DERLEME / REVIEW

TRAVMATİK BEYİN HASARINDA BİYOBELİRTEÇLER

BIOMARKERS IN TRAUMATIC BRAIN INJURY

Murat Türkeün ILGINEL, Demet LAFLI TUNAY, Yasemin GÜNEŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Adana, Turkey

ÖZ

Travmatik beyin hasarı, kafaya alınan fiziksel kuvvet sonucu beyin işlevlerinin bozulması olarak tanımlanır. Fonksiyonel, hücresel ve moleküler değişiklikler meydana gelir. Oluşan heterojen tablo klinik durumu değerlendirmeyi ve prognozu tahmin edebilmeyi zorlaştırır. Travmatik beyin hasarı hafif bir yaralanmanın ardından asemptomatik bir kliniğe yol açabileceği gibi orta şiddetli veya ağır yaralanmalarda ölüme kadar ilerleyebilen tabloya neden olabilir. Bu derlemede beyin hasarında oluşan biyobelirteçlerin teşhiste, prognozda ve tedavinin planlanmasındaki yerlerini ortaya koymayı amaçladık.

ANAHTAR KELİMELER: *Biyobelirteç, Glial fibriler asidik protein, Nöron spesifik enolaz, S100 β, Travmatik beyin hasarı*

ABSTRACT

Traumatic brain injury is defined as the impairment of thebrain function due to physical force to the head. Functional, cellular and molecular changes occur. The resulting heterogeneous outcome makes it difficult to assess the clinical status and predict the prognosis. Traumatic brain injury may lead to an asymptomatic clinic following a mild injury, or may lead to a progression to death in moderate or severe injuries. In this review, we aimed to reveal the biomarkers in brain damage for diagnosis, prognosis and treatment planning.

KEYWORDS: *Biomarkers, Glial fibrillary acidic protein, Neuron spesific enolase, S100 β, Traumatic brain injury*

GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı (TBH), kafaya alınan fiziksel kuvvet sonucu beyin işlevlerinin bozulması olarak tanımlanır. Amatör veya profesyonel temas sporlarında alınan darbe, baş ve boyun yaralanmaları, düşmeler, motorlu araç kazaları veya ev içi kazalar, şiddet ve patlayıcı maddeler sonucunda görülebilir. TBH heterojen bir hastalık olup fiziksel kuvvet sonucu fonksiyonel, hücresel ve moleküler değişiklikler meydana gelir ve patolojiye, etiyolojiye ve klinik tabloya göre kategorize edilebilir (1). TBH patofizyolojisi yaralanma yeri, yaralanma şekli ve şiddetine göre değişir. Hafif bir yaralanma rahatsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi veya geçici bilinç kaybına neden olurken orta şiddetli veya ağır yaralanmalar diffüz aksonal yaralanmaya, epidural, subdural veya subaraknoid hematomlara, parankimal veya intraventriküler kanama, kontüzyona ve hatta ölüme neden olabilir (2).

Bu durumda TBH hafif veya minör TBH'den (sarsıntı; mTBH) ağır kafa travmasına kadar değişiklik arzeder. En yaygın nedenleri arasında düşmeler ve trafik kazaları gelmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin istatistiklerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde TBH insidansı 577/100.000 kişidir (yılda 1.7 milyon vaka) ve ölüm oranı 17.6/100.000'dir (yılda 52.000 ölüm) (2,3). Mortalite oranı Avrupa'da 10.5/100.000'dir (4). Bununla birlikte, sunulan rakamlar hafif kafa travması (mTBH) insidansını muhtemelen hafife almaktadır, çünkü TBH tanımlamasındaki büyük çeşitlilik dikkati çekmektedir.

TBH tanısında temel olarak hastanın nörolojik muayenesi ve ek olarak görüntüleme radyolojisi teknikleri kullanılmaktadır. Glasgow Koma Skalası (GKS) hastalığın ciddiyetini değerlendirir (5,6). GKS puanı, 13-15 mTBH'yi, 9-12 orta şiddette TBH'yi ve 3-8 ise ağır veya şiddetli TBH'yi tanımlar (7). Öncelikle bu sınıflandırma, hastanın ilk 24 saat içindeki bilinç düzeyine dayanır. mTBH teşhisi konacak bir hastanın beyin normal yapısal görüntülemesine sahip olması gerekir. Buna ek olarak, mTBH'li hastalarda 30 dakikadan daha az bilinç kaybı meydana gelir, 24 saatten daha kısa süren travma sonrası amnezi görülür. Kafa travmasını takiben ilk 24 saat içerisindeki GKS >13 dür. mTBH'nin belirtileri

Çıkar çatışması/*Conflict of Interest*: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ *Authors do not report any conflict of interest*.
Geliş tarihi/*Received*: 22/02/2018 Kabul tarihi/*Accepted*: 24/05/2018

Yazışma Adresi (Correspondence):
Dr. Murat Türkeün ILGINEL, Türkmenbaşı Bulv. TMT Park Life Sit. C Blok Kat 3 Daire 6, Seyhan, Adana, Türkiye
E-posta (E-mail): muratilginel.02@hotmail.com

baş ağrısı, mide bulantısı, kulak çınlaması, ışığa aşırı duyarlılık, konfüzyon ve diğer bilişsel bozukluklar olabilir. Sonuç olarak, mTBH'li hastalar genellikle yazılı öneriler ile genellikle hastaneden taburcu olurlar ve bunların çok azı tedavi edilir. Bununla birlikte, mTBH'li hastaların %15'inde hasardan sonra bir yıldan uzun süre semptomlar devam edebilir. Hafif ile orta derecedeki TBH olan hastalarda büyük bir kısmında değişiklik bulunmaması nedeniyle bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi görüntüleme teknikleri teşhis için kesin sonuç vermeyebilir. BT genellikle minör kafa travmasında nonsensitiftir ve radyasyon yayması özellikle çocuklar için önemli bir problemdir (8,9). Daha gelişmiş tekniklerden biri difüzyon tensörü görüntüleme (DT-MRI)'dir. Diffüzyon tensör görüntüleme tekniğinin temeli su moleküllerinin in-vivo diffüzyon hızının ve yönünün ölçülerek dokunun yapısının (aksonal entegrasyon) saptanmasına dayanır (10). Başka bir özel magnetik rezonans görüntüleme, fonksiyonel MRI (fMRI) olup farklı uyaranlar üzerine beyinin çeşitli bölgelerinin aktivasyonunu gösterir. Oksihemoglobin ve deoksihemoglobin arasındaki özelliklerden oksijen tüketimi ve serebral kan akışındaki değişiklikleri saptar. Bu nedenle mTBH teşhisinde fMRI umut verici olabilir (11).

Travmatik beyin hasarında akut dönem sırasında meydana gelen moleküler ve hücresel değişiklikler kalıcı olabilir veya ilerleyebilir. mTBH'ye sahip birçok hasta bakım için hastaneye başvurur, ancak mTBH'nin hızlı teşhis ve tedavisini kolaylaştırmak için kan biyolojik belirteçlerinin ne yazık ki klinik kullanımı yaygın değildir. Bununla birlikte, santral sinir sistemi (SSS) türevi plazma veya serumda ölçülen biyobelirteçlerin çoğu oldukça düşük konsantrasyondadır. Bu TBH'de kandaki biyolojik belirteçlerinin kullanımı için ilave zorluklar ortaya koymaktadır. Tüm TBH olgularının ~%85'ini oluşuran mTBH için hala geçerliliği olan kan bazlı biyokimyasal belirteçler net değildir. Benzer şekilde, kronik post-sarsıntı sendromu için de biyokimyasal belirteçlerin durumu aynıdır, nitekim bu durum yalnızca ABD'de milyonlarca insanı etkilemektedir (2,12). Tüm bunların yanında Şubat 2018 tarihinde ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), mTBH'yi değerlendirmek için ilk kan testinin pazarlamasına izin vermiştir. Beyin sarsıntısı için kan testinin bulunması, sağlık çalışanlarının mTBH şüphesi olan hastalarda BT tarama ihtiyacını belirlemelerinde ve gereksiz beyin görüntüleme ile hastaların radyasyona maruz kalmalarının önlenmesinde yardımcı olacaktır. Bu test Ubiquitin karboksi-terminal hidrolaz L1(UCH-L1) ve glial asidik protein (GFAP) olarak bilinen, beyinden kan içine serbest bırakılan ve kafa travması sonrası 12 saat içinde ölçülen protein düzeylerini ölçerek çalışır. mTBH sonrası bu kan proteinlerinin seviyeleri, hangi hastaların intrakraniyal lezyonlarının BT taramasında görünüp görünmeyeceğini öngörmede yardımcı olabilir. Hastaların intrakraniyal lezyon olasılığının düşük olup olmadığını öngörebilmek, sağlık uzmanlarına hastalarının yönetiminde ve BT taraması yapma kararında yardımcı olabilir. Test sonuçları 3-4 saat içinde kullanılabilir (3).

Travmatik beyin hasarı sonrası beyin hasarının biyolojik belirteçleri beyin omurilik sıvısı (BOS) ve doğrudan kanda tayin edilebilir (12). Normal koşullarda kan-beyin bariyeri (KBB) neredeyse geçirgen değildir. Beyin hasarı sonucu bütünlüğünü yitirir ve belirteçlerin kana geçmesine izin verir (13). Biyobelirteçler alternatif olarak glial lenfatik (glenfatik) sistem yoluyla da kana geçerler (14). Glenfatik sistem normalde interstisyel sıvının ve beyin parankimindeki solütlerin bir temizleme yoludur. Ayrıca potansiyel olarak beyin hasarındaki biyolojik belirteçlerin beyinden kana geçmesine izin verir. Travmatik beyin hasarını takiben bu yolun kendisi de bozulur. Iliff JJ ve ark. (15) TBH'den 1-28 gün sonra glenfatik yol içerisinde BOS-interstisyel sıvı alışverişinde ilerleyici bozulma olduğunu göstermişlerdir.

Travmatik beyin hasarı için çeşitli proteinler, küçük moleküller ve lipid ürünleri potansiyel biyolojik belirteç olarak önerilmiştir. Yakın zamanda spor yaralanmaları ve askeri kazalar gibi durumlarda biyolojik belirteç kaynağı olarak kullanılan sıvılarda travmanın teşhisi ve prognostik değeri ile ilgili olarak biyobelirteçin ortaya çıkma ve azalma zamanı, kinetiği, çalışma konusu olmuştur (16-18).

TARİHÇE

1950'lerden sonra nöronal hasarlanmada biyobelirteçler ilgi alanı olmaya başlamış ve sonuçları öngörücü serolojik belirteçlerin tanımlanması yaklaşık 20 yıl önce hız kazanmıştır. 1965 yılında Moore ve McGregor tarafından S100 proteini tanımlanmıştır (19).

İlk çalışmaların çoğu TBH veya serebral iskemi ile ilişkilidir. Rudman ve ark. (20) 1976 yılında kafa travmasından sonra derin komanın bir belirteçi olarak BOS siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini göstermiştir. Ardından Vaagenes ve ark. (21) insanlarda BOS kreatin kinaz (CK) aktivitesinde artışın kalıcı beyin hasarı ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir. Aynı araştırmacılar köpeklerde kardiyak arrest sonrasında BOS'ta CK'nın 48-72. saatlerde maksimuma ulaştığını ve bunun kötü sonuç ile korele olduğunu belirtmiştir (22).

Bugüne kadar, TBH araştırmalarının çoğunluğu S100B, glial fibriler asidik protein (GFAP), nöron spesifik enolaz (NSE), myelin bazik protein (MBP), a-II

spektrin, fosforile nörofilament H (ağır NF) ve ubikuitin C-terminal hidrolaz L1 üzerine odaklanmıştır. Hemen hepsi serebrospinal sıvı ve serumda tanımlanabilir. Belirteçlerin düzeyleri yaralanmanın, şiddetinin belirlenmesinin yanısıra morbidite ve mortalite ile korelasyon hakkında da bilgi verir (16-18).

Travmatik beyin hasarı sonrasında akut serum ve/veya BOS konsantrasyonlarında artış meydana gelir. Akut faz proteinleri (örn., C-reaktif protein (CRP), amiloid A, proinflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF-alfa ve IL-6)), antienflamatuar sitokinler (IL-10, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-beta)) ve kemokinler (örn., ICAM-1, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 ve MIP-2) de artar (23). Birincil yaralanma ile ilgili potansiyel biyolojik göstergelerin yanısıra ikincil yaralanmalarda da nörotransmitterlerin metabolitleri, ikinci elçiler, iyonlar ve cAMP gibi glikolitik ara ürünlerin BOS konsantrasyonunun koma derecesi ile korelasyon gösterdiği veya N-asetil aspartatın nöropsikolojik defisitte rol oynadığı göze alınmalıdır.

Son yirmi yılda TBH sonrasında genellikle stres yanıtta hormonların da etkilendiği belirlenmiştir. Bu nedenle TBH sonrasında endokrin disfonksiyona odaklanılmış ve sonuçlarla ilişkisi araştırılmıştır. Kafa travmasında büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1'in konsantrasyonlarınınen çok etkilenen faktörler olduğu belirtilmektedir. IGF-1'in hem patogenezde hem de beyin hasarına sekonder cevapda önemli rol oynadığı görülmektedir (23).

YAKLAŞIMLAR

Proteomik yaklaşım

Akut nörolojik hastalıklar ikincil hasar kaskadı ile daha karmaşık bir hal alır. Proteomik yaklaşımlar kullanarak, yüzlerce veya binlerce protein aynı anda çalışılabilir. Geleneksel tekniklerden jel elektroforez, kütle spektrometresi, antikor dizileri ve yüksek verimli immunoblotting yöntemleri biyoinformatik sistemlerle birleştirilebilir. Jenkins ve ark. (24) TBH'de iki boyutlu jel elektroforezi ile 1500'ü aşkın protein tanımlamış, yaralanma ve kontrol koşulları arasında 10 kat değişiklik saptamıştır. Son zamanlarda, aynı yöntem kullanılarak mTBH'li çocuklarda serum amiloid A saptanmıştır (25). Genel olarak, proteomik yaklaşımlar akut nörolojik yaralanmaların kan ve BOS taramaları ile daha yeni biyolojik belirteçlerin tanımlanmasında umut vaat etmeye devam etmektedir.

Lipidomik yaklaşım

Lipid peroksidasyonu uzun zamandır beyin yaralanması ile ilişkilendirilmiştir. Lipidomikler ilk önce 2003'te Han ve Gross tarafından tanıtılmıştır (26). Serum, plazma, doku ya da hücreden lipid bileşenlerinin nitel ve nicel analizleri yapılabilmektedir. Bir fosfolipid olan kardiyolipin, yalnızca mitokondrilerde bulunmaktadır. Mitokondriyumda sitokrom C kardiyolipin ile etkileşmekte ve bir kardiyolipin oksijenaz gibi davranarak çeşitli hücresel streslerde aktive olup apoptotik hücre ölümünü tetiklemektedir.

BİYOBELİRTEÇLER

Biyobelirteç, normal biyolojik süreçlerde, patojenik süreçlerde, terapötik müdahaleye farmakolojik cevaplarda objektif olarak ölçülen ve bir gösterge olarak değerlendirilen faktörlerdir. Bakay ve Ward (27), nöronal kaynaklı ideal bir biyobelirteçin özelliklerini sıralamışlardır;

- Beyin için yüksek özgüllüğü, yüksek duyarlılığı olmalıdır
- Ancak beyin dokusunun tahrip edilmesi sonrasında salınım olmalıdır
- Nörolojik hasarı takiben serumda hızlı bir şekilde tespit edilebilmelidir
- Beyin, beyin hasarının miktarı ile serum konsantrasyonu ilişkide yaş ve cinsiyete bağlı değişkenlik minimal olmalıdır
- Güvenilir testler olmalıdır
- Belirtecin seviyesi, lezyonun büyüklüğü, şiddeti (GKS), yeri ile tedaviye yanıt ve klinik sonuç (Glasgow outcome scale-GOS) hakkında bilgi vermelidir.

1-GENETİK BELİRTEÇLER

Apolipoprotein E (E2,E3, E4), lipidlerin beyindeki taşınmasını sağlar, sinir iletimini kolaylaştırır ve nöronun yapısal bütünlüğünü korur. Birçok çalışma, APOE genotipinin beyin hasarlarında klinik sonuç ile ilişkili olduğunu göstermiştir. APOE4'ün sarsıntı sonrası semptomlarda rol oynadığı belirtilmişir. Ayrıca TBH ve subaraknoid kanama (SAK) sonrası olumsuz sonuçlarla ilişkisi vardır (28,29). Nicoll ve ark. (30) TBH'den sonra ilk 2 haftada APOE4 alleli olanlarda %45 oranında diffüz amiloid birikimi (kontrol %10) olduğunu bulmuşlardır. Roberts ve ark. (31) fatal seyreden TBH'li olguların %30'unda immün reaktif β amiloid plakları saptamışlardır. TBH'de ApoE4 Alleli olan hastalarda aspartat düzeyi anlamlı olarak artmıştır. Genetik gösterge olarak kullanılmasının olası sınırlamaları, mevcut beyin hasar patolojisi yansıtmayabileceği gerçeğini içerir. Beyin yaralanmasına katkıda bulunan sistemik lipid metabolizmasının, doğal bağışıklıklığın veya endositik trafiğin sonucunu gösterebilir. Kesin olmamasına rağmen, gelecek vaat etmektedir.

MikroRNA'lar

İlk olarak 1993 yılında tanımlananan mikroRNA'lar (miR) kısa, kodlanmayan yaklaşık 22 nükleotid (nt) uzunluğunda olan RNA molekülleridir ve gen ekspresyonunu düzenlemektedirler (32). MikroRNA'lar, akut beyin hasarında, enfeksiyon, nöroimmün ve nörodejeneratif hastalıklarda nöroinflamasyon ile bağlantılıdır. TBH'li olgularda miR düzeylerinin değiştirdiği belirlenmiş olup biyoinformatik analizler miR-let-7i'nin TBH ile ilişkili proteinleri ve inflamatuvar sitokinleri düzenleyebileceğini göstermiştir. Hafif/şiddetli TBH hastalarında miR-16 ve miR-92a seviyeleri yüksek olduğu belirlenmiştir. miR-16 hücre proliferasyonu ve apoptozis ile, miR-92a anjiyojenez ile ilişkilidir (33,34). Son olarak, nörosteroidler endojen beyin molekülleridir ve birçoğunun potansiyel olarak TBH ve terapötik yaklaşımlarda pleiotropik etki (pek çok doku veya sistemin kullandığı bir proteinin geninde görülen mutasyon sonucu birkaç farklı bozukluğa yol açması) gösterdiği belirtilmiştir (35).

2-İNFLAMASYONA BAĞLI BİYOBELİRTEÇLER

Yaralanmadan sonrasında lökosit yapışmasına aracılık etme, kan beyin bariyerinin bozulması ve hücresel stres tepkilerinde inflamatuvar mediatörler önemli rol oynamaktadır. Nöroinflamasyon, TBH sonrası yaralanma kaskadında ikincil hasarın önemli bir parçasıdır. Bazı proinflamatuvar sitokin ve kemokinler (Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10) ve değişiklik yapan büyüme faktörü beta (TGF-β)) upregüle olur. SSS'de bağışıklık hücrelerini uyarır ve astrogliozisi teşvik eder (36). İnflamatuvar yanıt yaralanmadan birkaç dakika sonra başlar ve proinflamatuvar sitokinler oldukça yükselirken anti-inflamatuvar sitokinler değişmeden kalır. Bu sitokinler, infiltratif lenfoid ve mononükleer hücreler ile glial hücreler tarafından salınır.

Tümör Nekrozis Faktör Alfa

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), monositler, makrofajlar, T ve B lenfositler, nötrofiller ve mast hücreleri tarafından eksprese edilir. TBH membran bağlı pro-TNF-α'nın astrositler, nöronlar ve endotel hücrelerinden salınımına neden olur. TNF-α R1 ve R2 reseptörlerine yüksek afinite gösterip etkileşime girer ve vasküler geçirgenliği artırır, KBB'nin bütünlüğünün bozulmasına neden olur. TNF-α'nın sıçanda yaralanmadan 2-6 saat sonra yükseldiği belirlenmiştir (37). Gelecek vaat eden klinik öncesi verilere rağmen, TNF-α'nın beyin hasarındaki rolü insanlarda net değildir. Bir çalışmada TNF-α seviyeleri ile intrakraniyal basıncın artması veya KBB'nin bozulması arasında bir ilişki saptanmamıştır (38). Buna karşın serum ve BOS'ta TNF-α'nın yükseldiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (39,40).

İnterlökin-1 Beta

Kafa travmasından sonra mikroglialar tarafından IL-1β yaygın olarak üretilir. IL-1β proinflamatuvar bir pirojendir. Diğer sitokinler, proteazlar vematris metalloproteinazları ve aynı zamanda siklo-oksijenaz 2 (COX2)'yi indüklemektedir. IL-1β'nın sıçanlarda astroglia için güçlü mitojen olduğu ve yaralanmadan 10 gün sonra yükseldiği gösterilmiştir. Bu bulgular IL-1β'nın post-travmatik astrositozda rol oynadığını göstermektedir (41). Bununla birlikte IL-1β'nın koruyucu veya SSS'de zararlı etkileri konsantrasyona bağlı olabilir. Yüksek konsantrasyonda akut nöronal kaybı daha da şiddetlendirir ancak düşük konsantrasyonlarda IL-1β, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) kaynaklı eksitotoksisiteyi azaltarak nöroprotektif etkiler sunabilir (42). Travma sonrasındailk 24 saatte serum, BOS ve hücre dışı sıvıda IL-1β'nın arttığı gösterilmiştir. Dahası IL-1β düzeyleri prognostik değere sahip olup BOS IL-1β konsantrasyonlarının yüksekliği intrakraniyal basıncı artmış ciddi TBH olan hastalarda olumsuz sonuçlarla ilişkili olabilir (43).

İnterlökin-6

İnterlökin-6, akut faz reaksiyonunun oldukça kuvvetli bir uyarıcısıdır. KBB'yi geçebilir ve hipotalamusta prostaglandin E2 (PGE2) sentezini başlatabilir. IL-6 aynı zamanda anti-inflamatuvar ve nöroprotektiftir. IL-1β'nın inflamatuvar etkilerine karşı koyar. Postmortem insan beyninde travma sonrasında IL-6 seviyesinin arttığı bulunmuştur. Ortalama yaşam süresi 40 saat olan hastalarda IL-6 mRNA ve protein seviyesi kontrol grubundan 25 kat daha yüksek belirlenmiştir (44).

Değişiklik Yapan Büyüme Faktörü-Beta

Değişiklik yapan büyüme faktörü-beta, travmaya bağlı sekonder hücresel hipoksisi olan hastalarda artar (45). Biyolojik belirteç olarak faydası sınırlı olabilir. BT bulguları veya yaralanmanın şiddeti ve GOS ile tanımlanan sonuçlarla korelasyon göstermemektedir (46).

Pentraxin 3

Pentraxin 3 (PTX3) monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilen hümoral bir moleküldür. Normal koşullar altında beyinden salınmaz. Doğal bağışıklık, inflamasyon ve vasküler bütünlük üzerinde rol oynamaktadır. SSS'de inflamasyon ile indüklenir (47). Ağır kafa travmalı olgularda yüksek serum PTX3 seviyesi hastane mortalitesini 4 kat artırmıştır (48).

Adipokinler

Beyin normal olarak leptin, resistin ve açlık kaynaklı adipositler yağ faktörü gibi bazı proteinler üretir. Bu proteinlerin beyinde varlığı muhtemelen hipermetabolik durumla ve TBH sonrasındaki kaşeksi ile bağlantılıdır. TNF-α ve nükleer faktör kappa-B (NFKB) bu moleküllerin üretimi indükler. Leptinin nöroprotektif olduğu gösterilmiştir, nöronal büyüme ilişkili protein 43 (GAP-43) salınımını uyarır (49). Açlıktan kaynaklanan yağ faktöründe bir artış serebrovasküler anjiyogenezin olduğunu gösterir. TBH'li hastalarda plazma resistin düzeyleri ilk 6 saat içinde artmış, 24 saat içinde pik yapmış ve 2 gün sonra plato çizmiştir (50).

Kemokinler

Travmatik beyin hasarında nötrofiller için bir kemoatraktan olan IL-8 artabilir ve KBB geçirgenliğini artırabilir. TBH'de IL-8 seviyesi ile farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ağır TBH hastalarında travmatik olaydan 10 gün sonra BOS'ta kemokin CC ligandı-2 veya CCL2'nin yükseldiği belirlenmiştir (51). Kemokin C-C motif ligandı 5 (CCL5) veya RANTES, T hücreleri, eozinofiller ve bazofiller için kemotaktiktir. Ağır TBH olan olgularda RANTES, hastaların serumunda anlamlı olarak yükselmiştir (52).

Kompleman

Kompleman aktivasyonu ikincil beyin hasarına neden olabilir ve yaralı nöronların debrislerinden veya myelin parçalanması ürünlerinden tetiklenebilir. Kompleman kaskadı ürünleri, KBB permeabilitesini arttırır, serbest radikallerin üretimini arttırır, sitokinlerin salınmasını indükler, anafilotoksinler (C3a ve C5a) yoluyla kemokinleri ve adezyon moleküllerini indükler, apoptoz ile hücre ölümüne neden olur. C5b9, KBB işlev bozukluğu ile yüksek oranda ilişkilendirilir. Dahası, BOS'taki S100B'de artışa paralel olarak C5b9 düzeyi de artmıştır. Bu kompleman aktivasyonunun (C5b9) sekonder nöronal yaralanmayı indükleyebileceğini belirtir (53).

3- OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ

Beyin yüksek metabolik aktivitesinin yanında oksidatif strese de duyarlıdır. Oksidatif stres karşısında enerji taleplerini karşılamak için, hipermetabolizmayı tetiklemek ve mitokondriyal aktiviteyi arttırmak gerekir, bu da kaçınılmaz olarak serbest radikal oluşumuyla sonuçlanır.Ençok üretilen serbest radikal süperoksit radikalidir (sitotoksik hidrojen peroksit ve peroksinitrit). Birden fazla çalışmada oksidatif hasarın etkileri erken vasküler ve nöronal hasarın yanı sıra sekonder nöronal hasarda da gösterilmiştir. Beynin lipid içeriğinin yüksek olması nedeniyle, lipit peroksidasyon belirteçleri aynı anda oksidatif stresin biyolojik belirteçleri olarak görev yapar (54).

İzoprostanlar, in-vivo oksidatif stresin güvenilir göstergeleri olup BOS ve serumda ölçülebilir. Pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, ağır TBH'li hastalarda nöron spesifik enolazla ilişkili olarak BOS'ta F2-izoprostan kontrollerden 6 kat daha yüksek bulunmuştur (55). F2-izoprostanların prekürsörleri olan serbest yağ asitleri (FFA) de beyin hasarında artmıştır. Bir çalışmada, TBH olan olgularda BOS araşidonik, dokosaheksaenoik, miristik, palmitik ve linoleik asitler anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Travmadan 1 hafta sonra ölçülen ve BOS'ta yüksek seviyede poliansatüre yağ asitleri ile FFA'lar taburcu olduktan sonraki kötü GOS-E ile ilişkilendirilmiştir. Bunlara ek olarak, beyin özgünlüğü yüksek olan F4-nöroprostanın oksitlenmiş ürünü dokoheksaenoik asitin nöronal membranlarda arttığı belirlenmiştir (56).

Yüksek seviyede progesteron düzeyi kadınların beyin hasarına daha az duyarlı olmasını sağlamaktadır. Progesteronun membran stabilize edici etkisi vardır; yanı sıra Aβ üretimini azaltır, eksitotoksisiteyi azaltır ve anti-apoptotik BCl-2'nin ekpresyonunu sağlar (57). Ciddi TBH olan erkeklerde BOS F2-izoprostan düzeyinin kadınlardan 2 kat yüksek olduğunu vurgulamışlardır.

Antioksidanlar

Hasar sonrası oksidatif stres ortamında antioksidan rezerv de tükenebilir. Şiddetli TBH ile ilgili bir çalışmada total antioksidan rezervi, askorbat ve glutatyon gibi antioksidanların BOS düzeyleri ölçülmüştür. Sağlıklı kontrollere kıyasla şiddetli TBH olan hastalarda toplam antioksidan rezervinin 5-7. günlerde azalıp tüketildiği belirlenmiştir. Yine şiddetli TBH olan hastalarda askorbat seviyeleri de azalmıştır. Glutatyon seviyesi 1. günde artmıştır ve daha sonra kontrollerden daha düşük değerlere inmiştir (58).

4- ASTROSİT HASARINA BAĞLI BİYOBELİRTEÇLER

Astrositler beyin ve omurilikte en fazla bulunan glia hücreleri olup sinir sisteminin nöronları için destek ve koruma sağlayan karakteristik yıldız şekilli, nöronal olmayan hücrelerdir. Beyindeki elektrik iletimini düzenler. Astrositlerin KBB'yi oluşturan endotel hücrelerine biyokimyasal destek sağlamak, nöronların biyokimyasal işlevleri ile besin maddelerini düzenlemek ve hasardan sonra merkezi sinir sisteminde onarım ve skarlaşma süreçlerinde rol oynamak gibi pek çok fonksiyonu vardır. Astrositler kalsiyuma bağlı bir şekilde glutamat ve ATP salgılayabilir.

Astrositler, TBH'de mekanik gerilime duyarlıdır. Fiziksel zorlanma ile esnek filament ağlar deforme olmaktadır, bu etki iyon akışını harekete geçirir. Hücre içi kalsiyum (Ca) seviyesi artar, otokrin veya parakrin tarzda sinyal veren astrositler ATP salınımına yol açar. Birden çok intrasellüler ve intersellüler sinyaller, endotelin-1, MMP9 ve glutamatın serbest bırakılmasına neden olur. Astrosit hasarını ölçmek için kullanılabilecek iki biyolojik belirteç olan GFAP ile S100β salınımı gözlenir (59).

S100β Protein

Kalsiyum bağlayan S100 protein ailesinin bir üyesidir, ilk kez 1965 yılında sığır beyninden Moore ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir (19). S100β 10.5 kilodalton (kDa) ağırlığında bir S100 proteinidir. Santral sinir sisteminde matür astrositlerin subtipinden ve periferik sinir sisteminde Schwann hücrelerinden eksprese edilir (19).

Genellikle Ca bağımlı etki gösterir; Ca bağlandıktan sonra hedef proteinle etkileşir. Zarlar ve iskelet elemanları ile ilişkilidir; mikrotübül ve tip III ara flamentlerin bir araya gelmesinde rol alır. Bazı enzim aktivitelerinin ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde görev yapar. Sinir sisteminin gelişiminde, glial hücrelerin işlevi ve olgunlaşmasında ve protein fosforilasyonunda bir rol oynayabilir (60). Michetti ve ark. (61) nörolojik hasar ve S100β protein ilişkisini 1980 yılında araştırmıştır. S100β protein astrositlerden ve diğer nöronal (schwann) hücrelerden salınmakla birlikte bazı nöronal olmayan hücrelerden de (kondrositler, hemopoietik hücreler, melanom hücreleri ve yağ dokusu) salınmaktadır. S100β proteini böbrekten atılır ve 30 dakika- 2 saat yarı ömrü vardır. Serum, idrar ve beyin omurilik sıvısında düzeyler ölçülebilir. Sağlıklı insanların kanında çok düşük düzeylerde saptanabilmektedir. Beyin hasarında beyin dokusundan S100β'nin BOS'a ve daha sonra kana seçici olarak kaçışına neden olur ki bu da kan-beyin bariyerinin geçirgenliğindeki artışı göstermektedir. Birçok çalışma, S100β'nın yükselmiş kan seviyeleri ile beyindeki BT görüntülemesindeki anormallikler arasında önemli korelasyon bulmuştur (62-64). Biberthaler ve ark. (63) S100β ölçümünün mTBH'de BT tarama isteklerini %30 oranında azalttığını belirtmiştir. Zongo ve ark. (65) ortalama yaşı 57 olan hafif kafa travması geçirmiş 1560 hastada kan S100-β protein düzeylerinin tanısal değerini BT bulguları ile karşılaştırmışlardır. 111 olguda pozitif BT bulguları saptanmış, kan S100β düzeyi <0.10 µg L^{-1} olan yalnızca 1 hastada, 0.12 ve 0.14 µg L^{-1} olan 2 hastada BT bulgularının olduğunu saptamışlardır. Dolayısıyla ekstrakraniyal bir yaralanma yoksa ve ilk 4 saat içerisinde serum S100β düzeyi <0.1 µg L^{-1} ise BT'ye gerek olmadığını vurgulamışlardır.

S100β düzeyinin yükselmesi, sarsıntı sonrası sendrom insidansının artması ve travmayı takiben geçici bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir (66,67). Diğer çalışmalar, yükselmiş S100β serum düzeylerinin, MR görüntülemedeki post-travmatik anormalliklerle ve semptomatik nöropsikolojik rahatsızlıklarla ilişkili olduğunu desteklemiştir (68,69).

Kafa travması olmayan politravma hastalarında yüksek S100β düzeyleri S100β'nın özgüllüğü hakkında soruları gündeme getirmiştir (70,71). Kafa travması olmayan ortopedik yaralanmalara sahip hastalarla karşılaştırıldığında mTBH için S100β'nın duyarlılığının %61 (%95 güven aralığı, %49-%73) ve özgüllüğünün %77 (%95 güven aralığı, %62-%93) olduğu belirlenmiştir. Sonuçta S100β protein beyine spesifik değildir, diğer bazı hastalıklar ve travma sonrasında da artmaktadır (72,73).

S-100β'nin en önemli sınırlamalarından biri kabul edilebilirlik aralığıdır (74). Mercier ve ark. (75) yüksek S100β düzeyinin mortalite ve istenmeyen sonuçlarla ilişkisini ortaya koymuşlardır. Avcı ve ark. (76) çocuklarda (0-18 yaş arası) serum S100β protein düzeyi yüksek olan kafa travmalı olgularda GOS'nin daha kötü olduğunu belirtmişlerdir.

Pediyatrik hastalarda da S100β'nın yaralanmadan 14.6 saat sonra serumda, 55.3 saatte idrarda pik yaptığı saptanmıştır. Genel olarak, S100β kan konsantrasyonu birkaç saat içinde yükselir ve tepe noktasına gelir, bu S100β'nın yarılanma ömrünün oldukça düşük olduğunu gösterir (1.5-2 saat). Yarılanma ömrünün kısa olması diğer bir kullanım kısıtlamasını oluşturur. Bu nedenle, şiddetli beyin yaralanmaları için yararlı olduğu belirtilmiştir (60). Thelin ve ark. (77) 48 saatte ikinci bir pik yaptığını tesbit etmişlerdir. Bunun travma sonrası BT ve MR görüntülerinde patolojik bulgular ile kuvvetli korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. İkinci S100β pikinin olması büyük olasılıkla eksitotoksisiteye ve/veya inflamasyona bağlı astroglia hasarını göstermektedir. Düşük başlangıç serum S100β seviyeleri ve ikinci bir S100β pikinin olmaması mTBH'yi ve iyi fonksiyonel iyileşmeyi gösterir. Travmadan 12-36 saat sonraki değerler ise prognostik öneme sahiptir.

Ağır TBH'li 85 hastayla ilgili gözlemsel kohort çalışmasında (GKS<8), yüksek serum S100β (91.13 ng mL^{-1}) ölüme yol açan değer olarak belirlenmiş ve bu değer %100 hassasiyet göstermiştir (78). Bu görüş diğer klinik çalışmalarda da onaylanmıştır. Şiddetli TBH'de ölüm tahmini için serumda 90.461 ng mL^{-1} alt eşik değerlerinde veya idrar örneklerinde 90.025 ng mL^{-1} %90 duyarlılık göstermiştir (60).

GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN

Eng tarafından 1971'de tanımlanan glial fibriler asidik protein (GFAP), astroglial iskelette bulunan monomerik bir ara proteindir ve hücre ölümü sonrasında beyine spesifik bir belirteçtir. GFAP küçük ve asidik (50 kDa, pH 4.6) bir proteindir (79). Astrositlerin hücre iskeletinde rol oynar ve KBB'nin integrasyonun sürdürülmesine de yardımcı olur. TBH için mükemmel özgünlüğe ve duyarlılığa sahiptir. Kafa travmalı veya kafa travması olmayan 34 travma hastasında serum GFAP, S100β ve NSE düzeyi değerlendirilmiş ve kafa travmalarında GFAP'nin diğer biyobelirteçlere göre (S100β protein, NSE) daha yüksek spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (80). Hemorajik şok ve TBH olmayan çoklu travma hastalarında GFAP düzeyinde artış olmaz. Sağlıklı kontrollerin %85'inde serum düzeyi 0.010 µg L^{-1} altındadır. Mislerr ve ark. (81) immünoassay kullanarak GFAP'nin TBH ile ilişkisini tanımlamış, yaralanmadan 3-16 saat içerisinde alınan örneklerde hastaların %50'sinde GFAP düzeyinin arttığını ve ortalama 0.10 µg L^{-1} olduğunu ve altıncı saatte hızla düştüğünü saptamışlardır. Lei ve ark. (82) yaralanmadan sonra GFAP'nin 0.5-4 saatte pik yaptığını belirtmişlerdir. Benzer olarak Papa ve ark. (83) GFAP'nin yaralanmadan hemen sonra serumda tespit edildiğini ve kafa travmalı olguları diğerlerinden ayırdığını, serum GFAP düzeyinin BT'de lezyonu bulunan mTBH'li olgularda bulunmayanlara göre daha yüksek seyrettiğini gözlemlemişlerdir. Pelinka ve ark. (84) travma hastalarında 21 gün GFAP'yi monitörize etmişler ve BT ile kafa travması ispatlanan ve kafa içi basıncı yüksek olan olgularda salındığını göstermişlerdir. Ondört merkezli bir çalışmada, felce benzer belirtiler gösteren iskemik inmeli hastalarla intrakraniyal kanamalı hastalarda GFAP test edilmiş ve semptomların başlangıcından 4,5 saat sonra GFAP'nin yükseldiğive kanamalı olgularda bu yükselmenin yaklaşık 20 kat olduğu belirlenmiştir (85).

Literatürde serum GFAP'nin mTBH olgularındaki tanısal etkinliğini araştıran çalışmaların sayısı sınırlıdır. Serum GFAP düzeylerinin mTBH olgularda ilk saatlerde yükselip 6. saatten sonra düşmesi bir dezavantaj olarak görülmektedir. Serumdaki GFAP konsantrasyonu GKS 3-5 ve 13-15 olan hastalar arasında farklılık gösterir, dolayısıyla GFAP hafif ve ciddi kafa travmalarında ayırıcı tanısal potansiyele sahiptir (86). Vos ve ark. (87) GKS ≤8 olan kafa travmalı olgularda GFAP, NSE ve S100β protein seviyelerini uzun süreli sonuçların değerlendirilmesinde kullanmışlardır. S100β protein 18.3 kat, GFAP 4.6 kat NSE 2 kat artmıştır. Bu artışlar, yaralanma skoru ve BT bulguları ile korelasyon göstermektedir. Altı aylık takip süresinde ölenlerde her üç protein de yaşayanlara oranla yüksek bulunmuştur. Yüksek GFAP ve NSE kötü GOS ile birlikte olup S100β proteinin 1.13 µg L^{-1}, GFAP 1.5 µg L^{-1} olması ölüm prediktörü olarak gösterilmiştir. Vos ve ark. (87) yapmış olduğu çalışmada kafa travması geçiren olgularda (GKS <12) ölen hastalar yaşayan hastalarla karşılaştırıldığında, proteinlerin serum düzeyinin çok arttığı (GFAP 33.4 kat, S100β 2.1 kat) dikkati çekmektedir. Kötü sonuca sahip olgularda bu iki protein iyi sonuçları olan hastalara oranla yüksek (GFAP 19.8 kat, S100β 2.1 kat) seyretmiştir. Dolayısıyla GKS <12 şiddetli ve orta dereceli kafa travmalarında yüksek GFAP düzeyinin 6. ayda olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Metting ve ark. (88) mTBH olan hastalarda MR bulgusu aksonal yaralanma gösterenlerde yaralanma sonrası 3. ayda GFAP yüksek seyrettiğini belirtmişlerdir. Yine Lumpkins ve ark. (89) ciddi kafa travması olan ve olmayan 18 yaş üzeri hastaları karşılaştırdığında ilk gün GFAP düzeyinin kafa travması olanlarda 6.77 pg mL^{-1}, kafa travması olmayanlarda 0.07 pg mL^{-1} olduğunu saptamışlardır. GFAP düzeyinin kafa travması olanlarda daha yüksek seyrettiğini ve ikinci gündeki yüksekliğin (2.17 p mL^{-1} – 0.02 pg mL^{-1}) mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Kafa travması geçiren 0-19 yaş arası 59 çocukta (çoklu yaralanması olmayan, GKS<9 ve ilk üç saatte hastaneye başvuran) 6 gün boyunca GFAP bakılmış ve hastalarda GOS 6 ay süresince takip edilmiştir. Hastaların tamamı entübe edilerek mekanik ventilasyon ile hafif hiperventilasyon uygulanmış ve intrakraniyal monitorizasyon yapılmıştır. Serebral perfüzyon basıncı (SPB) çocuklarda 60 mmHg, bebeklerde 50 mmHg'da, intrakraniyal basınç çocuklarda <20 mmHg, bebeklerde <15 mmHg ve ortalama arter basıncı (OAB) çocuklarda 80 mmHg, bebeklerde 70 mmHg tutulmaya çalışılmıştır. Yaşayan 50 çocukta GFAP düzeyi ortalaması 0.12 (0-47.6) iken kaybedilen 9 çocukta 7.47 (0- 46.3) belirlenmiştir. Yüksek GFAP düzeyi ile GKS arasında negatif, GOS ve GKS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. GFAP'nin travmanın hemen başlangıcında yüksek olduğu ve kafa travmasında iyi bir indikatör olduğu, sonra hızla azaldığı için yarılanma ömrünün kısa olduğu düşünülmüştür (90).

5- NÖRON YARALANMASINA BAĞLI BİYOBELİRTEÇLER

Nöron Spesifik Enolaz

Nöron spesifik enolaz (NSE), nöronlarda ve nöroendokrin hücrelerde (adrenal, pituiter ve pineal) lokalize olan ve santral sinir sistemi dışında eritrositlerde bulunan bir glikolitik enzimdir (91). NSE, γ-enolaz veya enolaz 2 olarak da bilinir. Toplam molekül ağırlığı 78 kDa'dır. Serum NSE normal seviyesinin <10 ng mL^{-1}

olduğu düşünülmektedir. Nöroendokrin mesane tümörü, küçük hücreli akciğer kanseri ve nöroblastomda da arttığı belirtilmiştir. Kırk sekiz saat biyolojik yarılanma ömrüne sahiptir. Sadece hücrenin yok olması sırasında (patolojik koşullarda) artar. SSS'nin çesitli benign ve malign hastalıklarının tanısında rol oynayabilir.

Travmatik beyin hasarı hastalarının serumunda NSE düzeylerinin artış gösterdiği 1990'ların başında gözlenmiştir (92,93). Herrmann ve ark. (93), serum NSE düzeylerinin mTBHve orta/şiddetli TBH gruplarında anlamlı farklılık gösterdiğini, ancak serum konsantrasyonun 25-48 saat içerisinde şiddetli TBH grubunda dahi normal seviyeye indiğini göstermişlerdir. Dahası, diffüz aksonal hasar (DAH) olanlarda NSE üçüncü gün pik değerlere ulaşmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, şiddetli TBH'de serum başlangıç NSE 19 µg L^{-1} olan düzeyinin (yaralanmadan ortalama 15 saat sonra alınan örnek) 5. günde yavaş yavaş 8 µg L^{-1}'e düştüğü belirlenmiştir. Bu çalışma, aynı zamanda, NSE'nin intrakraniyal basınç, serebral perfüzyon basıncı ve BT bulguları ile ilişkisini ortaya koymuştur (94). NSE seviyeleri kafa yaralanma sonrasında nispeten erken (6 saat sonra) saptanabilir. Orta veya şiddetli TBH sonrasında NSE düzeyinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir, ancak sınırlı hassasiyeti göz önüne alındığında ancak diğer biyolojik belirteçlerle birlikte yararlı olabilir. Şiddetli kafa travmasında %100 olguda BOS NSE seviyeleri normal seviyelerin üstünde iken %47 hastada serum NSE düzeyi aşırı artmıştır (95). Meric ve ark. (96) orta ve şiddetli kafa travması olan hastalarda serum NSE düzeyinin 'cut-off' değeri 20.52 iken zayıf nörolojik sonuçların tahmininde (GOS 1 ay sonraki) %87 sensitiviteye, %82.1 spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, tüm çalışmalar böyle umut vaat eden sonuçlar göstermemiştir. NSE ile ilgili bir diğer zorluk ise SSS dışında diğer dokularda da bulunmasıdır; örneğin eritrositlerde bulunduğu için hemoliz sonrası serum düzeyinde değişiklikler olabilir (97).

Nöron spesifik enolazın TBH'de kısa, orta ve uzun vadede prognoza etkisi belirsizdir. Yapılan çalışmalarda NSE'nin yüksek olması mortalite artışı ve GOS≤3 ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Mortaliteyi değerlendiren 10 çalışmada yaşayanlar ve hayatını kaybedenler arasında NSE yüksekliği açısından ortalama farkın 18.46 µg L^{-1} olduğu tesbit edilmiştir. GOS >3 olgularla GOS ≤3 olanları karşılaştıran 14 çalışmada ise ortalama farklılık 17.25 µg L^{-1} olarak saptanmıştır. TBH'de ciddi parankimal beyin hasarı olanlarda NSE düzeyi ile GKS arasında korelasyon olduğu belirlenmiştir (98). Bu NSE'nin potansiyel prognostik indikatör olduğunu desteklemektedir. S100β protein veya GFAP ile kıyaslandığında NSE'nin serebral spesifitesinin olmaması klinik kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca istenmeyen sonuçlar için optimal NSE düzeyinin ne olduğu (eşik değeri) henüz net değildir. BT ile intrakraniyal lezyonu saptanan ve serum biyobelirteçleri (S100β protein, NSE, myelin bazik protein, IL-6 ve IL-8) değerlendirilen bir sistematik derlemede travmadan sonraki 24 saat içinde NSE düzeyinin ≥15ng mL^{-1} olduğu saptanmıştır (99). Cheng ve ark. (100) yayınladığı bir meta-analizde de yüksek konsantrasyonlardaki serum NSE düzeyinin mortalite ve olumsuz sonuçlar ile anlamlı derecede ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte daha ileri araştırmalar, yaralanmadan sonra, doğru eşik değerleri belirlemeye ve en uygun zamanlamaya odaklanmalıdır.

Ubiquitin C-terminal Hidrolaz L1

Ubiquitin karboksi-terminal hidrolaz L1(UCH-L1) proteinleri, metabolizma için küçük bir düzenleyici protein olan ubikitini parçalara ayırır. Aynı zamanda protein geni ürünü 9.5 (PGP 9.5) olarak da bilinir. Nöronlarda bol miktarda bulunur, 27 kDa ağırlığındadır. Beyinin toplam protein içeriğinin yaklaşık %1-5'ini oluşturmaktadır. İnsan beyninde konsantrasyonu diğer organlardan 50 kat fazladır. Artmış BOS ve kan konsantrasyonları nöron tahribatıyla ilişkilidir. Dikkat çekici bir şekilde, bu nöronal protein BOS'ta kolaylıkla saptanabilir ve beyin hasarı, status epileptikus ve karbon monoksit zehirlenmesinden sonra kanda çok erken artar. Potansiyel nöroprotektif stratejiler için biyolojik belirteçtir. UCH-L1 santral sinir sistemine spesifik değildir, periferik sinirlerden, endokrin sitemin değişik hücrelerinden, düz kas hücrelerinden ve bazı tümörlerden de (örneğin meme, böbrek, prostat, pankreas, akciğer ve kolon kanserleri) eksprese olmaktadır (101-103).

Ubiquitin karboksi-terminal hidrolaz L1'in beyne özgü biyolojik belirteç olarak TBH'deki seviyeleri ve sonuçlarla ilişkisi 2000'li yılların ilk dekadından bu yana çalışılmaktadır (104-106). Papa ve ark. (106) ciddi kafa travması (GKS ≤8) geçiren 41 hasta ile medikal nedenlerle BOS drenajı yapılan 26 kontrol hastasında 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 ve 168. saatlerde BOS UCH-L1 seviyesini ölçmüşlerdir. Altı haftalık mortalite ve uzun süreli sonuçları (GOS) değerlendirmişlerdir. Her ölçüm zamanında olmakla birlikte özellikle ilk 24 saatteki UCH-L1 düzeyi kontrol grubuna göre travma hastalarında oldukça yüksek seyretmiştir. TBH hastalarında UCH-L1 ortalama seviyeleri 44.2 ng mL^{-1} iken, kontrol grubunda 2.7 ng mL^{-1} olarak saptanmıştır. İlk 24 saatte düşük GKS sahip olgular, Glasgow sonuç skoru kötü olan UCH-L1 düzeyi yüksek seyretmiştir. Yine UCH-L1 yüksek olan olgularda 6 haftalık mortalite de yüksek

bulunmuştur. Ancak bu bulguları daha büyük bir örneklemde doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. mTBH'deki UCH-L1 ile ilgili sonuçlar ise tutarsızdır. Papa ve ark. (107) yapmış olduğu bir çalışmada mTBH geçiren hastalar ile kontrolleri ayırt etmek için serum UCH-L1 düzeyleri yeterli oranda bir ayırımcı güç göstermemiştir. Buna karşın Mondello ve ark. (108) yaptığı bir çalışmada ciddi TBH'de, GFAP ve UCH-L1 düzeyinin mTBH'li olgulardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada mTBH olanlarda GFAP ve UCH-L1 düzeyleri kontrol grubundan da yüksek bulunmuştur (108). Rhine ve ark. (109) ilk 6 saat içerisinde hastaneye başvuran hafif kafa travmalı çocuklar (11-16 yaş) ile izole ortopedik yaralanmalarda serum UCH-L1ve GFAP düzeyini ve yaralanmadan sonraki dönemde oluşan semptomların biyobelirteçlerle ilişkisini karşılaştırmışlardır. Yaralanma sonrası oluşan semptomlar Post-Concussion Symptom Scale (PCSS) ile değerlendirilmiştir. GFAP seviyesi ve PCSS skorları, hafif kafa travması olan çocuklarda ortopedik hasar olan çocuklardan daha yüksek bulunmuştur. Ancak UCH-L1 seviyeleri arasında bir fark belirlenmemiştir. GFAP'nin minör TBH'li çocuklar için umut verici bir tanı aracı olabileceğini ve semptomların şiddetini ve kalıcılığını öngörmek için ek yaklaşımlara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

Li ve ark. (110) yapmış olduğu sistematik derleme ve meta-analizde, TBH'li olgularda kontrol olgularına göre UCH-L1 düzeylerindebelirgin artış olduğunu ve bu sonucun TBH'de UCH-L1'i potansiyel biyobelirteç olarak güçlendirdiğini birdirmişlerdir. Takala ve ark. (111) 324 kafa travmalı olguda GFAP ve UCH-L1 düzeyinin sonuçlarla ilişkili olduğunu, yaralanmayı takiben 48 saat içerisinde düşük GFAP ve UCH-L1 kan düzeyine sahip olanlarda tam iyileşme ve iyi sonuçlar elde edildiğini belirtmişlerdir. Ancak değişik şiddetteki TBH olgularında bu iki belirtecin yaygın kullanılan prognostik faktörlere ek bir güç katmayacağını bildirmişlerdir.

UCH-L1'in serumdaki konsantrasyonu, yaralanmadan birkaç saat sonra tesbit edilebilmektedir, ancak seviyesi oldukça hızlı düşmektedir (112). Papa L ve ark. (83) bir çalışmada, hafiften orta TBH'ye kadar olan yaralanmalarda UCH-L1 konsantrasyonunun yaralanmadan 8 saat sonra pik yaptığını göstermişlerdir.

6- AKSONAL YARALANMAYA BAĞLI BİYOBELİRTEÇLER

Nörofilamentler

Nöronal sitoiskelet esas olarak nörofilamentlerden (NFs) oluşur, ara filamentlerin bir alt kategorisidir. Üç temel protein (NF alt birimi) vardır. Bunlar boyutlarına göre light; hafif nöroflament (NF-L, 68-70 kDa), orta nörofilament (NF-M,145-160 kDa) ve ağır nöroflament (NF-H, 200-220 kDa) olmak üzere isimlendirilir. Nörofilamentler aksonda lokalizedir. Ağır alt birimin fosforile biçimi(p-NF-H) aksonlara özgüdür ve immünoassay ile kanda tayin edilebilir, difüz aksonal hasar (DAH)'da potansiyel bir biyolojik belirteçtir. Gatson ve ark. (113), p-NF-H seviyesinin, mTBH hastalarının serumunda belirgin olarak arttığını ve kafa travması olmayan kontrollerden ayırt ettiğini göstermiştir. Ayrıca erişkin TBH hastalarında p-NF-H'nin iyi bir prediktif belirteç olduğu belirtilmiştir (114). Serumdaki p-NF-H'nin kinetik profili diğer birçok biyolojik belirteçlerden biraz farklıdır. Biyolojik belirteçlerin birçoğu travma sonrası pik yapar ve birkaç gün içinde düşer. Yaralanmadan sonra, p-NF-H konsantrasyonu ise artar. Sürekli artış pediyatrik popülasyonda Zurek ve ark. (74) tarafından 6 ardışık gün boyunca gösterilmiştir. Vajtr ve ark. (115) fokal ve diffüz aksonal yaralanması olan olgularda hastaneye kabulden 10 gün süresince p-NF-H'nin DAH'de daha yüksek seyrettiğini, serum NF-H'nin zamana bağlı profili incelendiğinde her iki grupta da (lokal ve diffüz) 4. günden 10. güne kadar arttığını göstermişlerdir (DAH'de 0.263-1.325 ng L^{-1}, fokal yaralanmalarda 0.103-1.108 ng L^{-1}).

Spektrin Yıkım Ürünleri

Spektrin, hücreyi koruyan bir sitoiskeletal proteindir. Membran bütünlüğünü ve hücre iskelet yapısını korur. Hücre hasarında, kalpainler ve kaspazlar spektrini spektrin yıkım ürünlerine (SBDPs) dönüştürür. Hücre ölümünün tipi ve enzimler farklı SBDP'lerin oluşumunu sağlar. Beyin yaralanmaları ile alakalı kalpain kaynaklı N-terminal II spektrin fragmanıdır (SNTF).

Erken dönemde BOS'ta tespit edilen SBDP değerleri, yaralanmanın şiddeti, BT bulguları ve 6 aylık sonuçlarla koreledir. Buz hokeyi oyuncularında, serum SNTF, kafa travmasından sonraki 1 saatte önceden ölçülen değerin üzerinde artmıştır. Kalıcı şuur bozukluğunda (≥6 gün) serum SNTF'si 2.5 kat yükselmiştir ve 1-6. günler arasında yüksek kalmıştır. Yaralanmadan sonra 12-36 saatteki serum ortalaması ayırt etmede en büyük doğruluğu göstermiştir (116).

Tau Protein

Tau protein, SSS nöronlarının aksonlarında lokalize, mikrotübül yapısında yer alan bir proteindir. Bu protein tubulin monomerlerinin birleşerek mikrotubülleri oluşturmasında, hücre iskeletinin korunmasında ve akson transportunun devamında önemli rol oynar. Serumda ve BOS'ta yükselmiş tau proteini Alzheimer, travmatik be-

yin hasarı, aort operasyonlarından sonra gelişen serebral komplikasyonlar, akut iskemik inme ve nörodejeneratif hastalıklarda görülür (117). Konvülziyonlarda nöronal hasara yol açan mekanizmaların serum tau protein düzeyini artırdığı belirlenmiştir (118).

İnsan tau proteini 17. kromozom üzerine yerleşmiş genin tek bir transkripsiyonundan çıkarılmış, alternatif eklemeler sonucunda oluşan 6 değişik izoform şeklinde görülür. Tau izoformlarının moleküler ağırlığı 48-67 kDa arasında değişir (117). Mikrotubüle bağlıyken solubl olan tau proteini, hücre içi birikimlerde hiperfosforile şekildedir ve bu nedenle pek solubl değildir. Bu nöron içi birikimler, hücrenin temel iskeletini bozarak iletinin bozulmasına ve giderek hücrenin canlılığının sona ermesine neden olur. Hiperfosforilasyon tau proteinin mikrotübül bağlama fonksiyonunu ve mikrotübül stabilizasyonunu bozar, sonuçta nöronal dejenerasyon ortaya çıkar (119-120). Hücre hasarı ve proteazların aktivasyonu üzerine, tau, 10-18 kDa ve 30-50 kDa'lık (bölünmüş tau veya c-tau) parçalara bölünür (117). Buna ek olarak, yaralanmalar aşırı durumlarda taunun hiperfosforile olmasına ve fosforile parçaların agregasyonuna neden olur. Bunlar Alzheimer ve kronik travmatik ensefalopatide karekteristiktir.

Tau protein, hipoksi veya travma gibi nedenlerle aksonal hasar olduğu zaman SSS nöronlarından ekstraselluler aralığa salınır. Sonra BOS'a ve seruma geçer ve ELISA yöntemi ile tespit edilebilir (121-123). Geçici iskemik atak sonrası hiperfosforile tau proteininin kortikal nöronlarda biriktiği ve iskemik nöron hasarında tau protein düzeyinin arttığı gösterilmiştir (122). Ağır TBH sonrasında artmış serum tau düzeylerinin güvenilir prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (124). mTBH'de, serum tau düzeyleri de artmış, ancak kafa travması olmayan kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır; bu nedenle zayıf prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir (125-126). Hassas inceleme teknikleri, kafa travması olan ve olmayan olgulardaki serum tau düzeyi karşılaştırıldığında tanısal fikir vermektedir. Bununla birlikte, beyin omirilik sıvısında tau protein düzeyi, kafa travmasında, aksonal hasarın derecesini belirlemede, nöroprotektif ajanların etkinliğini izlemede, prognozu belirlemede, klinik iyileşmenin takibinde bir belirteç olarak kullanılabilir (125-127). Ost ve ark. (127) ağır TBH (GKS skoru≤8, intrakraniyal ventriküler kateter ve yapay solunum ihtiyacı olan) olan olgularda serum ve ventrilüler BOS'tan (vCSF), TBH günü ve sonrasında 1 ila 4, 6, 8 ve 11 ila 14'üncü günlerde tau proteinini incelemişlerdir. Yaşayanlarda 1 yıl sonraki morbidite, genişletilmiş Glasgow Sonuç Ölçeği (GOSE; GOSE 1-4 kötü, 5-8 iyi sonuç) ile nörolojik defisitin şiddeti NIH İnme Ölçeği (NIHSS) ile günlük yaşam aktiviteleri ise Bartel Endeksi ile değerlendirilmiştir. Hastanede kalma süresi 18.9 gün ve hastane mortalitesi %15 olarak bulunmuştur. Travma sonrası 2. ve 3. gündeki vCSF'deki total tau miktarının mortalite ve 1. yıldaki morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Buz hokeyi oyuncularında plazmada en yüksek total tau düzeylerinin sarsıntıdan sonraki ilk saat içerisinde ölçüldüğü ve seviyenin ilk 12 saatte gerilediği belirlenmiştir. Buna ek olarak sarsıntıdan sonra 36 saatte ikinci bir pik saptanmıştır (128). Fosforile tau, serumda toplam tau'dan daha uzun süre yükselmiştir (129). TBH mağduru askerlerde son 18 ay içinde plazmada yüksek toplam tau düzeylerinin olması önceden geçirilen travmanın kanıtı olarak taunun uzun vadeli bir biyolojik belirteç olarak işlev görebileceğini göstermektedir (130). Nitekim, özellikle tekrarlayan mTBH'de taupatiye bağlı nörodejenerasyon ve demans riski artmaktadır.

7-DİĞERLERİ

Myelin Bazik Protein

Travmatik beyin hasarı ile ilişkili aksonal hasar sıklıkla bitişik myelin membrana da yapısal hasar verir ve myelin bazik protein (MBP), kalpain, matris metalloproteinazlar ve lizozomal proteazlar ile degrade olur. Bu, demyelinizasyona ve akson zafiyetine yol açabilir. MBP küçük (18.5 kDa), pozitif yüklü ekstrinsik membrandır. SSS myelin proteinlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. MBP, oligodendrosit ve schwann hücrelerinin komponentidir. Hem myelin hastalıklarında hem de TBH sonrasında MBP BOS'a ve kana salınır. DAH'de beyaz cevherde oligodendrosit hasarı oluşur.157 hastayı içeren bir çalışmada kafa travmasında MBP başvuru sırasında önemli ölçüde yükselmiş ve hastalarda 2 hafta boyunca yüksek kalmıştır (131). Şiddetli TBH'de akut fazda yaralanma şiddeti ile MBP serum düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (132). Bununla birlikte, MBP, santral sinir sistemine spesifik değildir. Periferik sinirlerin myelinleri de MBP eksprese etmektedir ve şiddetli klinik TBH'de hemen herzaman periferik sinirler de yaralanabilir. Bunun anlamı TBH'de MBP serum düzeyinin tanı ve prediktif değerinin sınırlı olduğudur. Nitekim MBP, kemik iliğinde ve bağışıklık sisteminde de bulunmaktadır (133). Çocuklarda TBH'de MBP yaralanmadan sonraki 48 saat ile 72 saat arasında serumda pik yapar ve iki haftaya kadar yüksek kalabilir. NSE'ye benzer şekilde MBP pediatrik TBH için bir biyobelirteç olarak değer görebilir (134). Ekstrakraniyal hematomu olup intraserebral hasarı olmayan olgularla kıyaslandığında intraserebral hasarı olanlarda travmadan sonra 4-6. günlerde MBP'nin anlamlı şekilde yükseldiği ve

bunun kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (131). Bir başka çalışmada MBP'nin 4 ng mL^{-1}'den daha yüksek olduğu durumlarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir (Mortalite için duyarlılık %87 ve özgüllük %100) (132).

Matris Metalopeptidazlar

Matris metalopeptidazlar (MMP), kan-beyin bariyerinin temel bileşenleri olan kollajen IV, laminin ve fibronektin maddelerden oluşan membrana zarar veren proteolitik enzim ailesindendir. MMP-2 ve MMP-9 gibi bazılarının varlığı inmede negatif prognostik faktördür. Farelerde TBH'den 3 saat sonra MMP-9'un yükseldiği, 24 saatte maksimuma ulaştığı gösterilmiştir (135). Liu ve ark. (136) BOS'da kafa travmalı olgularda travmadan hemen sonra arttığını 72 saat içerisinde normal değerlere yaklaştığını belirtmişlerdir. MMP-9 konsantrasyonu nörolojik sonuçla koreledir ve prognozu belirlemede erken indikatör olabilir.

Mikrotubul İlişkili Protein 2

Tau gibi mikrotubul ilişkili protein 2 (MAP2) de mikrotübülleri stabilize eden protein ailesindendir. MAP2, sinir hücrelerinde bol miktarda bulunur ve nöronların dendritik yaralanmalarına spesifiktir (137). Ciddi TBH'de yaralanmadan 6 ay sonra serumda tayin edilmiştir. Ciddi TBH'de MAP 2'nin kronik salındığını göstermektedir (138). İnsan BOS'unda MAP2'nin yaralanmadan sonra 6 saat içinde yükseldiği saptanmış ve konsantrasyonun en az 24 saat boyunca oldukça kararlı kaldığı belirlenmiştir (139).

Amiloid Beta

Amiloid öncü protein, bir hücre yüzeyi reseptörüdür ve transmembran prekürsör protein amiloid β da dahil olmak üzere çeşitli peptitlere bölünür. Amiloid β 36-43 amino asit uzunluğunda bir peptid olup, karekteristik olarak Alzheimer hastalığında yer alan amiloid plaklarında bol miktarda bulunur (140). Anormal konsantrasyonlar veya amiloidin değişen yapısı nörotoksiktir. TBH hastalarının %30'unda bulunmuş ve TBH Alzheimer hastalığı için bağımsız bir risk faktörü kabul edilmiştir (141). İmmunohistokimyasal boyama ile hasarlı amiloid öncü proteininin aksonlarda birikiminin gösterilmesi DAH'nin biyolojik belirteçi olabileceğini gösterir (142).

Beyin Natriüretik Faktör

Kafa travmalı olgularda beyin natriüretik faktör (BNP)/proBNP seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (143,144). Azizkhani ve ark. (143) hafif ve orta şiddetli kafa travmalarında başlangıç ve 24 saat sonra çekilen ikinci BT bulguları normal olan hastalara kıyasla başlangıç BT'si normal ancak ikinci beyin BT'sinde gecikmiş patolojik değişiklikler olanlarda serum BNP düzeyinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Kafa travmalı olgularda başlangıç BNP düzeyi 42 ± 36.9 pg mL^{-1} olup kontrol hastalarından 7.3 kat daha yüksek belirlenmiştir. BNP konsantrasyonu yüksek seyretmiş veya kafa içi artışına sekonder olarak sürekli artış göstermiştir (144).

BNP yükselmesinin patofizyolojik mekanizmasında iki faktör sorumludur. Birincisi kafa travmasında direkt hasara bağlı olarak BNP salınmaktadır, ancak bulgular tartışmalıdır. İkincisi BNP'nin nöroprotektif rol oynadığı ile ilişkilidir. James ve ark. (145) farelerde intravenöz nesiritid (ekzojen insan rekombinant BNP) kullanarak TBH sonrasında nörodejenerasyonun azaldığını, serebral kan akımının iyileştiğini ve fonksiyonel iyileşme elde edildiğini bulmuşlardır.

Büyüme İle İlişkili Protein

Büyüme ile ilişkili protein-43 (GAP-43) nöronlarda eksprese edilen, membrana bağlı, küçük (40-50 kDa) ve asidik bir fosfoproteindir. Nöromodulin olarak da adlandırılır. Sığır serebral korteks membranından kalmodulin bağlayıcı protein olarak izole edilmiştir. Nöronal gelişim, nöron bağlantılarının kurulması, sinaptik yapılanmave hasar sonrası nöronal yenilenmede rol oynar. Aksonal yeniden yapılanmanın ve endojen onarımın bir göstergesidir. GAP-43 orta düzeyli TBH'de artmaktadır (146).

Sonuç

Travmatik beyin hasarında akut dönem sırasında meydana gelen moleküler ve hücresel değişiklikler kalıcı olabilir veya ilerleyebilir. Travma sonrası beyin hasarının biyolojik belirteçleri beyin omurilik sıvısı ve doğrudan kanda tayin edilebilir. Bununla birlikte, hafif-orta kafa travması ile hastaneye başvuran birçok hastanın hızlı teşhis ve tedavisini kolaylaştırmak için kan biyolojik belirteçlerinin ne yazık ki klinik kullanımı yaygın değildir. Bunlar arasında S100β protein, glial fibriler asidik protein, nöron spesifik enolaz, ubiquitin karboksiterminal hidrolaz L1, tau protein gibi pek çok biyobelirteç hem deneysel hem klinik çalışmalarda ele alınmış, umut vadeden belirteçler olmakla birlikte teşhis ve prognozdaki rolünü değerlendiren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Nortje J, Menon DK. Traumatic brain injury: physiology, mechanisms, and outcome. Curr Opin Neurol 2004; 17: 711-718.
2. Faul M, Xu L, Wald M, Coronado V. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths 2002-2006. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention 2010; 1-74.
3. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Erişim tarihi: 15 Şubat 2018. Available from:https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm596531.htm
4. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta neurochirurgica 2006; 148: 255-268.
5. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974; 304: 81-84.
6. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. Lancet Neurol 2014; 13: 844-854.
7. Faul M, Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury. Handb Clin Neurol 2015; 127: 3-13.
8. Belanger HG, Vanderploeg RD, Curtiss G, Warden DL. Recent neuroimaging techniques in mild traumatic brain injury. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 2007; 19: 5-20.
9. Borg J, Holm L, Cassidy JD, et al. Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury WHO Diagnostic procedures in mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. J Rehabil Med 2004; (43 Suppl): 61-75.
10. Delouche A, Attyé A, Heck O, et al. Diffusion MRI: pitfalls, literature review and future directions of research in mild traumatic brain injury. Eur J Radiol 2016; 85: 25-30.
11. McDonald BC, Saykin AJ, McAllister TW. Functional MRI of mild traumatic brain injury (mTBI): progress and perspectives from the first decade of studies. Brain Imaging Behav 2012; 6: 193-207.
12. Zetterberg H, Blennow K. Fluid markers of traumatic braininjury. Mol Cell Neurosci 2015; 66: 99-102.
13. Başkaya MK, Rao AM, Doğan A, Donaldson D, Dempsey RJ. The biphasic opening of the blood-brain barrier in the cortex and hippocampus after traumatic brain injury in rats. Neurosci Lett 1997; 226: 33-36.
14. Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. J Neurosci 2015; 35: 518-526.
15. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. J Neurosci 2014; 34: 16180-16193.
16. Yokobori S, Hosein K, Burks S, Sharma I, Gajavelli S, Bullock R. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury-a systematic review. CNS Neurosci Ther 2013; 19: 556-565.
17. Kulbe JR, Geddes JW. Current status of fluid biomarkers in mild traumatic brain injury. Exp Neurol. 2016; 275: 334-352.
18. Adrian H, Mårten K, Salla N, Lasse V. Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Temporal Changes in Body Fluids. ENEURO 2016; 3: 1-13.
19. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. Biochem Biophys Res Commun 1965; 19: 739-744.
20. Rudman D, Fleischer A, Kutner MH. Concentration of 3', 5' cyclic adenosine monophosphate in ventricular cerebrospinal fluid of patients with prolonged coma after head trauma or intracranial hemorrhage. N Engl J Med 1976; 295: 635-638.
21. Vaagenes P, Safar P, Diven W, et al. Brain enzyme levels in CSF after cardiac arrest and resuscitationin dogs: Markers of damage and predictors of outcome. J Cereb Blood Flow Metab 1988; 8: 262-275.
22. Vaagenes P, Mullie A, Fodstad DT, Abramson N, Safar P. Theuse of cytosolic enzyme increase in cerebrospinal fluid of patients resuscitated after cardiac arrest. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Am J Emerg Med 1994; 12: 621-624.
23. Mangiola A, Vigo V, Anile C, De Bonis P, Marziali G, Lofrese G. Role and Importance of IGF-1 in Traumatic Brain Injuries. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International 2015; 36104: 1-12.
24. Jenkins LW, Peters GW, Dixon CE, et al. Conventional and functional proteomics using large format two-dimensional gel electrophoresis 24 hours after controlled cortical impact in postnatal day 17 rats. J Neurotrauma 2002; 19: 715-740.
25. Gao W, Lu C, Kochanek PM, Berger RP. Serum amyloid A is increased in children with abusive head trauma: A gel-based proteomic analysis. Pediatr Res 2014; 76: 280-286.
26. Han X, Gross RW. Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: A bridge to lipidomics. J Lipid Res 2003; 4: 1071-1079.
27. Bakay RA, Ward AAJ. Enzymatic changes in serum and cerebrospinal fluid in neurological injury. J Neurosurg 1983; 58: 27-37.
28. Li L, Bao Y, He S, et al. The association between apolipoprotein E and functional outcome after traumatic brain injury: A Meta-Analysis. Medicine 2015; 94: e2028.
29. Lanterna LA, Ruigrok Y, Alexander S, et al. Meta-analysis of APOE genotype and subarachnoid hemorrhage: Clinical outcome and delayed ischemia. Neurology 2007; 69: 766-775.
30. Nicoll JA, Roberts GW, Graham DI. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated withdeposition of amyloid beta-protein followinghead injury. Nat Med 1995; 1:135-137.
31. Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A, et al. Beta A4 amyloid protein deposition in brain after head trauma. Lancet 1991; 338: 1422-1423.
32. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronicgene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993; 75: 843-854.
33. Redell JB, Moore AN, Ward NH 3rd, Hergenroeder GW, Dash PK. Human traumatic brain injury alters plasma microRNA levels. J Neurotrauma 2010; 27: 2147-2156.
34. Yu B, Zhou S, Yi S, Gu X. The regulatory roles of non-coding RNAs in nerve injury and regeneration. Prog Neurobiol 2015; 134: 122-139.
35. Marx CE, Naylor JC, Kilts JD. Neurosteroids and traumatic brain injury: Translating biomarkers to therapeutics; overview and pilot investigations in Iraq and Afghanistan Era Veterans. Eds. Laskowitz D, Grant G, editors. Translational Research in Traumatic Brain Injury. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2015.
36. Hellewell S, Semple BD, Morganti-Kossmann MC. Therapies negating neuroinflammation after brain trauma. Brain Res 2016; 1640: 36-56.
37. Chen J, Wu X, Shao B, et al. Increased expression of TNF receptor-associated factor 6 after rat traumatic brain injury. Cell Mol Neurobiol 2011; 31: 269-275.

38. Csuka E, Morganti-Kosman MC, Lenzligara PM, Jolierc H, Trentza O, Kosmanna T. IL-10 levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with severe traumatic brain injury: relationship to IL-6, TNF-alpha, TGF-beta1 and blood–brain barrier function. J Neuroimmunol 1999; 101: 211-221.
39. Goodman JC, Robertson CS, Grossman RG, Nsrayan RK. Elevation of tumor necrosis factor in head injury. J Neuroimmunol 1990; 30: 213-217.
40. Ross SA, Halliday MI, Campbell GC, Byrnes DP, Rowlands BJ. The presence of tumour necrosis factor in CSF and plasma after severe head injury. Br J Neurosurg 1994; 8: 419-425.
41. Giulian D, Lachman LB. Interleukin-1 stimulation of astroglial proliferation after brain injury. Science 1985; 228: 497-499.
42. Carlson NG, Wieggel, WA, Chen J, Bacchi A, Rogers SW, Gahring LC. Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways. J Immunol 1999; 163: 3963-3968.
43. Shiozaki T, Hayataka T, Tasaki O, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of antiinflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. Shock 2005; 23: 406-410.
44. Frugier T, Morganti-Kossmann MC, O'Reilly D, McLean CA. In situ detection of inflammatory mediators in post mortem human brain tissue after traumatic injury. J Neurotrauma 2010; 27: 497-507.
45. Huang RQ, Cheng HL, Zhao XD, et al. Preliminary study on the effect of trauma-induced secondary cellular hypoxia in brain injury. Neurosci Lett 2010; 473: 22-27.
46. Morganti-Kossmann MC, Volkmar HJH, Lenzlinger PM, et al. TGF-beta is elevated in the CSF of patients with severe traumatic brain injuries and parallels blood-brain barrier function. J Neurotrauma 1999; 16: 617-628.
47. Polentarutti N, Botazzi B, DiSanto E, et al. Inducible expression of the long pentraxin PTX3 in the central nervous system. J Neuroimmunol 2000; 106: 87-94.
48. Gullo Jda S, Bertotti M, Silva CCP, et al. Hospital mortality of patients with severe traumatic brain injury is associated with serum PTX3 levels. Neurocrit Care 2011; 14: 194-199.
49. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS. Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. Endocrinology 1999; 140: 2755-2762.
50. Dong XQ, Yang SB, Zhu FL, Lv QW, Zhang GH, Huang HB. Resistin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. Crit Care 2010; 14: R190.
51. Semple BD, Bye N, Rancan M, Ziebell JM, Morganti-Kosmann MC. Role of CCL2 (MCP-1) in traumatic brain injury (TBI): evidence from severe TBI patients and CCL2-/- mice. J Cereb Blood Flow Metab 2010; 30: 769-782.
52. Lumpkins K, Bochicchio GV, Bradley Z, et al. Plasma levels of the beta chemokine regulated upon activation, normal T cell expressed, and secreted (RANTES) correlate with severe brain injury. J Trauma 2008; 64: 358-361.
53. Bellander BM, Olafsson IH, Ghatan PH, et al. Secondary insults following traumatic brain injury enhance complement activation in the human brain and release of the tissue damage marker S100B. Acta Neurochirurgica 2011; 153: 90-100.
54. Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury. Free Radic Biol Med 2008; 45: 443-452.
55. Varma S, Lanesko KL, Wisniewski SR, et al. F2-isoprostane and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. J Neurotrauma 2003; 20: 781-786.
56. Musiek ES, Cha JK, Yin H, et al. Quantification of F-ring isoprostane-like compounds (F4-neuroprostanes) derived from docosahexaenoic acid in vivo in humans by a stable isotope dilution mass spectrometric assay. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2004; 799: 95-102.
57. Bayir H, Marion DW, Puccio AM, et al. Marked gender effect on lipid peroxidation after severe traumatic brain injury in adult patients. J Neurotrauma 2004; 21: 1-8.
58. Bayir H, Kagan VE, Tyurina YY, et al. Assessment of antioxidant reserves and oxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. Pediatr Res 2002; 51: 571-578.
59. Papa, L. Potential Blood-based Biomarkers for Concussion. Sports Med Arthrosc Rev 2016; 24: 108-115.
60. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, León-Justel A, et al. Role of S100B protein in urine and serum as an early predictor of mortality after severe traumatic brain injury in adults. Clin Chim Acta 2012; 414: 228-233.
61. Michetti F, Massaro A, Russo G, Rigon G. The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system. J Neurol Sci 1980; 44: 259-263.
62. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, et al. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. Brain Inj 2000; 14: 1047-1055.
63. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, et al. Serum S-100B concentration provides additional information fot the indica-tion of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. Shock 2006; 25: 446-453.
64. Muller K, Townend W, Biasca N, et al. S100B serum level pre-dicts computed tomography findings after minor head injury. J Trauma 2007; 62: 1452-1456.
65. Zongo D, Ribereau-gayon, Masson F, et al. S100 b protein as a screening tool fo rthe early assessment of minör head injury. Ann Emerg Med 2012; 59: 209-218.
66. Ingebrigtsen T, Romner B. Management of minor head injuries in hospitals in Norway. Acta Neurol Scand 1997; 95: 51-55.
67. Waterloo K, Ingebrigtsen T, Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. Acta Neurochir 1997; 139: 26-31.
68. Ingebrigtsen T, Romner B. Serial S-100 protein serum mea-surements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. Case report. J Neurosurg 1996; 85: 945-948.
69. Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. Neurosurgery 1999; 45: 468-475.
70. Romner B, Ingebrigtsen T. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. Neurosurgery 2001; 49: 1490-1491.
71. Nygren De Boussard C, Fredman P, et al. S100 in mild traumatic brain injury. Brain Inj 2004; 18: 671-683.
72. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Dijlai-Merzoug R, Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients withouthead injuries. Neurosurgery 2001; 48: 1255-1260.
73. Undén J, Bellner J, Eneroth M, Alling C, Ingebrigtsen T, Romner B. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury. J Trauma 2005; 58: 59-61.
74. Zurek J, Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. Acta Neurochir (Wien) 2012; 154: 93-103.

75. Mercier E, Boutin A, Lauzier F, et al. Predictive value of S-100 protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013; 346: f1757.

76. Avcı A. Kafa travmalı çocuklarda serum S100B protein düzeyi ile prognoz arasındaki ilişki. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk Yardım ve Acil Anabilim dalı Uzmanlık tezi. 2006.

77. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. Secondary peaks of S100B in serum relate to subsequent radiological pathology in traumatic brain injury. Neurocrit Care 2014; 20: 217-229.

78. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. Neurology 2004; 62: 1303-1310.

79. Eng LF, Vanderhaeghen JJ, Bignami A, Gerstl B. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. Brain Res 1971; 28: 351-354.

80. Honda M, Tsuruta R, Kaneko T, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase. J Trauma 2010; 69: 104-109.

81. Missler U, Wiesmann M, Wittmann G, Magerkurth O, Hagenström H. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary clinical results. Clin Chem 1999; 45: 138-141.

82. Lei J, Gao G, Feng J, et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study. Crit Care 2015; 19: 362.

83. Papa L, Brophy GM, Welch RD, et al. Time course and diagnostic accuracy of glial and neuronal blood biomarkers GFAP and UCH-L1 in a large cohort of trauma patients with and without mild traumatic brain injury. JAMA Neurol 2016; 73: 551-560.

84. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. J Neurotrauma 2004; 21: 1553-1561.

85. Foerch C, Niessner M, Back T, et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. Clin Chem 2012; 58: 237-245.

86. Lee JY, Lee CY, Kim HR, Lee C-H, Kim HW, Kim JH. A role of serum-based neuronal and glial markers as potential predictors for distinguishing severity and related outcomes in traumatic brain injury. J Korean Neurosurg Soc 2015; 58: 93-100.

87. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TMJC, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. Neurology 2010; 75: 1786-1793.

88. Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, Schaaf JM, van der Naalt J. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury. Neurology 2012; 78: 1428-1433.

89. Lumpkins KM, Bochicchio GV, Keledjian K, Simard JM, McCunn M, Scalea T. Glial Fibrillary Acidic Protein is Highly Correlated With Brain Injury.J Trauma 2008; 65: 778-784.

90. Zurek J, Fedora M. Dynamics of glial fibrillary acidic protein during traumatic brain injury in children. J Trauma 2011; 71: 854-859.

91. Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. Annu Rev Neurosci 1987; 10: 269-295.

92. Skogseid IM, Nordby HK, Urdal P, Paus E, Lilleaas F. Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage. Acta Neurochir (Wien) 1992; 115: 106-111.

93. Herrmann M, Jost S, Kutz S, et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. J Neurotrauma 2000; 17: 113-122.

94. Olivecrona Z, Bobinski L, Koskinen L-OD. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers. Brain Inj 2015; 29: 446-454.

95. Ross SA, cunningham RT, Johnston CF, Rowlands BJ. Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury. Br J Neurosurg 1996; 10: 471-476.

96. Meric E, Gunduz A, Turedi S, Cakir E, Yandi M. The prognostic value of neuron-specific enolase in head trauma patients. J Emerg Med 2010; 38: 297-301.

97. Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Millet M-C, Maquart F-X. Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. Clin Chem Lab Med 2005; 43:1215-1217.

98. Mercier E, Boutin A, Shemilt M, et al. Predictive value of neuron-specific enolase for prognosis in patients with moderate or severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. CMAJ Open 2016; 4.

99. Papa L, Ramia MM, Kelly JM, Burks SS, Pawlowicz A, Berger RP. Systematic Review of Clinical Research on Biomarkers for Pediatric Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma 2013; 30: 324-338.

100. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injurysystematic review and meta-analysis. PloS One 2014; 9: e106680.

101. Bedekovics T, Hussain S, Feldman AL, Galardy PJ. UCH-L1 is induced in germinal center B cells and identifies patients with aggressive germinal center diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2016; 127: 1564-1574.

102. Yang H, Zhang C, Fang S, Ou R, Li W, Xu Y. UCH-LI acts as a novel prognostic biomarker in gastric cardiac adenocarcinoma. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8: 13957-13967.

103. Schroder C, Milde-Langosch K, Gebauer F, et al. Prognostic relevance of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) mRNA and protein expression in breast cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139: 1745-1755.

104. Mondello S, Linnet A, Buki A, et al. Clinical utility of serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase as a biomarker for severe traumatic brain injury. Neurosurgery 2012; 70: 666-675.

105. Takala RS, Posti JP, Runtti H, et al. GFAP and UCH-L1 as outcome predictors in traumatic brain injury. World Neurosurg 2016; 87: 8-20.

106. Papa L, Akinyi L, Liu MC, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury. Crit Care Med. 2010; 38: 138-144.

107. Papa L, Lewis LM, Silvestri S, et al. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention. J Trauma Acute Care Surg 2012; 72: 1335-1344.

108. Mondello S, Kobeissy F, Vestri A, Hayes RL, Kochanek PM, Berger RP. Serum Concentrations of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 and Glial Fibrillary Acidic Protein after Pediatric Traumatic Brain Injury. Sci Rep 2016; 6: 28203.

109. Rhine T, Babcock L, Zhang N, Leach J, Wade SL. Are UCH-L1 and GFAP promising biomarkers for children with mild traumatic brain injury? Brain Inj 2016; 30: 1231-1238.

110. Li J, Yu C, Sun Y, Li Y. Serum ubiquitin C-terminal hydrolase L1 as a biomarker for traumatic brain injury: a systematic review andmeta-analysis. Am J Emerg Med 2015; 33: 1191-1196.

111. Takala, RS, Posti JP, Runtti H, et al. Glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as outcome predictors in traumatic brain injury. World Neurosurgery 2016; 87: 8-20.

112. Brophy GM, Mondello S, Papa L, et al. Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids. J Neurotrauma 2011; 28: 861-870.

113. Gatson JW, Barillas J, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Wolf SE, Minei JP. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury. J Neurosurg 2014; 121: 1232-1238.

114. Shibahashi K, Doi T, Tanaka S, et al. The serum phosphorylated neurofilament heavy subunit as a predictive marker for outcome in adult patients after traumatic brain injury. J Neurotrauma 2016; 30: 1826-1833.

115. Vajtr D, Benada O, Linzer P, et al. Immunohistochemistry and serum values of S-100B, glial fibrillary acidic protein, and hyperphosphorylated neurofilaments in brain injuries. J Ev Purkyne 2012; 57: 7-12.

116. Siman R, Shahim P, Tegner Y, Blennow K, Zetterberg H, Smith DH. Serum SNTF increases in concussed professional ice hockey players and relates to the severity of postconcussion symptoms. J Neurotrauma 2015; 32: 1294-1300.

117. Zemlan FP, Rosenberg WS, Luebbe PA, et al. Quantification of axonal damage in traumatic barin injury: affinity purification and characterization of cerebrospinal fluid Tau proteins. J Neurochem 1999; 72: 741-750.

118. Mutlu A. Febril ve afebril konvülziyon ile başvuran çocuk hastalarda nöronal hasarın belirlenmesinde serum tau protein düzeyinin yeri ve risk belirlemede önemi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Tezi. 2011.

119. Cotman CW, Poon WW, Rissman RA, Blurton-Jones M. The role of caspase cleavage of Tau in Alzheimer disease neuropathology. J Neuropathol Exp Neurol 2005; 64: 104-112.

120. Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. Trends Neurosci 1998; 21: 428-433.

121. Hesse C, Rosengren L. Transient increase in total Tau but not phospho-Tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. Neurosci Lett 2001; 297: 187-189.

122. Wen Y, Yang S. Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of Tau protein. Brain Res 2004; 1022: 30-38.

123. Shaw J, Jauch E. Serum cleaved Tau protein levels and clinical outcome in adult patients with closed head injury. Ann Emerg Med 2002; 39: 254-257.

124. Liliang P-C, Liang C-L, Weng H-C, et al. Tau proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. J Surg Res 2010; 160: 302-307.

125. Bulut M, Koksal O, Bolca N, Dogan S, Akkose S. Serum Tau protein levels in adult patients with mild head injury. Eur J Emerg Med 2005; 12: 209.

126. Ma M, Lindsell CJ, Rosenberry CM, Shaw GJ, Zemlan FP. Serum cleaved tau does not predict postconcussion syndrome after mild traumatic brain injury. Am J Emerg Med 2008; 26: 763-768.

127. Ost M, Nylen K. Initial CSF total Tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. Neurology 2006; 67: 1600-1604.

128. Shahim P, Tegner Y, Wilson DH, Randall J, Skillbäck T, Pazooki D, Kallberg B, et al. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players. JAMA Neurol 2014; 71: 684-692.

129. Rubenstein R, Chang B, Davies P, Wagner AK, Robertson CS, Wang KKW. A novel, ultrasensitive assay for tau: potential for assessing traumatic brain injury in tissues and biofluids. J Neurotrauma 2015; 32: 342-352.

130. Olivera A, Lejbman N, Jeromin A, et al. Peripheral total tau inmilitary personnel who sustain traumatic brain injuries during deployment. JAMA Neurol 2015; 72: 1109-1116.

131. Thomas DG, Palfreyman JW, Ratcliffe JG. Serum-myelin-basic protein assay in diagnosis and prognosis of patients with head injury. Lancet 1978; 1: 113-115.

132. Yamazaki Y, Yada K, Morii S, Kitahara T, Ohwada T. Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basicprotein assay in patients with acute head injury. Surg Neurol 1995; 43: 267-271.

133. Zelenika D, Grima B, Pessac B. A new family of transcripts of themyelin basic protein gene: expression in brain and in immune system. J Neurochem 1993; 60: 1574-1577.

134. Berger RP, Ta'asan S, Rand A, Lokshin A, Kochanek P. Multiplex assessment of serum biomarker concentrations in well-appearing children with inflicted traumatic brain injury. Pediatr Res 2009; 65: 97-102.

135. Xiaoying W, Jung J, Asahi M, et al. Effects of Matrix Metalloproteinase-9 Gene Knock-Out on Morphological and Motor Outcomes after Traumatic Brain Injury. J Neurosci 2000; 20: 7037-7042.

136. Liu CL, Chen CC, Lee HC, Cho DY. Matrix metalloproteinase-9 in the ventricular cerebrospinal fluid correlated with the prognosis of traumatic brain injury. Turk Neurosurg 2014; 24: 363-368.

137. Garner CC, Tucker RP, Matus A. Selective localization of messenger RNA for cytoskeletal protein MAP2 in dendrites. Nature 1988; 336: 674-677.

138. Mondello S, Gabrielli A, Catani S, et al. Increased levels of serum MAP-2 at 6-months correlate with improved outcome in survivors of severe traumatic brain injury. Brain Inj 2012; 26: 1629-1635.

139. Papa L, Robertson CS, Wang KKW, et al. Biomarkers improve clinical outcome predictors of mortality following non-penetrating severe traumatic brain injury. Neurocrit Care 2015; 22: 52-64.

140. Tharp WG, Sarkar IN. Origins of amyloid. BMC Genomics 2013; 14: 290.

141. Tsitsopoulos PP, Marklund N. Amyloid-β peptides and tau protein as biomarkers in cerebrospinal and interstitial fluid following traumatic brain injury: a review of experimental and clinical studies. Front Neurol 2013; 4: 79.

142. JohnsonVE, Stewart W, Weber MT, Cullen DK, Siman R, Smith DH. SNTF immunostaining reveals previously undetected axonal pathology in traumatic brain injury. Acta Neuropathol (Berl) 2016; 131: 115-135.

143. Azizkhani R, Keshavarz E. Investigation of changes in brain natriuretic peptide serum levels and its diagnostic value in patients with mild and moderate head trauma, in patients referred to emergency department of Alzahra Hospital, Isfahan, 2013-2014. Adv Biomed Res 2016; 5: 191.

144. Sviri GE, Soustiel JF, Zaaroor M. Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury. Acta Neurochir (Wien) 2006; 148: 529-533.

145. James ML, Wang H, Venkatraman T, Song P, Lascola CD, Laskowitz DT. Brain natriuretic peptide improves long-term functional recovery after acute CNS injury in mice. J Neurotrauma 2010; 27: 217-228.

146. Hulsebosch CE, DeWitt DS, Jenkins LW, Prough DS. Traumatic brain injury in rats results in increased expression of Gap-43 that correlates with behavioral recovery. Neurosci Lett 1998; 255: 83-86.