

TRAVMALI ÇOCUKLARDA SERUM İNTERLÖKİN DÜZEYLERİ

THE LEVELS OF SERUM INTERLEUKINE IN THE CHILDREN WITH TRAUMA

Dr. Hayri Levent YILMAZ*, Dr. Mehmet DOKUR*, Dr. Salih ÇETİNER**, Dr. Gülşah ŞEYDAOĞLU***

ÖZET

Amaç: Travmalı çocuk hastalarda serumda IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-12 düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri ve bu değişikliklerin travmanın şiddeti ile ilişkisini incelemek.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya orta ve şiddetli multipl travmaya maruz kalmış 45 çocuk ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 21 çocuk dahil edildi. Tüm serum örneklerinden IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-12 mikroELISA yöntemiyle çalışıldı.

Sonuçlar: Travmalı çocuklarla sağlıklı kontrol grubunun serum IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık bulundu, benzer farklılık Injury Severity Score ISS ≤ 30 olan travmalı hastalarla kontrol grubu; ISS ≥ 32 olan travmalı hastalarla kontrol grubu arasında da saptandı. Serum IL-2 ve IL-12 değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. ISS ile serum IL-1, IL-6, IL-10 ve IL-12 arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla $r = 0,602$, $p = 0,000$; $r = 0,391$, $p = 0,008$; $r = 0,399$, $p = 0,007$; $r = 0,475$, $p = 0,001$).

Tartışma: Bu sonuçlar serum IL-6, IL-10, IL-12 ve özellikle de IL-1'nin travma sonrası meydana gelen doku hasarının şiddeti ile yakın ilişki içinde salındığına işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, ISS, travma, travma şiddeti, sitokin

ABSTRACT

Background: We investigated the levels of IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 and IL-12 in serum of the children with trauma and its relation with the severity of trauma.

Methods: We included 45 children with moderate or severe multipl trauma and 21 healthy children for control group to our study. The serum IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 and IL-12 were measured by microELISA.

Results: We found a statistically significant difference between the serum values of IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 in the children with trauma and healthy control group. A similar difference was also observed between the control group and the trauma group with injury severity score (ISS) ≤ 30 and also ISS ≥ 32 . Serum values of IL-2 and IL-12 did not show significant difference between the groups. We detected a positive correlation between ISS and IL-1, IL-6, IL-10 and IL-12 (respectively $r = 0,602$, $p = 0,000$; $r = 0,391$, $p = 0,008$; $r = 0,399$, $p = 0,007$; $r = 0,475$, $p = 0,001$).

Conclusion: These results point out that serum IL-6, IL-10, IL-12 and especially IL-1 has a close relationship with the severity of the tissue damage after trauma.

Key words: Child, cytokine, ISS, trauma, the severity of trauma

GİRİŞ

Travma sonucu vücutta bir takım immün değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler travma ile ilişkili üç temel nedene bağlı olarak gelişmektedir. Bunlar: 1- İskemik ve/veya ölü dokunun kompleman sistemini aktive etmesi, 2- Kanama sonucu gelişen hipovolemiye bağlı olarak doku iskemisinin gelişmesi, 3- Splanknik bölgenin yetersiz perfüzyonuna bağlı olarak bakteriyel translokasyon meydana gelmesi ve ardından gram negatif bakterilerden endotoksin salınımı(1).

Kanama, hipoksi, şok ve doku hasarı meydana getiren şiddetli travmalar pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına neden olmaktadır. Ancak bazı sitokinlerin travma sonrası geçici bir süre yüksek kalması ve hızlı klerensi nedeniyle yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmaktadır. Travma sonucu gelişen immün değişiklikler vücut için hem yararlı etkiler oluşturmakta hem de zararlı etkiler meydana getirebilmektedir. Sitokin salınımının travmaya karşı vücudun uyum çabası olduğu ve koruyucu etkilerinin bulunduğu bilinmesinin yanısıra aşırı ve dengesiz

Tablo-1: Travmalı ve sağlıklı çocukların travma skorları ve interlökin değerleri

GRUP		YAŞ	pGKS	PTS	ISS	IL1	IL2	IL4	IL6	IL10	IL12
GRUP-Ia n021	Ortalama	10,85	10,66	7,57	19,46	249,95 ⁶⁶⁶	64,07	249,96 ⁶⁶⁶	130,24 ⁶⁶⁶	83,25 ⁶⁶⁶	233,17
	Standart Sapma	4,81	1,46	1,96	4,73	192,51	92,66	185,90	108,62	105,92	116,63
	Medyan	12,00	11,00	8,00	19,00	241,00	42,00	172,00	87,00	37,90	199,00
	En Küçük Değer	3,00	7,00	5,00	13,00	32,00	3,40	20,30	56,00	13,90	134,00
	En Büyük Değer	18,00	12,00	10,00	27,00	910,00	401,20	500,00	459,90	389,70	533,00
GRUP-Ib n024	Ortalama	10,62	6,54	3,95	45,75	485,08 ⁶⁶⁶	69,45	263,33 ⁶⁶⁶	217,31 ⁶⁶⁶	186,32 ⁶⁶⁶	273,16
	Standart Sapma	5,32	1,44	2,77	11,01	318,76	87,51	178,84	167,24	202,96	96,46
	Medyan	11,00	7,00	4,00	44,50	385,00	39,55	180,00	154,00	56,60	251,00
	En Küçük Değer	2,00	4,00	-1,00	33,00	19,00	2,60	44,00	62,00	13,50	142,00
	En Büyük Değer	18,00	10,00	8,00	66,00	1372,00	387,00	513,00	642,00	578,60	435,00
TOPLAM n045	Ortalama	10,73	8,46	5,64	33,62	375,35 ⁶⁶⁶	66,94	257,09 ⁶⁶⁶	176,68 ⁶⁶⁶	138,22 ⁶⁶⁶	254,50
	Standart Sapma	5,03	2,52	3,01	15,66	289,88	88,96	180,20	148,03	171,28	107,02
	Medyan	12,00	8,00	5,00	33,00	299,00	40,00	175,00	108,00	42,70	224,00
	En Küçük Değer	2,00	4,00	-1,00	13,00	19,00	2,60	20,30	56,00	13,50	134,00
	En Büyük Değer	18,00	12,00	10,00	66,00	1372,00	401,20	513,00	642,00	578,60	533,00
GRUP-II n021	Ortalama	10,14	-	-	-	52,57	41,29	56,34	63,76	0,58	245,42
	Standart Sapma	3,62	-	-	-	22,95	21,96	86,67	55,46	0,58	99,99
	Medyan	11,00	-	-	-	48,00	31,00	39,00	43,00	0,40	218,00
	En Küçük Değer	3,00	-	-	-	24,00	14,80	5,30	21,00	0,10	133,00
	En Büyük Değer	17,00	-	-	-	113,00	83,00	426,00	282,00	2,70	549,00

** p<0,01,

p<0,01,

66 p<0,01,

666 p<0,01,

*** p<0,001 Grup I ve Grup II

666 p<0,001 Grup Ia ve Grup Ib

6666 p<0,001 Grup Ia ve Grup II

66666 p<0,001 Grup Ib ve Grup II (Mann Whitney U testi ile karşılaştırması)

dır. Ancak bu denge, değişen şartlarla birlikte rahatlıkla kırılmaktadır. Travmanın şiddeti ve hipotansiyonun süresi ile ilişkili olarak hasarlı dokunun tamiri için lokalize enflamatuvar yanıt ve sistemik enflamatuvar yanıt kolaylıkla ortaya çıkabilmektedir. Enflamatuvar yanıtın ilk fazı koagülasyon ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir. Aktive makrofajlar enflamatuvar yanıtın şiddetine katkıda bulunurlar. Travmaya karşı gelişen bu kuvvetli immün yanıt sistemik enflamatuvar yanıt sendromunu ve multipl organ yetmezliğini indükleyebilir. Bu nedenle travmalı hastalarda meydana gelen immünmodülasyonun ve disregülasyonun tam olarak anlaşılması travma hastasının tedavi ve yönetiminde önemli yararları olacağı açıktır. (3, 4, 5)

Bu çalışmada travmalı hastalarda serumda IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-12 düzeylerinde ne gibi değişiklikler meydana geldiğini ve travmanın şiddeti ile ilişkisini belirlemeye çalıştık.

Svobodo ve arkadaşlarının (10) yaptıkları bir çalışmada 42 multipl travmalı hastada serumda IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeylerini incelemişler ve bunların içinde sadece serum IL-6 düzeyinde belirgin bir artış ve hastaların ISS'si ile kuvvetli bir ilişki saptamışlardır. Jiang ve arkadaşlarının (11) yaptıkları çalışmada 17 travmalı hastada serum IL-6, IL-8 ve TNF düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek ol-

duğunu ve hastaların ISS'i ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Foex ve arkadaşları (12) 4 multipl travmalı hastada serum IL-6 ve TNF- α düzeyini incelemişler ve tüm hastalarda IL-6'yı belirgin yüksek saptamışlardır. Hosch ve arkadaşları (13) multipl travmalı hastalarda serumda IL-1 α , IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri ile travmanın şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemişler ve IL-6 ve IL-8'nin hafif ve orta şiddette travmalı hastalarda hafif yükselmişken ağır travmalı hastalarda belirgin olarak yükseldiğini saptamışlardır.

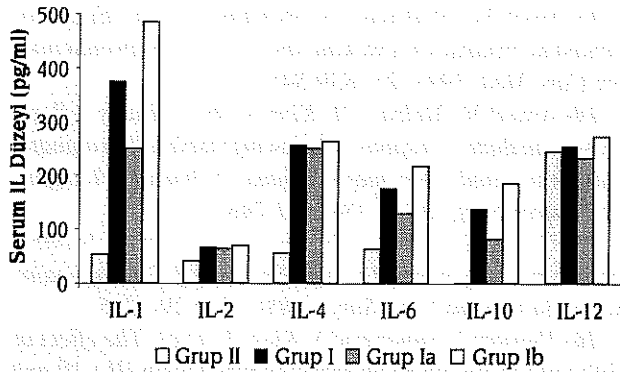
Arand ve arkadaşları (14) 72 şiddetli multipl travması olan ve 22 izole kafa travması olan hastada serum TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8 ve IL-12 düzeylerini travma sonrası ardışık olarak değişik periyotlarda incelemişler ve TNF- α , IL-1 α , IL-8 düzeylerinde travmanın hiç bir periyodunda yüksek olarak saptamamışlardır. Ancak IL-6'yı travmanın erken dönemlerinden itibaren yüksek saptamışlardır. Ayrıca travma sonrası kaybedilen hastalarda yaşayan hastalara göre serum IL-6 düzeyini belirgin olarak yüksek saptamışlardır. Serum IL-12 düzeyi ise kaybedilen hastalarda travma sonrası ilk 6 saatte azalma göstermiş, ancak daha sonra yükselme göstermiştir. Travma sonrası yaşayan hastalarda ise hiçbir dönemde serum IL-12 düzeyinde artış görülmemiştir. Gebhard ve arkadaşları (15) da yaptıkları bir çalışmada travmalı hastalarda travmanın şiddeti ile doğru orantılı olarak serum IL-6 düze-

Tablo-2: Travmalı hastaların pGKS, PTS, ISS değerleri ile serum IL düzeyleri arasındaki korelasyon sonuçları (n=45)

	IL-1	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	IL-12
pGKS	r = -0,395* p = 0,007	r = -0,099 p = 0,517	r = -0,079 p = 0,608	r = -0,318* p = 0,033	r = -0,332* p = 0,026	r = -0,353* p = 0,017
PTS	r = -0,110 p = 0,472	r = -0,219 p = 0,149	r = 0,130 p = 0,396	r = -0,083 p = 0,589	r = -0,354* p = 0,017	r = -0,35* p = 0,018
ISS	r = 0,602* p = 0,000	r = 0,231 p = 0,126	r = 0,151 p = 0,323	r = 0,39* p = 0,008	r = 0,399* p = 0,007	r = 0,475* p = 0,001

*: Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$

Şekil 1: Ortalama serum IL düzeylerinin gruplara göre dağılımı



yinin arttığını ve bu artışın çok erken dönemde başladığını bildirmişlerdir.

Hensler ve arkadaşları(16) 32 izole kafa travmalı, 50 multipl travmalı (kafa travması dahil) ve 39 kafa travması olmayan multipl travmalı hastada serum IL-10 ve IL-13 düzeylerini incelemişlerdir. Serum IL-10 düzeyi her üç grupta da kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuşken, IL-13 düzeyinde herhangi bir artış saptanmamıştır. Neidhart ve arkadaşları(17) 417 travmalı hastada kontrol grubuna göre ve ISS ≥ 25 olan travmalı hastalarda ISS < 25 olan travmalı hastalara göre serum IL-10 düzeyini belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Taniguchi ve arkadaşları(18) göğüs ve batin travması olan 20 hastada serum IL-6 ve IL-10 düzeylerinin travmadan hemen sonraki dönemde arttığını ve özellikle de IL-6/IL-10 oranının travmanın şiddeti ile çok yakın bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise travmalı hastalarda serum IL-1, IL-4, IL-6 ve IL-10 kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştı ($p = 0,000$). Ancak serum IL-2 ve IL-12 düzeylerinde bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p = 0,93$, $p = 0,89$). Bu sonuçlar daha önceki çalışmalarla uyumludur. IL-12 düzeyinin Arand ve arkadaşlarının(14) yaptıkları çalışmada travmadan sonraki ilk 6 saatte artmayıp sonraki dönemde arttığının saptanması, travmadan sonraki ilk 4 saatte kan örneklerinin alındığı bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre belirgin bir farklılık

olmamasının nedenini açıklayabilir.

Travma şiddeti ile serum IL düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla 2 farklı yöntem kullandık. Bunlardan birincisi travmalı hastaların ISS'lerine göre iki ayrı gruba (Grup Ia ve Ib) ayırıp serum IL düzeylerini karşılaştırmaktı. Bu yöntemde Grup Ia ile Grup Ib arasında sadece serum IL-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulduk ($p = 0,004$). Ancak kullandığımız ikinci yöntem olan travmalı hastaların ISS'leri ile serum IL düzeyleri arasındaki ilişkinin düzeyini incelediğimizde hastaların ISS'leri ile serum IL-1, IL-6, IL-10 ve IL-12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak kuvvetli bir ilişki saptadık (Tablo 2). Bu iki farklı yöntemin sonuçlarının birbirleriyle tam bir uyum içinde olmamaları bu ilişkinin güvenilirliğini azaltıyor gibi görünmesine rağmen bu çalışmaya orta ve ağır şiddette travmalı olguların alınıp hafif travma olgularının alınmamış olmasının Grup Ia ve Grup Ib arasında beklenen sonuçların ortaya çıkmamasının açıklaması olabilir. Bu nedenle bu konuda bundan sonra yapılacak çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi hafif şiddette travması olan hastaların dışlanmamasının daha sağlıklı sonuçlar alınmasını sağlayacağını düşünmekteyiz. Hastaların ISS'leri ile serum IL-1, IL-6, IL-10 ve IL-12 arasında pozitif yönde çok kuvvetli bir ilişkinin bulunması travmanın şiddetine bağlı olarak vücuttan bu sitokinlerin salınımını artırdığını açıkça göstermektedir. Gerçekten de enflamatuvar veya enfeksiyöz olaylarda ve doku hasarı olan bölgelerde sitokinler önemli görevler üstlenmektedir. Ancak travmalı hastalarda sitokinlerin üretim ve salınımında önemli dengesizliklerin meydana gelmesi bu hastalarda sepsis ve septik şok gibi enfeksiyöz ve enflamatuvar komplikasyonların daha kolay bir şekilde gelişmesinin patofizyolojisini açıklamaktadır.(14) IL-1 kapiller endotelial geçirgenliği artırarak ve lökositlerin endotelyuma adhezyonuna yardımcı olarak enflamatuvar dizinin başlamasından sorumludur. Böylece IL-1 endotoksin ve diğer enfeksiyöz ajanlara karşı enflamatuvar yanıtın gelişmesinde çok önemli bir yer tutmakta ve bir akut faz reaktanı olarak kabul edilmektedir.14 Zaten bizim çalışmamızda da travma ve travmanın şiddeti ile serum IL-1 düzeyleri arasındaki ilişki tüm sitokinler arasında en kuvvetli ilişkiye sahip idi. Travmalı çocuk hastalarda pGKS ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki sadece IL-10 ve IL-12 arasında saptandı. Bu sonuçlara göre pGKS ve ISS değerlendirmeleri IL-1, IL-6, IL-10 ve IL-12 ile yakın bir iliş-

ki içinde iken; PTS ile sadece IL-10 ve IL-12 arasında bir ilişki mevcut idi. Zaten travmalı çocuk hastalarda PTS değerlendirilmesinin ISS ve pGKS değerlendirmesine göre hastanın genel durumunu belirlemedeki etkinliği daha az olarak bilinmektedir. (6,8) Bu sonuçlar mevcut bilgi ile uyumlu görünmektedir.

Sonuç olarak travmalı hastalarda ilk 4 saatlik dönemde hem IL-2 ve IL-12 hariç pro-enflamatuvar (IL-1, IL-4) sitokinlerde hem de anti-enflamatuvar sitokinlerde (IL-6 ve IL-10) sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yükselmiştir. Ayrıca IL-2 ve IL-4 hariç hem pro-enflamatuvar (IL-1, IL-12) sitokinlerle hem de anti-enflamatuvar sitokinlerle (IL-6 ve IL-10) travmanın şiddetini gösteren hastaların ISS'leri ve pGKS'leri arasında (serum IL-1 ile ISS arasındaki ilişki en kuvvetli olmak üzere) çok belirgin bir pozitif ilişki bulunmuştur. Bu sonuçlar serum IL-6, IL-10, IL-12 ve özellikle IL-1'nin travma sonrası meydana gelen doku hasarının şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Redl H, Schlag G, Bahrami S, et al: *Experimental and clinical evidence of leukocyte activation in trauma and sepsis. In: Bacterial Endotoxins: Basic Science to Antisepsis Strategies.* New York: Wiley Liss; 1994: 221-245.
- 2- Witek-Janusek L, Stoddard J, Mathews HL: *Trauma-Induced immune dysfunction: A challenge for critical care.* *Dimen Crit Care Nur.* 1998; 17: 187-199.
- 3- Faist E, Schinkel C, Zimmer S: *Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation.* *World J Surg.* 1996; 20: 454-459.
- 4- Napolitano LM, Faist E, Wichmann MW, et al: *Trauma care in the new millennium: Immune dysfunction in trauma.* *Surg Clin North Am.* 1999; 79: 1385-1416.
- 5- Tonnesen E, Christensen VB, Toft P: *The role of cytokines in cardiac surgery.* *Int J Cardiol.* 1996; 53(Suppl): S1-10.
- 6- Furnival RA, Schunk JE: *ABCs of scoring systems for pediatric trauma.* *Ped Emerg Care.* 1999; 15: 215-223.
- 7- Osler T, Nelson LS, Bedrick EJ: *Injury severity scoring.* *J Intensive Care Med.* 1999; 14: 9-19.
- 8- Fani-Salek MH, Totten VY, Terezakis SA: *Trauma scoring systems explained.* *Emergency Medicine.* 1999; 11: 155-166.
- 9- Majetschak M, Christensen B, Obertacke U, et al: *Sex differences in posttraumatic cytokine release of endotoxin-stimulated whole blood: Relationship to the development of severe sepsis.* *J Trauma.* 2000; 48: 832-839.
- 10- Svoboda P, Kantorovo I, Ochmann J: *Dynamics of interleukin 1,2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients.* *J Trauma.* 1994; 36: 336-40.
- 11- Jiang J, Tian K, Chen H, et al: *Kinetics of plasma cytokines and its clinical significance in patients with severe trauma.* *Chin Med J (Engl).* 1997; 110: 923-926.
- 12- Foex BA, Lamb WR, Roberts TE, et al: *Early cytokine response to multiple injury.* *Injury.* 1993; 24: 373-376.
- 13- Hoch RC, Rodriguez R, Manning T, et al: *Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production.* *Crit Care Med.* 1993; 21: 839-845.
- 14- Arand M, Melzner H, Kinzl L, et al: *Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans.* *Langenback's Arch Surg.* 2001; 386: 241-248.
- 15- Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, et al: *Is interleukin-6 an early marker of injury severity following major trauma in humans?* *Arh Surg.* 2000; 135: 291-295.
- 16- Hensler T, Sauerland S, Riess P, et al: *The effect of additional brain injury on systemic interleukin (IL)-10 and IL-13 levels in trauma patients.* *Inflamm. Res.* 2000; 49: 524-528.
- 17- Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, et al: *Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients.* *J Trauma.* 1997; 42: 863-870.
- 18- Tanuguchi T, Koido Y, Aiboshi J, et al: *The ratio of interleukin-10 correlates with severity in patients with chest and abdominal trauma.* *Am J Emerg Med.* 1999; 17: 548-551.

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Tıp Ünitesi, Acil Tıp AD, 01330, ADANA

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcı Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, 01330, ADANA

*** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD, 01330, ADANA

Bu çalışma TF-99.26 proje numarası ile Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Yazışma Adresi: Dr. Hayri Levent YILMAZ

Yeni Baraj Mah. 1. Sok. Gülek Plaza A Blok 6/9 01550 – ADANA

e-mail: hyilmaz@mail.cu.edu.tr