

KAFA TRAVMALARINDA DİFFÜZ AKSON ZARARI: TANIDA β -APP'NİN YERİ

Diffuse axonal damage in head traumas: The role of β -APP in diagnosis

Ferah KARAYEL¹, Aydın SAV²

Karayel F, Sav A. Kafa travmalarında diffüz akson zararı, tanıda β -APP'nin yeri. Adli Tıp Bülteni 2008;13(1):30-39

ÖZET

Farklı derecelerde kafa travması geçirmiş olan kişilerde ölümün ya da uzamış nörolojik defisitlerin en önemli nedenlerinden biri diffüz akson zararidir (DAZ). Otopsi olgularında DAZ'ın tanısı beynin uygun bölgelerinden alınacak örneklerde Hematoksilen Eozin ile boyanmış kesitlerin mikroskopik incelenmesi ile mümkündür. Ancak, posttravmatik dönemde çok kısa süre yaşamış olan olgularda zararın morfolojik bulguları tam oluşmadığından bu olgularda DAZ'ın tanınması zordur. β -APP bu tür olgularda DAZ'ın tanınabilmesinde önemli rol oynamaktadır. Canlı iken gerçekleşmiş olan zararı yansıtmaması, sadece zarar görmüş aksonları işaretlemesi ve postmortem intervalden etkilenmemesi en önemli üstünlükleridir. Çalışmanın amacı, DAZ'ın oluş mekanizması ile morfolojik bulgularını gözden geçirmek, kafa travması geçirmiş olguların değerlendirilmesinde β -APP'nin rolü ve önemini vurgulamaktır.

Anahtar kelimeler: Travma, beyin, diffüz akson zararı, β -APP

SUMMARY

One of the most significant reasons of death or extended neurological deficits in the persons suffering head trauma of differing levels is the diffuse axonal damage (DAD). In autopsy cases, DAD diagnosis could be possible on the samples to be taken from suitable parts of the brain, by microscopic examination of the sections stained with Hematoxyline Eosin. But, in the posttraumatic period, in the cases who lived for a very

short time, since the morphological findings of the damage has not fully formed, it is difficult to diagnose DAD. β -APP plays an important role in such cases for diagnosing DAD. Its most evident superiorities are its reflection of the loss which took place while alive, it marks only damaged axons and it is not influenced by the postmortem interval. The aim of this study is to review the morphological findings associated with mechanism of development of DAD, to stress the importance and role of β -APP in the evaluation of the cases with a history of head trauma.

Key words: Trauma, brain, diffuse axonal damage, β -APP

GİRİŞ

Adli travmatolojinin önemli başlıklarından biri kafa travmalarıdır. Kafa travmaları ister kazalara, ister vücut dokunulmazlığına yönelik saldırılara bağlı olsun sıklıkla ciddi yaralanma ve ölüme yol açan ve adli nitelik taşıyan olgulardır (1). Çoğu olguda kafa travmaları sonrasında kliniğin bozulması özellikle de ani koma tablosunun gelişmesi diffüz ya da multifokal beyin zararının geliştiğini işaret etmektedir (2,3). Olguların bir kısmında ölüm nedeni belirgin iken, bazı olgularda hikaye geçirilmiş kafa travmasını desteklemekte ancak, birlikte beynin makroskopik görünümü normal bulunmaktadır (4,5). Böyle bir durumda öncelikle düşünülmesi gereken patolojik

¹ Adli Tıp Kurumu, Morg İhtisas Dairesi, İstanbul

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

değişim diffüz akson yaralanmasıdır (5). Klinik ve patolojik deneyimler, farklı derecelerde kafa travması geçirmiş kişilerde travmadan sonra devam eden nörolojik defisitlerin ana nedeninin akson zararı olduğunu göstermiştir (6). Günümüzde beyaz cevherin diffüz dejenerasyonunu tanımlayan DAZ'ın, ölümcül kafa travmasının ardından hastaneye ulaşıncaya kadar yaşayan kişilerin %30'unda görüldüğü bilinmektedir (7). Hatta travmadan sonra hemen ölen, mikroskopik incelemelerde DAZ açısından sonuç alınamayan olgularda bile DAZ bulunabileceği bildirilmiştir (7).

Çalışmanın amacı, DAZ'ın oluş mekanizması ile morfolojik bulgularını gözden geçirmek, kafa travması geçirmiş olguların değerlendirilmesinde β -APP'nin rolü ve önemini vurgulamaktır.

Diffüz akson zararı (DAZ)

Kafa travmalarında aksonların zarar gördüğü yaklaşık 50 yıl önce Strich tarafından gösterilmiştir (8). Strich travmadan sonra bitkisel hayatta kalan kişilerin beynindeki patolojik değişimi "dağınık mikroskopik zarar" ve "serebral beyaz cevherin diffüz dejenerasyonu" olarak tanımlamıştır (8,9). 1980'lere kadar bu zarara yol açan mekanizmalar çok net tanımlanamamıştı. Aslında DAZ terimi, etiyoolojiye yönelik bir isimlendirme olmayıp klinikopatolojik bir sendrom olarak tanımlanmıştır (10). Ayrıca, DAZ'ın tanımında travma olmasına rağmen, travmanın aksonal zararın gelişimi için tek neden olmadığı da unutulmamalıdır (11). Bu nedenle bazı yazarlar isimlendirmeyi "Diffüz travmatik akson zararı" olarak yapmak gerektiğini söylemektedirler (11-13). DAZ'ı oluşturan, zarar anından sonra kafanın serbest hareketinin beyinde rotasyonel akselerasyon oluşturmasıdır (6). Sonuçta doku içinde dinamik, gerici ve yırtıcı kuvvetler doku deformasyonuna yol açarlar (14). Travma anında çok sayıda aksonal lifin geri dönüşümsüz ve anlık yırtılması zarar anında koma tablosunun gelişmesine yol açar (3,14-16).

Uzun yıllardır yapılan çok sayıda çalışma sonucunda insan beyinde bazı özel travma tiplerinin daha fazla akson yaralanmasına yol açabildiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu travma tipleri başlıca araç içi trafik kazaları ve yüksekten düşmelerdir (17). Bunlar dışında saldırı olayları, hırpalanmış çocuk sendromu, basit düşmeler gibi kafanın ani akselerasyonuna yol açan travma türlerinde de benzer mekanizmalarla akson yaralanmaları görülebil-

mektedir (17-21). Adli otopsilerde bu mekanizmaların olayın öyküsü, olay yeri incelemesi ve otopsi bulgularıyla birlikte yorumlanması sonucunda olayın gerçek oluş biçiminin tanımlanması mümkün olabilecektir (12).

1990'lı yıllarda travmadan sonra aksonlarda hücre düzeyinde gelişen olaylar araştırılmaya başlanmış, bu amaçla farklı modeller geliştirilmiştir (22). Bu çalışmalar sonucunda da son dönemlerde akson zararının immünohistokimyasal işaretleyicileri geliştirilmiştir (9,22). Bu immünohistokimyasal işaretleyicilerin desteğiyle akson zararının bulguları posttravmatik çok daha erken dönemlerde tanınmaya başlanmıştır (9,12).

Çoğu yazar travmadan sonra gelişen akson zararının bir spektrum olduğunu düşünmektedir. Zararın en hafif ucunda değişimler geri dönebilir, en ağır ucunda ise, serebral hemisferler ve beyin sapında yaygın geri dönüşümsüz zarar görülür (8). Bu da yaşayan olgularda saptanan koma ve bitkisel hayatın morfolojik karşılığıdır (8).

Travmatik DAZ'ın gelişim mekanizması

Primer travmatik beyin zararı, zarar anında doku deformasyonuna yol açan mekanik kuvvetler sonucu gelişmektedir (6). Beyin zararının nörofizyolojisini hücresel düzeyde inceleyen çok sayıda çalışma zarar anında oluşan mekanik kuvvetlerin kan damarlarını, aksonları, sinir hücrelerini, beyin gliyasını zarara uğrattıklarını, sonuçta santral sinir sisteminde kompleks selüler, inflamatuvar, nörokimyasal, metabolik değişikliklere yol açtıklarını göstermektedir (12). Kafanın hareket yönü vasküler ve aksonal zararın yoğunluğu ve dağılımında önemli rol oynar.

Akson zararı travmanın derecesi ve büyüklüğü ile de ilgilidir. DAZ aksonlarda gerilmelere yol açan angüler ve rotasyonel akselerasyon/deselerasyon travması sonucunda gelişir (23,24). Çoğu yazar sağittal ve oblik akselerasyondan çok lateral akselerasyonu akson zararından sorumlu tutmuşlardır (16).

Beyin travmasından sonra "primer aksotomi" olarak bilinen aksonların ilişkisinin ani olarak bozulması daha seyrek rastlanan bir durumdur (6,8). Genellikle yüksek hızlı kuvvetlerin oluşturduğu motorlu araç kazalarından sonra gerçekleşen primer aksotomi, travmadan sonraki en ağır durumlarda görülür, kişi hastaneye ulaşıncaya kadar ölür, çünkü nöral dokuda önemli derecede fiziksel dağılma olur, aksolemma parçalanır, aksonal iskeletin organizasyonu bozulur (6,12).

Daha az zarara uğramış olan ve hastaneye sağ olarak

ulaşabilen kişilerde “sekonder aksotomi” gerçekleşir (12). Zarardan birkaç saat sonra aksonların ayrılması sekonder aksonal degenerasyon ya da sekonder aksotomi olarak bilinir (8). Burada aksoslemma ve membranöz organeller başlangıçta korunmuştur (6,12). Membranöz organeller ve iskelet proteinlerinin birikimi ile oluşan akson şişmesinin başlaması ile akson iskeleti değişime uğrar (25). İskelet zararı sonucunda sodyum kanallarında gelişen mekanik zarar sodyumun masif olarak hücre içine girişine yol açar, bu da kalsiyumun girişini tetikler (8,12). İntraselüler kalsiyum artışı proteolitik aktivitenin uyarılmasına yol açarak calpain, caspase, calcineurin kaskadını uyarır (23). Bu ani ve gecikmiş iskelet zararı aksonal taşıyıcı proteinlerin birikimi ile sonuçlanır. Aksoplazmik akım kesilir, organel birikimi olur (12,23). Aksonal transportun bozulmasıyla aksonlarda şişme ve lobülasyon oluşur. Bu süreç sonunda akson soğanı gelişir (8). Deneysel modellerde sekonder aksotominin zarardan sonra 24-72 saat gibi bir süre içinde gerçekleştiği gösterilmiştir (26). Aksonun ayrılması sonucunda ana nöron traktusun diğer ucundaki hedefiyle ilişki kurma özelliği kaybolur (12). Nöropatolojik çalışmalar ve hayvan deneyleri akson zararının travma anında başlayıp, saatler, günler, haftalar ve aylar içinde ilerlediğini göstermiştir (3,27).

DAZ'ın patogenezi

İnsanda klinikopatolojik çalışmalar ve primatlarda yapılan deneysel çalışmalarda aksonların zarar anında yırtıcı ve gerici kuvvetlerin etkisinden çok aksondaki iletimin bozulması, nörofilaman ve membranöz organellerin anormal birikimi sonucu deformasyona uğrayarak zarar gördükleri gösterilmiştir (12). 6-12 saat gibi sürelerde proksimal aksonal segmentin distal aksonal segmentle bağlantısı koparak wallerian dejenerasyon oluşur (28). Erken yapısal değişiklikler aksonun en zayıf bölgesi olan Ranvier düğümlerinde görülür (29). Genellikle nodal ve paranodal bölgelerde bulunan küçük aksonlar aksonal parçalanmaya daha uygundur. Bunlarda akson zararı primer aksotomi şeklinde gerçekleşir (29). Diğer aksonlar ise organel birikimi ile şişer, zarardan 6-12 saat sonra akson ayrılmaları başlar. Bu durumda sekonder aksotomi süreci başlamıştır. Bütün kafa travmalarında aksotomi iskelet zararına ikincil gelişen bir süreçtir (30).

DAZ'ın özellikleri

DAZ'ın en çarpıcı bulguları, korpus kallozum ve diğer orta hat yapılarını parasagittal beyaz cevher, interventriküler septum, 3.ventrikül duvarını içine alan fokal lezyon, intraventriküler kanama, rostral beyin sapının bir ya da iki dorsal sektöründe fokal lezyon ve akson zararının mikroskopik olarak saptanmasıdır (8,18,31).

Akson zararının DAZ olarak yorumlanması için akson şişmesinin ve akson soğanının beyinde yaygın biçimde, özellikle korpus kallozum, forniks, kapsüla interna, serebral beyaz cevher, rostral beyin sapında dağılım göstermesi gereklidir (18,31,32). Birçok yazara göre, kanama, kontüzyon, infarkt gibi fokal lezyonların çevresinde akson zararı beklenen bir bulgudur. Bu bulgular DAZ olarak yorumlanmamalıdır (8).

DAZ'a eşlik eden kraniyal lezyonlar

DAZ'a eşlik eden kraniyal lezyonlar intraventriküler kanama, diffüz damar zararı, serebral kontüzyon, epidural hematoma, akut subdural hematoma, intraserebral hematoma, hipoksik beyin zararı, kafatası kırığı ve intrakraniyal basınç artışına bağlı bulgulardır (8).

DAZ'ın makroskopik tanısı

DAZ'ın çok hafif formlarında beyinde makroskopik olarak hiçbir bulgu saptanmayabilir (8). Tablonun ağır olduğu olgularda beyin sapını da içeren orta hat yapılarında kanamanın karakteristik dağılımı beyin kesitlerinde rahatlıkla görülebilir (3). Kafa travmalarında akson zararına vasküler zararın da eşlik ettiği bilinmektedir (11,25).

Çok ağır kafa travmalarından sonra aniden ölen kişilerde beyaz cevherde yaygın ve dağınık biçimde peteşiyal kanamalar görülür (3). Daha hafif zararın olduğu durumlarda ise, bulgular korpus kallozumda fokal doku yırtılmasına bağlı kanama ile sınırlı olabilir (25). Genel anlamda kafa travması geçirmiş kişilerde beyin belli bölgelerinde (parasagittal beyaz cevher, korpus kallozum, derin gri cevher, serebellar pediküller, beyin sapı) küçük çaplı kanama toplulukları genellikle akson zararı açısından uyarıcı olmalıdır (31). Birçok yazar rostral beyin sapında ve ponsta (özellikle dorsolateral sektörde) görülen küçük kanamaları DAZ açısından patognomonik kabul etmektedir (31). Bu travmatik beyin sapı lezyonları yoğunluk ve topografik dağılım açısından kafa içi basınç artışına bağlı gelişen duret kanamalarından ayırt edilmelidir (31). Bazen bazal ganglionlarda da derin

yerleşimli küçük kanamalar şeklinde de olabilir (12). Bu tanımlanan lezyonları bazen taze beyin dokusunda saptamak güç olabilir, bu nedenle beyin kesitleri formalin fiksasyonundan önce ve sonra dikkatlice değerlendirilmelidir (12).

Akselerasyon travmasına bağlı olarak paryetal ve frontal loblarda parasagittal bölgelerde subkortikal beyaz cevherde lineer ya da “mum alevi” kanamalar görülebilir. Bunlar kayıcı kontüzyonlar olarak bilinirler (11,16). Bu tip kontüzyonlar diğer kontüzyon tipleriyle bazı farklılıklar göstermektedir. Kayıcı kontüzyonlar yüzeysel değildirler ve kortekse ulaşmazlar. Travmadan çok hareket sonucu oluşurlar (8,22,25).

DAZ’da lezyonların görünümü kişinin travmadan sonraki yaşam süresi ile de ilişkilidir (32). Erken dönemde (saatler-günler) orta hat yapılarında görülen fokal lezyonlar kanamalıdır. Günler içinde granüler hal alabilir (33). Çıplak gözle bakıldığında daha kolay tanınır. Süre uzadıkça kistik bir görünüm kazanır (8). Bu aşamalardan sonra tutulum korpus kallozumda ise bu bölgenin incelmeye bağlı ventriküllerde kompensatuar bir genişleme olur. Beyin sapının dorsolateral sektöründeki lezyon da benzer yol izler (12,18). Kısa yaşamış olan kişilerde lezyon hemorajiktir (32). Orta beynin dorsolateral kısmında ve rostral ponsta kolayca tanınır (8). Genellikle superior serebellar pedinküle kadar uzanır. Zamanla lezyon granüler, kahverenkli nedbeye dönüşür, veya kaviter lezyonlar oluşur (12,18). Bitkisel hayat yaşayan böyle hastalarda beyin lezyonları sınırlanır, kronik yüzeysel iyileşmiş kontüzyonlar şekline ya da beyaz cevherin belirgin dejenerasyonuna dönüşür (8). Gri cevher göreceli olarak korunmuştur, serebral beyaz cevher yoğunluğu azalır, korpus kallozum inceler, ventriküler sistem göreceli olarak genişler (11,18).

DAZ’ın mikroskopik tanısı

DAZ’da lezyonların histolojik görünümü zararın oluşumundan sonraki yaşam süreleriyle ilişkilidir (32). Deneysel çalışmalar, zararın başlangıcından sonraki ilk saatlerde gelişen akson şişmesinin mekanik olarak zarara yol açan kuvvetlerin etkisiyle gerçekleştiğini göstermiştir (34). Aksonal transportun bozulması ile aksonal taşıyıcı protein düzeyi yükseldiğinde akson şişmesi başlar (35). Beyaz cevherde DAZ tanısı için esas olan akson soğanı en erken 2-4 saatte olmak üzere travmadan sonraki 12 saat içinde oluşur (12). Travmadan sonraki 12-18 saatte

akson şişmesi ve akson soğanı HE ve gümüş boyalarıyla tanınabilecek kadar geniştirler (22,35,36). Akson soğanları, HE boyasıyla eozinofilik, oval, yuvarlak, 5-40 mikron boyutunda yapılarıdır (8,22). Çalışmalar akson soğanlarının, aksonların ani yırtılması sonucu değil, akson şişmesinden sonra komplet aksotomi gerçekleştiğinde oluştuğunu göstermiştir. %80 olguda akson soğanı oluşumu 10-24 saat arasında plato yapar (7,36). Yapılan bir çalışmada 3-5 saat yaşayanlarda %80 akson şişmesi, %55 akson soğanı oluşumu görülmüş, 10-15 saatte ise akson soğanı oluşumunun %85’lere ulaştığı saptanmıştır. Bu da aksonların çoğunun geri dönüşümsüz zararını göstermektedir (7). Akson soğanlarının serebral infarkt, kanama gibi lezyonların çevresinde travmatik olmayan zararlardan sonra da oluşabileceği unutulmamalıdır (8,12).

Eğer yaşam haftalara uzarsa, akson soğanlarının yoğunluğu giderek azalır. İki aydan sonra zorlukla görülürler. Bunların yerinde mikroglial nodüller ve makrofajlar oluşur (8,18). Beyinde akson zararının diğer yapıtaşları mikroglial hücrelerdir (37). Bu hücreler, beyinin zarara tepki göstermeleri açısından önem taşımaktadırlar (12,18). Yaklaşık 10. günde mikroglial hücreler tek hücre ya da hücre toplulukları halinde zarar görmüş aksonların etrafında toplanmaya başlarlar (3,18). Akson şişmeleri kaybolduktan sonraki dönemde beyaz cevherde dağılım gösterirler. Birkaç ay sonra da akson zararının belirleyicisi durumdadırlar. Bu nedenle “mezartaşı” olarak adlandırılırlar (12,36). Ancak yine de mikroglial hücrelerin travmaya spesifik oldukları düşünülmemelidir (8). Çünkü mikroglial nodüller ağır global hipoksi atakları ve viral ensefalitlerin ardından da ortaya çıkabilirler (8). Bu mikroskopik bulgular hastanın hikayesi, geçirilmiş travma öyküsü bilindiğinde anlam kazanmaktadır (18,25).

Travmadan sonra aynı süreçte, astrositlerde ve kapiller endotelde reaktif değişiklikler olur (11,18). 2-3 ay sonra yıllara uzanan sürelerde walleryen dejenerasyon saptanır. Haftalar, yıllar sonra bakıldığında zarar bölgesinde aksonların parçalanıp, miyelinin yıkılması sonucunda miyelin kırıntılı görür (8). Aylar-yıllar süren yaşamda beyin histolojik görünümü nonspesifik gliozis ile sınırlıdır (18,37). Eğer belirgin iskemik zarar olmamışsa serebral korteks göreceli olarak korunmuştur (18). Ancak, DAZ’nın geç dönem bulguları spesifik olmayıp geçirilmiş travma ile ilişkilendirilmesi konusu açık değildir (18,32).

Mikroskopik olarak DAZ’ın tanısında bazı tuzaklara dikkat etmek gerekir. Akson soğanları ya da mikroglial

hücreler AIDS, intravenöz ilaç bağımlılığı, yağ embolisi, CO zehirlenmesi gibi durumlarda da görülür (global hipoksik değişiklikler) (12). Ayırıcı tanı için öncelikle saptanan bu morfolojik bulguların öncesinde geçirilmiş kafa travmasına bağlı olduğundan emin olunmalıdır (12).

Çocukluk yaş grubunda DAZ'ın değerlendirilmesi

Küçük bir çocuğun başı erişkindeki %2-3'lük oran ile karşılaştırıldığında yaşamın diğer dönemlerine göre daha büyük ve ağırdır. Yenidoğanda bu oran %10-15'tir (21). Orta ve arka fossa konkaviteyi erişkinde kısmen beyin hareketlerini engelleyici görev görürken çocukluk döneminde göreceli olarak düzdür (18). Yine kafatasının kemik laminaları erken dönemde düz, ince ve tek katlıdır. Küçük çocuklarda boyun kasları da immatür olduğundan özellikle travma sırasında başın desteklenmesi zayıf kalmaktadır (21). Bu anatomik özellikler nedeniyle 4-5 yaşın altındaki çocuklar özellikle köprü venleri ve immatür beyaz cevheri etkileyen diffüz yaralanmalara ve yırtılma travmalarına oldukça duyarlıdır (18). Miyelinizasyonun tamamlanmamış olması ve akson boylarının küçük olması yırtılma travmalarına eğilim sağlar (18). İmmatür beyin sadece demiyelinize aksonlardan oluştuğu için bu zararda relatif olarak korunması daha güçtür (18). Küçük çocuklarda hem direkt travma hem de sarsılma şeklindeki travmalar diffüz aksonal ya da yırtılma şeklinde yaralanmalara yol açar (38). Bu tip yaralanmalar en çok istismar olgularında görülür. Bu olgularda subdural, subaraknoidal kanamalar ve retina kanamaları görülür. Bu tip kanamalar beyinin rotasyonel ve yırtılma travmasını işaret etmekle birlikte bu zararın altında yatan asıl patolojik değişim diffüz aksonal yaralanmalardır (38). Aksonal uzantıların küçük olması nedeniyle aksonal yaralanmaları küçük çocuklarda görmek zordur (21,39). Yine kan damarları çok elastik olduğundan küçüklerde erişkinde görülen çizgisel ve noktasal kanamaları görmek de her zaman mümkün değildir (18). Akson soğanlarını ve intraparaknoidal kanamaları da çocuklarda saptamak zordur (40). Bu olgulara diffüz aksonal yaralanma diyebilmek için yırtılma zararının göstergeleri olan subaraknoid/subdural kanama ve retinal kanamaların değerlendirilmesi önemlidir (21).

Adli tıp pratiğinde DAZ

Kafa travması geçirmiş olguların bir kısmında adli otopside ölüm nedenini açıklayacak travmatik bulgular saptanabilmektedir. Ancak ölüm nedeninin yanı sıra ölüm şeklinin de tanımlanması gereklidir (9). Olguların tıbbi öyküsü ile birlikte değerlendirilip zararın mekanizması da belirlenmelidir (9). Kafa travmalarında önemli oranlarda meydana gelen DAZ, klinik ve otopsi olgularında akla getirilmediği zaman bazen güçlük tanımlanmakta ya da kolayca atlanabilmektedir (12,31). Kafa travmasına maruz kalmış olguların doğru değerlendirilmesi ölümle sonuçlanmış durumlarda olayın oluş biçiminin belirlenmesinde önem taşımaktadır (12,31).

Kafa travması geçirmiş olan ya da makroskopik bulguların ölümden önceki klinik durumu ve ölüm nedenini açıklamaya yetmediği durumlarda aksonal zararın bulguları oldukça yardımcıdır (12). Bu bulguların elde edilmesi her zaman uygun biçimde yapılmış makroskopik ve mikroskopik inceleme ile mümkündür (12). Adli tıp uygulamalarında bazen geriye dönük sorulara cevap bulmak için de histolojik bulgulara ihtiyaç vardır (1). Travmatik akson zararının ayırt edici olan morfolojik özellikleri kafa travmasının zamanını belirlemede yardımcıdır. Yine bazı mikroskopik bulgular vitalitenin değerlendirilmesinde yardımcıdır (32,37). Örneğin akson soğanlarının etrafında toplanan mikrogial hücreler mekanik beyin zararından sonra vitaliteyi değerlendirmek için kullanılabilir (18).

Adli otopsi pratiğinde eğer kafatası kırığı veya geniş bir epidural hematoma varsa ya da kitle etkisi ve şift yapan akut subdural hematoma söz konusu ise, bu durumlarda ölüm nedeni bellidir. Ancak, hastanın kısa süre yaşadığı, subdural, epidural hematoma ya da beyin kontüzyonunun bulunmadığı durumlarda beyinde zararın saptanması güçtür (5). Diğer yandan, tek başına ölüm nedeni olarak kabul edilmeyen patolojik değişimlerin (küçük çaplı subaraknoidal kanama gibi) bulunduğu olgularda DAZ'ın varlığı ve ölüme katkısı değerlendirilmesi gereken bir öğedir (5). Yine korpus kallozum ve postta akson zararının gösterilmesi fiziksel bir travma bulgusudur (32,37). Bu durum geçmişe dönük travmanın saptanması açısından anlam taşımaktadır (32,37). Çocuklarda sarsılma kaynaklı DAZ, ölüme yol açmadığı durumlarda sıklıkla, sekonder olarak epileptik ataklara neden olmaktadır (38). Epileptik olgularda geçirilmiş travmayla ilişkilendirilmesi durumunda istismar tanısı koymak

mümkün olabilecektir (38). Tüm bu değerlendirmeler ölüm nedeni belirlenemeyen ve “negatif otopsi” olarak sonuç verilen olguların çözümlenerek sonuca ulaştırılmasını sağlayacaktır (5,12).

DAZ düşünülen olgularda beyin örneklemesi

Kafa travması geçirmiş ve DAZ olasılığı olan olgularda beyin, beyincik ve beyin sapının bütün olarak, disseke edilmeden yaklaşık 2 haftalık formalin fiksasyonunun ardından değerlendirilme yapılmalıdır (8,12). Örnekler tercihen iki taraflı alınıp, mutlaka mikroskopik inceleme yapılmalıdır. Otopside DAZ tanısı için minimum örnek alınması gereken bölgeler aşağıda sıralanmıştır.

- Korpus kallozum veya parasagittal posteriyör frontal beyaz cevher
- Korpus kallozum splenium bölgesi
- Kapsüla interna posterior limbunu içeren derin gri cevher
- Serebellar hemisferler
- Pons (superiyör-orta serebellar pedinkülleri içerir şekilde)

Ayrıca, herhangi bir fokal patoloji saptanan bölgelerden de örnekler alınmalıdır (8,12).

DAZ'ın erken tanısında Beta amiloid prekürsör protein'in (β-APP) yeri

Çoğu travmatik beyin zararı olgusu 1 saatten önce ölüme yol açmaktadır. Bu süreçte de DAZ'ın morfolojik bulguları saptanamamaktadır (22). Rutin boyama yöntemleri kullanılarak morfolojik bulguların gözle görünür hale gelmesi için yaklaşık 12-15 saatlik bir süreye gereksinim vardır (41). İşte bu erken dönemde DAZ tanısı için immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak farklı aksonal taşıyıcı proteinlerin gösterilmesine çalışılmıştır (9). Bu yöntemler özellikle posttravmatik 1,5-2 saatlik dönemde akson zararının tanınmasını sağlar (22). Son 10 yılda yapılan birçok çalışmada farklı immünohistokimyasal işaretleyiciler denenmiş, ancak, istenilen sonuca çoğunda ulaşılamamıştır. İlk kez 1980'lerde Beta Amiloid Prekürsör Protein (β-APP) pozitifliği gösteren akson soganları DAZ'ın işaretleyicisi olarak gösterilmiştir (42). 1990'lı yıllardan bu yana da β-APP ile yapılan çok sayıda çalışmada alınan sonuçlar oldukça yüz güldürücüdür. Bu çalışmalarda formalinle fikse parafine gömülü insan beyinde aksonal zararın saptanması için en duyarlı işa-

retleyicinin β-APP olduğu savunulmaktadır (9). Aksonda β-APP'nin pozitifliği patolojik bir süreç olarak kabul edilmektedir (7). β-APP'nin rutin tanisal incelemelerde kullanılmaya başlanmasıyla akson zararının morfolojisi de daha net anlaşılmaya başlanmıştır (7).

Beta Amiloid Prekürsör Protein (β-APP)

Genel özellikler ve β-APP'nin birikim mekanizması APP geni 21.kromozomda yerleşmiştir, transmembran proteini olan β-APP'i taşır (43). β-APP nöronun yapıtaşıdır, santral ve periferik sinir sisteminde bütün nöronlardan ve bazı glial hücrelerden salınır (44). Sinir hücresinde golgi cisimciğinden salınır, aksonlar boyunca fast antograde transport yöntemiyle sinapsa taşınır. β-APP endosomal-lizozomal sistemle ilişkilidir (45). Gerçek fizyolojik rolü tam bilinmemekle birlikte hücre-hücre, hücre-matriks iletişimde, otokrin fonksiyonlarda, hücre adhezyonu ve büyüme, zarara yanıt gibi rolleri olduğu bildirilmektedir (43,44). Ayrıca, heparin gibi bazı maddelerin taşıyıcı proteini olarak da görev yapar. β-APP aksonlarla taşınmaktadır (42,46). Genellikle pre ve postsinaptik bölgede biriktiği için sinaptik fonksiyonlarda da rol oynayabileceği öne sürülmüştür (41,42,43).

β-APP nöronda üretildikten sonra anterograd transport yoluyla akson boyunca taşınır, akson yaralandığı zaman bu taşınma mekanizmaları bozulur (44,47). Normalde var olan ancak saptanamayan β-APP düzeyleri fast aksonal transportun bozulması ile saptanabilir düzeylere yükselir, eş zamanlı olarak da akson şişmesi başlar (48). β-APP birikimi enerji gerektiren bir süreç olduğu için β-APP'nin saptanabilir düzeyde olması aksonda canlı iken oluşmuş zararı yansıtmaktadır (18,32). Bu durum β-APP'nin saptanabilir düzeylere yükselmesinin adli tıp pratiğindeki önemini ortaya koymaktadır (32). Aksonal β-APP immünoaktivitesinin yoğunluğu ve dağılımı olgular arası değişkenlik göstermektedir, ancak, β-APP'nin postmortem süreçten etkilenmemesi de önemli bir avantajdır (9,32).

Farklı çalışmalarda β-APP immünoaktivitesinin başlama süresi olarak 0,5-3 saat arasında değişen zamanlar bildirilmektedir (22,49). Akson yıkım bölgesinde tespit edilebilir düzeye yükselmeden önce proteinin basamak basamak arttığı bilinmektedir (22,32,37). Bu nedenle zararın zamanlaması açısından yararlı olabileceği gösterilmiştir (32). β-APP boyanmaları yardımıyla akson zararının morfolojisinin zamana bağlı değişikliklerini gösteren

bir deneysel çalışmada, β -APP salınımının 3 saat civarında başladığı, 1. günde maksimal düzeye yükseldiği, 3. günde azalmaya başlayarak 10. günde bazal seviyeye ulaştığı gösterilmiştir (43). Ancak, akson soğanlarında granüler birikimlerin 6 aya kadar görülebileceği de göz ardı edilmemelidir (43,45). Birçok çalışmada travmadan sonraki erken dönemlerde akson zararını göstermeye dayalı birçok immünohistokimyasal işaretleyici denenmiştir (27). Bunlar arasında en çok ubiquitin ve 68 kDA nörofilament üzerinde durulmuştur (15,50,51). Ancak β -APP'nin diğerlerine göre üstünlük göstermesinin en önemli nedenlerinden biri sadece zarar görmüş aksonları işaretlemesindedir (34). Ayrıca, postmortem geçen süre akson çapında göreceli bir artışa yol açabilir (9). Gümüş boyaları kullanıldığı zaman tüm aksonlar pozitif boyanacağı için yanlışlıkla DAZ tanısı konulabilir (9). β -APP birikimi enerji gerektiren bir süreç olduğu için postmortem dönemden etkilenmez (9,18,52).

β -APP sadece kafa travmasının değil, beyin zararının genel işaretleyicisi olarak kabul edilmelidir (42). Hipoksi, iskemik beyin zararı, diffüz damar zararı, posttravmatik ödem, serebral ve serebellar fıtıklaşma gibi kafa travmasının sekonder komplikasyonlarında β -APP pozitifliği gösteren akson soğanları görülebilir (42,53). Damarsal ve travmatik akson zararında immünohistokimya ile farklı boyanma paternleri saptanabilir (12,42). Bu olgularda morfoloji ve lezyonların topografik dağılımları ile immünohistokimyasal sonuçların birlikte değerlendirilmeleri anlamlıdır (10,53). Travmadan haftalar sonra akson soğanlarının β -APP boyanması daha az uniform olur, solmaya başlar (12,32). Ancak, akson soğanlarına komşu aksonlarda hala pozitiflik görülüyorsa travma ölümünden en az 1 hafta önce gerçekleşmiştir denilebilir (10,32).

β -APP pozitifliğinin yorumu

β -APP glial hücre, dorsal root ganglion hücreleri, leptomeninksler gibi normal yapıları da pozitif boyayabilir (12). İmmünohistokimyasal yöntemlerde sıkça görülebilen ve teknik nedenlerden kaynaklanan zemin boyanmaları da yanlış yorumlara yol açabilir (40).

Beyin sapında orta hatta görülen β -APP boyanmaları genellikle erken iskemik zarara bağlıdır (53). Sadece beyin sapının dorsolateral kısmında ve/veya inen-çıkan traktusunda görülen akson zararı travmatik olarak yorumlanmalıdır (12,18,53).

β -APP negatifliğinin yorumu

β -APP pozitifliği saptanmamış olması travmatik beyin zararı olmadığını gösterebilir. Bununla birlikte, travmatik beyin zararı tamamen dışlanmamalıdır (12,18). Bu tip olgularda yaşam süresi β -APP immünoaktivitesinin oluşması için yeterli olmayabilir (9,40). Bazı olgularda da ölüm ya da serebral kan akımının durması travmadan sonra ani olarak dakikalar-saatler içinde gerçekleşebilir. Bu durumda da β -APP pozitifliği saptanamayabilir (9). DAZ'ı sadece β -APP immünoaktivitesi ile değerlendirmek hatalıdır. Aynı şekilde β -APP pozitifliğinin görülmediği durumlarda teknik problemler de göz ardı edilmemelidir (9,18). Ağır hipoksi ve beyin ölümü gerçekleştiğinde β -APP immünoaktivitesi genellikle saptanmaz (9,12).

β -APP pozitifliği zarardan sonra 7-10 gün içerisinde, onarım süreciyle birlikte yok olmaya başlar (8). Bu dönemde travmatik akson zararının tanınması da kolay değildir. Bu dönemlerde immünohistokimyasal olarak mikrogliyal toplulukları gösteren ve beyaz cevher zararının tanınmasını sağlayan CD68 ya da GFAP gibi işaretleyiciler yol gösterici olabilir (8,18,54).

β -APP pozitifliğinin adli otopsiler açısından anlamı

- β -APP akson zararının spesifitesi yüksek işaretleyicisidir (7,9,22).
- β -APP birikimi zararın canlı iken meydana geldiğini gösteren bir bulgudur (9).
- Fiziksel ya da metabolik nedenlere bağlı olarak fokal β -APP birikimi görülebilir (12).
- β -APP birikimi postmortem süreden etkilenmez (9).

SONUÇ

Travmanın türüne bakılmaksızın kafa travması geçirmiş tüm olgularda DAZ olasılığının göz önünde bulundurulması gerekmektedir (12). β -APP gibi immünohistokimyasal yöntemleri kullanma olanağı olmasa da, yalnızca HE yöntemiyle bile yaşam süresi yeterliyse DAZ tanısı konulabileceği hatırlanmalıdır. DAZ'ın tanınabilmesi için öncelikle beynin uygun bölgelerinden örnek alınması esastır (12). Lezyonların daha doğru değerlendirilebilmesi ve örneklemelerin daha sağlıklı yapılabilmesi için tercihen tüm dünyada kabul edilen uygulama beynin en az 1 hafta olmak üzere fiksasyonudur (55). Kafa travması geçirmiş olgunun geniş intraserebral hematoma ya da kontüzyon gibi belirgin ölüm nedenleri olsa bile,

DAZ'ın bu patolojilere eşlik edebileceği de unutulmamalıdır (5). DAZ'ın varlığı kişinin geçirmiş olduğu travmanın bir kanıtıdır (32,37). Travmanın oluş zamanı hakkında fikir edinilmesinde yardımcı olmaktadır (37). Sonuç olarak, kafa travması geçirmiş tüm olgularda DAZ'ın tanınması için uygun bölgelerden örnekleme, ayrıntılı mikroskopik inceleme ve olanak varsa immünohistokimyasal yardımcı yöntemlerin kullanılması esastır.

KAYNAKLAR

1. Soysal Z, Çakalır C. Adli Tıp 1.Cilt. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999.
2. Adams JH, Doyle D, Graham DI, Lawrence AE, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injuries caused by a fall. *Lancet* 1984;2:1420-22.
3. Adams JH, Jennett B, McLellan DR, Murray LS, Graham DI. The neuropathology of the vegetative state after head injury. *J Clin Pathol* 1999; 52:804-6.
4. Adams JH, Doyle D, Ford I. Diffuse axonal injury in head injury: Definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989;15:49-59.
5. Lino M, Nakatome M, Ogura Y. Real-time PCR quantitation of FE65 a β -amyloid precursor protein-binding protein after traumatic brain injury in rats. *Int J Legal Med* 2003;117:153-9.
6. Smith DH, Meaney DF, Shull WH. Diffuse axonal injury in head trauma. *J Head Trauma Rehabil* 2003;18(4):307-16.
7. McKenzie KJ, McLellan DR, Gentleman SM, Maxwell WL, Gennarelli TA, Graham DI: Is β -APP a marker of axonal damage in short-surviving head injury? *Acta Neuropathol* 1996;92:608-13.
8. Graham DI, Gennarelli TA, McIntosh TK. Trauma. In: Graham DI, Lantos PL, eds. *Greenfield's Neuropathology*, Vol.1, Arnold, London, 2002: 767-1052.
9. Sherriff FE, Bridges LR, Gentleman SM, Sivaloganathan S, Wilson S. Markers of axonal injury in post mortem human brain. *Acta Neuropathol* 1994;88:433-39.
10. Blumbergs PC, Scott G, Manavis J, Wainwright H, Simpson DA, McLean AJ. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *J Neurotrauma* 1995;12:565-72.
11. Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding BN, Lowe J, Vinters HV. *Neuropathology A Reference Text of CNS Pathology*, Philadelphia, 2004.
12. Geddes JF. Primary traumatic brain injury. In:Whitwell H.L (ed). *Forensic Neuropathology*, Oxford University Press, New York, 2005:94-107.
13. Saukko P, Knight B. Head and Spinal Injuries. In: Knight's *Forensic Pathology*. Oxford University Press, New York, 2004.
14. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA, Maxwell WL. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:481-83.
15. Chung RS, Staal JA, McCormack GH, Dickson TC, Cozens MA, Chuckowree JA, Quilty MC, Vickers JC. Mild axonal stretch injury in vitro induces a progressive series of neurofilament alterations ultimately leading to delayed axotomy. *J Neurotrauma* 2005;22(10):1081-91.
16. Imajo T, Challener RC, Roessmann U. Diffuse axonal injury by assault. *Am J Forensic Med Pathol* 1987;8(3):217-219.
17. Fearnside MR, Simpson DA. Epidemiology. In:Reilly P, Bullock R,eds. *Head injury. Pathophysiology and management of severe closed injury*, Chapman-hall, London, 1997:3-21.
18. Geddes JF, Hackshaw AK, Vowles GH, Nickols CD, Whitwell HL. Neuropathology of inflicted head injury in children I. Patterns of brain damage. *Brain* 2001;124:1290-98.
19. Ryan GA, McLean AJ, Vilenius ATS. Brain injury patterns in fatally injured pedestrians. *J Trauma* 1994;36:469-76.
20. Simpson DA, Blumbergs PC, Cooter RD, Kilminster M, McLean AJ, Scott G. Pontomedullary tears and other gross brainstem injuries after vehicular accidents. *J Trauma* 1989;29:1518-25.
21. Yaycı N. Çocukluk çağı travmaları. *Çocuk Formu Dergisi* 2003;6(2):34-38.
22. Sherriff FE, Bridges LR, Sivaloganathan S. Early detection of axonal injury after human head trauma using immunocytochemistry for β -amyloid precursor protein. *Acta Neuropathol* 1994;87:55-62.
23. Gennarelli TA. Mechanisms of brain injury. *J Emerg Med* 1993;11 (suppl1): 5-11.