

# Travmatik Beyin Hasarında İnflamatuvar Sitokinlerin Rolü

## The Role of Inflammatory Cytokines in Traumatic Head Injury

Hasan DEMİR, Özge ECMEL ONUR, Arzu ALTINOK DENİZBAŞI

Acil Tıp Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

### Özet

Travmatik beyin hasarı dünyada, 45 yaş altı bireylerde mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biridir. Oluşan bu birincil lezyonlardan daha çok, esas olarak, bu direkt etkinin başlattığı ikincil süreç, mortalite ve morbiditeden sorumludur ve teröpatik müdahalelere de duyarlıdır. Birincil ve ikincil patofizyolojik süreçlerin her ikisi de hücrel mediatörlerin (proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, serbest radikaller ve komplemanlar) salınımına, adezyon moleküllerinin ekspresyonuna, savunma ve glial hücrelerinin kemotaksisine ve transmigrasyonuna neden olmaktadır. Travmatik beyin hasarından sonra proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve sekresyonu hem insan hem de deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir. Beyinde travmadan sonra interlökin 1, interlökin 6, tümör nekroz faktör ve santral sinir sistemi kaynaklı sitokinlerin yüksek konsantrasyonlarda saptanması onların travmayı takiben gelişen patolojik süreçte önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir. Bu sitokinlerin hasar sürecinde oynadığı rolü bilmek ve geliştirilecek uygun ajanlar ile kendi kendine ilerleyici bu süreci bir noktada durdurmak yani nöronal hasarı azaltmak, kafa travmasında hayat kurtarıcı olabilir. (*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;25:114-7*)

**Anahtar Kelimeler:** Travmatik beyin hasarı, Interlökin-1, Interlökin-6, Tümör nekroz faktör alfa

### Abstract

Traumatic brain injury is one of the main causes of mortality and morbidity in <45 years old population in the world. Besides the primary lesions, the secondary process initiated by the direct effect is responsible for mortality and morbidity, and sensitive to the therapy. Both the primary and secondary processes cause the release of cell mediators (proinflammatory cytokines, prostaglandins, free radicals and complement system), expression of adhesion molecules, chemotaxis and transmigration of glial and defence cells. The secretion and production of proinflammatory cytokines after traumatic brain injury has been seen in both human and experimental animal models. The high concentration of interleukin-1, interleukin 6, tumor necrosis factor and central nervous system cytokines show that they play important role in the post-traumatic pathological process. Finding out what roles they have in the damage process, and stopping this spontaneous progression thereby reducing the neuronal damage, may be life-saving in the head trauma. (*Marmara Medical Journal 2012;25:114-7*)

**Key Words:** Traumatic brain damage, Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor necrosis factor alpha

### Giriş

Travmatik beyin hasarı (TBH) dünyada, 45 yaş altı bireylerde mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biridir<sup>1</sup>. Travmanın birincil (mekanik) etkisine bağlı olarak beyinde kontüzyon, laserasyon, intrakraniyal kanama ve diffüz aksonal hasar gibi lezyonlar meydana gelmektedir. Oluşan bu birincil lezyonlardan daha çok, esas olarak, bu

direkt etkinin başlattığı ikincil süreç, mortalite ve morbiditeden sorumludur ve teröpatik müdahalelere de duyarlıdır<sup>1-6</sup>.

Bu olaylar dizisi çeşitli immünolojik ve inflamatuvar doku yanıtına da neden olmaktadır. Birincil ve ikincil patofizyolojik süreçlerin her ikisi de hücrel mediatörlerin (proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, serbest radikaller ve komplemanlar) salınımına, adezyon moleküllerinin ekspresyonuna, savunma ve glial

hücrelerinin kemotaksisine ve transmigrasyonuna neden olmaktadır. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 1 beta (IL 1 $\beta$ ), interlökin 6 (IL 6) gibi proinflamatuvar sitokinler travmayı takiben birkaç saat içinde eksprese olmaktadır. Sonuç olarak, travmayı takiben ikincil hasar başlamadan önleyici tedavilerin başlatılması, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından çok önemlidir<sup>1,7</sup>.

Birincil ve ikincil beyin hasarı proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, lökotrienler, komplemanlar ve serbest radikalleri içeren hücrel mediyatörlerin salınımını aktive eder. Bu süreçler adezyon moleküllerini ve kemokinleri uyararak immün ve glial hücrelerin hasarlanmış dokuya doğru göçüne neden olurlar<sup>1,8</sup>. Beyin hasarı olan hastaların plazmasında immunokompetan hücrelerin sayısında artış mevcuttur. Bu muhtemelen kan beyin bariyerinin bozulmasından kaynaklanır. İnflamatuvar hücrelerin beyin dokusuna girişi uzun dönemde nörotoksik etkiye neden olur. TBH'da kemokinler hasarlanmış bölgede lökositlerin birikiminde kritik rol üstlenirler. Bu da kemokinleri, TBH'nın patofizyolojisinde yararlı olduğu kadar zararlı da kılar. Daha önceden bilinen potansiyel nöroinflamatuvar ve nörotoksik etkilerine ek olarak, kemokinler, glial hücrelerden ve aktive makrofajlardan travmayı takiben nörotrofinlerin salınımını başlatma kapasitesine sahiptirler (Tablo 1)<sup>7</sup>. Polimorfonükleer (PMN) lökositler hasarlanmış beyinde 24 saat içinde birikirler<sup>9</sup>. Bu sıçanlarda travmayı takiben beyin

şişmesinin başlangıcı ile ilişkili bulunmuştur. Fakat deneysel nötrojeni yapılan sıçanlarda TBH' dan sonra beyin ödemi ve enfakt alanının hacminde azalma saptanmamıştır<sup>10</sup>. PMN lökositler olmak üzere fagositik hücrelerde bulunan azurofilik granüllerin içerisindeki lizozomal enzim olan myeloperoksidaz (MPO), fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynamaktadır. MPO, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile birlikte tiyosiyonat iyonlarının veya halojen (halit) iyonlardan (iyodit, bromit, klorit) birinin de beraber bulunduğu bir ortamda antibakteriyel etki (oksidatif) göstermektedir<sup>11,12</sup>. Makrofajlar da şüphesiz yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Sitokinleri ve birçok çözünebilir faktörleri sentezleyerek travma sonrası nöronal yaşayabilirlik üzerine etki gösterirler. Dahası, santral sinir sisteminde (SSS) bulunan nöronal ya da nöronal olmayan hücreler, inflamatuvar sitokinleri sekrete ederek travma sonrası hasarı daha da arttırabilirler.

Beyinde mekanik travmadan sonra interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktör (TNF) ve SSS kaynaklı sitokinlerin yüksek konsantrasyonlarda saptanması onların travma sonrası patolojik süreçte önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir<sup>9,13</sup>. TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler yaralanmadan sonra saatler içinde sentezlenmektedir<sup>3</sup>. Çalışmalar IL1- $\beta$  ve TNF'nin farmakolojik blokajının travma sonrası beyin hasarında yararlı etkilerini göstermiştir<sup>14,15</sup>.

**Tablo 1.** Kapalı Kafa Travmasında Sitokinlerin rolü (kaynağından alınarak Türkçe'ye çevrilmiştir)<sup>8</sup>.

Kapalı kafa travması			
Nöroinflamasyon		Nörorejenerasyon	
<b>TNF</b> Matriks metalloproteinazlar Direk endotelial hasar C5a reseptör	<b>IL-1</b> Kemokinler C3 kompleman NOS COX-2 Amiloid prekürsör prot.	<b>TNF</b> NF-Kb aktivasyonu Nöron büyüme fak. DNA bağ-genler	<b>IL-1</b> Nöron büyüme fak. Nöron trofik fak. Lipokortin-1
<b>KOMPLEMAN</b> Kemokinler Sitokinler Adezyon mol. MACform./lisis C5a apoptozis Mast hücre deg.	<b>IL-18</b> INF-8 Kemokinler Sitokinler Metalloproteinazlar Adezyon mol. Nk-T-hücre tok.	<b>KOMPLEMAN</b> Nöron büyüme fak.  Debrisin temizlenmesi	<b>IL-18</b> Antioksidanlar  Nörotrofinler
<b>KEMOKİNLER</b>  Lökosit göçü	<b>IL-6</b> Akut faz yanıtı Amiloid prekürsör prot.	<b>KEMOKİNLER</b>  Nöron büyüme fak.	<b>IL-6</b>  Nöron büyüme fak.

Kan beyin bariyeri hasarı, Beyin ödemi  
Kemotaksi, Fagositoz  
Nötrofil solunumsal patlama  
B-hücre aktivasyonu  
Nekroz, Apoptozis

Rejeneratif astrogliozis  
Progenitor hücrelerin birikimi  
Nörokoruma

Saatler

Günler

Günler

Haftalar

İnterlökin 1 (IL-1)'in,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve antagonist olan IL-1ra olmak üzere 4 alt tipi mevcuttur. Başlıca mononükleer fagositlerden sentezlenmesine rağmen; nötrofiller, B lenfositler, T lenfositler, Naturel Killer (NK) hücreler, keratinositler, dendritik hücreler, astrositler, fibroblastlar olmak üzere, eritrositler ve trombositler dışında birçok hücrelerden sentezlenebilmektedir. IL-1'in RI ve RII olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. RI hipokampus, dentat girus, koroid pleksus ve serebellumda eksprese olmakta, RII ise bu bölgelere ilaveten hipotalamik paraventriküler gri maddede eksprese olmaktadır<sup>16</sup>. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  her iki reseptöre farklı afinite ile bağlanabilmektedir. TNF- $\alpha$ , IL-1 sentezini stimüle eden temel sitokin olmasına rağmen, kendi sentezini otokrin ve parakrin etkiyle de stimüle edebilmektedir. TNF- $\alpha$  beyindeki major formu teşkil etmekte ve nöron, mikroglia, astrosit, oligodendrosit ve endotelial hücrelerden salgılanmaktadır. KBB'nin bozulmasıyla birlikte aktive mikroglia ve makrofajlarda önemli miktarda IL-1 sentezlenmektedir<sup>17</sup>. IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-8, IL-6, IL-4, IL-10 sentezinde rol oynamakta, serebral iskemi esnasında hipertermiye neden olmakta ve iskemik harabiyeti arttırmaktadır. Esas olarak IL-1 $\beta$  olmak üzere IL-1 $\alpha$  ile beraber nörodejenerasyondan da sorumlu tutulmaktadır<sup>18</sup>. IL-1 $\beta$ , nötrofil infiltrasyonunda ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artışında da rol oynamaktadır. Ayrıca, enflamatuvar metabolit ve enzimlerin, prostoglandinlerin, kollojenaz ve fosfolipaz A2'nin salınımlarını da arttırmaktadır<sup>19</sup>. Travmayı takiben 1. saatte maksimum seviyeye çıkan IL-1 $\beta$  ekspresyonu 12. saatte bile bu yüksek seviyelerde seyretmektedir<sup>20</sup>.

TNF- $\alpha$  çeşitli immün süreçlerin patogeneğinde yer alan ve septik şokta anahtar rol oynayan mediyatördür, ayrıca nöronlarda programlanmış hücre ölümünü indükleyebilir. Sistemik dolaşımdaki TNF ve diğer sitokinler SSS'ye geçerek santral etkilerini gösterirken, ayrıca başta mikroglia olmak üzere astrositler, nöronlar ve endotelial hücrelerden de sentezlenir. TNF- $\alpha$  santral sinir sistemini etkileyerek ateş, anoreksi, sempatik etki ve pitüiter hormonların stimülasyonuna da neden olur. TNF 'nin etkisini ortada kaldıran, spesifik inhibitörler ya da immunsupresif ajanların kullanıldığı in vivo deneyler; bu sitokinin etkisini nörolojik sonuçların düzelmesi, nöronal ölümün ve KBB disfonksiyonunun azalmasını göstererek desteklemiştir<sup>21</sup>. KKT sonrası hasarlanmış korteks ve hipokampusta, TNF- $\alpha$ 'nın mRNA ekspresyonu 1. saatte maksimum olurken 4. saatte önemli derecede azalmakta ve 24 saat boyunca düşük düzeylerde seyretmektedir<sup>20</sup>.

TBH'den sonra proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve sekresyonu hem insan hem de deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir<sup>7,22-24</sup>. Hasarlanmış beyinde TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, yaralanmadan sonra saatler içinde sentezlenmekte, polimorfonükleer lökositler (PMN) de 24 saat içinde birikmektedir<sup>3,19</sup>. Beyinde primer travmadan sonra interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), Tümör nekroz faktör (TNF) ve SSS kaynaklı sitokinlerin yüksek konsantrasyonlarda saptanması onların travmayı takiben gelişen patolojik süreçte önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir<sup>19,22</sup>.

Yapılan bir çalışmada, sıçanlarda yapılan deneysel travmatik beyin hasarında, kortikal IL-1 $\alpha$  mRNA TBH' nı takiben 1. saatte

yaklaşık 2 kat artmakta ve 24 saatte pik seviyeler ulaşıp 3 gün yüksek seyretmekte olduğunu göstermişlerdir<sup>25</sup>.

Yapılan başka bir çalışmada, kapalı kafa travması sonrası TNF- $\alpha$ 'nın mRNA sentezinin 1. saatte başladığı ve 4. saat pik yaparak hızla azaldığı, IL-1 $\beta$ 'nin 1. saatte hızla artarak 12 saat bu yüksek seviyelerde seyrettiği ve 24. saatte halen saptanabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada IL-6 sentezinin ise 4. saatte başladığı, 12. saatte pik yaptığını ve 24. saatte artık ölçülemediği saptanmıştır<sup>20</sup>.

Travmatik beyin yaralanması sonrası birincil ve ikincil hasar olarak tanımlanan iki tip beyin zedelenmesi gelişmektedir. Travmanın birincil (mekanik) hasarından daha çok ikincil hasarlar asıl olarak morbidite ve mortaliteden sorumludur. Bu nedenle son zamanlarda, gecikmiş klinik bulgularla ortaya çıkan ilerleyici patolojik hücresel süreçleri tanımlayan bu ikincil hasar sürecinde meydana gelen patofizyolojik mekanizmalara odaklanılmış ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Birincil doku hasarı ile başlayan beyin kan akımı ve metabolizma regülasyonunda bozulma sonrası meydana gelen iskemi benzeri durum, vazojenik ve sitotoksik ödem gelişimini başlatır. Geliştirilecek uygun ajanlar ile kendi kendine ilerleyici bu süreci bir noktada durdurmak yani nöronal hasarı azaltmak kafa travmasında hayat kurtarıcı olabilir.

## Kaynaklar

1. Werner CK, Engelhard. Pathophysiology of traumatic brain injury. Br J Anaesth 2007;99:4-9. doi:10.1093/bja/aem131
2. Marx J (editor). Rosen's Emergency Medicine and Clinical Practice. 7th Edition. Philadelphia: Mosby, Elsevier, 2010:297-9.
3. Frugier T, Morganti-Kossmann MC, O'Reilly D, McLean CA. J Neurotrauma 2010, 27: 497-507. doi:10.1089/neu.2009.1120.
4. Schmidek HH, Roberts DW (editors). Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods and Results. 5th. edition. Philadelphia: WB Saunders, 2005: 32-4.
5. Youmans JR. (editor) Neurological Surgery. 6th. edition. Philadelphia:Saunders, 2011: 3277-80.
6. McIntosh TK, Saatman KE, Raghupathi R, et al. The Dorothy Russell Memorial Lecture. The molecular and cellular sequelae of experimental traumatic brain injury: pathogenetic mechanisms. Neuropathology 1998;24:251-67. doi: 10.1046/j.1365-2990.1998.00121.x
7. Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. Closed head injury-an inflammatory disease? Brain Res Rev 2005;48:388-99. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.12.028
8. Ghinikar RS, Lee YL, Lawrence F. Inflammation in traumatic brain injury: Role of cytokines and chemokines. Neurochem Res 1998; 23: 329-40.
9. Mochetti I, Wrathall JR. Neurotrophic factors in central nervous system trauma. J Neurotrauma 1995;12:853-70. doi:10.1089/neu.1995.12.853
10. Uhl MW, Biagas KV, Grundl PD, et al. Effects of neutropenia on edema, histology, and cerebral blood flow after traumatic brain injury in rats. J Neurotrauma 1994; 11: 303-15. doi:10.1089/neu.1994.11.303
11. Miyasaki KT, Vilson M E, Genco RJ. Klinig of Actinobacillus actinomycetemcomitans by the Human Neutrophil Myeloperoxidase-Hydrogen Peroxide Chloride System. Infect Immun 1986; 53:161-5.
12. Nauseef WM. Insights into myeloperoxidase biosynthesis from its inherited deficiency. J Mol Med 1998;76:661-8.
13. Biagas K V, Uhl M W, Schiding J K, Nemoto E M, Kochanek P M. Assessment of posttraumatic polymorphonuclear leukocyte accumulation in rat brain using tissue myeloperoxidase assay and vinblastine treatment. J Neurotrauma 1992; 9: 363-71.

14. Loddick SA, Rothwel NJ. Neuroprotective effects of human recombinant IL-1 receptor antagonist in focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:932-940
15. Dietrich WD, Alonso O, Halley M. Early microvascular and neuronal consequences to traumatic brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *J Neurotrauma* 1994;11: 289-301.
16. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87:2095-147.
17. Woodroffe MN, Sarna GS, Wadhwa M, et al. Detection of interleukin-1 and interleukin-6 in adult rat brain, following mechanical injury, by in vivo microdialysis: evidence of a role for microglia in cytokine production. *J Neuroimmunology* 1991;33:227-36. doi:10.1016/0165-5728(91)90110-S
18. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:101-5.
19. Patel HC. Interleukin-1 in the brain mechanisms of action in acute neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;992:39-47. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03136.x
20. Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, Bass R, Ben-Hur T. Cytokine production in the brain following closed head injury: dexamethasone HU-211 is a novel TNF- inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol.* 1997;72:169-77.
21. Zaremba J, Losy J. Cytokines in clinical and experimental ischemic stroke. *Neurol Neurochir* 2004;38:57-62.
22. Shohami E, Novikov M, Bass R, et al. Closed head injury triggers early production of TNF- $\alpha$  and IL-6 by brain tissue. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14: 615-9.
23. Kossmann T, Hans V, Imhof HG, et al. Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock* 1995;5: 311- 7.
24. Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Stahel P, et al. Production of cytokines following brain injury: beneficial and deleterious for the damaged tissue. *Mol Psychiatry* 1997;2: 133-6.
25. Utagawa A, Truettner JS, Dietrich WD, Bramlett HM. Systemic inflammation exacerbates behavioral and histopathological consequences of isolated traumatic brain injury in rats. *Exp Neurol* 2008; 211: 283-91. doi:10.1016/j.expneurol.2008.02.001