

TRAVMADA YENİ BİYOMARKERLAR

Uzm. Dr. Ayça Açıkalin Akpınar
Adana Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Kliniği

SUNU PLANI ve AMACI

*Vücudun travmaya göstermiş olduğu

*Sistemik

*Endokrin

*Metabolik

*İmmün yanıt

*Vücudun travmaya yanıtı sonucu ortaya çıkan biyomarkerlar ve etkileri

TRAVMA NEDİR?

- Travma; kinetik, termal, kimyasal enerjinin dokulara transferi sonucu oluşan yapısal doku hasarı olarak tanımlanmaktadır
- Türkiye'de genç erişkinlerin ölüm nedenleri arasında 1. sırada

TRAVMA-2011 Ocak Ayı

	2011 OCAK		
	YERLEŞİM YERİ	YERLEŞİM YERİ DIŞI	TOP.
TOPLAM KAZA SAYISI	17.634	4.128	21.762
ÖLÜMLÜ KAZA SAYISI	64	68	132
YARALANMALI KAZA SAYISI	5.507	1.572	7.079
MADDİ HASARLI KAZA SAYISI	12.063	2.488	14.551
ÖLÜ SAYISI	79	99	178**
YARALI SAYISI	8.731	3.540	12.271*
MADDİ HASAR MİKTARI(YTL.)	51.442.155	35.157.518	86.599.673

TRAVMANIN AĞIRLIĞININ BELİRLENMESİ

Anatomik bazlı skorlama

- AIS (Abbreviated Injury Scale-AIS)
- ISS (Injury Severity Score-ISS)
- AP (anatomik profil)
- ASCOT (A severity Characterization of trauma)
- Travma İndeksi
- Travma Yaralanma Şiddet Puanı
- Uluslararası travma yaralanma şiddet puanı

Fizyolojik bazlı skorlama

- GCS (Glaskow coma scale)
- Travma Skoru
- RTS (Revised Trauma Score-RTS)
- TRISS (Trauma and Injury Severity Score-TRISS)
- CRAMS(Circ-Resp-Abd-Motor-Speech)
- Triyaj İndeksi

TRAVMAYA SİSTEMİK YANIT

ANA UYARICILAR

- Dolaşan kan volümünün ↑ / ↓
- O₂ ↓, CO₂ ↑ ve H⁺ ↑
- Ağrı
- Isı ↑ / ↓
- Yara oluşumu
- Emosyonel uyarılar
- Enerji Substratlarındaki değişiklikler

MEDİYATÖRLER

- Hormonlar
- Sitokinler
- Hücre içi ürünler
- Endotel ürünleri

TRAVMAYA SİSTEMİK YANIT

- Merkezi sinir sistemi
 - > İnflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli role sahip
 - > Hem dolaşımdan, hem de nöral yollardan gelen immünolojik sinyallere cevap vermekte
- Otonom sinir sistemi
 - > Kalp hızını
 - > Kan basıncını
 - > Solunum sayısını
 - > Gastrointestinal motiliteyi
 - > Vücut sıcaklığını regüle etmekte

TRAVMAYA SİSTEMİK YANIT

- Travma sonrası ortaya çıkan İnflamatuvar yanıt →→→
hemostazı sağlamak ve mikroorganizmaları yok etmek için devreye girmekte
- Minor travmalar kısa sürede tamir edilebilirken →→ Major
travmalar ise MODS ve ÖLÜME yol açabilmekte...

TRAVMA

Travma sonucu ortaya çıkan inflamatuvar ve oksidatif mekanizmalar



VİTAL ORGAN APOPTOZİSİNE NEDEN OLURLAR

TRAVMAYA YANIT

- Organizmada travmaya karşı oluşan yanıt aslında kendini korumaya yöneliktir.
- Ortaya çıkan klinik tablo Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) olarak adlandırılır.
 - Vücut ısı $\geq 38^{\circ}\text{C}$ veya $\leq 36^{\circ}\text{C}$
 - Nabız $\geq 90/\text{dakika}$
 - Solunum $\geq 20/\text{dak}$, $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
 - WBC $\geq 12,000/\text{mm}^3$ veya $\leq 4,000/\text{mm}^3$ veya $> 10\%$ immatür nötrofil

TRAVMA SONRASI SERUM ENFLAMATUAR MARKERLER

- **AKUT FAZ REAKTAN:** LBP (Liposakkarit binding protein), CRP, Procalcitonin
- **MEDİYATÖR AKTİVİTE:** TNF, IL-1, IL-6, IL-10, IL-18
- **SELLÜLER AKTİVİTE:** TNF-RI, TNF-RII, IL-1R-I, IL-1R-II, s-IL-6-R, mL-6-R, ICAM-1, Eselectin, CD11b, elastase, HLA-dr class-II antijen, cell-free-DNA

SERUM ENFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

BU ENFLAMATUAR SÜREÇTE ENFLAMASYONUN YARARLI ETKİLERİNİN YANISIRA VÜCUDUN KENDİSİ İÇİN POTANSİYEL ZARARLI ARDS, MODS GİBİ DURUMLARIN ORTAYA ÇIKMASINA DA NEDEN OLABİLMEKTE!!!

TRAVMAYA ENDOKRİN YANIT

Hipotalamik-pituiter-adrenal pek çok hormon, travma ve strese karşı oluşan fizyolojik cevabı etkilemektedir.

Travmaya Endokrin Yanıt

HİPOTALAMUS

- CRH-----ACTH
- TRH -----TSH/PRL
- GnRH-----FSH /LH----PRL (-)
- GHRH-----GH
- Somatostatin----GH (-) TSH (-)
- PRL-----Prolaktin
- Dopamin-----Prl(-) FSH(-) LH(-)TSH(-)

NÖROHİPOFİZ

Vazopressin (ADH)
Oksitosin

ADENOHİPOFİZ

- ACTH-----Kortizol
- TSH-----T3 T4
- GH
- FSH-----Östrojen
- LH-----Testesteron
- Progesteron
- Prolaktin

Travmaya Endokrin Yanıt

TRAVMA SONRASI ARTAN HORMONLAR

- ACTH
- Kortizol
- GH
- Vazopressin
- Dopamin
- Somatostatin
- Prolaktin**
- RAA
- Katekolaminler
- Glukagon

TRAVMA SONRASI AZALAN HORMONLAR

- TSH, T3, T4**
- FSH, LH
- Östrojen
- Testesteron
- Progesteron
- İnsülin
- IGF

Sonuç

- Aldosteron ↑, ADH ↑

Vücutta tuz (Na) ve su (H₂O) tutulur

- Renin--Anjiyotensin II ↑
- Katekolaminler ↑
- Epinefrin ↑

Vazokonstriksiyon, (+)inotrop, (+)kronotrop

- Kortizol ↑
- Glukagon ↑ (Glukoneogenez ↑, glukogeneolizis ↑, Ketogenezis↑)
- İnsülin ↓

- Kortizol ↑, IGF ↓

Proteoliz ↑, (Laktat salımı ↑), Lipoliz ↑

TRAVMAYA İMMÜN YANIT

1. SİTOKİNLER
2. ENDOTEL HÜCRELERİNDEN SALINAN MEDİYATÖRLER
3. İNTRASELLÜLER MEDİYATÖRLER
4. DİĞERLERİ

TRAVMAYA İMMÜN YANIT

- Yerler

Lokal olarak Travmatize dokulardaki çeşitli hücrelerden

Sistemik olarak İmmün sistem hücrelerinden

- Depolanmazlar , uyarı anında salınırlar
- Enfeksiyon, travma ve yara iyileşmesi üzerinde etkilidirler

SİTOKİNLER

- ◉ Tümör Nekrozis Faktör (TNF)
- ◉ İnterlökinler
 - IL1, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL12, IL13, IL18
- ◉ İnterferon (INF)
- ◉ Granülosit-Makrofaj Koloni Stimulan Faktör (GM-CSF)

Sitokinlerin Salındığı Hücreler

- | | |
|--------------------|------------------|
| ◉ Makrofaj | ◉ Osteoblast |
| ◉ Kupfer Hücreleri | ◉ Fibroblast |
| ◉ PMNL | ◉ T-B Lenfosit |
| ◉ Astrositler | ◉ Mast Hücreleri |
| ◉ Endotel | ◉ Bazofiller |
| ◉ Epitel | ◉ Hepatositler |

Sitokinlerin Etkileri

- ◉ Yara iyileşmesini artırmak
- ◉ Ateş
- ◉ T lenfosit proliferasyonu
- ◉ Akut Faz Reaktanlarının uyarılması
- ◉ PMNL'de kemotaksis
- ◉ CD4-CD8 T Lenfosit uyarımı
- ◉ Apoptozisi uyarmak

Sitokinler → TNF-α

- ◉ En erken salgılanan, konakçı cevabındaki en güçlü mediatör
- ✓ Kas katabolizması ve kaşeksi ile ilgili esas sitokin
- ✓ PGE2, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve glukokortikoidlerin salınımının artırılmasında rol oynar
- ✓ Yapılmış çalışmalarda kötü prognozla ilişkili
- ✓ Posttravmatik ARDS'li hastaların BAL sıvısında yüksek düzeylerde saptanmış

Sitokinler → IL-1

- ✓ IL-Alfa, IL-Beta, IL-ra tipleri mevcut
- ✓ Beta endorfin salınımını artırarak ağrı duyusunu azaltır
- ✓ Ateş, hipotansiyon, prokoagülasyon, makrofaj ve PMNL kemotaksisine neden olur
- ✓ İskelet kasında proteolizi artırır
- ✓ Travma sonrası salgılandıktan sonra yarı ömrü 6 dk. olduğundan sonuçları travmanın şiddetiyle korelasyon sağlamayabilir

Sitokinler → IL-6

- ✓ Hem proinflatuar hemde antiinflatuar etkisi var
- ✓ Akut faz proteinlerinin sentezlenmesinin asıl sorumlusu
- ✓ T ve B hücreleri, endotelial hücrelerden üretilir
- ✓ B lenfositlerinin proliferasyonunu ve immünglobülin salınımını, aynı zamanda T lenfositlerinin proliferasyonunu sağlar
- ✓ Sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasını sağlar
- ✓ NK hücrelerinin aktivitesini artırır

Sitokinler→IL-6

- ◉ Ana Etkileri CRP, Fibrinojen, alfa1 antitripsin ve kompleman faktörleri gibi akut faz proteinlerinin sentezini artırır
- ◉ ISS yüksek olan akut travmalı hastalarda erken dönemde arttığı gösterilmiş
- ◉ Travma sonrası MODS gelişen hastalarda yüksek düzeyde saptanmış (500 pg/ml)
- ◉ Travma sonrası ilk 4 saatte IL-6 düzeylerinin yüksek bulunması travmanın ağırlığı ile ilişkili bulunmuş

Sitokinler→ IL-8

- ◉ PMNL aktivatörü ve kemotaktan olarak fonksiyon gösterir
- ◉ MODS' un göstergesi olarak kabul edilmekte

Sitokinler→ IL-10

- ✓ T lenf, B lenf, monosit, makrofajlardan üretilir
- ✓ IL-10'un bulunması TNF-alfa düzeylerini ve zararlı etkilerini azaltmakta
- ✓ Fakat IL-10 fazlalığı bakteriyel yükün artışına ve mortaliteye yol açmakta,
- ✓ Multitravmalı ve post-op hastalarda IL-10 düzeylerinin arttığı bildirilmiş

HÜCRE DÜZEYİNDE YANITIN MARKERLARI – Adezyon Molekülleri

> Sitokin reseptörleri

TNF-RI, TNF-RII: Ağır yanıklı hastalarda erken dönemde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş

IL-1-ra: Multitravmalı, MODS, Post-op şok gelişen hastalarda arttığı tespit edilmiş

IL-6/ sIL-r-R: Kafa travmasında önemli derecede yükseldiği görülmüş

HÜCRE DÜZEYİNDE YANITIN MARKERLARI – Adezyon Molekülleri

- ◉ **E-Selectin** Travma sonrası 3. günde önemli derecede yüksek bulunmuş
- ◉ **sICAM-1** Travmanın şiddetiyle artmakta, MODS, sepsis gelişen ve ölen hastalarda serum konsantrasyonları yüksek saptanmış
- ◉ **Elastase** Travma sonrası hasarın derecesiyle ilişkili olup ve MODS gelişen hastalarda seviyeleri yüksek bulunmuş
- ◉ **HLSA-DR-Class II Molekülü:** Travma sonrası erken dönemde yüksek olması sepsis komplikasyonları ve mortaliteyle ilişkili bulunmuş

HÜCRE DÜZEYİNDE YANITIN MARKERLARI – Cell- free DNA

Cell- free DNA:

- ◉ Hücre ölümü sonrası yükselmekte
- ◉ Major travma sonrası prognostik değeri önemli
- ◉ Yapılan çalışmalarda MODS gelişen ve ölen hastalarda plazma seviyeleri yüksek bulunmuş

Diğer Akut Faz Reaktanları

- **Isı Şok Proteinini (HSP):** Vücudu travmatik strese korumak amacıyla yükselen bir belirteç
- **Reaktif O₂ Molekülleri (ROM):** Travma sonrası şok'lu hastalarda reperfüzyon hasarı sonrası ortaya çıkar
- **Kallikrein kinin sistemi:** Özellikle ödem, ağrı, kapiller geçirgenliği ↑
- **Eikazonoitler:** Travma sonrası ↑
- **Serotonin, Histamin:** Travma sonrası ↑

KAFA TRAVMALI HASTADA BİYOMARKERLER

Kafa travmalı hastalarda beyin hasarının meydana gelmesinde 4 önemli faktör vardır.

1. Mekanik travma neticesi nöral ve nöroglial hücrelerde ve aksonlarda harabiyet
2. İntraserebral kanamalar
3. Ödem
4. İskemi

KAFA TRAVMALI HASTALARDA

- | | |
|---|------------------------|
| • Nöron spesifik enolaz (NSE) | • Malondialdehid (MDA) |
| • Serum S100B proteinini | • Glutamat |
| • Glial fibriller asidik protein (GFAP) | • Aspartat |
| • Myelin basic protein (MBP) | • Sitokinler |
| • Serum tau protein | • Serbest radikaller |

S100-B

- Astroglia, kemik iliği, yağ dokusu, iskelet kasında bulunur
- S100-B beyin hasarını gösteren bir belirteç
- Hasardan hemen sonra saptanır, yarı ömrü 60 dk
- Şok gibi perfüzyonun bozulduğu durumlarda da yükselebiliyor
- Kafa travması sonrası S100B düzeyi, GKS ve travmanın ciddiyeti ile korele bulunmuş

Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP)

- Astrositlerin temel ara filament proteinini
- Vücut sıvılarındaki düzeyi astrogliozisi saptamada önemli bir araçtır (genelde nörodejeneratif hastalıklarda yükselmekte)

Tau protein

- Nöronların aksonlarında yerleşmiş mikrotubul ilişkili protein
- Aksonal mikrotubüllere bağlanarak onları stabilize eder
- Tau protein yükselmeleri bilgisayarlı tomografi normalken bile aksonal hasarı yakalayabilmistir

MBP(myelin basic protein)

- MBP, myelin kılıfı oligodendrositlere bağlar
- Myelin kılıfının temel proteini
- MBP'in artmış posttranslasyonel modifikasyonu myelin dejenerasyonunda gözlenir
- Spinal demyelinizasyonun önemli göstergelerinden biri BOS'ta artmış MBP düzeyleridir

NSE(Neuron Specific Glycolytic Enzyme)

- BOS ve serum NSE düzeyleri SSS'nin çeşitli benign ve malign hastalıklarının tanısında kullanılmakta
- Serum ve BOS düzeyleri tespit edilebilmekte
- Kafa travması sonrası 12 saatte pik yapar
- Travmanın şiddeti ile korelasyon saptanmış

MDA (malonildialdehid)

- Artmış düzeyleri travmatize dokuda lipid peroksidasyonunun önemli göstergesi
- Kafa travmasından sonra serum MDA düzeylerinin arttığı bildirilmiş

Melatonin

- Nöroprotektif bir ajan ve en önemli hidroksil radikal temizleyicisi
- Kafa travması sonrası düzeylerinin düşmesi ve diurnal salınımının bozulması prognozun kötü olduğunu ve travmanın şiddetinin ağırlığını göstermekte

High molecular weight neurofilament subunit NF-H (pNF-H)

- Kafa travmalarında yeni bir biomarker
- Travma sonrası 6. saatte yükselmeye başlıyor, 24-48 saatte pik yapıyor
- Deneysel çalışmalarda beyin hasarının şiddeti ile ilişkili olarak yüksek bulunmuş

High molecular weight neurofilament subunit NF-H (pNF-H)

- Sadece nöronal dokuda bulunuyor
- Travmatik beyin hasarlanması olan çocuklarda pNF-H düzeyleri travmanın ağırlığı ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur.

Ubiquitin C-terminal hydrolase 1 (UCHL1)

- p-NF-H gibi sadece nöronal dokuda bulunan bir biyomarker
- Rat'larda yapılmış deneylerde travmayla ilişkili yüksek bulunmuş
- İnsanlarda S-100 B düzeyleri ile UCHL-1 ve p-NF-H düzeylerini karşılaştırılmış
- UCHL-1 düzeylerinin travmatik beyin hasarı olan hastalarda KBB bozukluklarını takipte önerilmekte

Travmatik kas yıkımı-Fabp

- Kardiyak İskemiği gösteren yeni belirteçlerden biri
- İskemi sonrası 2. saatte yükselmeye başlayıp 12-13 saat kanda yüksek düzeylerde saptanabiliyor
- Travmatik kas yıkımı sonrası h-fabp düzeylerinde artışı bildirilmiş

Akut Böbrek Hasarlanması

- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
- Cystatin C
- Fakat travmayla ilişki çalışması bildirilmemiş
- Yapılan çalışmalar hipoksi, şok, ilaç toksisitesi vb. akut hasarlanma yaratan durumlarda yükseldiği bildirilmiş

Travmatik KC MicroRNAs(miRNAs)

- MicroRNAs (miRNAs) → Travmada serumdan saptanan yeni bir biyomarker
- Travmada özellikle karaciğer yaralanmalarında serum ALT, AST, CRP seviyeleri ile korele bulunmuş
- Bu markerlardan çok daha spesifik olduğu gösterilmiş

Travmatik KC Procalcitonin(PCT)

- Procalcitonin (PCT) sepsiste ve infeksiyon, travma, major cerrahi durumlarında yükselen bir biyomarkerdir
- KC travmalarından 1 hafta sonra bile serum PCT konsantrasyonlarının önemli derecede yüksek olduğu bildirilmiş
- Travmalı hastada görüntüleme tekniklerine ek olarak tanısal destek için PCT serum düzeyleri yüksekliği yardımcı olabilir
- Yara bakımında PCT'nin yüksek saptandığı durumlarda, yara iyileşmesinin prognozunun kötü olduğunu bildirilmiş

SONUÇ

- BİYOBELİTEÇLERİN HALEN YAYGIN OLARAK KULLANILAMAMASI
- CUTT-OFF DEĞERLERİNİN TANIMLANMASI GEREKLİLİĞİ
- PROGNOZ ÖLÇÜMÜ YAPILABİLMESİNİN SAĞLANMASI

KAYNAKLAR

- Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Apr;86(3):313-23. Review.
- Zurek J, Bartolavits Fedora M. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a predictor of mortality after brain injury in children. *Brain Inj.* 2011; 25(2): 221-6.
- Hohm G, Glaser JJ, Elster EA. Biomarkers to predict wound healing: the future of complex war wound management. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jan;127 Suppl 1:215-265. Review.
- Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM, Roberts KN, Gilmer LK, Yang C, Shaw G. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *Neurotrauma.* 2008 Sep;25(9):1079-8.
- Eblyth B, Farahvar A, He H, Nayak A, Yang C, Shaw G, Bazarian JJ. Elevated Serum Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1 is associated with Abnormal Blood Brain Barrier Function after traumatic Brain injury. *J Neurotrauma.* 2011 Mar 23. [Epub ahead of print].
- Zhang Y, Liao Y, Wang D, He Y, Cao D, Zhang F, Dou K, J. Altered expression levels of mRNAs in serum as sensitive biomarkers for early diagnosis of traumatic injury. *Cell Biochem.* 2011 May 2; doi: 10.1002/cb.23168. [Epub ahead of print].
- Maier M, Wutzler S, Lehnert M, Szemutsky M, Wyen H, Bingold T, Henrich D, Walcher F, Morzill. Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *J Trauma.* 2009 Jan;66(1):243-9.