlikte yaralanma ve nörolojik işlev bozukluğunun kötüleşmesi gözlemlenir (182). Travmanın ardından bu tür Substance P seviyelerindeki yükselmeler, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış ve serebral ödem oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (183). Özellikle, TBH'den sonra artmış perivasküler SP immünoreaktivitesi, artmış Evan mavisi boya ekstravazasyonu ile eşzamanlı olarak gözlenmiş ve bu durum artmış KBB geçirgenliği belirteci olarak kabul edilmiştir. Yazarlar, SP'nin vasküler endotel hücrelerine bağlandığı durumlarda, vasküler proteinlere olan KBB

geçirgenliğinin arttığını ifade etmiştir. Bu proteinlere karşı artmış KBB geçirgenliği, serebral vazojenik ödem oluşumu ile ilişkilendirilmiş olup, kalıcı motor ve bilişsel bozuklukların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (178).

2.5.3 Vasoaktif İntestinal Peptit

Vazoreaktif intestinal peptit (VIP), yaklaşık 40 yıl önce ilk kez domuz duodenumundan izole edilen 28 amino asitli bir polipeptittir. Polipeptid, bağırsak kan akışını değiştiren vazodilatatör etkisinden dolayı bu adı almıştır. VIP başlangıçta sindirim sistemi içinden izole edildiği ve bağırsakta elektrolit salgılanmasında rol oynadığı için bir bağırsak hormonu olarak sınıflandırılmıştır ancak daha sonra dokularda bir nörotransmitter olarak geniş ölçüde dağıldığı bulunmuştur. Domuz, inek ve farelerden elde edilen VIP'ler aynı yapıya sahiptir. Ayrıca, merkezi sinir, periferik sinir, sindirim sistemi veya pankreastan salınan VIP'nin aynı yapıya sahip olduğu görülmüştür. VIP, pankreas ve barsaklardaki salgılama, gastrointestinal motilite ve kan akışı üzerinde nöral düzenleyici aktivite gösterir ve peptit, kardiyovasküler, solunum ve ürolojik sistemlerde benzer aktiviteler gösterir. Son raporlar, immünolojik ve nöroprotektif etkiler gibi daha geniş bir etkinlik yelpazesini tanımlamıştır. Çeşitli patolojik durumlar ve hastalıklar için terapötik uygulamalar geliştirme amacıyla yapılan ön çalışmalar devam etmektedir ancak bu amaçla proteinin yapısı ve işlevi daha detaylı bir şekilde analiz edilmelidir (184).

VIP sindirim sistemi ve sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlarda geniş bir şekilde dağılır. VIP'nin doku dağılımı genellikle türler arasında farklılık göstermese de, VIP aktivite seviyeleri türe bağlı olarak farklılık gösterir. MSS'inde, VIP geniş bir şekilde serebral korteks ve hipotalamusda dağılır ve özellikle frontal lobun korteksi, hipokampus ve optik alan korteksinde bol miktarda bulunur. Beyinde, VIP içeren nöronlar, floresan histochemistry ile hipotalamik bölgede, yaygın olarak arcuate çekirdeği de içeren ventromedial hipotalamik çekirdeklerde gözlemlenir. Bu nöronların aksonları, üçüncü ventrikül duvarı boyunca, hipotalamik bölgedeki leptomeninksin vasküler duvarı sinir liflerine doğru dağılır. VIP içeren nöronlar adrenal bezlerde, tükürük bezlerinde ve pankreasta yoğun bir şekilde bulunur ve ayrıca mide, ince bağırsak ve çıkan kolonda da bulunur. Sindirim sistemindeki VIP içeren nöronlar açısından, bu sinir hücresi gövdeleri ve liflerinin

birçoğu ara kas tabakası ve submukozal pleksusta gözlemlenir ve bu nöronların yoğun bir ağı lamina propria'da bulunur. Ayrıca, VIP sfinkter bölgesinin sinir liflerinde ve ürogenital organların sinirlerinde de bulunur. VPAC1 ve VPAC2'nin dağılımı kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. VPAC1 karaciğer, akciğerler, böbrekler, prostat bezi, meme bezleri, dalak, lenfositler, mide ve ince bağırsak mukozası ve birçok diğer dokuda ifade edilir. MSS'inde, VPAC1 serebral korteks, piriform korteks, dentat girus, lateral amigdaloid çekirdek, putamen, supraoptik çekirdek, koroid pleksus ve epifiz gibi bölgelerde ifade edilir. VPAC2, organların düz kaslarında ve vasküler duvarlarda büyük miktarlarda ifade edilir ve büyük bağırsak mukozasında, tiroid foliküler hücrelerinde, adrenal medulla, retina ve alveoler epitelde de gözlemlenir. MSS'inde, VPAC2 serebral korteks, olfaktör bulbus, talamus, hipokampus, amigdala, paraventriküler korteks vb. bölgelerde ifade edilir. VPAC2, bakteriyel veya viral enfeksiyonlardan sonra lenfosit ve makrofajlarda da ifade edilir. VPAC'lerin tümör hücrelerinde ve çeşitli hücre hatlarında ifadesi de bildirilmiştir. Daha önceki bir rapora göre, VPAC1 akciğer kanseri, gastrointestinal kanser, pankreas kanseri ve karaciğer kanserinde ifade edilirken, VPAC2 leiomyoma ve diğer kanser türlerinde ifade edilir (184).

2.5.4 Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptid

Hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP), ilk olarak 1989 yılında koyun hipotalamik ekstraktından izole edilen bir nöropeptittir. PACAP dizisinin evrim sırasında iyi korunmuş olması, PACAP'ın temel biyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir. Keşfedildikten sonra PACAP'ın bir nörohormon, bir modülatör, bir verici ve bir nörotrofik faktör olarak görev yaptığı rapor edilmiş ve çeşitli gelişimsel süreçlere dahil olduğu gösterilmiştir. PACAP'ın iki izoformu vardır: PACAP-38 ve PACAP-27, aynı öncü proteinin proteolizinden kaynaklanır ve aynı 27 amino asit N-terminal biyoaktif çekirdeği paylaşırlar. Memeli dokularında PACAP-38, doğal olarak oluşan peptitin %90'ını temsil eden baskın formudur. Bu nedenle deneylerin çoğu bu izoformla gerçekleştirilir ve özellikle belirtilmediği sürece PACAP genellikle literatürdeki daha uzun izoformu ifade eder ve biz de incelememizde bunu takip ediyoruz. PACAP; sekretin, glukagon, büyüme hormonu salgılayan hormon/vazoaktif bağırsak peptidi süper ailesine aittir. PACAP'ın etkilerine, PAC1, VPAC1 ve

VPAC2 olarak tanımlanan B-G sınıfı proteine bağı reseptörler aracılık eder. PACAP'a VIP'e göre daha fazla afinite gösteren PAC1, merkezi sinir sisteminde bol miktarda bulunur ve nöroprotektif ve nörotrofik etkilerle ilişkilidir. VPAC1 ve VPAC2, çevresel eylemlerle daha fazla ilişkilidir ve hem PACAP hem de VIP tarafından eşit şekilde tanınır. PACAP beyin gelişiminde çok önemli bir rol oynar ve nörojenezin başlangıcında embriyonik beyinde yaygın olarak eksprese edilir. Beyin gelişiminin sona ermesinden sonra, çoğu beyin bölgesinde PACAP ekspresyonu azalır. Diğer bazı beyin trofik faktörleri gibi azalan PACAP seviyesi de fizyolojik ve patolojik yaşlanma süreçlerinde rol oynamaktadır. Yaralanma sonrası sinir sisteminin yenilenmesi, sinir büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü ve beyinden türetilen nörotrofik faktör gibi çeşitli büyüme faktörlerinin up-regülasyonu ile doğum öncesi ve sonrası dönemlerde beyin gelişimini düzenlemek için kullanılan mekanizmaların yeniden devreye girmesi muhtemeldir. Benzer şekilde PACAP, çeşitli nöron hasarı modellerinde de güçlü bir şekilde up-regüle olur. PACAP artık çeşitli in vitro ve in vivo hayvan modellerinde güçlü etkileri olan iyi bilinen bir nöroprotektif faktördür. PACAP, odaklanmış ve global serebral iske mi modellerinde, retina patolojilerinde, nöronal toksisitelere, multipl skleroz ve diğer inflamatuvar durumlarda, ayrıca Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalık modellerinde güçlü nöroprotektif etkilere sahiptir (185).

İnsan beyin dokuları van Landeghem ve arkadaşları tarafından insan TBK'sinde yapılan tıbbi-yasal otopsi vakalarından araştırılmıştır. Mağdurlar hayatta kalma sürelerine bağı olarak üç gruba ayrıldı (24 saatin altında, 24 saat ile 7 gün arasında ve yaralanmadan sonraki 7 ile 99 gün arasında). İmmünohistokimyasal analiz sırasında PACAP27 ve PACAP38 eksprese eden hücreler sayıldı. Nöronal ve glial hücreler, kontrollerde incelenen lobların tüm kortikal katmanlarında PACAP27 veya PACAP38 için güçlü bir sitoplazmik immünopozitiflik sergiledi. Analiz, incelenen tüm hayatta kalma sürelerinde kontüzyon bölgelerinde hücrese PACAP27 ve PACAP38 immünoreaktivitesinde ani ve uzun süreli bir azalma ve perikontüzyonel kortekste PACAP27 ve PACAP38 immünoreaktivitesinde önemli ölçüde artış olduğunu gösterdi. PACAP27 ve PACAP38 arasında reaksiyon tipi ve/veya boyutunda anlamlı bir fark görülmeydi. Reaktif astrositlerdeki PACAP27 ve PACAP38 immünoreaktivitesinin travma

sonrası uzun süreli artışı, TBH'yi takiben astrositlerin karmaşık endojen nöroprotektif reaksiyonunun bir parçası olarak yorumlanabilir (185).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik İzin

Projenin etik onayı 08/06/2021 tarihinde Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2021/139 kayıt no'lu kararı ile alınmıştır. Bu proje Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin (BAP) 2022.08.01.1561 Sayılı projesiyle desteklenmiştir.

3.2 Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Hastalar 3 gruba ayrıldı, her 3 gruba venöz kan alınmasından hemen önce VAS testi uygulanarak baş ağrısı şiddetinin değerlendirilmesi yapıldı, daha sonra antekübital venden kan alınarak 4000 rpm' de 15 dakika santrifüj edilerek plazma örnekleri ELISA yöntemi ile SP, CGRP, VIP ve PACAP-38 tayini yapıldı kadar - 20 C'de saklandı.

- Grup 1(travma sonrası erken dönem) 6 cc kan,
- Grup 2 (travma sonrası geç dönem) 6 cc kan,
- Kontrol grubunun 18-70 yaş arası 40 sağlıklı gönüllüden 6 cc kan alındı.

3.2.1 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

B.A.İ.B.Ü Tıp Fakültesi Hastanesi beyin ve sinir cerrahi anabilim dalına kabul edilen 18-70 yaş arası minör kafa travmalı 40 hasta çalışmaya alındı.

3.2.2 Araştırma Dışlama Kriterleri

- Herhangi bir analjezik ilaç kullanıyor olmak,
- Kronik herhangi bir nöro-inflamatuvar hastalığı olmak (otoimmün veya mikrobiyal),
- Halihazırda herhangi bir enfeksiyon geçiriyor olmak,
- Kronik herhangi bir mast hücre hastalığı olmak (mastositoz vb),
- Halihazırda herhangi bir alerjik hastalık geçiriyor olmak,
- Herhangi bir nedenle immün-süpresif ilaç kullanıyor olmak,
- Antihistaminik ilaç kullanıyor olmak.

3.3 Çalışmada Kullanılan Cihazlar

- Santrifüj
- ELİSA Cihazı
- -20°C Derin Dondurucu
- +4 °C Buzdolabı

3.4 Yöntem

Hastalardan alınan 6 ml venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere aktararak içerisine peptitlerin enzimatik degradasyonunu önlemek için 100 µL proteaz inhibitör solüsyonu (cOmplete, Sigma-Aldrich) eklendi ve 4000 rpm' de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant örnekler -20°C'de saklandı. Örnek toplama işlemi tamamlandığında süpernatant örnekler dondurucudan çıkarılarak önce +4 °C'de çözünmesi, daha sonra dışarıya alınarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.

Daha sonra örneklerdeki CGRP, SP, PACAP-38 ve VIP nöropeptidlerinin ölçümü ELISA (enzim-bağlı immünosorbent test) yöntemi ile gerçekleştirildi. Bu amaç için satın alınan ticari ELISA kitleri kullanıldı (BT-LAB, Shanghai, China). ELISA kitlerinin ölçüm hassaslığı CGRP için 1.2 ng/L, SP için 2.39 ng/L, PACAP-38 için 11.53 ng/L ve VIP için 3.11 ng/L idi.

3.4.1 ELISA

Her bir nöropeptid için üretici firmanın yönergelerine göre gerçekleştirildi.

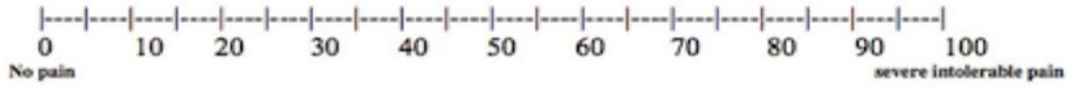
- Buna göre standart ELISA kuyucuklarına 50 µl CGRP, SP, PACAP-38 veya VIP standart solüsyonu eklendi.
- Örnek ELISA kuyucuklarına ise önce 40' ar µl süpernatant örneklerinden eklendi devamında bu kuyucuklara 10' ar µl CGRP için anti-CGRP antikoru, SP için anti-SP antikoru, PACAP-38 için anti- PACAP-38 antikoru ve VIP için anti-VIP antikoru eklendi.
- Sonra her bir ELISA kitin bütün kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP solüsyonu eklendi. 96 kuyucuklu plakanın üzeri kaplandı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
- Sonra plaka boşaltıldı ve beş kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.

- Sonra her bir kuyucuğa sırasıyla 50'şer µl solüsyon-A ve solüsyon-B eklendi ve plaka 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi.
- Sonra içeriği dökülmeksizin tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyon eklendi. Kuyucukların optik yoğunluğu 450 nm'de ELISA okuyucu cihazda okutuldu (Epoch BioTek Instruments, Inc. Highland Park, Winooski, VT, USA).
- Kitlerin yönergelerinde her bir nöropeptid için tanımlanan standart konsantrasyonları kullanılarak optik yoğunluk eğrisi oluşturuldu ve örneklerdeki ilgili peptid konsantrasyonları hesaplandı.

3.4.2 VAS Skor

Vizüel Analog Skala (VAS), bir bireyin ya da hastanın belirli bir ölçümü ya da duygusal durumu konusundaki subjektif değerlendirmelerini ifade etmek için kullanılan bir ölçüm aracıdır. VAS, genellikle bir çizgi veya ölçek üzerinde belirli bir noktayı işaretlemek suretiyle bireyin duygusal ya da fiziksel durumunu belirtmesine olanak tanır. VAS, geniş bir uygulama alanına sahiptir ve çeşitli sağlık alanlarında kullanılmaktadır. Özellikle ağrı şiddetini değerlendirmek, duygusal durumları ölçmek veya tedavi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla sıkça kullanılır. Örneğin, ağrı şiddetini değerlendirmek için bir VAS kullanıldığında, çizginin bir ucu "hiç ağrı yok"u, diğer ucu ise "en yoğun ağrı"yı temsil eder (Şekil 3.1). Birey, kendi hissettiği ağrı şiddetini bu çizgi üzerinde bir nokta belirleyerek ifade eder.

Visual Analogue Scale (VAS)



Şekil 3. 1. Vizüel analog skalası

3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Hastalar ve kontroller arasında peptitlerin serum seviyelerini ve ayrıca BT pozitif ve negatif olan hastalar arasında peptitlerin serum seviyelerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastaların 0. gün ile 60. gün arasındaki VAS skorlarını ve ayrıca peptitlerin serum seviyelerini karşılaştırmak için Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Hastaların serum peptit düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Spearman sıra korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların yaş ortalaması $40,3 \pm 15,9$ iken, çalışma grubunun yaş ortalaması $47,9 \pm 17,8$, kontrol grubunun yaş ortalaması $32,8 \pm 8,9$ olarak saptandı. Analiz sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1: Katılımcıların yaş dağılımları

Yaş	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (min-max)
Tüm Gruplar (n=80)	$40,3 \pm 15,9$	34,5 (18-70)
Çalışma Grubu (n=40)	$47,9 \pm 17,8$	51 (18-70)
Kontrol Grubu (n=40)	$32,8 \pm 8,9$	30,5 (18-54)

Çalışmaya katılan bireylerin % 42,5’i kadın iken (n=17), %57’5’i erkekti (n=23). Kontrol grubuna dahil edilen hastaların %50’si kadın (n=20), %50’si erkekti (n=20). Analiz sonuçları Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

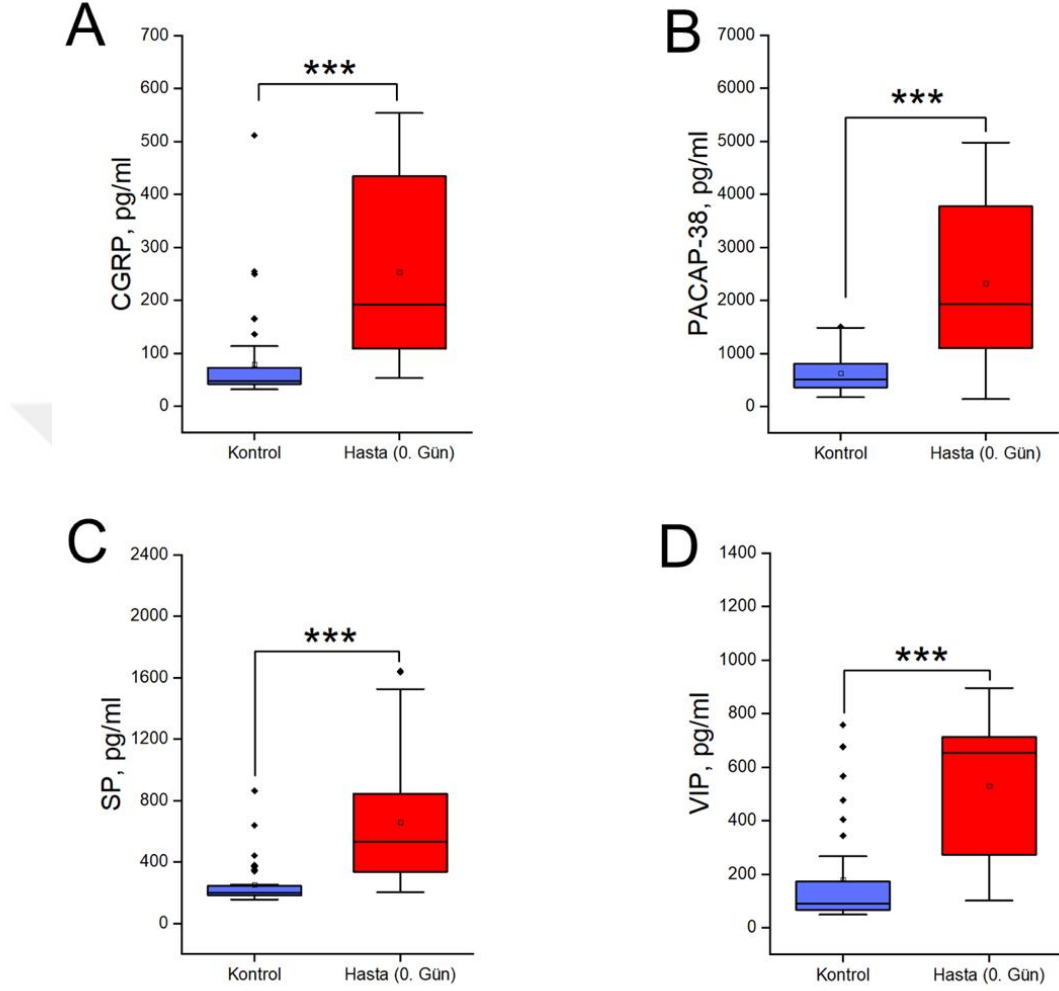
Tablo 4. 2: Çalışma grubundaki hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı	%
Kadın	17	42,5
Erkek	23	57,5

-Tablo 4. 3: Kontrol grubundaki hastaların cinsiyete göre dağılımı

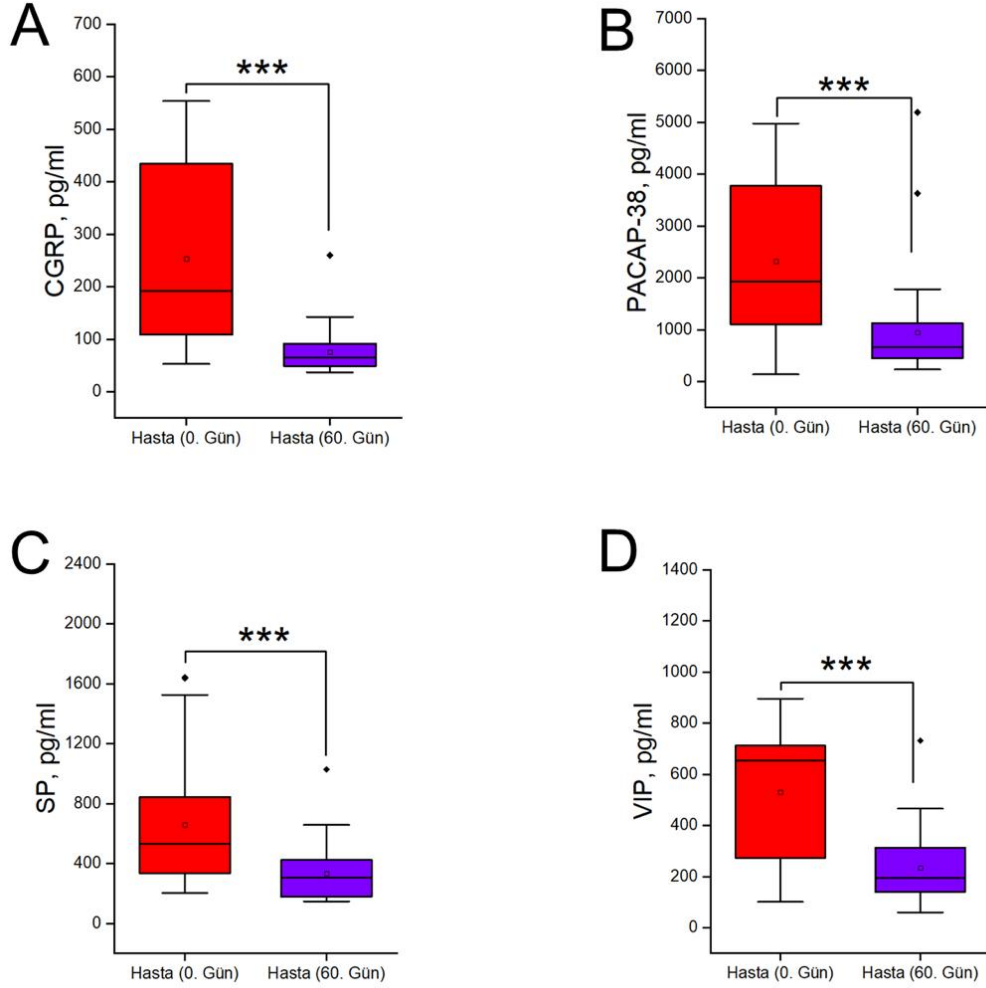
Cinsiyet	Sayı	%
Kadın	20	50
Erkek	20	50

Şekil 4.1A –D’de yer alan CGRP, PACAP-38, SP ve VIP peptitlerinin sağlıklı kontroller ve travma sonrası 0. gündeki hastalar arasındaki karşılaştırmalara ait p değerlerinin hepsi $p < 0,001$ ’dir.



Şekil 4. 1: Sağlıklı kontroller ve 0. gündeki hasta gruplarında CGRP, PACAP-38, SP ve VIP peptitlerinin düzeylerinin karşılaştırma grafikleri

Şekil 4.2A –D’de yer alan CGRP, PACAP-38, SP ve VIP peptitlerinin travma sonrası 0. gündeki ve 60. gündeki hastalar arasındaki karşılaştırmalara ait p değerlerinin hepsi $p<0,001$ ’dir.



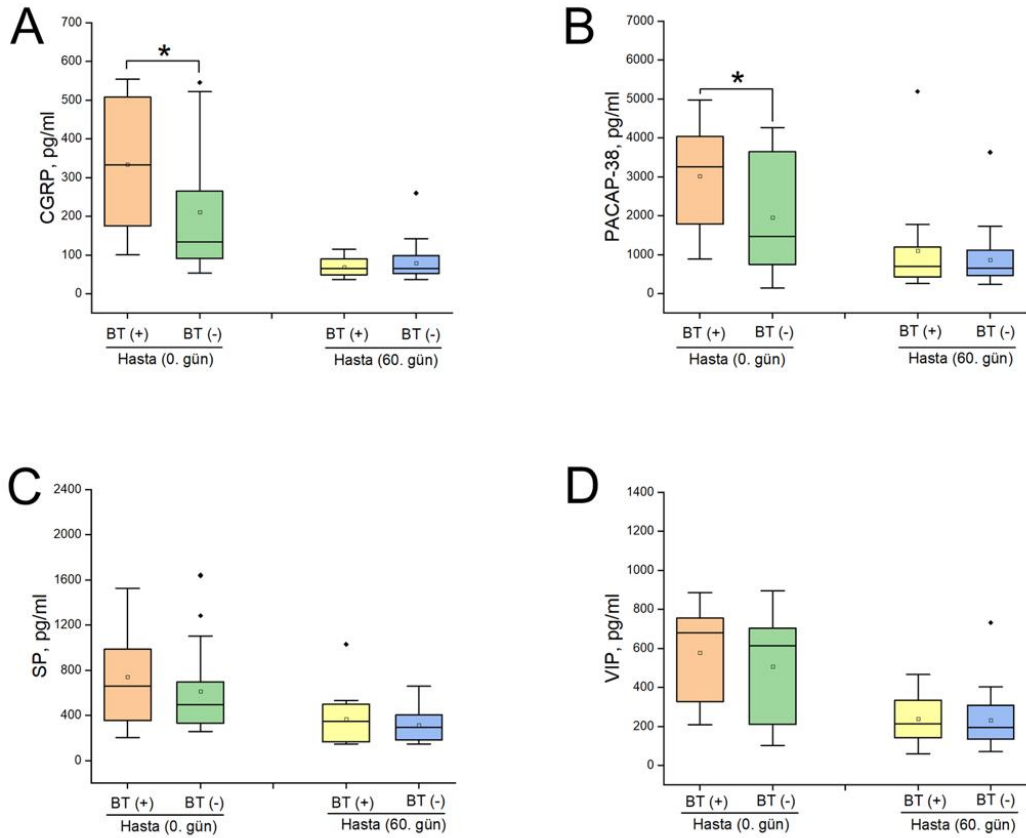
Şekil 4. 2: Hastaların 0. ve 60. gündeki CGRP, PACAP-38, SP ve VIP peptitlerinin düzeylerinin karşılaştırma grafikleri

Şekil 4.3A’da yer alan travma sonrası 0. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki CGRP düzeylerinin karşılaştırılmasına ait p değeri $p= 0,017$ ’dir, 60. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki CGRP düzeylerinin karşılaştırılmasına ait p değeri $p= 0,604$ ’tür.

Şekil 4.3B’da yer alan travma sonrası 0. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki PACAP-38 düzeylerinin karşılaştırılmasına ait p değeri $p=0,023$ ’tür, 60. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki PACAP-38 düzeylerinin karşılaştırılmasına ait p değeri $p=0,705$ ’tir.

Şekil 4.3C’da yer alan travma sonrası 0. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki SP düzeylerinin karşılaştırılmasına ait p değeri $p=0,266$ ’dır, 60. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki SP düzeylerinin karşılaştırılmasına ait p değeri $p=0,705$ ’tir.

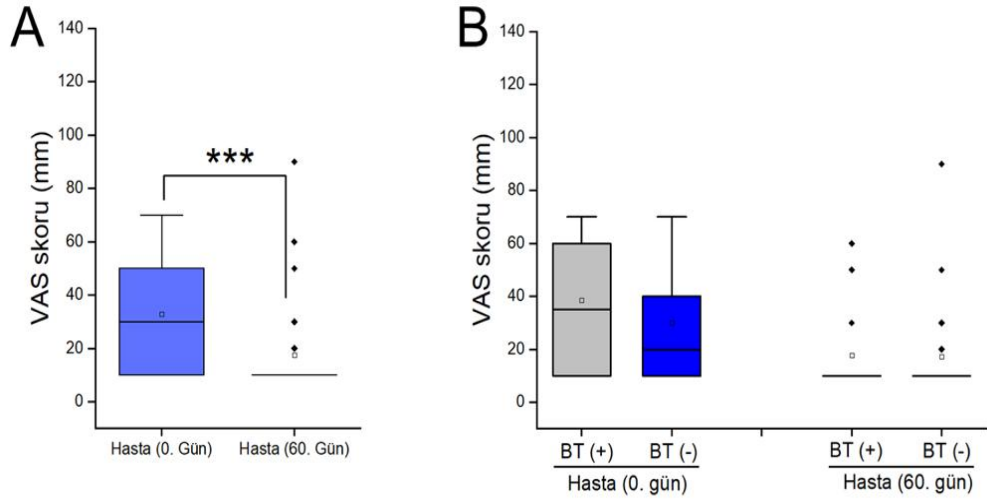
Şekil 4.3D’da yer alan travma sonrası 0. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki VIP düzeylerinin karşılaştırılmasına ait p değeri $p=0,231$ ’dir, 60. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki VIP düzeylerinin karşılaştırılmasına ait p değeri $p=0,769$ ’dur.



Şekil 4. 3: BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki CGRP, PACAP-38, SP ve VIP düzeylerinin karşılaştırma grafikleri

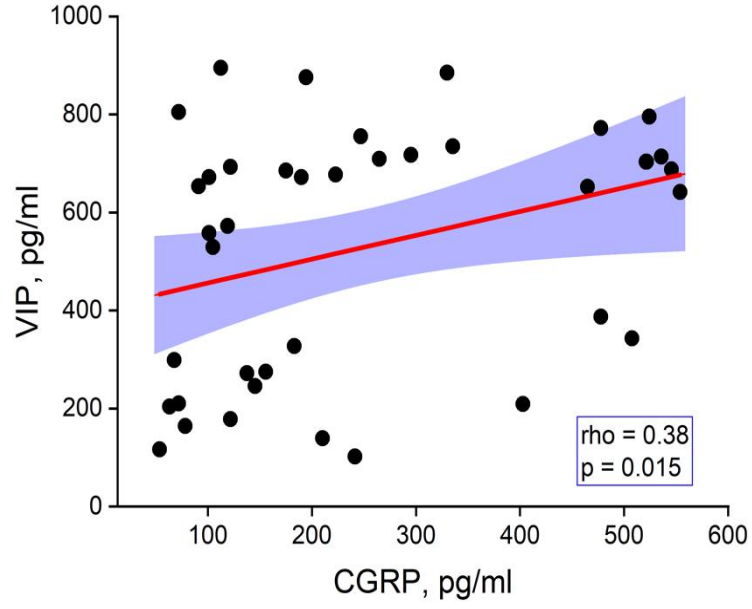
Şekil 4.4A’da yer alan VAS skorunun travma sonrası 0. gündeki hastalar ve 60. gündeki hastalar arasındaki karşılaştırmasına ait p değeri $p < 0.001$ ’dir.

Şekil 4.4B’de yer alan travma sonrası 0. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki VAS skorunun karşılaştırmasına ait p değeri $p = 0,347$ ’dir, 60. gündeki hastalarda BT pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki VAS skorunun karşılaştırmasına ait p değeri $p = 0,9$ ’dur.



Şekil 4. 4: BT pozitif ve negatif olan hastalarda 0. ve 60. Gündeki VAS skor karşılaştırma grafiği

Şekil 4.5 grafiğinde, CGRP ve VIP arasındaki korelasyon analizine ait p değeri $p = 0,015$ 'tir. Renkli alan %95 güven aralıklarını temsil etmektedir.



Şekil 4. 5: CGRP ve VIP arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Post-travmatik baş ağrısı (PTH), Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması (ICHD)-3'ün belirttiği üzere, ikincil bir baş ağrısı bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (7). PTH, sarsıntı sonrasında en sık bildirilen semptomlardan biri olup, hasta üzerinde potansiyel olarak engelleyici etkilere sahip, öngörülemeyen ve yönetimi zor bir durumdur (6,186). Posttravmatik baş ağrısı (PTH), baş ağrısının yaralanmadan sonraki 7 gün içinde başladığı ve üç ay içinde çözüldüğü durumda "akut PTH" olarak tanımlanabilir veya remisyonun "akut" penceresinde sağlanamadığı durumda "kalıcı PTH" olarak adlandırılabilir (7,187). PTH, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, post-sarsıntı ve kalıcı post-sarsıntı sendromları olan bireyler arasında en belirgin ve sık bildirilen semptomlardan biridir (188). Hafif travmatik beyin yaralanması sonrası bir yıl içinde PTH'nin kümülatif insidansının ~91% olduğu bulunmuştur (8). Son zamanlarda yayınlanan bir inceleme makalesi, çok sayıda yaralanma öncesi ve sonrası faktörün etkileşimde bulunarak PTH'nin ortaya çıkışına katkıda bulunduğunu vurgulamıştır (189).

Posttravmatik baş ağrısının (PTH) kesin nedeni bilinmemekle birlikte, şiddeti ve özellikleri, kişinin daha önce migren deneyimi yaşamış olması veya ailede migren öyküsü bulunması gibi travma öncesi durumlarla ilişkili olabilir. Ayrıca, bu baş ağrıların özellikleri, migren veya gerilim tipi baş ağrılarına benzer şekilde ortaya çıkabilir (190). Daha basit bir ifadeyle migren baş ağrısı, birinci derece trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu ve duyarlılığını içerir. Bu durum, vazoaaktif nöropeptidlerin ve lokal inflamatuvar faktörlerin salınımıyla kademeli bir etkiye neden olur. Bu etkiler, baş ağrısı epizodu sırasında ağrı ve diğer anormal duyumların algılanmasına neden olan ikinci ve üçüncü derece nöronlar aracılığıyla bağlı yapıları duyarlılaştırır ve aktive eder (191,192). Bu kaskadın önemli modülatörlerinden biri, santral ve periferik sinir sistemlerinde dağılmış olan kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) adlı nöropeptittir (193–195). CGRP'nin iki izoformu bulunmaktadır, α ve β . Bu izoformlar, sırasıyla kalsitoninle ilişkili polipeptit α ve β genlerinden (CALCA ve CALCB) ifade edilir. CALCA, trigeminal ganglionda ifade edilen CGRP'nin dominant formudur (196,197). CGRP reseptörü, reseptör aktivite modifiye edici protein 1 (RAMP1) ile birlikte üç alt üniteye sahiptir. Bu alt üniteler, reseptörün oran sınırlayıcı işlevlerini modüle eder ve ligand

bağlama için özgülük sağlar (198,199). RAMP1 aşırı ifadesinin transgenik fare modellerinde ışık kaçınma davranışına ve santral CGRP ile indüklü allodiniye neden olduğu gösterilmiştir (200,201). CGRP sentezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, sinir hasarı modellerinde sentezini ve ifadesini artıran travmalı dokulara inflamatuvar yanıtın katkıda bulunduğu gösterilmiştir (202). CGRP, migrenin oluşumunu engelleyen farmakolojik tedaviler için kritik bir hedef olarak kabul edilmektedir (203).

Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 96 yetişkin TBH hastası, Glasgow Koma Skalası skorlarına göre hafif/orta TBH grubu (36 erkek ve 25 kadın) ve şiddetli TBH grubuna (22 erkek ve 13 kadın) ayrılmıştır. Bununla birlikte kontrol grubu olarak 25 sağlıklı birey seçilmiştir (15 erkek ve 10 kadın). Serum CGRP kabul anında ve kabul sonrası 12, 24, 48, 72 saat ve 7 gün sonra radyoimmunoassay yöntemi ile ölçülmüştür. CGRP seviyeleri, şiddetli TBH grubunda hafif/orta TBH ve kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Ayrıca, yaşamını yitiren hastalarda, hayatta kalan hastalara kıyasla CGRP seviyeleri önemli ölçüde düşük saptanmıştır. Sağkalım analizi ve lojistik regresyon analizleri, CGRP seviyesinin hasta mortalitesi ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca, serum CGRP seviyeleri düşük olan TBH hastalarının mortalitesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu retrospektif analizler, CGRP'nin TBH için potansiyel bir biyomarker, izleme yöntemi ve terapötik hedef olarak kullanılabileceği hipotezini desteklemektedir (168).

Ashina ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, minor travmatik beyin hasarına atfedilen kalıcı PTH'nin önlenmesinde CGRP reseptörünü yüksek afinite ve seçicilikle bloke edip CGRP ligandının bu reseptöre bağlanmasını engelleyen erenumabın etkinliğini, tolere edilebilirliğini ve güvenliğini değerlendirmişlerdir. Hastalara, 12 hafta boyunca her dört haftada bir verilen iki deri altı 1 mL'lik enjeksiyonla ayda 140 mg erenumab almaları sağlanmıştır. 100 hastanın 89'u açık etiketli çalışmayı tamamladı. Başlangıçta, orta ila şiddetli baş ağrısının ortalama aylık gün sayısı 15,7 idi. 9. haftadan 12. haftaya kadar bu sayı 2,8 gün azaldı. En sık görülen yan etkiler kabızlık (n=30) ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıydı (n=15). Toplamda, 100 hastadan en az bir doz erenumab alan iki hasta, yan etkileri nedeniyle tedavi rejimini bıraktı. Bu 12 haftalık açık etiketli çalışmada, kalıcı posttravmatik baş ağrısı (PTH) olan hastalar arasında erenumabın, orta ila şiddetli baş ağrısı günlerinin sıklığını düşürmede etkili olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca,

erenumabın yan etkilerine bağılı olarak ilacın kesilmesinin düşük olması nedeniyle iyi tolere edildiğı belirlenmiştir. Ancak, persistan PTH hastalarında erenumabın etkinliğini ve güvenliğini yeterince değerlendirmek için plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (204).

Bizim çalışmamızda minör şiddetli kafa travmalı 40 hasta ve 40 kontrolde CGRP, PACAP-38, SP ve VIP düzeyleri ELİSA yöntemi kullanılarak incelendi. Ayrıca hastaların VAS skorları değerlendirildi. Hastaların CGRP düzeyleri ilk gün kontrole göre yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). İlk gün BT pozitif/negatif hastalar kıyaslandığında BT pozitif olanlarda CGRP düzeyi daha yüksek bulunmuştur ($p=0,017$). CGRP düzeyi 60. güne kadar giderek azalmıştır ($p=0,604$). Sonuçlarımız yukarıda bildirilen literatürler ile uyumludur.

Kafa travması sonrasında ağrı ile ilişkili olan pituiter adenilat siklaz aktivasyon polipeptidi (PACAP-38), baş ağrısı patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan nöropeptidlerden biridir. Bu bağlamda, literatürdeki bazı önemli bulgulara dayanarak PACAP-38'in kafa travması sonrasındaki ağrı mekanizmalarındaki potansiyel etkilerini değerlendirmek mümkündür.

Öncelikle, PACAP-38'in kafa travması sonrasındaki ağrı sürecine katılımı, nöropatik ağrı mekanizmalarını içerebilir. Yapılan bir dizi deneysel çalışma, PACAP-38'in nöropatik ağrı modelinde artan ekspresyonu ve nörojenik inflamasyon ile ilişkilendirildiğini göstermektedir (205,206). Buna ek olarak, PACAP-38'in kafa travması sonrasındaki ağrı algısındaki rolü, trigeminal sistemdeki etkileşimleriyle de ilişkilidir. PACAP-38, trigeminal ganglion hücrelerindeki reseptörler aracılığıyla trigeminal sistemdeki nöronları etkileyebilir ve bu da baş ağrısı patofizyolojisinin bir parçası olabilir (207). Diğer yandan, PACAP-38'in baş ağrısı üzerindeki etkisi, inflamatuvar süreçlere olan etkileriyle de bağlantılıdır. PACAP-38'in nörojenik inflamasyonu artırabileceğı ve baş ağrısı eşliğini düşürebileceğı gösterilmiştir (208,209).

Bizim çalışmamızda da, PACAP-38 nöropeptidi 0. günde kontrole göre yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). 60. Günde aldığımız sonuçlarda ise PACAP-38 düzeyleri giderek azalmıştır ($p<0,001$). 0. Günde BT pozitif/negatif hastalarda PACAP-38 düzeyi karşılaştırıldığında BT pozitif olanlarda PACAP-38 düzeyi daha yüksek çıkmıştır ($p=0,023$). 60. günde PACAP-38 düzeyleri azalmıştır fakat istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir ($p=0,705$).

Kafa travması sonrası ağrı, pek çok nöropeptidin ve moleküler sinyalin kompleks bir etkileşimine dayanır. Bu bağlamda, Substance P'nin (SP) kafa travması sonrasındaki ağrı mekanizmalarındaki rolünü değerlendiren çalışmalar çeşitlilik göstermektedir. SP, nöronal uyarılma ve ağrı ile ilişkilendirilen bir nöropeptiddir. Kafa travması sonrasında, SP'nin spinal kord ve beyin içindeki nöronal ağrı yollarında artan ekspresyonu, travmatik hasara bağlı olarak algılanan ağrıda potansiyel bir rolü olduğunu işaret edebilir (172,173). SP'nin afferent sinir liflerinin sayısını arttırabileceği ve bu durumun ağrı sinyallerinin iletilmesindeki değişikliklere katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (210). Bu da TBH'de afferent sinir liflerindeki hasar ile ağrıya neden olduğunu düşündürmektedir. Bazı deneysel modeller, kafa travmasının, özellikle de diffüz aksonal yaralanmanın, SP'nin nöronal ağrı yollarında sensibilizasyona yol açabileceğini öne sürmektedir (211). Substance P'nin inflamatuvar süreçlere olan etkisi, kafa travması sonrasındaki ağrı mekanizmalarında önemli bir faktör olabilir. SP, nörojenik inflamasyonu artırabilir ve bu da ağrı eşiğini düşürebilir (212).

Ancak, SP'nin kafa travması sonrasındaki ağrı ile ilişkisi konusunda bazı karışık bulgular da mevcuttur. Bazı araştırmalar, SP'nin travmatik beyin hasarının erken evrelerinde azalabileceğini veya tersine bir koruyucu rol oynayabileceğini öne sürmektedir (213,214).

Bizim çalışmamızda da, SP nöropeptidi 0. günde kontrole göre yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). 60. günde aldığımız sonuçlarda ise SP düzeyleri giderek azalmıştır ($p<0,001$). 0. günde BT pozitif/negatif hastalarda SP düzeyi karşılaştırıldığında BT pozitif olanlarda SP düzeyi daha yüksek çıkmıştır ($p=0,023$). 60. günde SP düzeyleri azalmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,705$).

Kafa travması sonrasında ortaya çıkan ağrı mekanizmaları oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir ve bu mekanizmaların içinde Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) gibi nöropeptidlerin rolü üzerine yapılan çalışmalar da önem kazanmaktadır. VIP, sinir hücrelerinde, özellikle de enterik sinir sisteminde bulunan bir nöropeptid olup, ağrı algısının modülasyonunda potansiyel bir rol oynayabilir (215,216).

Travmatik beyin hasarı durumunda, VIP'nin salınımındaki değişikliklerin, ağrı sürecinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda kafa travması sonrasında VIP ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir, bu artışın

ağrı algısıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (217,218). VIP'nin anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (219,220). Nörolojik hastalıklarda koruyucu etkisinin olduğunu göstermişlerdir (221). VIP'nin kafa travması sonrasındaki ağrı üzerindeki etkisi, inflamasyonla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, VIP'nin kafa travması sonrasında gelişen ağrı üzerindeki net etkisi hala belirsizdir. VIP'nin nöromodülatuar rolü, travmatik beyin hasarı sonrasında değişebilir ve bu, ağrı sürecinin karmaşıklığını yansıtabilir.

Çalışmamızda, en son bakılan nöropeptid olan VIP 0. günde kontrole göre yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). 60. Günde aldığımız sonuçlarda ise VIP düzeyleri giderek azalmıştır ($p<0,001$). 0. Günde BT pozitif/negatif olan hastalar arasında VIP düzeyi karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş olup ancak BT pozitif olanlarda VIP düzeyi daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,231$). 60. günde VIP düzeyleri azalmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,769$).

Hastalarda VAS skoruna bakıldığında 0. günde yüksek çıkmıştır ve 60. günde giderek azalmıştır ($p<0,001$). BT pozitif/negatif olan hastalar arasındaki 0. gün VAS skoru karşılaştırdığında BT pozitif olanların VAS skoru daha yüksek bulunmuştur fakat anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,347$). 60. gündeki hastalarda BT pozitif/negatif olan hastalar arasındaki VAS skoru azalmıştır fakat anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p= 0,9$). VAS skorunun 0. gün artması CGRP, PACAP-38, SP ve VIP nöropeptidlerin ağrı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

CGRP ve VIP arasındaki korelasyon, nörolojik ve vasküler sistemlerdeki önemli rol ve etkileşimleri nedeniyle araştırılan bir konudur. CGRP, baş ağrısı ve migren gibi durumlarla ilişkilendirilirken, VIP ise vasküler tonus ve sindirim sistemi üzerinde etkilidir. Çalışmamızdaki bir diğer analiz CGRP ve VIP arasındaki korelasyondur. Korelasyon kat sayımız 0,38 bulunmuş olup bu da korelasyonun zayıf olduğunu göstermektedir. CGRP ve VIP arasındaki korelasyonun anlaşılabilmesi için daha büyük ölçeklerde ve daha fazla araştırma yapılması gerektiğini öngörmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kafa travması sonrası ağrı mekanizmalarının derinlemesine incelendiği bu çalışmada; CGRP, SP, VIP ve PACAP-38 gibi nöropeptidlerin plazma seviyelerindeki değişikliklerin baş ağrısı şiddeti ve süresi ile ilişkili olabileceği gözlemlenmiştir. Bu nöropeptitlerin, sinir uçları üzerindeki etkileri, vazodilatasyon, nöronal uyarılma ve inflamatuvar yanıt gibi mekanizmaları düzenlemesi, baş ağrısının patofizyolojisi açısından önemli bir bağlantı kurmaktadır.

Ancak, CGRP ve VIP arasındaki korelasyonun zayıf olması, bu nöropeptidler arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Elde edilen bilgiler, baş ağrısının altında yatan nöroinflamatuvar mekanizmaları anlama yolunda önemli bir adım olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, bu araştırma, kafa travması sonrası ağrı mekanizmalarını daha iyi anlamamıza ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayarak, bu alandaki ileri araştırmalara ilham kaynağı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008 Aug;7(8):728–41.
2. Zammit C, Knight WA. Severe traumatic brain injury in adults. *Emerg Med Pract*. 2013 Mar;15(3):1–28.
3. Humphreys I, Wood, Phillips C, Macey. The costs of traumatic brain injury: a literature review. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2013 Jun;281.
4. Ruff R. Two Decades of Advances in Understanding of Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2005 Jan;20(1):5–18.
5. Belanger HG, Vanderploeg RD, Curtiss G, Warden DL. Recent Neuroimaging Techniques in Mild Traumatic Brain Injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007 Jan;19(1):5–20.
6. Ashina H, Porreca F, Anderson T, Amin FM, Ashina M, Schytz HW, et al. Post-traumatic headache: epidemiology and pathophysiological insights. *Nat Rev Neurol*. 2019 Oct 16;15(10):607–17.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan 25;38(1):1–211.
8. Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, Dikmen S. A prospective study of prevalence and characterization of headache following mild traumatic brain injury. *Cephalalgia*. 2014 Feb 6;34(2):93–102.
9. Kjeldgaard D, Forchhammer H, Teasdale T, Jensen RH. Chronic post-traumatic headache after mild head injury: A descriptive study. *Cephalalgia*. 2014 Mar 17;34(3):191–200.
10. Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, Ashina S, Jensen RH, Amin FM, et al. Persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury: Deep phenotyping and treatment patterns. *Cephalalgia*. 2020 May 26;40(6):554–64.
11. Cassidy JD, Carroll L, Peloso P, Borg J, von Holst H, Holm L, et al. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the who collaborating centre task force on mild traumatic brain injury. *J Rehabil Med*. 2004 Feb 1;36(0):28–60.
12. Voormolen DC, Haagsma JA, Polinder S, Maas AIR, Steyerberg EW, Vuleković P, et al. Post-Concussion Symptoms in Complicated vs. Uncomplicated Mild Traumatic Brain Injury Patients at Three and Six Months Post-Injury: Results from the CENTER-TBI Study. *J Clin Med*. 2019 Nov 8;8(11):1921.
13. Aaseth K, Grande R, Kvarner K, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell M. Prevalence of Secondary Chronic Headaches in a Population-Based Sample of 30-44-Year-Old Persons. The Akershus Study of Chronic Headache. *Cephalalgia*. 2008 Jul 1;28(7):705–13.
14. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology*. 1992 Jun;42(6):1225–1225.

15. Mayer CL, Huber BR, Peskind E. Traumatic Brain Injury, Neuroinflammation, and Post-Traumatic Headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013 Oct 8;53(9):1523–30.
16. Sercombe R, Dinh YRT, Gomis P. Cerebrovascular Inflammation Following Subarachnoid Hemorrhage. *Jpn J Pharmacol*. 2002;88(3):227–49.
17. Dagistan Y, Kilinc E, Balci CN. Cervical sympathectomy modulates the neurogenic inflammatory neuropeptides following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Brain Res*. 2019 Nov;1722:146366.
18. Mavroudis I, Ciobica A, Luca AC, Balmus IM. Post-Traumatic Headache: A Review of Prevalence, Clinical Features, Risk Factors, and Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2023 Jun 23;12(13):4233.
19. Kuburas A, Russo AF. Shared and independent roles of CGRP and PACAP in migraine pathophysiology. *J Headache Pain*. 2023 Apr 3;24(1):34.
20. Tanaka M, Szabó Á, Körtési T, Szok D, Tajti J, Vécsei L. From CGRP to PACAP, VIP, and Beyond: Unraveling the Next Chapters in Migraine Treatment. *Cells*. 2023 Nov 17;12(22):2649.
21. Dawodu ST. Traumatic Brain Injury (TBI)- Definition, Epidemiology, Pathophysiology. 2023;
22. Morris R. Mild head injury and concussion. 4th ed. Foy K, editor. 2020.
23. Sosin DM, Sniezek JE, Waxweiler RJ. Trends in death associated with traumatic brain injury, 1979 through 1992. Success and failure. *JAMA*. 1995 Jun 14;273(22):1778–80.
24. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, Guerrero J, Sniezek JE. Traumatic Brain Injury in the United States: A Public Health Perspective. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1999 Dec;14(6):602–15.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Traumatic brain injury--Colorado, Missouri, Oklahoma, and Utah, 1990-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997 Jan 10;46(1):8–11.
26. Kraus JF. Epidemiology of head injury. third. Cooper PR, editor.
27. D. M. SOSIN JESDJT. Incidence of mild and moderate brain injury in the United States, 1991. *Brain Inj*. 1996 Jan 3;10(1):47–54.
28. Zafonte RD, Wood DL, Harrison-Felix CL, Millis SR, Valena N V. Severe penetrating head injury: A study of outcomes. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001 Mar;82(3):306–10.
29. Zafonte RD, Wood DL, Harrison-Felix CL, Valena N V., Black K. Penetrating head injury: A prospective study of outcomes. *Neurol Res*. 2001 Mar 19;23(2–3):219–26.
30. Harrison-Felix C, Zafonte R, Mann N, Dijkers M, Englander J, Kreutzer J. Brain injury as a result of violence: Preliminary findings from the traumatic brain injury model systems. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998 Jul;79(7):730–7.
31. Bogner JA, Corrigan JD, Mysiw WJ, Clinchot D, Fugate L. A comparison of substance abuse and violence in the prediction of long-term rehabilitation outcomes after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001 May;82(5):571–7.

32. Ommaya AK, Ommaya AK, Dannenberg AL, Salazar AM. Causation, Incidence, and Costs of Traumatic Brain Injury in the U.S. Military Medical System. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1996 Feb;40(2):211–7.
33. Wehman PH, Targett PS, Avellone LE. Educational and Vocational Issues in Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 May;28(2):351–62.
34. sandstrom robert. rehabilitation of the adult and child with traumatic brain injury. 3 rd. Vol. 79. 1999.
35. O'Neill J, Hibbard MR, Broivn M, Jaffe M, Sliwinski M, Vandergoot D, et al. The Effect of Employment on Quality of Life and Community Integration after Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1998 Aug;13(4):68–79.
36. Skandsen T, Kvistad KA, Solheim O, Strand IH, Folvik M, Vik A. Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: a cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome. *J Neurosurg*. 2010 Sep;113(3):556–63.
37. Schmidt OI, Infanger M, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. The Role of Neuroinflammation in Traumatic Brain Injury. *European Journal of Trauma*. 2004 Jun;30(3):135–49.
38. Smith DH, Meaney DF, Shull WH. Diffuse Axonal Injury in Head Trauma. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2003 Jul;18(4):307–16.
39. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AIR, Valadka A, Manley GT. Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies. *J Neurotrauma*. 2008 Jul;25(7):719–38.
40. Ray SK, Dixon CE, Banik NL. Molecular mechanisms in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Histol Histopathol*. 2002 Oct;17(4):1137–52.
41. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The Role of Excitatory Amino Acids and NMDA Receptors in Traumatic Brain Injury. *Science (1979)*. 1989 May 19;244(4906):798–800.
42. Chamoun R, Suki D, Gopinath SP, Goodman JC, Robertson C. Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2010 Sep;113(3):564–70.
43. Raghavendra Rao VL, Başkaya MK, Doğan A, Rothstein JD, Dempsey RJ. Traumatic Brain Injury Down-Regulates Glial Glutamate Transporter (GLT-1 and GLAST) Proteins in Rat Brain. *J Neurochem*. 1998 May 13;70(5):2020–7.
44. Landeghem FKH Van, Weiss T, Oehmichen M, Deimling A Von. Decreased Expression of Glutamate Transporters in Astrocytes after Human Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2006 Oct;23(10):1518–28.
45. Meldrum BS. Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *J Nutr*. 2000 Apr;130(4):1007S-1015S.
46. Lu KT, Cheng NC, Wu CY, Yang YL. NKCC1-mediated traumatic brain injury-induced brain edema and neuron death via Raf/MEK/MAPK cascade. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):917–22.
47. Sun DA, Deshpande LS, Sombati S, Baranova A, Wilson MS, Hamm RJ, et al. Traumatic brain injury causes a long-lasting calcium (Ca^{2+})-plateau of elevated intracellular Ca levels

- and altered Ca^{2+} homeostatic mechanisms in hippocampal neurons surviving brain injury. *European Journal of Neuroscience*. 2008 Apr 31;27(7):1659–72.
48. Brustovetsky T, Bolshakov A, Brustovetsky N. Calpain activation and $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger degradation occur downstream of calcium deregulation in hippocampal neurons exposed to excitotoxic glutamate. *J Neurosci Res*. 2010 May 23;88(6):1317–28.
 49. Folkerts MM, Parks EA, Dedman JR, Kaetzel MA, Lyeth BG, Berman RF. Phosphorylation of Calcium Calmodulin—Dependent Protein Kinase II following Lateral Fluid Percussion Brain Injury in Rats. *J Neurotrauma*. 2007 Apr;24(4):638–50.
 50. Bales JW, Ma X, Yan HQ, Jenkins LW, Dixon CE. Expression of Protein Phosphatase 2B (Calcineurin) Subunit A Isoforms in Rat Hippocampus after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2010 Jan;27(1):109–20.
 51. Luo P, Fei F, Zhang L, Qu Y, Fei Z. The role of glutamate receptors in traumatic brain injury: Implications for postsynaptic density in pathophysiology. *Brain Res Bull*. 2011 Jul;85(6):313–20.
 52. Schenk U, Menna E, Kim T, Passafaro M, Chang S, De Camilli P, et al. A Novel Pathway for Presynaptic Mitogen-Activated Kinase Activation via AMPA Receptors. *The Journal of Neuroscience*. 2005 Feb 16;25(7):1654–63.
 53. Reynolds I, Hastings T. Glutamate induces the production of reactive oxygen species in cultured forebrain neurons following NMDA receptor activation. *The Journal of Neuroscience*. 1995 May 1;15(5):3318–27.
 54. Girouard H, Wang G, Gallo EF, Anrather J, Zhou P, Pickel VM, et al. NMDA Receptor Activation Increases Free Radical Production through Nitric Oxide and NOX2. *The Journal of Neuroscience*. 2009 Feb 25;29(8):2545–52.
 55. Sattler R, Xiong Z, Lu WY, Hafner M, MacDonald JF, Tymianski M. Specific Coupling of NMDA Receptor Activation to Nitric Oxide Neurotoxicity by PSD-95 Protein. *Science* (1979). 1999 Jun 11;284(5421):1845–8.
 56. Weber JT. Altered Calcium Signaling Following Traumatic Brain Injury. *Front Pharmacol*. 2012;3.
 57. Deshpande LS, Sun DA, Sombati S, Baranova A, Wilson MS, Attkisson E, et al. Alterations in neuronal calcium levels are associated with cognitive deficits after traumatic brain injury. *Neurosci Lett*. 2008 Aug;441(1):115–9.
 58. XIONG Y, GU Q, PETERSON PL, MUIZELAAR JP, LEE CP. Mitochondrial Dysfunction and Calcium Perturbation Induced by Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 1997 Jan;14(1):23–34.
 59. Lifshitz J, Sullivan PG, Hovda DA, Wieloch T, McIntosh TK. Mitochondrial damage and dysfunction in traumatic brain injury. *Mitochondrion*. 2004 Sep;4(5–6):705–13.
 60. Singh IN, Sullivan PG, Deng Y, Mbye LH, Hall ED. Time Course of Post-Traumatic Mitochondrial Oxidative Damage and Dysfunction in a Mouse Model of Focal Traumatic Brain Injury: Implications for Neuroprotective Therapy. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2006 Nov 15;26(11):1407–18.

61. Naga KK, Sullivan PG, Geddes JW. High Cyclophilin D Content of Synaptic Mitochondria Results in Increased Vulnerability to Permeability Transition. *The Journal of Neuroscience*. 2007 Jul 11;27(28):7469–75.
62. Tsujimoto Y, Shimizu S. Role of the mitochondrial membrane permeability transition in cell death. *Apoptosis*. 2007 May 21;12(5):835–40.
63. Sullivan PG, Keller JN, Bussen WL, Scheff SW. Cytochrome c release and caspase activation after traumatic brain injury. *Brain Res*. 2002 Sep;949(1–2):88–96.
64. Shohami E, Kohen R. The role of reactive oxygen species in the pathogenesis of traumatic brain injury. 2011. 99–118 p.
65. Hall ED, Detloff MR, Johnson K, Kupina NC. Peroxynitrite-Mediated Protein Nitration and Lipid Peroxidation in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2004 Jan;21(1):9–20.
66. DENG Y, THOMPSON B, GAO X, HALL E. Temporal relationship of peroxynitrite-induced oxidative damage, calpain-mediated cytoskeletal degradation and neurodegeneration after traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2007 May;205(1):154–65.
67. Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury. *Free Radic Biol Med*. 2008 Aug 15;45(4):443–52.
68. Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW. A Time Course of Contusion-Induced Oxidative Stress and Synaptic Proteins in Cortex in a Rat Model of TBI. *J Neurotrauma*. 2008 May;25(5):513–26.
69. Praticò D, Reiss P, Tang LX, Sung S, Rokach J, McIntosh TK. Local and systemic increase in lipid peroxidation after moderate experimental traumatic brain injury. *J Neurochem*. 2002 Mar 4;80(5):894–8.
70. Lotocki G, de Rivero Vaccari JP, Perez ER, Sanchez-Molano J, Furones-Alonso O, Bramlett HM, et al. Alterations in Blood-Brain Barrier Permeability to Large and Small Molecules and Leukocyte Accumulation after Traumatic Brain Injury: Effects of Post-Traumatic Hypothermia. *J Neurotrauma*. 2009 Jul;26(7):1123–34.
71. Buttram SDW, Wisniewski SR, Jackson EK, Adelson PD, Feldman K, Bayir H, et al. Multiplex Assessment of Cytokine and Chemokine Levels in Cerebrospinal Fluid following Severe Pediatric Traumatic Brain Injury: Effects of Moderate Hypothermia. *J Neurotrauma*. 2007 Nov;24(11):1707–18.
72. Goodman JC, Van M, Gopinath SP, Robertson CS. Pro-inflammatory and pro-apoptotic elements of the neuroinflammatory response are activated in traumatic brain injury. In 2008. p. 437–9.
73. Ahn MJ, Sherwood ER, Prough DS, Yie Lin C, DeWitt DS. The Effects of Traumatic Brain Injury on Cerebral Blood Flow and Brain Tissue Nitric Oxide Levels and Cytokine Expression. *J Neurotrauma*. 2004 Oct;21(10):1431–42.

74. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Apr;8(2):101–5.
75. Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM, Redl H, Dubs RW, Trentz O, et al. Interleukin-8 Released into the Cerebrospinal Fluid after Brain Injury is Associated with Blood–Brain Barrier Dysfunction and Nerve Growth Factor Production. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1997 Mar 31;17(3):280–9.
76. Bye N, Habgood MD, Callaway JK, Malakooti N, Potter A, Kossmann T, et al. Transient neuroprotection by minocycline following traumatic brain injury is associated with attenuated microglial activation but no changes in cell apoptosis or neutrophil infiltration. *Exp Neurol*. 2007 Mar;204(1):220–33.
77. Rancan M, Otto VI, Hans VHJ, Gerlach I, Jork R, Trentz O, et al. Upregulation of ICAM-1 and MCP-1 but not of MIP-2 and sensorimotor deficit in response to traumatic axonal injury in rats. *J Neurosci Res*. 2001 Mar 1;63(5):438–46.
78. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, Kossmann T. Modulation of immune response by head injury. *Injury*. 2007 Dec;38(12):1392–400.
79. Bye N, Carron S, Han X, Agyapomaa D, Ng SY, Yan E, et al. Neurogenesis and glial proliferation are stimulated following diffuse traumatic brain injury in adult rats. *J Neurosci Res*. 2011 Jul 12;89(7):986–1000.
80. Gentleman SM, Leclercq PD, Moyes L, Graham DI, Smith C, Griffin WST, et al. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. *Forensic Sci Int*. 2004 Dec;146(2–3):97–104.
81. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain*. 2013 Jan;136(1):28–42.
82. Tang-Schomer MD, Patel AR, Baas PW, Smith DH. Mechanical breaking of microtubules in axons during dynamic stretch injury underlies delayed elasticity, microtubule disassembly, and axon degeneration. *The FASEB Journal*. 2010 May 17;24(5):1401–10.
83. Saatman KE, Abai B, Grosvenor A, Vorwerk CK, Smith DH, Meaney DF. Traumatic Axonal Injury Results in Biphasic Calpain Activation and Retrograde Transport Impairment in Mice. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2003 Jan 31;23(1):34–42.
84. Büki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? – Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006 Feb 20;148(2):181–94.
85. Pierce J, Trojanowski J, Graham D, Smith D, McIntosh T. Immunohistochemical characterization of alterations in the distribution of amyloid precursor proteins and beta-amyloid peptide after experimental brain injury in the rat. *The Journal of Neuroscience*. 1996 Feb 1;16(3):1083–90.
86. Hellewell SC, Yan EB, Agyapomaa DA, Bye N, Morganti-Kossmann MC. Post-Traumatic Hypoxia Exacerbates Brain Tissue Damage: Analysis of Axonal Injury and Glial Responses. *J Neurotrauma*. 2010 Nov;27(11):1997–2010.

87. Fawcett JW, Asher RichardA. The glial scar and central nervous system repair. *Brain Res Bull.* 1999 Aug;49(6):377–91.
88. Asher RA, Morgenstern DA, Moon LDF, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans: inhibitory components of the glial scar. In 2001. p. 611–9.
89. Zhang Y, Winterbottom JK, Schachner M, Lieberman AR, Anderson PN. Tenascin-C expression and axonal sprouting following injury to the spinal dorsal columns in the adult rat. *J Neurosci Res.* 1997 Aug 15;49(4):433–50.
90. Pasterkamp RJ, Anderson PN, Verhaagen J. Peripheral nerve injury fails to induce growth of lesioned ascending dorsal column axons into spinal cord scar tissue expressing the axon repellent Semaphorin3A. *European Journal of Neuroscience.* 2001 Feb 28;13(3):457–71.
91. Winton MJ, Dubreuil CI, Lasko D, Leclerc N, McKerracher L. Characterization of New Cell Permeable C3-like Proteins That Inactivate Rho and Stimulate Neurite Outgrowth on Inhibitory Substrates. *Journal of Biological Chemistry.* 2002 Sep;277(36):32820–9.
92. Monnier PP, Sierra A, Schwab JM, Henke-Fahle S, Mueller BK. The Rho/ROCK pathway mediates neurite growth-inhibitory activity associated with the chondroitin sulfate proteoglycans of the CNS glial scar. *Molecular and Cellular Neuroscience.* 2003 Mar;22(3):319–30.
93. Pasterkamp RJ, Kolodkin AL. Semaphorin junction: making tracks toward neural connectivity. *Curr Opin Neurobiol.* 2003 Feb;13(1):79–89.
94. Chaudhry N, Filbin MT. Myelin—Associated Inhibitory Signaling and Strategies to Overcome Inhibition. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2007 Jun 11;27(6):1096–107.
95. Wang KC, Kim JA, Sivasankaran R, Segal R, He Z. p75 interacts with the Nogo receptor as a co-receptor for Nogo, MAG and OMgp. *Nature.* 2002 Nov 20;420(6911):74–8.
96. Mi S, Lee X, Shao Z, Thill G, Ji B, Relton J, et al. LINGO-1 is a component of the Nogo-66 receptor/p75 signaling complex. *Nat Neurosci.* 2004 Mar 15;7(3):221–8.
97. Park JB, Yiu G, Kaneko S, Wang J, Chang J, He Z. A TNF Receptor Family Member, TROY, Is a Coreceptor with Nogo Receptor in Mediating the Inhibitory Activity of Myelin Inhibitors. *Neuron.* 2005 Feb;45(3):345–51.
98. Nash M, Pribiag H, Fournier AE, Jacobson C. Central Nervous System Regeneration Inhibitors and their Intracellular Substrates. *Mol Neurobiol.* 2009 Dec 19;40(3):224–35.
99. Brabeck C, Beschorner R, Conrad S, Mittelbronn M, Bekure K, Meyermann R, et al. Lesional Expression of RhoA and RhoB following Traumatic Brain Injury in Humans. *J Neurotrauma.* 2004 Jun;21(6):697–706.
100. Zhang Z, Fauser U, Schluesener HJ. Dexamethasone suppresses infiltration of RhoA+ cells into early lesions of rat traumatic brain injury. *Acta Neuropathol.* 2008 Mar 11;115(3):335–43.
101. Dubreuil CI, Winton MJ, McKerracher L. Rho activation patterns after spinal cord injury and the role of activated Rho in apoptosis in the central nervous system. *J Cell Biol.* 2003 Jul 21;162(2):233–43.

102. Yagita Y, Kitagawa K, Sasaki T, Terasaki Y, Todo K, Omura-Matsuoka E, et al. Rho-kinase activation in endothelial cells contributes to expansion of infarction after focal cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2007 Aug 15;85(11):2460–9.
103. Beer R, Franz G, Srinivasan A, Hayes RL, Pike BR, Newcomb JK, et al. Temporal Profile and Cell Subtype Distribution of Activated Caspase-3 Following Experimental Traumatic Brain Injury. *J Neurochem*. 2000 Sep 4;75(3):1264–73.
104. SMITH DH, CHEN XH, PIERCE JES, WOLF JA, TROJANOWSKI JQ, GRAHAM DI, et al. Progressive Atrophy and Neuron Death for One Year Following Brain Trauma in the Rat. *J Neurotrauma*. 1997 Oct;14(10):715–27.
105. Kawasaki H, Morooka T, Shimohama S, Kimura J, Hirano T, Gotoh Y, et al. Activation and Involvement of p38 Mitogen-activated Protein Kinase in Glutamate-induced Apoptosis in Rat Cerebellar Granule Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1997 Jul;272(30):18518–21.
106. Mori T, Wang X, Jung JC, Sumii T, Singhal AB, Fini ME, et al. Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibition in Traumatic Brain Injury: *In Vitro* and *In Vivo* Effects. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2002 Apr 31;22(4):444–52.
107. Raghupathi R. Cell Death Mechanisms Following Traumatic Brain Injury. *Brain Pathology*. 2004 Apr 5;14(2):215–22.
108. Zhao J bing, Zhang Y, Li G zhao, Su X fen, Hang C hua. Activation of JAK2/STAT pathway in cerebral cortex after experimental traumatic brain injury of rats. *Neurosci Lett*. 2011 Jul;498(2):147–52.
109. Stoica BA, Faden AI. Cell Death Mechanisms and Modulation in Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics*. 2010 Jan;7(1):3–12.
110. Clark RSB, Kochanek PM, Chen M, Watkins SC, Marion DW, Chen J, et al. Increases in Bcl-2 and cleavage of caspase-1 and caspase-3 in human brain after head injury. *The FASEB Journal*. 1999 May;13(8):813–21.
111. Zhang X, Graham SH, Kochanek PM, Marion DW, Nathaniel PD, Watkins SC, et al. Caspase-8 expression and proteolysis in human brain after severe head injury. *The FASEB Journal*. 2003 Jul 8;17(10):1367–9.
112. Hong SJ, Dawson TM, Dawson VL. Nuclear and mitochondrial conversations in cell death: PARP-1 and AIF signaling. *Trends Pharmacol Sci*. 2004 May;25(5):259–64.
113. Mammis A, McIntosh TK, Maniker AH. Erythropoietin as a neuroprotective agent in traumatic brain injury. *Surg Neurol*. 2009 May;71(5):527–31.
114. Wennersten A, Holmin S, Mathiesen T. Characterization of Bax and Bcl-2 in apoptosis after experimental traumatic brain injury in the rat. *Acta Neuropathol*. 2003 Mar 12;105(3):281–8.
115. Raghupathi R, Strauss KI, Zhang C, Krajewski S, Reed JC, McIntosh TK. Temporal Alterations in Cellular Bax:Bcl-2 Ratio following Traumatic Brain Injury in the Rat. *J Neurotrauma*. 2003 May;20(5):421–35.
116. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008 Feb;451(7182):1069–75.

117. Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, Kroemer G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Sep;8(9):741–52.
118. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev.* 2007 Nov 15;21(22):2861–73.
119. Clark RSB, Bayir H, Chu CT, Alber SM, Kochanek PM, Watkins SC. Autophagy is increased in mice after traumatic brain injury and is detectable in human brain after trauma and critical illness. *Autophagy.* 2008 Jan 27;4(1):88–90.
120. Sakai K, Fukuda T, Iwadata K. Immunohistochemical Analysis of the Ubiquitin Proteasome System and Autophagy Lysosome System Induced After Traumatic Intracranial Injury. *American Journal of Forensic Medicine & Pathology.* 2014 Mar;35(1):38–44.
121. Au AK, Aneja RK, Bayir H, Bell MJ, Janesko-Feldman K, Kochanek PM, et al. Autophagy Biomarkers Beclin 1 and p62 are Increased in Cerebrospinal Fluid after Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2017 Jun 20;26(3):348–55.
122. Erlich S, Alexandrovich A, Shohami E, Pinkas-Kramarski R. Rapamycin is a neuroprotective treatment for traumatic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2007 Apr;26(1):86–93.
123. Zhang YB, Li SX, Chen XP, Yang L, Zhang YG, Liu R, et al. Autophagy is activated and might protect neurons from degeneration after traumatic brain injury. *Neurosci Bull.* 2008 Jun 19;24(3):143–9.
124. Zhang L, Wang H, Fan Y, Gao Y, Li X, Hu Z, et al. Fucoxanthin provides neuroprotection in models of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE and Nrf2-autophagy pathways. *Sci Rep.* 2017 Apr 21;7(1):46763.
125. Sarkar C, Zhao Z, Aungst S, Sabirzhanov B, Faden AI, Lipinski MM. Impaired autophagy flux is associated with neuronal cell death after traumatic brain injury. *Autophagy.* 2014 Dec 2;10(12):2208–22.
126. Kabadi S, Faden A. Neuroprotective Strategies for Traumatic Brain Injury: Improving Clinical Translation. *Int J Mol Sci.* 2014 Jan 17;15(1):1216–36.
127. Logsdon AF, Lucke-Wold BP, Turner RC, Huber JD, Rosen CL, Simpkins JW. Role of Microvascular Disruption in Brain Damage from Traumatic Brain Injury. In: *Comprehensive Physiology.* Wiley; 2015. p. 1147–60.
128. Zhang JH, Badaut J, Tang J, Obenaus A, Hartman R, Pearce WJ. The vascular neural network—a new paradigm in stroke pathophysiology. *Nat Rev Neurol.* 2012 Dec 16;8(12):711–6.
129. Perel P, Roberts I, Bouamra O, Woodford M, Mooney J, Lecky F. Intracranial bleeding in patients with traumatic brain injury: A prognostic study. *BMC Emerg Med.* 2009 Dec 3;9(1):15.
130. Hochstadter E, Stewart TC, Alharfi IM, Ranger A, Fraser DD. Subarachnoid Hemorrhage Prevalence and Its Association with Short-Term Outcome in Pediatric Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2014 Dec 6;21(3):505–13.
131. Faust K, Horn P, Schneider UC, Vajkoczy P. Blood pressure changes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and their relationship to cerebral vasospasm and clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Oct;125:36–40.

132. Park JH, Park SW, Kang SH, Nam TK, Min BK, Hwang SN. Detection of Traumatic Cerebral Microbleeds by Susceptibility-Weighted Image of MRI. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;46(4):365.
133. Gaasch JA, Lockman PR, Geldenhuys WJ, Allen DD, Van der Schyf CJ. Brain Iron Toxicity: Differential Responses of Astrocytes, Neurons, and Endothelial Cells. *Neurochem Res.* 2007 Jul 3;32(7):1196–208.
134. Glushakova OY, Johnson D, Hayes RL. Delayed Increases in Microvascular Pathology after Experimental Traumatic Brain Injury Are Associated with Prolonged Inflammation, Blood–Brain Barrier Disruption, and Progressive White Matter Damage. *J Neurotrauma.* 2014 Jul;31(13):1180–93.
135. Donovan V, Bianchi A, Hartman R, Bhanu B, Carson MJ, Obenaus A. Computational analysis reveals increased blood deposition following repeated mild traumatic brain injury. *Neuroimage Clin.* 2012;1(1):18–28.
136. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg.* 1991 Nov;75(5):685–93.
137. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg.* 1992 Sep;77(3):360–8.
138. Østergaard L, Engedal TS, Aamand R, Mikkelsen R, Iversen NK, Anzabi M, et al. Capillary Transit Time Heterogeneity and Flow-Metabolism Coupling after Traumatic Brain Injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2014 Oct 23;34(10):1585–98.
139. Doshi H, Wiseman N, Liu J, Wang W, Welch RD, O’Neil BJ, et al. Cerebral Hemodynamic Changes of Mild Traumatic Brain Injury at the Acute Stage. *PLoS One.* 2015 Feb 6;10(2):e0118061.
140. Inoue Y, Shiozaki T, Tasaki O, Hayakata T, Ikegawa H, Yoshiya K, et al. Changes in Cerebral Blood Flow from the Acute to the Chronic Phase of Severe Head Injury. *J Neurotrauma.* 2005 Dec;22(12):1411–8.
141. Kramer DR, Winer JL, Pease BAM, Amar AP, Mack WJ. Cerebral Vasospasm in Traumatic Brain Injury. *Neurol Res Int.* 2013;2013:1–7.
142. Oertel M, Boscardin WJ, Obrist WD, Glenn TC, McArthur DL, Gravori T, et al. Posttraumatic vasospasm: the epidemiology, severity, and time course of an underestimated phenomenon: a prospective study performed in 299 patients. *J Neurosurg.* 2005 Nov;103(5):812–24.
143. Alford PW, Dabiri BE, Goss JA, Hemphill MA, Brigham MD, Parker KK. Blast-induced phenotypic switching in cerebral vasospasm. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011 Aug 2;108(31):12705–10.
144. Izzy S, Muehlschlegel S. Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Traumatic Brain Injury. *Curr Treat Options Neurol.* 2014 Jan 18;16(1):278.

145. Dore-Duffy P, Owen C, Balabanov R, Murphy S, Beaumont T, Rafols JA. Pericyte Migration from the Vascular Wall in Response to Traumatic Brain Injury. *Microvasc Res*. 2000 Jul;60(1):55–69.
146. Harhangi BS, Kompanje EJO, Leebeek FWG, Maas AIR. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Feb 2;150(2):165–75.
147. de Oliveira Manoel AL, Neto AC, Veigas P V., Rizoli S. Traumatic Brain Injury Associated Coagulopathy. *Neurocrit Care*. 2015 Feb 23;22(1):34–44.
148. Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, Inaba K, Lam L, Plurad D, et al. Time course of coagulopathy in isolated severe traumatic brain injury. *Injury*. 2010 Sep;41(9):924–8.
149. Midura EF, Jernigan PL, Kuethe JW, Friend LA, Veile R, Makley AT, et al. Microparticles impact coagulation after traumatic brain injury. *Journal of Surgical Research*. 2015 Jul;197(1):25–31.
150. Ploplis VA, Donahue DL, Sandoval-Cooper MJ, MorenoCaffaro M, Sheets P, Thomas SG, et al. Systemic Platelet Dysfunction Is the Result of Local Dysregulated Coagulation and Platelet Activation in the Brain in a Rat Model of Isolated Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2014 Oct;31(19):1672–5.
151. Nakae R, Takayama Y, Kuwamoto K, Naoe Y, Sato H, Yokota H. Time Course of Coagulation and Fibrinolytic Parameters in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2016 Apr;33(7):688–95.
152. Schnüriger B, Inaba K, Abdelsayed GA, Lustenberger T, Eberle BM, Barmparas G, et al. The Impact of Platelets on the Progression of Traumatic Intracranial Hemorrhage. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*. 2010 Apr;68(4):881–5.
153. Lorente L. New Prognostic Biomarkers in Patients With Traumatic Brain Injury. *Arch Trauma Res*. 2015 Dec 5;4(4).
154. Ho KM, Honeybul S, Yip CB, Silbert BI. Prognostic significance of blood-brain barrier disruption in patients with severe nonpenetrating traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy. *J Neurosurg*. 2014 Sep;121(3):674–9.
155. Tomkins O, Shelef I, Kaizerman I, Eliushin A, Afawi Z, Misk A, et al. Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jul 1;79(7):774–7.
156. Yeoh S, Bell ED, Monson KL. Distribution of Blood–Brain Barrier Disruption in Primary Blast Injury. *Ann Biomed Eng*. 2013 Oct 9;41(10):2206–14.
157. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013 Mar 25;13(3):159–75.
158. Abdul-Muneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of Oxidative Stress and Neurovascular Inflammation in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2015 Jun 28;51(3):966–79.
159. DeWitt DS, Prough DS. Traumatic Cerebral Vascular Injury: The Effects of Concussive Brain Injury on the Cerebral Vasculature. *J Neurotrauma*. 2003 Sep;20(9):795–825.

160. Tavazzi B, Signoretti S, Lazzarino G, Amorini AM, Delfini R, Cimatti M, et al. Cerebral Oxidative Stress and Depression of Energy Metabolism Correlate with Severity of Diffuse Brain Injury in Rats. *Neurosurgery*. 2005 Mar;56(3):582–9.
161. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee CP. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg*. 2000 Nov;93(5):815–20.
162. Martin NA, Patwardhan R V., Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg*. 1997 Jul;87(1):9–19.
163. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007 Jul;99(1):4–9.
164. LI C, NELSON LS, KIM K, NATHOO A, HART AC. Neuropeptide Gene Families in the Nematode *Caenorhabditis elegans*^a. *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Dec 6;897(1):239–52.
165. Edvinsson L, Jansen I, Sa MC e, Gulbenkian S. Demonstration of Neuropeptide Containing Nerves and Vasomotor Responses to Perivascular Peptides in Human Cerebral Arteries. *Cephalalgia*. 1994 Apr 25;14(2):88–96.
166. Jansen-Olesen I, Mortensen A, Edvinsson L. Calcitonin Gene-Related Peptide is Released from Capsaicin-Sensitive Nerve Fibres and Induces Vasodilatation of Human Cerebral Arteries Concomitant with Activation of Adenylyl Cyclase. *Cephalalgia*. 1996 Aug 7;16(5):310–6.
167. Mehkri Y, Hanna C, Sriram S, Lucke-Wold B, Johnson RD, Busl K. Calcitonin gene-related peptide and neurologic injury: An emerging target for headache management. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Sep;220:107355.
168. Chen LX, Zhang WF, Wang M, Jia PF. Relationship of calcitonin gene-related peptide with disease progression and prognosis of patients with severe traumatic brain injury. *Neural Regen Res*. 2018;13(10):1782.
169. Ahmad I, Imaizumi S, Shimizu H, Kaminuma T, Ochiai N, Tajima M, et al. Development of calcitonin gene-related peptide slow-release tablet implanted in CSF space for prevention of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996 Oct;138(10):1230–40.
170. Johansson SE, Abdolalizadeh B, Sheykhzade M, Edvinsson L, Sams A. Vascular pathology of large cerebral arteries in experimental subarachnoid hemorrhage: Vasoconstriction, functional CGRP depletion and maintained CGRP sensitivity. *Eur J Pharmacol*. 2019 Mar;846:109–18.
171. Leeman SE, Ferguson SL. Substance P: an historical perspective. *Neuropeptides*. 2000 Oct;34(5):249–54.
172. Maggi CA. The mammalian tachykinin receptors. *General Pharmacology: The Vascular System*. 1995 Sep;26(5):911–44.
173. Hökfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med*. 2001 Jan 20;249(1):27–40.

174. Hökfelt T, Kellerth JO, Nilsson G, Pernow B. Substance P: Localization in the Central Nervous System and in Some Primary Sensory Neurons. *Science* (1979). 1975 Nov 28;190(4217):889–90.
175. Vennekens R, Menigoz A, Nilius B. TRPs in the Brain. In: *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, Vol 163. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 27–64.
176. Saffroy M, Torrens Y, Glowinski J, Beaujouan JC. Autoradiographic distribution of tachykinin NK2 binding sites in the rat brain: comparison with NK1 and NK3 binding sites. *Neuroscience*. 2003 Feb;116(3):761–73.
177. Corrigan F, Vink R, Turner RJ. Inflammation in acute <scp>CNS</scp> injury: a focus on the role of substance <scp>P</scp>. *Br J Pharmacol*. 2016 Feb 12;173(4):703–15.
178. Donkin JJ, Nimmo AJ, Cernak I, Blumbergs PC, Vink R. Substance P is Associated with the Development of Brain Edema and Functional Deficits after Traumatic Brain Injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2009 Aug 13;29(8):1388–98.
179. Zacest AC, Vink R, Manavis J, Sarvestani GT, Blumbergs PC. Substance P Immunoreactivity Increases Following Human Traumatic Brain Injury. In 2010. p. 211–6.
180. Cook NL, Vink R, Donkin JJ, van den Heuvel C. Validation of reference genes for normalization of real-time quantitative RT-PCR data in traumatic brain injury. *J Neurosci Res*. 2009 Jan 18;87(1):34–41.
181. Lorente L, Martín MM, Almeida T, Hernández M, Ramos L, Argueso M, et al. Serum substance P levels are associated with severity and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2015 Dec 1;19(1):192.
182. Harford-Wright E, Thornton E, Vink R. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors exacerbate histological damage and motor deficits after experimental traumatic brain injury. *Neurosci Lett*. 2010 Aug;481(1):26–9.
183. Donkin JJ, Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Curr Opin Neurol*. 2010 Jun;23(3):293–9.
184. Igarashi H, Fujimori N, Ito T, Nakamura T, Oono T, Nakamura K, et al. Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) and VIP Receptors-Elucidation of Structure and Function for Therapeutic Applications. *Int J Clin Med*. 2011;02(04):500–8.
185. Toth D, Tamas A, Reglodi D. The Neuroprotective and Biomarker Potential of PACAP in Human Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 28;21(3):827.
186. Nampiaparampil DE. Prevalence of Chronic Pain After Traumatic Brain Injury. *JAMA*. 2008 Aug 13;300(6):711.
187. Ashina H, Eigenbrodt AK, Seifert T, Sinclair AJ, Scher AI, Schytz HW, et al. Post-traumatic headache attributed to traumatic brain injury: classification, clinical characteristics, and treatment. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):460–9.
188. Gladstone J. From Psychoneurosis to ICHD-2: An Overview of the State of the Art in Post-Traumatic Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2009 Jul 6;49(7):1097–111.

189. Register-Mihalik JK, Vander Vegt CB, Cools M, Carnerio K. Factors Associated with Sport-Related Post-concussion Headache and Opportunities for Treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Nov 10;22(11):75.
190. Blume HK. Headaches after Concussion in Pediatrics: a Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2015 Sep 11;19(9):42.
191. Ashina M. Migraine. *New England Journal of Medicine.* 2020 Nov 5;383(19):1866–76.
192. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017 Apr;97(2):553–622.
193. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol.* 2010 Oct 7;6(10):573–82.
194. Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015 Jan 6;55(1):533–52.
195. Villalón CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther.* 2009 Dec;124(3):309–23.
196. Amara SG, Arriza JL, Leff SE, Swanson LW, Evans RM, Rosenfeld MG. Expression in Brain of a Messenger RNA Encoding a Novel Neuropeptide Homologous to Calcitonin Gene-Related Peptide. *Science (1979).* 1985 Sep 13;229(4718):1094–7.
197. Mulderry PK, Ghatki MA, Spokks RA, Jonhs PM, Pierson AM, Hamid QA, et al. Differential expression of α -CGRP and β -CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience.* 1988 Apr;25(1):195–205.
198. Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, Russo AF. Sensitization of Calcitonin Gene-Related Peptide Receptors by Receptor Activity-Modifying Protein-1 in the Trigeminal Ganglion. *The Journal of Neuroscience.* 2007 Mar 7;27(10):2693–703.
199. Steiner S, Muff R, Gujer R, Fischer JA, Born W. The Transmembrane Domain of Receptor-Activity-Modifying Protein 1 Is Essential for the Functional Expression of a Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. *Biochemistry.* 2002 Sep 1;41(38):11398–404.
200. Marquez de Prado B, Hammond DL, Russo AF. Genetic Enhancement of Calcitonin Gene-Related Peptide-Induced Central Sensitization to Mechanical Stimuli in Mice. *J Pain.* 2009 Sep;10(9):992–1000.
201. Recober A, Kuburas A, Zhang Z, Wemmie JA, Anderson MG, Russo AF. Role of Calcitonin Gene-Related Peptide in Light-Aversive Behavior: Implications for Migraine. *Journal of Neuroscience.* 2009 Jul 8;29(27):8798–804.
202. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014 Oct;94(4):1099–142.
203. Robbins MS. Diagnosis and Management of Headache. *JAMA.* 2021 May 11;325(18):1874.
204. Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, Eigenbrodt AK, Larsen EL, Andersen AM, et al. Efficacy, tolerability, and safety of erenumab for the preventive treatment of persistent post-

- traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury: an open-label study. *J Headache Pain*. 2020 Dec 3;21(1):62.
205. Narita M, Dun SL, Dun NJ, Tseng LF. Hyperalgesia induced by pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide in the mouse spinal cord. *Eur J Pharmacol*. 1996 Sep;311(2–3):121–6.
 206. Shimizu T, Katahira M, Sugawara H, Inoue K, Miyata A. Diverse effects of intrathecal pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide on nociceptive transmission in mice spinal cord. *Regul Pept*. 2004 Dec;123(1–3):117–22.
 207. Sundrum T, Walker CS. Pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide receptors in the trigeminovascular system: implications for migraine. *Br J Pharmacol*. 2018 Nov 25;175(21):4109–20.
 208. Tajti J, Szok D, Nagy-Grocz G, Tuka B, Petrovics-Balog A, Toldi J, et al. Kynurenines and PACAP in Migraine: Medicinal Chemistry and Pathogenetic Aspects. *Curr Med Chem*. 2017 Jun 22;24(13).
 209. Botz B, Bölcskei K, Kereskai L, Kovács M, Németh T, Szigeti K, et al. Differential Regulatory Role of Pituitary Adenylyl Cyclase–Activating Polypeptide in the Serum-Transfer Arthritis Model. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Oct 26;66(10):2739–50.
 210. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med*. 2010 Nov 14;16(11):1267–76.
 211. Turner RJ, Helps SC, Thornton E, Vink R. A substance P antagonist improves outcome when administered 4h after onset of ischaemic stroke. *Brain Res*. 2011 Jun;1393:84–90.
 212. Harrison S. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001 Jun;33(6):555–76.
 213. Safwat A, Helmy A, Gupta A. The Role of Substance P Within Traumatic Brain Injury and Implications for Therapy. *J Neurotrauma*. 2023 Aug 1;40(15–16):1567–83.
 214. Vink R, Corrigan F. The Role of Substance P and NK1 Receptors in Mild to Severe Traumatic Brain Injury: From CTE to ICP. *Receptors*. 2023 Nov 11;2(4):220–31.
 215. Mustafa T, Eiden LE. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: XIII Neuroactive Peptides and Proteins*. 2006;
 216. Schneider S, Wright CM, Heuckeroth RO. Unexpected Roles for the Second Brain: Enteric Nervous System as Master Regulator of Bowel Function. *Annu Rev Physiol*. 2019 Feb 10;81(1):235–59.
 217. Delgado M, Ganea D. Vasoactive intestinal peptide prevents activated microglia-induced neurodegeneration under inflammatory conditions: potential therapeutic role in brain trauma. *The FASEB Journal*. 2003 Oct 15;17(13):1–17.
 218. Hang CH, Shi JX, Li JS, Wu W, Li WQ, Yin HX. Levels of vasoactive intestinal peptide, cholecystokinin and calcitonin gene-related peptide in plasma and jejunum of rats following traumatic brain injury and underlying significance in gastrointestinal dysfunction. *World J Gastroenterol*. 2004;10(6):875.

219. Martinez C, Delgado M, Gomariz RP, Ganea D. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38 inhibit IL-10 production in murine T lymphocytes. *J Immunol.* 1996 Jun 1;156(11):4128–36.
220. Delgado M, Munoz-Elias EJ, Gomariz RP, Ganea D. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide prevent inducible nitric oxide synthase transcription in macrophages by inhibiting NF-kappa B and IFN regulatory factor 1 activation. *J Immunol.* 1999 Apr 15;162(8):4685–96.
221. M. White C, Ji S, Cai H, Maudsley S, Martin B. Therapeutic Potential of Vasoactive Intestinal Peptide and its Receptors in Neurological Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2010 Nov 1;9(5):661–6.



8. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “**Minör (hafif) kafa travmalı hastalardaki baş ağrısının nöroinflamatuvar nöropeptidler ile ilişkisinin araştırılması**”dır. Travmaya bağlı baş ağrısının uzun süre devam etmesinde travma sırasında duysal sinirlerden salınan nöropeptidlerin yol açtığı nörojenik inflamasyon sorumlu olabilir. Bunun anlaşılması travma sonrası baş ağrılarının daha etkili bir şekilde tedavi edilmesine olanak sağlayacaktır. Bu konuyu araştırmak amacıyla sözel olarak ağrı durumu testi uygulanacak ve hemen sonra kolunuzdan yaklaşık 6 ml venöz kan alınacaktır.

Bu araştırmada yer alması öngörülen süre yaklaşık 10 dakika olup, araştırmada yer alacak hasta ve kontrol gönüllülerin sayısı toplam 80 kişidir. Bu araştırmada kan alma sırasında hafif baş dönmesi riski söz konusu olabilir; ancak bunu önlemek için kan almadan önce rahatlatıcı/gerekli bilgiler verilecektir ve kan alma işlemi sırasında oturur pozisyonda olmanız sağlanacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 03742534656 no.lu telefondan Dr. Yaşar Dağıstan’a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma BAİBÜ Bilimsel Araştırma Proje birimi tarafından desteklenmektedir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin onayınıza bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermeme için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılar fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerle hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.
Güncelleme tarihi 28.11.2013