

Tümör Nekroz Faktörü: Miyokard İskemisi Sendromlarının Patogenezinde Yeni Bir Mediatör

Doç. Dr. Mehmet Emin KORKMAZ, Dr. Hamide KART, Doç. Dr. Haldun MÜDERRİSOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Tümör nekroz faktör (TNF- α) 17 kDa ağırlığında, retikuloendotelial sistemde bir çok hücre tarafından endotoksin, inflamatuvar mediatörler veya sitokinlerin uyarımı sonucu salınan bir polipeptiddir. Geniş biyolojik etkilere sahiptir. Hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak G protein sistemi aracılığıyla ikincil mesajcıları uyararak değişik hedef hücrelerde fosforilasyon reaksiyonlarını hızlandırır. Kaşeksi, endotoksik şok, inflamasyon enfeksiyon, immünite, koagülasyon, doku yeniden şekillenmesi, iske mi ve reperfüzyon zedelenmesinde rol oynar. TNF- α çeşitli endotel adezyon moleküllerinin salınımı, lökositlerin aktivasyonu ve trombosit aktive edici faktör sekresyonuna yol açarak iskeminin oluşumunda ve gelişiminde belirleyici bir etkiye sahip olabilir. Akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası serum düzeyinin yüksek saptanması ve çeşitli hayvan modellerinden elde edilen veriler, AMI patogenezini ile ilişkili olabileceğine dikkati çekmektedir.

Bu kısa derlemede, TNF- α 'nın biyolojik etki mekanizmaları ve organ iskemileri, özellikle de miyokard iskemisinde ki rolü özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Tümör nekroz faktörü, miyokard iskemisi

Tümör nekroz faktörü (TNF- α) polipeptik yapıda geniş biyolojik spektrumlu bir hormondur (1-3). Doku kültürlerinde bazı tümör hücrelerine sitosidal etkisi nedeniyle "tümör nekroz faktörü" olarak adlandırılmıştır (2). İlk kez 1975'te, Carswell tarafından, endotoksin verilen farelerin serumlarında tümör dokusunda nekroza yol açan bir mediatör olarak tanımlanmıştır (4,5). Sonraki yıllarda fagositer hücrelerden endotoksin ve diğer mikrobiyal ürünlerin uyarısıyla salındığı ve gram negatif şoktaki

letal etkisi gösterilmiştir (6,7). 1990'larda ise septik nedenli olmayan iskemilerdeki rolü anlaşılmıştır. Colletti ve ark. karaciğer (8), Squadrito ve ark. intestinal (9) iske mi ve reperfüzyon zedelenmesindeki (10) etkilerini tanımlamışlardır. Son yıllarda ise miyokard iskemisi ve reperfüzyon zedelenmesiyle ilgili etkileri tanımlanmıştır.

GENEL ÖZELLİKLER

İkiyüz otuz üç aminoasitlik (aa) bir propeptit şeklinde salınır, 76 aa'nin kopmasıyla oluşan 157 aa'lık peptit zinciri aktif formdur (MA 17kDa) (7). İnsanlarda geni 6. kromozomun kısa kolundadır. TNF- α monosit-makrofaj, lenfosit, doğal öldürücü ("naturel killer") hücreler, glomerül mezengial hücreler, astrositler, mikroglialar ve Kupffer hücreleri tarafından salınır. Endotoksin, enterotoksin, virüsler, mantarlar, parazitler, mikobakteriler, immün-kompleksler, interleukin-I (IL-1) ve TNF- α 'nın kendisi TNF- α sentezini artırır.

Hücre membranındaki özgül reseptörüne (MA 300 kDa) bağlanarak etki gösterir (2). Reseptöre bağlandıktan sonra G protein sistemi aracılığıyla, hücre içinde çeşitli protein kinazlar ve fosforilasyon reaksiyonları artar (2). TNF- α vasküler hücrelerde fosfolipaz A ve "trombosit aktive eden faktör" (PAF) sentezini artırır. Ek olarak serbest radikaller, süperoksit (O₂) ve hidroksil (OH) gibi reaktif O₂ deriveleri ve nonradikal hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşumu artar (2). Serbest oksijen radikalleri damar geçirgenliğini artırarak ödeme neden olur. Septik şoktaki akciğer ödemi bu mekanizma ile olmaktadır. Monosit, fibroblast ve endotel hücreleri gibi TNF- α ile stimüle olan hücreler koloni stimüle edici fak-

Alındığı tarih: 29 Mart, revizyon 17 Mayıs 1995
Yazışma adresi: Doç. Dr. Mehmet Emin Korkmaz, Turan Güneş Bulvarı No:75/22 06550 Çankaya-Yıldız-Ankara

törleri salgırlarlar (2,3,11). Endotel, hücreleri TNF- α ' ya çok duyarlıdır. TNF- α , endotelde lökosit adezyon moleküllerini indükler, prokagulan madde sentezini artırır. C protein sentezini baskılar (12). Damar düz kasında da TNF- α etkisiyle interlökin-1 (IL-1) ve prostaglandin salınımı aktive olur (11).

BİYOLOJİK ETKİLER

Kaşeksi: TNF- α 'nin kronik artışı kaşeksiye yol açmaktadır. TNF- α yağ ve iskelet kası hücrelerinde tüm katabolizmayı, protein yıkımı, lipoliz ve glikojenolizi, hepatositlerde ise akut faz protein sentezini artırır. Sonuçta, tüm vücudun enerji tüketimi, lipoliz ve protein döngüsü artarken, TNF- α 'ya bağlı gelişen iştahsızlık ve anemi, vücut kitle kaybını hızlandırır. Kanser, kalp yetersizliği, AIDS ve parazitik enfeksiyonlu hastalarda serum TNF- α düzeyi yüksektir (5).

Endotoksik şok: TNF- α 'nın akut sistemik salınımı septik şok patogenezinde önemlidir. TNF- α salınımı ateş, miyalji, kusma, başağrısı ile korelasyon gösterir. Monoklonal anti-TNF- α antikorları endotoksinin letal etkisini farelerde azaltmaktadır. Yüksek serum TNF- α düzeylerinin meningokok enfeksiyonunda, serebral malaryada, purpura fulminansda mortalite artışı ile ilişkisi bildirilmiştir (2). Septik şokta mortaliteyi artıran diğer araçlar, IL-1, PAF ve interferonlar, TNF- α ile sinerjistik etki gösterir (2-6).

İnflamasyon: TNF- α monosit ve polimorfonükleer lökositler için kemotaktik bir ajandır. Fagositozu, endotele yapışmayı, süperoksid derivelere salınımını ve prokagulan aktiviteyi uyarır (3). Aynı zamanda prostasiklin (PGI₂), endotel genişletici faktör (ERF) ve PAF sentezini de stimule ederek, erken dönemde vazodilatasyona, geçirgenlik artışına ve lökosit birikmesine neden olur (2,3). TNF- α direkt olarak endotelde zedelenme yapmaz, endoteli intraselüller adezyon molekülleri (ICAM) ve endotel lökosit adezyon molekülleri (ELAM-1) aracılığıyla, lökositlerin zedeleyici etkilerine duyarlı kılar. ELAM-1, lökositleri bağlayan endotel hücre yüzeyinde bulunan bir glikoproteindir. TNF- α aynı zamanda PMN lökositleri aktive eden IL-8 ve monosit kemotaktik protein salınımına yol açar. Ayrıca indüklenebilen hücre adezyon molekülü (INCAM-

110) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) salınımı artar (2-8). INCAM-110 ve VCAM-1, ELAM-1'in azalmaya başladığı dönemde (12-48st) T hücrelerini etkileyerek inflamasyonun devamından sorumludurlar (2). Lokal ve/veya sistemik TNF- α artışı romatoid artrit, renal allograft rejeksiyonu, graft-versus hastalığında gözlenmektedir (2).

Doku yeniden şekillenmesi: Dokuların yeniden şekillenmesinde TNF- α 'nin etkileri bildirilmiştir. TNF- α ve TNF- β kırıkta ve kemik reabsorpsiyonunda önemli rol oynamaktadır. TNF- α proteoglikan sentezini inhibe eder, fibroblast ve inflamatuvar dokularda büyüme faktörü etkisi yapar, ayrıca epidermal büyüme faktörü gibi sitokinlerin salınımını ve yeni damar oluşumunu uyarır (2-9).

İnfeksiyon ve İmmünite: TNF- α patojen etkenlere karşı immün cevapta düzenleyicidir. Fagositozu, lökositlerin süperoksit anyon üretimini, degranülasyonu ve mikrop öldürücü etkilerini artırır. Antiviral etkisi vardır ve birçok sitokinin salınımını uyarır (3-7).

Sitotoksite: TNF- α hücre ölümüne ve nekrotik hücre lizisine yol açar. Bazı kanserler TNF- α 'nın sitotoksik etkisine duyarlıyken bazıları duyarsızdır (2).

AKUT İSKEMİK SENDROMLAR VE TNF- α

TNF- α 'nın miyokard iskemisi ve reperfüzyon zedelenmesindeki etkisi son yıllarda anlaşılmıştır. Lökositlerin reperfüzyon zedelenmesinde önemli olduğu iyi bilinmektedir. Endotel hücrelerinden salınan ve TNF- α ile uyarılan, ICAM-I ve ELAM-I lökositlerin endotele yapışmasını ve bazı mediatörlerin açığa çıkmasına neden olur (10). Bu mediatörler (özellikle prostaglandinler ve PAF) miyokard hücre zedelenmesini daha da artırır. Bu etkiler in vitro ortamda TNF- α varlığında gösterilmiştir (10,11). Deneysel olarak, lokal TNF- α enjeksiyonu lökositlerin lezyona göç etmesine ve lokal sitokin artışına ve genel endotel fonksiyon bozukluğuna neden olur (13-15). Zedelenme bölgesine geçen lökositlerden açığa çıkan çeşitli mediatörler, miyositlerden serbest O₂ radikalleri, lökotrienler, tromboksan-A₂, PAF ve başka sitokinlerin salınımını ve nekrozun yayılımını hızlandırmaktadır (11). Zedelenen bölgeye göç eden makrofajlar ise TNF- α 'nın

salınımını daha da artırır. Lenfositler, endotel ve düz kas hücreleri de TNF- α salgılayan diğer kaynaklardır (3,15). Reperfüzyon zedelenmesinde önemli bir faktör olan Ca⁺² da makrofajlardan TNF- α ve diğer sitokinlerin salınımını arttırmaktadır (7).

TNF- α 'nın ateroskleroz gelişiminde de etkili olduğu sanılmaktadır (1). Aterosklerozun öncül lezyonu olan yağlı çizgilenme bölgeye monosit/makrofaj migrasyonu ile olmaktadır. Bu migrasyon diğer sitokinlerle (örneğin IL-1) birlikte TNF- α tarafından düzenlenmektedir (5-7). TNF- α ayrıca koagülasyonu hızlandırır, antikoagülan yolu inhibe eder (2-7). Sonuçta, TNF- α in vitro olarak vasküler endotele lökosit adhezyonunu kolaylaştırırken prokoagülan aktiviteyi artırmakta, membran potansiyalini değiştirmektedir.

Bu veriler TNF- α 'nın septik olmayan iskemilerde de önemli bir düzenleyici olduğunu düşündürür. TNF- α 'nın intestinal (9), ve karaciğer (8) iskemisi ve reperfüzyon zedelenmesinde, önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Farelerde deneysel miyokard iskemisinde ve reperfüzyon edelenmesinde kanda TNF- α düzeyi yükselmektedir (16). TNF- α hipotansiyon ve metabolik asidozu derinleştirerek de iskemiyi artırır (9,17).

TNF- α 'nın miyokard iskemisi ve reperfüzyon zedelenmesindeki önemine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Fakelerde sağ koroner arter bağlanarak oluşturulan infarktüs modelinde iskemisi öncesi anti-TNF- α -antikorları verilirse infarktüs alanı kontrollere göre sınırlı kalmaktadır (9). Aynı zamanda CPK düzeyi de anti-TNF- α -antikoru verilenlerde belirgin şekilde daha düşük olarak ölçülmüştür. Koroner tıkanıklık ve sonra reperfüzyon oluşturulan farelerde miyokard içerisinde lökosit infiltrasyonu artmaktadır, reperfüzyon öncesi anti-TNF- α -antikorları verilen farelerde ise miyokardın lökositlerce infiltrasyonu anlamlı biçimde azalmaktadır. Daha da önemlisi bütün bu yararlı etkiler sonucu mortalite de belirgin olarak azalmaktadır (9).

İlk defa Maury ve Teppo insanlarda da miyokard infarktüsü sonrası TNF- α düzeyinin yükseldiğini saptamışlardır (3). Uzamış göğüs ağrısı olanlarda ve miyokard infarktüsü geçirenlerde TNF- α 'nın düzeyine bakılmış, ikinci grupta olanlarda anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur. Dahası bu gruptan da TNF- α düzeyleri en yüksek olanlar pulmoner ödem, aritmi, hipotansiyon gibi komplikasyonlar sonucu ölen iki vakadır (3). TN- α 'nın hemodinamik ve elektrofizyolojik komplikasyonların fazla olduğu büyük infarktüslerde daha yüksek düzeyde olduğunu gösteren çeşitli araştırmalar mevcuttur. TNF- α küçük, komplike olmamış MI sonrası daha yavaş ve daha geç yükselmektedir (3,10,17). Başaran da AMI sonrası 6 saat içerisinde serum TNF- α düzeylerinde yükselme bildirmektedir. Ancak bu çalışmada komplikasyonlarla TNF- α düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır (1).

TNF- α 'nın angina pectoriste de önemli olduğuna ait bazı veriler bulunmaktadır. TNF- α düzeyi yüksek bazı hastalarda biyokimyasal ve elektrokardiyografik hiç bir bulgu gözlenmezken koroner anjiyografide lezyon saptanması bu görüşü desteklemektedir (1,3).

Sonuç

TNF- α , inflamasyon ve koagülasyon sistemindeki çok çeşitli biyolojik etkilerinin yanısıra iskemisi sırasında endotel hücrelerinden adezyon molekülleri, PAF, ve çeşitli sitokinlerin salınımını artırır. Böylece lökositlerin bölgeye göçüne ve iskemik zedelenmenin şiddetlenmesine neden olur. Deneysel miyokard infarktüslerinde anti-TNF antikorlar zedelenmeyi azaltmaktadır. Ayrıca TNF- α 'nın prokoagülan aktivitesi vardır ve ateroskleroz oluşumunda etkilidir. Bu nedenle hipotetik olarak, koroner arter hastalığı patogenezinde rolü olduğu ileri sürülebilir. Ancak konunun aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Başaran Y: TNF in acute MI and unstable AP. *Angiology* 1993; 4:333-337
2. Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F: The molecular action of tumor necrosis factor- α . *Eur J Biochem* 1991; 202:3-14
3. Maury CPJ, Teppo AM: Circulating tumor necrosis factor- α (cachectin) in myocardial infarction. *J Int Med* 1989; 225:333-336
4. Barath P, Fishbein MC, Cao J, Berenson J, Hell Fant RH, Forrester JS: Tumor necrosis factor gene expression in human vascular intimal smooth muscle cells detected by insitu hybridization. *Am J Pathol* 1990; 137:503-509

5. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, et al: Human tumor necrosis factor. *J Biol Chem* 1985; 260:2345-2354
6. Beutler B, Cerami A: Cachectin more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 316:379-380
7. Tracey KJ, Vlassana H, Cerami A: Cachectin/tumour necrosis factor. *Lancet* 1989; 20:1122-1126
8. Colletti LM, Remick GD, Burtch SL, Kunkel SL, Strieter RM, Campbell DA Jr: Role of tumor necrosis factor- α in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85:1936-1943-1946
9. Squadrito FD, Altavilla M, Ioculano G, et al: Passive immunization with antibodies against tumor necrosis factor (TNF- α) protects from the lethality of splanchnic artery occlusion shock. *Circ Shock* 1992; 37:236-240
10. Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, et al: Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 1993; 237:223-230
11. Warner SJC, Libby P: Human vascular smooth muscle cells target for and source of tumor necrosis factor. *J Immun* 1989; 142:100-109
12. Nawroth PP, Stern DM: Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986; 163:740-745
13. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Libby P: Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma. *Am J Pathol* 1993; 143:1551-1559
14. Pober JS, Cotran RS: The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 1990; 50:537-544
15. Munro JM, Pober JS, Cotran RS: Tumor necrosis factor and interferon-gamma induce distinct patterns of endothelial activation and associated leukocyte accumulation in skin of *Papio anubis*. *Am J Pathol* 1984; 135:121-133
16. Aoki N, Siegfried M, Lefer AM: Anti-EDRF effect of tumor necrosis factor in isolated perfused cat carotid arteries. *Am J Physiol* 1989; 25H:1509-1513
17. Caputi AP, Squadrito FD: Role of tumor necrosis factor- α and therapeutic perspectives in the model of bowel and myocardial ischemial reperfusion injury. *Pharmacol Res* 1992; Suppl 2:150-151
18. Fletcher JR: Eicosanoids. *Arch Surg* 1993; 128:1192-1196