

Kafa Travmalı Erişkinlerde Kortikosteroid Tedavisinin Etkinliği: MRC CRASH Çalışması Sonuçları

Türkiye Acil Tıp Dergisi - *Turk J Emerg Med* 2006;6(3):146-147

Pınar ÜNVERİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir

Majör kafa travmalı hastaların bakımı acil servis hekimleri için önem arz eder. Bu hastaların hızlı ve etkin değerlendirilmemesi durumunda mortalite ve morbidite riski yüksektir. Kafa travmalı hastalara kanıta dayalı olmayan, daha çok günlük pratikte kazanılmış bir alışkanlık olan steroid uygulaması hem alanda hem de acil servislerde yaygın olarak devam etmektedir. Kafa travmalı hastalarda steroid kullanımının yararı hakkında net bir sonuca ulaşmamızı sağlayan ve *Lancet* dergisinde 2005 yılında yayınlanan 'Kafa travmalı erişkin hastalarda randomize plasebo kontrollü intravenöz kortikosteroid kullanımı' başlıklı makaleyi sizlerle paylaşmak istiyorum.^[1,2]

Bilindiği üzere her yıl dünyada yaklaşık 3 milyon insan travmadan dolayı ölmektedir. Ayrıca her yıl dünyanın çeşitli yerlerinde milyonlarca kafa travmalı hastaya tedavi uygulanmaktadır. Kortikosteroidler başta İngiltere, Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve çeşitli Asya ülkeleri olmak üzere birçok ülkede 30 yılı aşkın süreden beri kafa travması olan hastaların yönetiminde kullanılmaktadır. Bu konu ile ilgili birçok çalışma ortaya konmuştur. Ancak daha önceden yapılan çalışmaların az sayıda hasta ile sınırlı olduğu görülmektedir. Bu çalışmalardan biri olan 1997 yılında yapılmış Alderson ve ark.nın çalışmasında kafa travmasında kortikosteroid tedavi verilen grupta ölüm riski kontrol grubuna göre %1-2 oranında daha düşüktür. Kortikosteroidlerin travma hastaları içinde özellikle akut spinal kord yaralanması olan hastalarda kullanıldığı bilinmektedir. NASCIS-2 çalışması; akut spinal kord yaralanması olan ve ilk 8 saat içinde başvuran olgulara 24 saat boyunca metilprednisolon verilmesinin plaseboya göre motor, dokunma ve duyu fonksiyonlarında daha fazla iyileşme sağladığını ortaya koyan bir çalışmadır. NASCIS-3 çalışması ise; hastalara 24 saatlik tedaviye göre 48 saatlik tedavi verilmesinin daha fazla nörolojik iyileşme sağladığını gösteren diğer bir çalışmadır. Kortikosteroidler akut spinal kord yaralanması olan hastaların yanı sıra kafa travmalı hastalarda da oldukça sık oranda kullanılmaktadır. ABD'nde travma merkezlerinde kafa travması olan hastalara %64 oranında kortikosteroid yapıldığı bilinmektedir. Yıllar boyu süren bu pratik uygulamanın bilinmeyen doğruluğu, NASCIS çalışmalarının sonuçları ve kortikosteroidlerin etkinliği ile ilgili daha kapsamlı bir çalışmanın ortaya konması ilgi uyandırmış ve 2004 yılında CRASH çalışmasının temelleri atılmıştır. Çalışmanın sonucunda küçük bir yararın bulunmasının bile binlerce ölüm veya sakatlığın önlenmesi açısından önemli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmanın Özellikleri

CRASH Çalışması (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury) geniş, çok merkezli ve randomize plasebo kontrollü olarak planlanmıştır. Toplam 49 ülkedeki 239 hastanenin katılımı ile yapılmıştır ve merkezi Londra'dır. Çalışmanın amacı, kafa travmalı hastalarda erken dönemde (ilk 8 saat) verilen, 48 saatlik metilprednisolon uygulamasının ölüm ve sakat kalım riski üzerine etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışmaya Glasgow Koma Skoru (GKS) 14 ve altında olan, 16 yaş üstü, ilk 8 saat içinde hastaneye başvuran hastalar dâhil edilmiştir. Kortikosteroid endikasyonu olan hastalara steroid verilmesi ve randomizasyon yapılmaması önerilmiştir. Benzer olarak kortikosteroidin kontrendike olduğu hastalara ise steroidin verilmemesi ve yine randomizasyonun da yapılmaması önerilmiştir. Diğer hastalara ise steroid ya da plasebo tedavi için telefon ile randomizasyon yapılması sağlanmıştır.

Hastalar kafa travmalarının şiddetine göre; GKS'si 3-8 olan hastalar 'Ağır derece kafa travması' GKS'si 9-12 olanlar 'Orta derece kafa travması' ve GKS'si 13-14 olanlar 'Hafif derece kafa travması' olarak üç gruba ayrılmıştır. Hasta bilgileri olarak; ülke, cinsiyet, yaş (16-24, 25-34, 35-54, 54 ve

İletişim (Correspondence)

Dr. Pınar ÜNVERİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı,
35340 Balçova, İzmir, Türkiye
Tel: +90 - 232 - 412 27 05
Faks (Fax): +90 - 232 - 412 27 00
e-posta (e-mail): pinar.unverir@deu.edu.tr

üstü), yaralanmadan sonraki geçen zaman (≤ 1 saat, $>1- \leq 3$ saat, $>3- \leq 8$ saat), GKS'si (ağır 3-8, orta 9-12, hafif 13-14), pupillerin ışığa cevabı, hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri, komplikasyonları (nöbet, hematemez, melena gibi transfüzyon gereken komplikasyonlar, yara yeri enfeksiyonu, antibiyotikler ile tedavi gereken pnömoni, diğer komplikasyonlara bağlı antibiyotik kullanımı) ve beyin cerrahisi operasyonuna ait bilgiler kaydedilmiştir. Çalışmada ayrıca hastaların iki haftalık ölüm ve altı aylık ölüm ve sakatlık oranları da kayıtlı edilmiştir. Bu oranların tespitinde hasta ya da onların bakımından sorumlu kişilere mail, telefon görüşmeleri, ev ziyaretleri ya da hastaneye çağırarak ulaşma gibi yöntemlerden yararlanılmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen hastalara yükleme dozu olarak 100 mL sıvı içinde 2 gram metilprednisolon ya da plasebo 1 saat içinde verilmiş, ardından idame dozu olan 0.4 gram/saat metilprednisolon ya da plasebo infüzyonuna 48 saat boyunca devam edilmiştir. Metilprednisolon ve plasebo ampüllerdeki solüsyonların görünümünün aynı oldukları ve uygulayan klinisyenlerin hastaya hangi ilacı verdiklerinin bilinmediği de not edilmiştir. Çalışmanın birincil ölçütleri; ilk iki haftada herhangi bir nedenle ölüm ve ilk 6 ayda ölüm veya sakat kalım olarak belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen veriler hekimler tarafından 'Elektronik Veri Formuna' kayıt edilmiş ve çalışma merkezine gönderilmiştir. Çalışmada alt grup analizleri; yaralanmadan randomizasyona kadar geçen süre (≤ 1 saat, $>1- \leq 3$ saat, $>3- \leq 8$ saat) ve randomizasyondaki GKS skalaları (ağır 3-8, orta 9-12, hafif 13-14) olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmanın Sonuçları

Çalışmanın iki haftalık sonuçlarına baktığımızda; toplam 10.008 hasta çalışmaya dâhil edilmiş, bunlardan 5007 hastaya metilprednisolon, 5001 hastaya ise kontrol grubu olarak plasebo verilmiştir. Ancak klinik takipte hem kortikosteroid hem plasebo grubundan 22 hastanın çalışmadan çıkartıldığı ve kortikosteroid grubunda kalan 4985 ve plasebo grubunda kalan 4979 hastanın altı aylık takibe alındığı belirtilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalamasının 37 olduğu ve yaralanmadan randomizasyona kadar geçen süre ortalamalarının 3 saat olduğu bildirilmiştir. Her iki gruptaki hastaların çoğunluğunun erkek olduğu [Kortikosteroid grubunda 4075 (%81), Plasebo grubunda 4029 (%81)] ve yine çoğunluğunun 35-54 yaş aralığında olduğu görülmüştür. Ayrıca her iki grup hastaların çoğunluğunun pupillerinin ışığa cevabı olduğu (Kortikosteroid grubunda %86, Plasebo grubunda %85) ve kafa travması nedeni olarak en fazla oranda 'karayolu trafik kazası' saptanmıştır. Kortikosteroid tedavi verilen ve plasebo verilen hastaların beyin bilgisayarlı tomografilerinde en fazla saptanan patolojik bulgu 'Subaraknoid kanama'dır

[Kortikosteroid grubunda 1226 (%31), Plasebo grubunda 1231 (%32)].

Çalışmanın iki haftalık sonuçlarına göre kortikosteroid grubundaki 4985 hastanın 1052'sinde (%21.1), plasebo grubundaki 4979 hastanın 893'ünde (%17.9) ölüm rapor edilmiştir. Göreceli ölüm riski 1,18 (%95, CI 1,09-1,27, $p=0.0001$) olarak saptanmıştır. Kortikosteroid grubunda ve plasebo grubunda komplikasyon oranları açısından fark saptanmamıştır.

Çalışmanın altı aylık sonuçlarına baktığımızda ise; kortikosteroid tedavi verilen hastalarda ölüm oranı %25.7, plasebo tedavi verilen hastalarda ölüm oranı ise %22.3'tür. Altı ay sonunda ağır derece sakatlık oranları; kortikosteroid tedavi verilen hastalarda %11.9 (n=580), plasebo tedavi verilen hastalarda %13.6 (n=653) olarak, orta derece sakatlık oranları; kortikosteroid tedavi verilen hastalarda %17.6 (n=852), plasebo tedavi verilen hastalarda ise %16.9 (n=813) olarak saptanmıştır. Tam iyileşme oranları ise kortikosteroid tedavi verilen hastalarda %43.7 (n=2120), plasebo tedavi verilen hastalarda ise %45.9 (n=2213) olarak rapor edilmiştir.

Altı aylık çalışmanın sonuçlarına göre ölüm riskinin plasebo grubuna göre kortikosteroid grubunda daha fazla olduğu (1248 [%25.7] ve 1075 [%22.3]) göreceli riskin ise 1.15 (%95 CI 1.07-1.24; $p=0.0001$) olduğu görülmüştür. Ayrıca ölüm ve ağır derece sakatlığın toplamının yine kortikosteroid grubunda daha fazla oranda olduğu ortaya konmuştur (1828 [%38.1] ve 1728 [%36.3]), göreceli risk; 1.05, %95 CI: 0.99-1.10; $p=0.079$). Klinisyenlere hastaların ölüm nedenlerinin sorulmaması bu çalışmanın tek kısıtlamasıdır.

Sonuç

Bu çalışmanın sonucunda; kortikosteroidlerin kafa travmasında rutin olarak kullanılmamalarının gerektiği ortaya konmuştur. Kafa travmalı hastalarda metilprednisolon uygulamasının ölüm ve sakat kalım riski üzerine yararlı bir etkisi saptanamadığı gibi, metilprednisolon verilen gruptaki yüksek ölüm oranlarının nedeni net olarak açıklanamamıştır. Kafa travmasında kortikosteroid kullanımı ile ilgili şu ana kadar yapılmış en büyük çalışma olan ve yaklaşık 10.000 hastayı kapsayan bu çalışmanın sonuçlarını Acil Tıp hekimleri olarak biz de bilmeli ve acil servislerde kafa travmalı hastalara gereksiz yere kortikosteroid tedavisi vermeye özen göstermeliyiz.

Kaynaklar

1. CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9442):1321-8.
2. CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365(9475):1957-9.