

Kafa Travmalı Çocuklarda S-100B Protein Düzeyi ile Prognoz Arasındaki İlişki

The Correlation Between S-100B Protein Levels and Prognosis in Children with Head Trauma

Akkan AVCI,^a
Hayri Levent YILMAZ,^b
Salim SATAR,^c
Yaşar SERTDEMİR,^d
Tamer Cevat İNAL,^e
Ferhat İÇME,^f
Nezahat Rana ALPAY,^g
Metin TOPAL,^c
Hasan YEŞİLAĞAÇ^h

^aAcil Tıp Kliniği,
Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
^bÇocuk Acil Tıp BD,
^cBiyoistatistik AD,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^dAcil Tıp Kliniği,
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^eKlinik Laboratuvarı,
Adana Acıbadem Hastanesi,
^fAcil Servis,
Çukurova Dr. Aşkın TÜFEKÇİ Devlet Hastanesi,
^gAcil Servis,
Başkent Üniversitesi
Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi,
Adana
^hAcil Servis,
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.03.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 11.09.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Akkan AVCI
Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Acil Tıp Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
drakkanavci@gmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı kafa travması nedeniyle acil servise gelen/getirilen çocuk yaş grubundaki hastaların başvuru anındaki S-100B protein düzeyleri ile prognozları arasındaki ilişkiyi incelemek ve S-100B proteininin kafa travmasının şiddetini belirlemede iyi bir belirteç olup olmadığını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Tıp Birimi'ne Kasım 2005 ile Ağustos 2006 tarihleri arasında başvuran 0-18 yaş grubundaki 75 kafa travmalı hasta ile aynı yaş grubundan 15 sağlıklı kişi çalışmaya dâhil edildi. Glasgow Koma Skalası (GKS) skoruna göre hastalar, hafif, orta ve şiddetli kafa travması şeklinde gruplandı. Hastaların, travmadan sonra ilk altı saatteki S-100B düzeylerine bakıldı. S-100B düzeyleri ile hastaların Çocuk Travma Skoru (ÇTS), Yeniden Düzenlenmiş Travma Skoru (YDTS), Hasar Şiddeti Skoru [Injury Severity Score (ISS)] ve Glasgow Sondurum Skoru [Glasgow Outcome Score (GOS)] sonuçları arasındaki ilişki incelendi. **Bulgular:** GKS skorları kötü olan hastaların S-100B düzeyleri yüksek saptandı. Hastaların ISS, YDTS ve ÇTS skorları ile S-100B protein düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandı (ISS için $r=0,769$, PTS için $r=-0,821$, YDTS için $r=-0,833$ ve her biri için $p<0,001$). S-100B proteininin sınır değeri $0,44 \mu\text{g/L}$ olarak kullanıldığında %90 duyarlılık ve %72,5 özgüllük elde edilirken, pozitif kestirici değer %85,3 ve negatif kestirici değer %85,3 bulundu. Hastaların 3 ay sonraki GOS değerleri ile S-100B düzeyi arasında da anlamlı derecede bir ilişki saptandı. GOS değeri 3 ve altında olan hastaların S-100B düzeyleri daha yüksek bulundu ($p<0,001$). **Sonuç:** Kafa travmalı hastalarda başlangıç S-100B proteini düzeyi, beyin hasarının belirlenmesinde güçlü bir kestirici özelliğe sahiptir. Ek olarak S-100B proteini, kafa yaralanmasından sonra birincil beyin hasarının ciddiyeti ve gidişatı hakkında da önemli bir bilgi sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kranioserebral travma; Glasgow sondurum skalası;
S-100 kalsiyum-bağlayıcı protein beta alt birimi

ABSTRACT Objective: The goal of this study was to investigate the correlation between baseline S-100B protein levels and prognosis and the value of S-100B protein as a marker to determine the severity of head trauma in childhood. **Material and Methods:** The study included 75 patients aged 0-18 years presenting to the Pediatric Emergency Unit of Çukurova University Faculty of Medicine between November 2005 and August 2006 and 15 age-matched healthy controls. Patients were categorized as mild, moderate and severe head trauma according to their GCS (Glasgow Coma Scale) scores. Baseline blood samples were tested for S-100B protein levels within the first six hours. S-100B protein levels and the results of Pediatric Trauma Score (PTS), Revised Trauma Score (RTS), Injury Severity Score (ISS) and Glasgow Outcome Score (GOS) were compared. **Results:** S-100B protein levels were increased in patients with moderate and severe head trauma. There was a significant correlation between ISS, RTS and PTS scores and S-100B protein levels (r was 0.769, -0.821, -0.833 for ISS, PTS and RTS, respectively and $p<0.001$ for each). Considering the cut-off value of S-100B $0.44 \mu\text{g/L}$, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 90%, 72.5%, 85.3% and 85.3%, respectively. There was a significant correlation between S-100B levels and GOS values at 3 months. S-100B levels of patients with a GOS score ≤ 3 were higher than patients with a score >3 ($p<0,001$). **Conclusion:** S-100B protein level has a strong predictive value to determine the severity of brain damage in head trauma patients. Thus, S-100B protein supplies important information about the severity of primary brain damage following head trauma.

Key Words: Craniocerebral trauma; Glasgow outcome scale;
S-100 calcium-binding protein beta subunit

doi: 10.5336/medsci.2012-29479

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(1):149-58

Travma, gelişmiş veya gelişmekte olan ülkeleri günümüzde en fazla ilgilendiren sorunlardan biridir. Her yıl tüm dünyada on bir milyondan fazla insan ölmektedir. Bunun yaklaşık %8'i travma sonucu meydana gelmektedir.¹ Gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde 1-4 yaş döneminde ölüm nedenleri arasında travma, enfeksiyonlardan sonra ikinci sırayı alırken, bu ülkelerde 4 yaşından sonra ve gelişmiş ülkelerde 1-14 yaş arası dönemde ilk sırada (%52) bulunmaktadır.² Şiddetli kafa travmalı olguların geriye dönük incelenmesinde, alkol ve ilaç kullanımının %7 ile %38 oranında travma oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.³

Motorlu araç kazaları kapalı kafa travmalarının en sık nedeni olup, daha çok genç erişkinlerde görülmektedir.⁴ Kafa travmalarının ikinci sıklıktaki nedenini ise yüksekten düşme olguları oluşturmaktadır; bunlar, çocuklarda ve yaşlılarda daha yaygın olarak görülmektedir. Türkiye'nin kendine özgü koşulları göz önüne alındığında, trafik kazaları ve çocukların yüksekten düşmeleri, kafa travmasını, toplum sağlığı sorunlarının en önemlilerinden biri haline getirmektedir.

Kafa yaralanmasından sonra sonucun öngörülmesini amaçlayan çok sayıda tahmin çizelgesi ve matematiksel formüller geliştirilmiştir. Bunlar belirli tanısal ya da tedavi edici yöntemlerin belirlenmesi açısından yardımcı olabilir. Sonucun önceden bilinmesi, kafa travmasındaki çok merkezli tedavi edici süreçlerin organizasyonu için de önemlidir. Travmadan sonraki erken dönemde çok iyi ve çok kötü sonuçlar genellikle büyük oranda doğru olarak öngörülmekle birlikte, ara kategorilerdeki hastalar için prognozun tayini daha zor olmaktadır.⁵

S-100B proteini, merkezi sinir sistemi lezyonları için özgüllüğü hayli yüksek olan, halen araştırılan ve umut vaat eden güncel bir biyokimyasal göstergedir.⁶ Bu protein, merkezi sinir sisteminin Schwann ve astroglial hücrelerinin sitozolünde bulunarak bulunan ve kalsiyuma bağlanan asidik bir proteindir.⁷ Sentezlendiği astroglial hücrelerdeki toplam çözünür protein miktarının yaklaşık %0,2'sini oluşturmaktadır.⁸ İki saatlik bir yarılanma ömrüne sahip olup, serum ve beyin-omurilik sıvı-

sında ölçülebilmektedir.⁶ Serum S-100B proteini böbrekler tarafından metabolize edilmekte ve idrarla atılmaktadır. Hemolizden etkilenmemekte ve hemen santrifügasyon ve dondurmaya gerek olmadan saatlerce sabit kalabilmektedir. İlk etkinin ardından serum konsantrasyonu sonraki saatlerde hızlıca düşmektedir. Hafif kafa travmalı hastaların çoğunda 4-6 saat içinde normal düzeylerine geri dönerken, şiddetli kafa travmalarında S-100B düzeyleri yine hızlıca düşer, ancak daha sonraki saatlerde normal değerlerine geri dönmez. Bu durum daha fazla beyin hasarı ve zedelenen beyinden S-100B'nin salınımının devam etmesi ile açıklanabilir.⁹

S-100B proteininin fizyolojik işlevi halen araştırılmaktadır. Sinir sisteminin gelişiminde, glial hücrelerin işlevi ve olgunlaşmasında ve protein fosforilasyonunda bir rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı insanların kanında çok düşük düzeylerde saptanabilmektedir. Beyindeki bir zedelenme, beyin dokusundan S-100B'nin beyin-omurilik sıvısına ve daha sonra kana seçici olarak kaçışına neden olur ki, bu da kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artışı göstermektedir. S-100B proteini merkezi sinir sistemi bozuklukları açısından hayli yüksek bir özgüllük ve duyarlılığa sahiptir; travmadan sonra ve inme gibi durumlarda bu proteinin serum konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmiştir.⁸

Bazı biyokimyasal göstergeler, çeşitli organ hastalıklarının tanısı için temel araçlardır; böbrek yetmezliği için kreatinin, miyokard enfarktüsü için troponin ve pankreatit için lipaz bunlara birer örnektir. Bu göstergeler bir organ sisteminin hücreleri için özgüldür ve tanı, hastalığın gelişme zamanı ve şiddeti, tedavinin etkisi ve hastanın gidişatı hakkında temel bilgi sağlayabilir. Son yıllarda araştırmacılar, beyin zedelenmesinin biyokimyasal işaretleyicisi olarak S-100B proteini üzerinde odaklanmışlardır. Bu çalışmaların sonuçları, S-100B proteini değerlerindeki yükseklik ve birincil travmanın şiddeti ve buna bağlı olarak hastanın son durumu arasında sürekli olarak güçlü bir karşılıklı ilişki olduğunu göstermektedir.⁹ Bu protein sayesinde kafa travmasının neden olduğu birincil beyin zedelenmesini takiben ikincil beyin zedelenmesinin devamının saptanması, beyin tomografisi ile belirlenemeyen nöron yıkımının saptanması ve nö-

rolojik muayeneyi etkileyen etmenlerin varlığında travmanın yol açtığı yaralanma şiddetinin belirlenmesi açısından iyi bir gösterge olabileceğine dair çok sayıda deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Sunulan bu çalışmada amacımız, kafa travması ile acil servise getirilen çocuk yaş grubundaki hastaların kan S-100B düzeyi ile travmanın neden olduğu nöroglial hücre yıkımını saptamak ve bunun, hastaların klinik gidişatı hakkında bilgi veren iyi bir gösterge olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALARIN SEÇİMİ VE GRUPLANDIRILMASI

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Tıp Birimi'ne Kasım 2005 ile Ağustos 2006 tarihleri arasında başvuran 0-18 yaş grubundaki 75 kafa travmalı hasta ile aynı yaş grubundan 15 sağlıklı kişi alındı. Hastalar Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılarak 3 gruba bölündü. Bunlar, GKS 14-15 olan hafif kafa travmalı olgular (Grup I), GKS 9-13 arasında olan orta şiddette kafa travmalı olgular (Grup II) ve GKS 8 ve altında olan şiddetli kafa travmalı olgular (Grup III) olarak belirlendi. Kafa travmalı gruplara 25'er hasta alındı. Sağlıklı kişilerin oluşturduğu grup Grup 0 olarak kaydedildi.

Böbrek yetmezliği olan, daha önceden bilinen nörolojik bir hastalığı olan, merkezi sinir sistemini baskılayan herhangi bir madde ile zehirlenmiş olan, daha önceden sedasyon uygulanmış olan, 18 yaşın üzerindeki ve travmanın meydana geldiği ilk altı saatten sonra getirilen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun onayından sonra bilgilendirilmiş onam formlarını okuyup çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dâhil edildi.

ÇALIŞMANIN YAPILIŞI

Hastanın acil servise getirildiği saat ile olayın meydana geldiği saat arasındaki zaman farkı 6 saatin altında olan hastalardan ailenin de onayı alınarak biyokimyasal ve hematolojik incelemeler için kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinde beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit düzeylerine rutin inceleme amacıyla bakıldı. Biyokimyasal

analizde ise kanda glikoz, serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT), sodyum, potasyum, amilaz, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerlerine yine rutin inceleme amacıyla bakıldı. Hematolojik inceleme için etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüpler, biyokimyasal analiz için ise jelli tüpler kullanıldı. Rutin incelemeler için alınan kan örnekleri Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na çalışılmak üzere gönderildi ve çıkan sonuçlar hasta kayıt formuna işlendi. S-100B proteinini incelemek üzere alınan kan örnekleri ise 5000 devirde 3 dakika boyunca santrifüj edildi. Üstte kalan serum kısmı ayrı bir tüpe aktarılıp, Çukurova Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan derin dondurucu içinde -70°C saklama koşullarında saklandı.

Çalışmaya alınan hastalarda doğrudan grafler rutin olarak, beyin bigisayarlı tomografi (BT) incelemesi ise endikasyon olması halinde yapıldı. Beyin tomografisi radyoloji ve beyin cerrahisi uzmanı tarafından değerlendirildi ve sonuçlar kaydedildi.

Acil serviste hastaların başlangıçtaki GKS skoru, Yaralanma Şiddeti Skoru (Injury Severity Score-ISS), Çocuk Travma Skoru (ÇTS) ve Yeniden Düzenlenmiş Travma Skoru (YDTS) ayrı ayrı hesaplanıp kaydedildi.

Taburcu edilen hastaların evleri 3.üncü ayın sonunda telefonla aranarak, Glasgow Sondurum Skoru (Glasgow Outcome Score-GOS) tayin edilmek üzere hastaların son nörolojik durumları hakkında hasta yakınları sorgulandı. Hastanede yattığı süre içinde ölen hastaların GOS sonuçları kayıtlara 1 olarak kaydedildi.

S-100B'NİN ANALİZİ

Çalışmada Roche Diagnostics kitleri (2006-Germany) kullanıldı. Örnekler E-170 (Elecsys System) cihazında Electrochemiluminescence yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Merkez Laboratuvarı'nda elde edilen S-100B değerlerinin birimi µg/L olarak kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizlerde SPSS 14.0 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşıla-

tırılması için ki-kare testi uygulandı. Değişkenlerin arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Sağlıklı olanlar ile hafif şiddetli kafa travmalı hastalar Grup A olarak ve orta şiddetli ve şiddetli kafa travmalı hastalar Grup B olarak birleştirildikten sonra, bu iki grubun ayırt edilmesinde kullanılacak risk hesaplama formülü lojistik regresyon analiz yöntemiyle elde edildi. S-100B ile risk hesaplama formülünün karşılaştırılması ROC analizi ile yapıldı. S-100B için sınır değeri belirlendi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 0-18 yaş grubundaki 75 kafa travmalı hastanın 22 (%29,3)'si kız ve 53 (%70,7)'ü erkek idi; ortalama yaş $11,4 \pm 6,4$ yıl, ortanca değeri 15 yıl (1-18 yıl) olarak belirlendi.

Hastaların acil servise ortalama $120,60 \pm 78,47$ dakika, ortanca 120 dakika (30-300 dakika) içinde başvurduğu saptandı. Hafif kafa travmalı olguların

%68'i ilk 60 dakika içinde orta şiddette kafa travmalı hasta grubunun %64'ü, şiddetli kafa travmalı hasta grubunun ise %80'i birinci saatin sonrasında acil servise başvurduğu belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların acil servise, olayın meydana geldiği andan itibaren geliş sürelerinin gruplara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm travma gruplarının ve kontrol grubunun ortalama S-100B değeri (%95 güven aralığı için alt ve üst sınırlar), standart sapma değerleri, en düşük ve en yüksek değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hastaların S-100B değerleri ile GKS değerleri arasında ters doğrusal bir ilişki olduğu, yani hastaların GKS değeri düştükçe S-100B değerlerinin arttığı belirlendi. Hastaların S-100B değerleri ile ISS arasında doğrusal, ÇTS, YDTS değerleri ile ters doğrusal bir ilişki saptandı. Çalışmaya alınan hastaların hepsinin S100-B değerlerinin GKS, ISS, ÇTS, YDTS skorlarına göre dağılımı ve ilişkisi ile aralarındaki korelasyon katsayıları ve istatistiksel önemleri aşağıda verilmiştir (Tablo 3, Şekil 1).

TABLO 1: Hastaların olayın meydana geldiği andan itibaren acil servise geliş sürelerinin gruplara göre dağılımı.

Grup		Süre (dakika)				Toplam
		0-30	31-60	61-120	>150	
Hafif Kafa Travması	n	4	13	2	6	25
	%	16,0	52,0	8,0	24,0	100,0
Orta Şiddette Kafa Travması	n	1	8	5	11	25
	%	4,0	32,0	20,0	44,0	100,0
Şiddetli Kafa Travması	n	0	5	9	11	25
	%	0,0	20,0	36,0	44,0	100,0
Toplam	n	5	26	16	28	75
	%	6,7	34,7	21,3	37,3	100,0

TABLO 2: Tüm grupların S-100B değerleri.

	n	Ortalama					
		Standart Sapma (SD)	(%95 güven aralığı)		En Düşük	En Yüksek	
		Ortalama	Alt Sınır	Üst Sınır			
Kontrol Grubu	15	0,1665	0,08008	0,1221	0,2108	0,05	0,34
Hafif Kafa Travması	25	0,7392	0,71162	0,4455	1,0330	0,04	2,83
Orta Şiddette Kafa Travması	25	1,5926	1,00442	1,1780	2,0072	0,17	3,53
Şiddetli Kafa Travması	25	5,6866	3,09359	4,4096	6,9636	2,04	12,58
Toplam	90	2,2551	2,79320	1,6701	2,8401	0,04	12,58

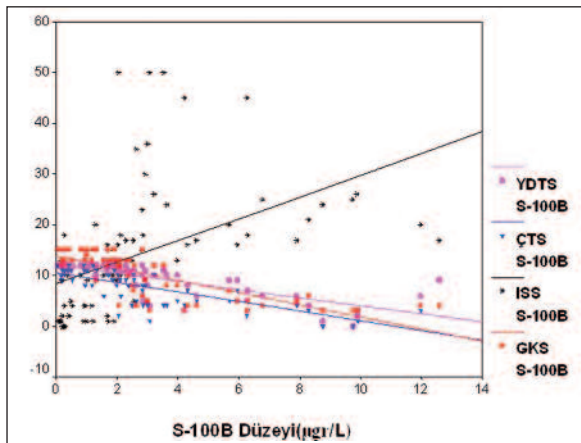
Acil servise başvuran toplam 75 hastanın 17 (%22,7)'si acil serviste bir süre gözlemlendikten sonra evine gönderilirken, 54 (%72) hastanın yoğun bakım ünitesi veya yataklı servise yatırıldığı saptandı. Dört (%5,3) hasta ise acil serviste değerlendirme ve stabilizasyon esnasında kaybedildi. Hastaneye yatırılan 54 hastanın 42 (%77,8)'si hastaneden taburcu edilirken, 12 (%22,2) hasta yattığı süre içinde öldü (Tablo 4).

Hafif kafa travmalı olguların tümü hastaneden taburcu edilirken, orta şiddetli kafa travmasına sahip olgulardan 24'ü (%96) taburcu edildi ve 1'i (%4) öldü. Şiddetli kafa travmalı olguların ise 10'u

TABLO 3: Acil servise başvuran hastaların GKS, ISS, ÇTS, YDTS ile S-100B arasındaki ilişki.

Gruplar		S-100B
GKS	r	-0,817
	p	<0,001
ISS	r	0,769
	p	<0,001
ÇTS	r	0,821
	p	<0,001
YDTS	r	-0,833
	p	<0,001

GKS: Glasgow Koma Skalası; ISS: Yaralanma Şiddet Skoru;
ÇTS: Çocuk Travma Skoru; YDTS: Yeniden Düzenlenmiş Travma Skoru.



ŞEKİL 1: Hastaların S-100B değerlerinin GKS, ISS, ÇTS, YDTS değerlerine göre dağılımı ve ilişkisi.

GKS: Glasgow Koma Skalası; ISS: Yaralanma Şiddet Skoru;
ÇTS: Çocuk Travma Skoru; YDTS: Yeniden Düzenlenmiş Travma Skoru.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

TABLO 4: Kafa travmalı hastaların acil serviste ve yattığı kliniklerde sonlandırılma oranları.

	Acil serviste sonlanım		Yattığı klinikte sonlanım	
	n	%	n	%
Taburcu	17	22,7	42	56
Ölüm	4	5,3	12	16
Yatış	54	72,0	-	-
Toplam	75	100,0	54	72,0

TABLO 5: Gruplara göre hastaların taburcu ve ölüm oranları.

Grup		n	%
Hafif Kafa Travması	Taburcu	25	100,0
	Ölüm	0	0,0
	Toplam	25	100,0
Orta Şiddetli Kafa Travması	Taburcu	24	96,0
	Ölüm	1	4,0
	Toplam	25	100,0
Şiddetli Kafa Travması	Taburcu	10	40,0
	Ölüm	15	60,0
	Toplam	25	100,0

(%40) hastaneden taburcu edildi ve 15'i (%60) öldü (Tablo 5).

Üç aylık klinik izlem sonucunda elde edilen GOS sonuçları ile hastaların acil servise gelişteki S-100B proteini seviyelerine bakılıp, ilk bir saat içinde ve 1 saatten sonra gelen gruplar arasındaki ilişki incelendi. İlk bir saat içinde kan örneği alınan 31 hastada S-100B düzeyi ile GOS skoru arasında ters yönde kuvvetli ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki (korelasyon katsayısı:-0,880) olduğu saptandı ($p<0,001$). Kan örneği birinci saatten sonra alınan 43 hastanın S-100B düzeyi ve GOS skoru arasında da ters yönde ve anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (korelasyon katsayısı:-0,713) ($p<0,001$) (Tablo 6).

Hastaların GOS sonuçları incelendiğinde, 16 (%21,3) hastanın öldüğü, 1 (%1,4) hastanın bitkisel hayatta olduğu, 2 (%2,6) hastada ise ciddi maluliyet geliştiği, 8 (%10,7) hastada hafif maluliyet olduğu

TABLO 6: S-100B ile GOS arasındaki ilişkinin süre ile karşılaştırılması.

Süre	S100-B	r	GOS (3 aylık)
0-1 saat	S100-B	r	-0,880
		p	<0,001
		n	31
1. saat sonrası	S100-B	r	-0,713
		p	<0,001
		n	43

GOS: Glasgow Outcome Scale (Glasgow Sondurum Skalası).

TABLO 7: Hastaların GOS sonuçlarına göre dağılımı.

GOS (3 aylık)	n	%
1	16	21,3
2	1	1,4
3	2	2,6
4	8	10,7
5	48	64,0

GOS: Glasgow Outcome Scale (Glasgow Sondurum Skalası).

TABLO 8: GOS sonuçlarına göre hastaların klinik sonuçlarının dağılımı.

GOS(3 aylık)	n	%
Kötü	19	25,3
İyi	56	74,7

GOS: Glasgow Outcome Scale (Glasgow Sondurum Skalası).

ve 48 (%64,0) hastanın tam olarak iyileştiği gözlemlendi (Tablo 7).

GOS değerlerine bakıldığında, 19 (%25,3) hastada kötü klinik sonuç elde edilirken, 56 (%74,7) hastada klinik sonuçların iyi olduğu saptandı (Tablo 8, Şekil 2).

S-100B proteinindeki her 1 birim artışın, travmanın riskli olma olasılığını 7,63 (%95 güven aralığı 3,1-19,1 arasında) kat artırdığı ve aralarındaki

ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$).

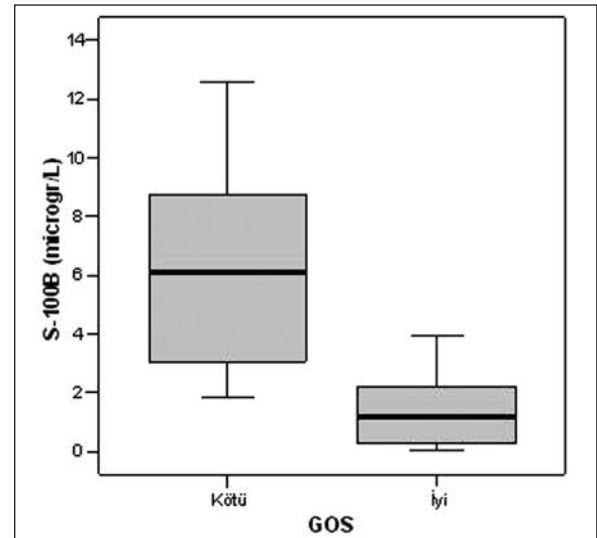
Kafa travmalı hastanın GKS'ye göre şiddetini kestirmek amacıyla sadece S-100B değerindeki artış dikkate alındığında, "Receiver Operating Characteristic (ROC)" eğrisi altında kalan alan $0,913\pm 0,029$ (%95 güven aralığı %86-97 arasında) iken, risk hesaplama formülü kullanılarak yapılan analizde ROC eğrisi altında kalan alan $0,946\pm 0,023$ (%95 güven aralığı %90-99 arasında) olarak belirlendi (Tablo 9, Şekil 3). Kafatasında meydana gelen bir kırık ile beraber S-100B proteinindeki her 1 birim artışın, riski 49,9 (%95 güven aralığı 4,5-550 arasında) kat artırdığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,001$).

Lojistik regresyon analizi yöntemiyle elde edilen formül aşağıda verilmiştir.

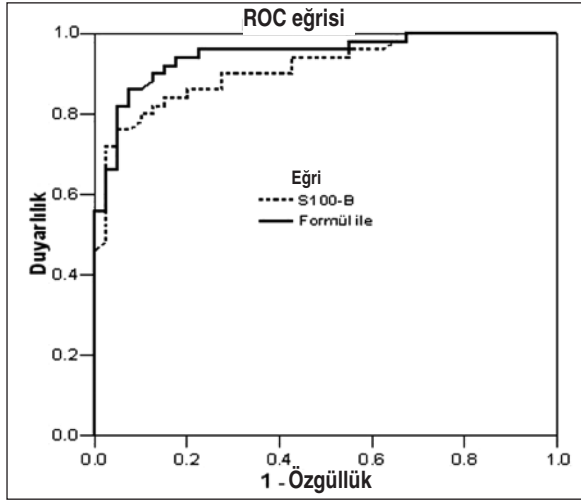
Risk Hesaplama Formülü:

$$X = -2.98 + 2.03 (S-100B) + 3.91 (\text{Kafatası kırığı varsa } 1, \text{ yoksa } 0)$$

$$P(X) = 1/[1+e^{-x}]$$

Nagelkerke R Square=0.740 $p<0.001$ **ŞEKİL 2:** S-100B düzeyi ile GOS sonuçları arasındaki dağılım. GOS: Glasgow Outcome Scale (Glasgow Sondurum Skalası).**TABLO 9:** Sadece S-100B ile ve formül ile öngörü olasılığının analizi.

	Roc Eğrisi Altında Kalan Alan	Standart Sapma	p değeri	95% Güven Aralığı	
Formül ile	0,946	0,023	<0,001	0,90	0,99
S-100B ile	0,913	0,029	0,001	0,86	0,97



ŞEKİL 3: S-100B Proteini ve risk hesaplama formülünün duyarlılık ve özgüllüğü.

ROC: Receiver Operating Characteristic.

S-100B'nin sınır değeri 0,44 µg/L olarak kullanıldığında, duyarlılığı %90, özgüllüğü %72,5 pozitif kestirici değeri %80,4 ve negatif kestirici değeri %85,3 bulundu (Tablo 10). McNemar testi uygulandığında $p=0,210$ olarak saptandı.

Risk hesaplama formülü kullanılarak Grup 0 ve Grup 1'den oluşan 40 hastanın (Grup A) 35'inin sağlıklı veya hafif kafa travmalı grup içinde, Grup 2 ve Grup 3'ün oluşturduğu 50 hastanın (Grup B) ise 45'inin orta şiddetli-şiddetli kafa travmalı grup içinde olduğu tahmin edildi. Tahmin formülü kullanıldığında, pozitif kestirici değer %90, negatif kestirici değer %87,5, duyarlılık %90 ve özgüllük %87,5 olarak hesaplandı (Tablo 11). McNemar testi uygulandığında $p=0,999$ olarak saptandı.

TARTIŞMA

Daha önceden miyokardiyal hücrelerde hücre hasarını gösteren kreatin kinaz (CK)-MB veya Troponin T'ye benzer şekilde beyin için özgül olabilecek bir gösterge belirleyebilmek için birkaç biyokimyasal madde üzerinde çalışılmıştır. Şimdiye kadar adenilat kinaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz (LDH) ve CK-BB beyin hasarının göstergesi olarak araştırılmıştır.⁶ Bu göstergeler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda yeterli özgüllük elde edilememiş ve incelenen göstergelerin,

ciddi kafa travması olan hastaların tanı ve tedavisinde klinik olarak yararlı bilgi sağlamakta yetersiz olduğu görülmüştür. Son yıllarda yapılmış bazı çalışmalarda, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) göstergesinin, beyin hücre hasarını gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmaların bazıları dikkatlice incelendiğinde, değişik çalışma grupları arasında ortak yönler olduğu saptanmış ve Raabe ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, NSE ile kafa travmalı hastaların kontüzyon hacmi ve hasarın yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.⁶

Beyin hücre hasarını gösterme konusunda halen incelenmekte olan bir diğer gösterge S-100B proteindir. NSE, LDH veya CK-BB ile karşılaştırıldığında bu protein, beyin dokusu için daha yüksek özgüllük sergilemektedir ve kafa travmasından sonra beyin hücrelerinde gelişen hasarı tespit etmek açısından duyarlılığı çok yüksektir. Örneğin küçük bir travmadan sonra hastanın BT incelemesi normal bile olsa, serumda S-100B proteini düzeyleri yüksek bulunabilir. Otuz dakikalık bir yarılanma ömrünün olması, ikincil beyin hasarına

TABLO 10: S-100B'nin pozitif ve negatif kestirici değerleri.

		(c) -	(d) +	Toplam	
S-100B	(a) -	n	29	5	34
		%	80,4		100,0
	(b) +	n	11	45	56
		%		85,3	100,0
Toplam			40	50	90

a) S-100B ye göre sağlıklı veya hafif kafa travmalı hastalar; b) S-100B ye göre orta şiddetli veya şiddetli kafa travmalı hastalar; c) GKS'ye göre sağlıklı veya hafif kafa travmalı hastalar; d) GKS'ye orta şiddetli veya şiddetli kafa travmalı hastalar.

TABLO 11: Risk hesaplama formülünün pozitif ve negatif kestirici değerleri.

		(a) Gözlenen -	(b) Gözlenen +	Toplam
Beklenen	(c) -	35 (%90)	5	40
	(d) +	5	45 (%87,5)	50
Toplam		40	50	90

a) Sağlıklı ve hafif kafa travmalı hastaların oluşturduğu grup; b) Orta şiddetli ve şiddetli kafa travmalı hastaların oluşturduğu grup; c) Risk hesaplama formülüne göre tahmini sağlıklı ve hafif kafa travmalı hastaların sayısı; d) Risk hesaplama formülüne göre tahmini orta şiddetli ve şiddetli kafa travmalı hastaların sayısı.

bağlı hücre yıkımının gidişatını da gösterir. Pek çok klinik çalışmada, yüksek S-100B düzeylerinin, birincil hasarın boyutu, ikincil beyin hasarının varlığı ve kötü seyirle ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹

S-100B yağ dokusunda, kıkırdakta, iskelet kasında ve organ parankimlerinde çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Çoğul travma sonrası kafa yaralanması dışındaki yaralanmalar da S-100B düzeyinin yükselmesine neden olabilir. Ciddi kafa travması olan hastaların yanı sıra, kafa yaralanması dışında diğer organ yaralanmalarında da S-100B ölçümünde meydana gelen değişiklikleri araştıran çalışmalar mevcuttur. Kranium dışı yaralanmalarda da bu protein salınmakla birlikte, bu etkinin sınırlı olduğu görülmüştür. Pek çok çalışmada S-100B ile yaralanmanın ciddiyeti ve akıbet arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur. Kafa dışındaki yaralanmalara bağlı yanlış pozitif değerler, sınır değer analizlerinde özgüllük değerlerini düşürmüş olmakla birlikte, çalışmalarda bu oran %70-80 dolayında bulunmuştur.⁹

Daha önceden yapılan çalışmalarda S-100B proteininin özgüllüğünü ve duyarlılığını belirlemek için değişik sınır değerleri kullanılmıştır. Sınır değeri 0,32 µg/L olarak belirlendiğinde, S-100B'nin ilk altı saat içindeki başlangıç düzeyleri esas alınarak kötü akıbeti kestirme konusunda S-100B'nin özgüllük ve duyarlılığı sırasıyla %72 ve %93 olarak saptanmıştır. Sınır değerinin 2 µg/L olduğu başka bir çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %82 ve %75 olarak belirlenmiştir.⁹ Bu çalışmada ise ilk altı saat içindeki başlangıç düzeylerinin özgüllük ve duyarlılığı, S-100B için belirlenen sınır değeri 0,44 µg/L olarak kullanıldığında, sırasıyla %72,5 ve %90 bulunmuştur; pozitif ve negatif kestirici değerler ise %80,4 ve %85,3 olarak hesaplanmıştır. Yayımlanmış bir çalışmada, entübe edilmiş, sedasyon uygulanmış ve ventilatöre bağlanmış, kafa travmalı 31 hastada ikincil nörolojik bozukluk ve komplikasyonu öngörmede S-100B'nin değeri araştırılmıştır. On hastada vazospastik enfarkt, beyin kanaması veya kontüzyon ve ödem gibi bozukluklar ortaya çıkmıştır. Bozukluk saptanan hastaların tümünde S-100B'de anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (>0,5 µg/L). İki olguda S-

100B'deki artış, nörolojik bozukluğun ilk bulgusu olarak belirlenmiş ve acil çekilen BT'de, birinde vazospastik beyin enfarktı saptanırken, ikinci olguda ilerleyici beyin ödemi tespit edilmiştir. İkinci olguda artan S-100B değeri, seçilen cerrahi yönetimin değiştirilmesine neden olmuştur. İkinci olguya dekompresif hemikraniyektomi uygulanmıştır. Bu çalışmada, S-100B'nin diğer tanı yöntemlerinden bağımsız bilgi sağladığı ve hasta yönetimini değiştirebilecek etki kapasitesine sahip olduğu ileri sürülmüştür.⁹

Çalışmamızda elde ettiğimiz istatistiksel değerlendirmeler sonucunda ortaya çıkan bulgular ışığında, S-100B ile ISS arasında doğrusal bir ilişki, YDTS ve ÇTS ile S-100B arasında ise ters doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır. S-100B ile bu üç skorlama sistemi arasında saptanan korelasyon katsayıları, bu ilişkinin güçlü olduğunu ve istatistiksel olarak da önemli (p<0,001) olduğunu ortaya koymaktadır. Bu üç skorlama yöntemi, kafa travması ile beraber kranium dışı yaralanması da olan hastaların travmadan etkilenme derecesini göstermektedir. Kafa travmasının şiddetinin bu skorların değerlerine doğrudan katkıda bulunduğu dikkate alındığında, bu ilişkinin nedeni anlaşılmaktadır.

Acil servise getirilen kafa travmalı hastalarda travmanın şiddetini öngörmede GKS, klinisyenlere epeyce değerli bilgiler sağlamaktadır. GKS'nin avantajları bulunmakla birlikte, klinisyenleri ikilemede bıraktığı durumlar da vardır. Hastanın alkollü olması ve sedatize edilmiş olması, nörolojik muayeneyi etkileyecek herhangi bir ilaç almış olması ve bilinç durumunun bozulmuş olması durumlarında, hastanın muayenesinden elde edilecek GKS değeri yanıltıcı olabilmektedir. Benzer şekilde, göz travmasına bağlı olarak ortaya çıkan ciddi periorbital kanama ve ödem veya motor işlevleri etkileyecek düzeyde ekstremitte kırıklarının olması durumunda da GKS yetersiz kalabilmektedir. Bu çalışmada Grup 0 ile Grup I Grup A olarak, Grup II ile Grup III ise Grup B olarak birleştirilerek iki ayrı grup daha oluşturulmuştur. Bu gruplara göre yapılan lojistik regresyon analizinde, S-100B'deki her birim artışın tek başına travmanın riskli olma olasılığını 7,63 kat artırdığı, beraberinde

eşlik eden bir kafatası kırığının ise bu riski 49,9 kat daha artırdığı saptanmıştır. Bu risk artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). ROC analizi sonucunda, GKS'nin yetersiz kaldığı durumlarda hastanın S-100B değerine ve kafatasında kırık olup olmamasına göre riski belirleyecek bir formül hazırlanmıştır. Bu formül ile ROC eğrisi altında kalan alan (EAA) 0,946 olarak saptanmıştır. Bu değer, formülün iyi bir kestirici özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu formül kullanılarak, hastaların kafa travmasından ne kadar şiddette etkilendiğini yüksek bir duyarlılık ve özgüllük ile kestirmenin mümkün olabileceği saptanmıştır.

Çalışmamızda üç aylık klinik izlem sonucunda elde edilen GOS sonuçlarının S-100B düzeyi ile olan ilişkisi incelendiğinde, GOS değeri düşük ve klinik akıbeti kötü olan hastaların S-100B değerlerinde anlamlı derecede yükselme olduğu saptanmıştır. Bunun aksine, üç ay sonraki GOS değeri yüksek ve klinik akıbeti iyi olan hastaların S-100B değerlerinin ise düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. Dimopoulou ve ark. yaptıkları bir çalışmada, travmadan sonra hastaların S-100B düzeyi ile GOS sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemiş ve GOS değeri 3 ve altında olan hastaların S-100B düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamıştır.⁷ Bizim bulgularımız da bu ilişkiyi desteklemektedir. Travmanın şiddeti, beyindeki hücre hasarındaki artışa ve devam eden ikincil hasarlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan geri dönüşümsüz hücre yıkımı sonucunda hastalarda maluliyet gelişmesine neden olmaktadır.

S-100B proteininin travmadan sonraki ilk yarım saat içinde yükselmesi ve kısa yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle, hastaların travmaya maruz kaldığı andan serum ölçümü için kanın alındığı zamana kadar geçen süre sonucu öngörmede oldukça önemlidir. Kendi çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastaların kliniğimize geliş süreleri incelendi-

ğinde, hafif kafa travmalı olguların %68'inin ilk bir saat içinde geldiği saptanmıştır. Ancak orta şiddetli kafa travmalı olguların %64'ünün, şiddetli kafa travmalı olguların ise %80'inin birinci saatin sonrasında kliniğimize getirildiği tespit edilmiştir. Bu süre farkının hastaların GOS değeri ile ilişkisi incelendiğinde, ilk bir saatte gelen hastaların korelasyonu ile birinci saatin sonrasında gelen hastaların korelasyonu birbirine yakın bulunmuştur. Bize göre süreyi önemsiz kılan sebebin, çalışmamıza dâhil edilen hastalar içinde hafif kafa travmalı olguların çoğunun ilk bir saat içinde getirilmeleri, orta şiddetli ve şiddetli kafa travmalı olguların çoğunun ise birinci saatin sonunda getirilmelerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, yapılan muayene ve tetkikler sonunda anormal bir bulgu saptanmayan olgularda S-100B proteini ölçümü, mevcut beyin hasarını öngörmede yardımcı olabilir. Böylece hastanın taburcu edilme koşulları arasına S-100B proteini düzeyinin normal bulunması da eklenebilir.

GKS skorunu olumsuz etkileyen durumlarda S-100B proteini düzeyi ile kafa grafilerinin kullanıldığı risk hesaplama formülü ile hastaların travmadan hangi oranda etkilendiği belirlenebilir.

SONUÇ

Acil servislerde değerlendirilen kafa travmalı olgular için S-100B proteini ölçümü yapılabilir ve mevcut beyin hasarını öngörmede bu gösterge yardımcı olabilir. S-100B proteini değerinin normal sınırlarda saptanması, hastanın taburcu edilme koşulları arasına da eklenebilir. S-100B proteini, travmaya bağlı meydana gelen beyin hasarını göstermede güçlü bir kestirici gösterge olarak kullanılabilir.

Teşekkür

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu'na desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Soybir GR. [Travma epidemiyolojisi.] Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M, editörler. Travma. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. p.26-32.
2. Yılmaz HL. [Travmalı çocuğa yaklaşım]. Karaböcüoğlu M, Uzel N, Yılmaz HL, editörler. Çocuk Acil Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004. p.233-60.
3. Foulkes MA, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Marshall LF. [Traumatic Coma Data Bank Research Group: design, methods and baseline characteristics]. J Neurosurg 1991; 75(Suppl):8-13.
4. Frankowski RF, Annegers JF, Whitman S. [Epidemiological and descriptive studies, Part I: The descriptive epidemiology of head trauma in the United States.] In: Becker DP, Povlishock JT, eds. Central Nervous System Trauma Status Report. Richmond: William Byrd Press, 1985. p.33-43.
5. Valadka AB. [Injury to the cranium]. In: Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE, eds. Trauma. 4th ed. New York: McGraw Hill Coop; 1999. p.377-99.
6. Raabe A, Grolms C, Keller M, Döhnert J, Sorge O, Seifert V. [Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury]. Acta Neurochir 1998;140(8):787-92.
7. Dimopoulou I, Korfias S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, et al. [Protein S-100B serum levels in trauma-induced brain death]. Neurology 2003;60(6):947-51.
8. Ettinger A, Laumark AB, Ostroff RM, Brundell J, Baumgartner WA, Razumovsky AY. [A new optical immunoassay for detection of S-100B protein in whole blood]. Ann Thorac Surg 1999;68(6):2196-201.
9. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, et al. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. Restor Neurol Neurosci 2003;21(3-4):159-69.