



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2010; 24 (3): 179 - 183
http://www.fusabil.org

Hilal GÜNGÖR¹
Nevin İLHAN¹
Hatice SARIKAYA¹
Fatih S. EROL²

¹Fırat Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

²Fırat Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Kafa Travmalı Hastalarda Serum IL-6, TGF β -1 ve Leptin Düzeylerinin Prognozun Değerlendirilmesindeki Rolü*

Amaç: Travma sonrası gelişen konakçı cevabında esas belirleyici olarak izole edilen sitokinler travmanın şiddeti ve salındıkları döneme ait olarak artış ya da azalma gösterebilirler. Proinflamatuvar özellikteki İnterlökin-6'nın akut travma veya stres sırasında kan düzeyi yükseldiğinden genellikle sistemik inflamatuvar yanıt veya postoperatif morbidite indikatörü olarak kullanılır. Aynı şekilde artan diğer bir sitokin, antiinflamatuvar özellikteki TGF β -1'dir. Öte yandan posttravmatik erken dönemde düzeyi azalan, ilerleyen dönemlerde sitokinlerin adipositleri uyarması sonucu ekspresyonu artarak düzeyi yükselen diğer bir mediyatör ise leptin'dir. Bu çalışmada hafif ve orta dereceli kafa travmalı hastalarda prognozun değerlendirilmesine olan katkıları yönünden serum IL-6, TGF β -1 ve leptin düzeylerinin ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kontrol grubunu 15 sağlıklı, çalışma grubunu ise Glasgow koma skalası 9-15 olan hafif ve orta derecede kafa travması mevcut 30 hasta oluşturdu. Çalışma grubundaki bireylerden kafa travmasını takip eden ilk 24 ve 48. saatlerdeki serum IL-6, TGF β -1 ve leptin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Leptin düzeyleri kontrol grubuna göre hastalarda, ilk 24 saat'e göre 48. saatte anlamlı derecede düşük bulundu. Bu çalışmada IL-6 düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, 48.saat değerleri 24. saat değerlerine göre anlamlı yüksekti. TGF β -1'in 48. saat değerlerinde kontrol ve 24. saate göre artış görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Kafa travmalı hastalarda düşen Glasgow koma skalasıyla birlikte artışı daha da belirginleşen IL-6, TGF β -1 ve posttravmatik erken dönemde anlamlı bir düşüş gösteren Leptin düzeylerinin bu hastalardaki prognozun değerlendirilmesi açısından önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kafa travması, IL-6, leptin, TGF β -1.

The Role of the Assessment of Prognosis of Serum IL-6, TGF β -1, and Leptin Levels in Head-Injured Patients

Objective: Isolated cytokines from the host response to as the main determinant of after trauma show the severity of trauma and released from the period may increase or decrease. Increased blood levels of Interleukin-6 are usually used as indicators of systemic inflammatory response or postoperative morbidity. The other elevated cytokines (TGF β -1) have also the same anti-inflammatory properties. On the other hand, decreasing the level of post-traumatic early period, in the later stages as a result of stimulation of cytokine expression in adipocytes by increasing the level of the rising another mediator is leptin. In this study, serum IL-6, TGF β -1, and leptin levels were to investigate the relationship between the assessment of prognosis in head injured patients.

Materials and Methods: The study consisted of 15 healthy control group and 30 patients who present with mild and moderate head injury based on Glasgow coma scale of 9-15.

Results: When compared to controls serum leptin levels were found to be significantly lower in patients. IL-6 levels were observed a significant difference between patient and control groups, and in term of 48th hour values were significantly higher than 24th hour levels. 48th hour TGF β -1 values were higher than 24th hour values in patient and control groups values, but not significant.

Conclusion: It was thought that the IL-6, TGF β -1 level in patients with head trauma become more distinguished when Glasgow coma scale decreased, and also a significant decline in leptin levels in posttraumatic period might be important for the evaluation of the prognosis.

Key Words: Head trauma, IL-6, leptin, TGF β -1.

Giriş

Kafa travması hayatın erken dönemlerinde görülen ölüm ve sakatlıkların en yaygın nedenidir. Bütün travma ölümlerinin %50'sine kafa travması eşlik etmektedir (1, 2). Travmatik beyin yaralanması (TBY) Batılı sanayileşmiş ülkelerde ölümlerin başta gelen

Geliş Tarihi : 08.11.2010
Kabul Tarihi : 27.12.2010

Yazışma Adresi Correspondence

Hilal GÜNGÖR
Fırat Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı,
Elazığ-TÜRKİYE

drhilalkerem@hotmail.com

* Klinik Biyokimya Uzmanlar Derneği 6. Ulusal Kongresi. 22-25 Eylül 2010, Çeşme'de poster olarak sunulmuştur.

nedeni olduğu tahmin edilmektedir (3). ABD'de yılda her 100.000 kişiden 200'ü kafa travmasına maruz kalmakta ve yılda 50.000 ölüm gerçekleşmektedir (4). Tüm dünyada 45 yaş altı ölümlerin en sık nedeni travmadır ve ilk sırayı da kafa travmaları almaktadır. Bu yüzden prognozu belirleyici nedenlerin ortaya konulması ve doğru tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi; travmatik beyin hasarının ikincil sonuçlarının azaltılmasında primer öneme sahiptir. Travmatik beyin yaralanmaları kranium ve içeriklerine yönelik eksternal mekanik bir kuvvetin uygulanmasının sonucu olup geçici ya da kalıcı bozukluklara, fonksiyonel yetersizliklere veya psikolojik davranış değişikliklerine neden olur. Klinikte konfüzyondan komaya hatta ölüme kadar varan olaylar silsilesine yol açabilir. Kafa travmasındaki tedavinin amacı sekonder beyin yaralanmalarını önlemeye ya da minimale indirmeye yöneliktir (5-9). Travmatik beyin hasarında ise beyin dokusundaki mikroglial ve astrositik aktivasyon ile beraber, damarlardaki yırtılma sonucunda oluşan hücresel düzeydeki değişiklikler ve ortaya çıkan moleküller ikincil hasara (hematom, vazojenik ve sitotoksik ödem, iskemi) yol açmaktadır (10, 11). Kafa travmalarında travma sonrası hemen ortaya çıkan fiziksel hasarlanmayı takiben devam eden ikincil doku hasarlarına sebep olan bu olaylar zincirinin bir halkasını da posttravmatik inflamatuvar yanıt oluşturur. Bu yanıtın ana kaynağı primer travmanın yol açtığı doku hasarlarının ortamdan uzaklaştırılma isteğidir. Nötrofillerin dokuya infiltrasyonu, sellüler adheziv moleküllerin salgılanması, inflamatuvar medyatörlerin üretimi, yüzeysel antikoagülan mekanizmaların bozulması ile oluşan endotel hücre hasarlanması ile nöroinflamatuvar kaskad tetiklenir (12-16). Serebral ödem, kan-beyin bariyerinin bozulması ve sekonder nöronal hasar gelişimi ile ilgili en çok çalışılan proinflamatuvar sitokinler interlökin (IL) -1 β , tümör nekroz faktörü (TNF) α , IL-6 ve antiinflamatuvar transforming growth faktör beta-1 (TGF β -1)dir (17).

Yapılan çalışmalarda TNF-alfa mRNA ve proteinlerinin, spinal kord hasarını takiben spinal kordda arttığı gösterilmiştir (18-22). Spinal kord hasarı sonrası TNF-alfa proteinleri, aktive monosit/ makrofajlar sayesinde kordda bulunur (22). Kordda, TNF-alfa proteinleri erken 1. saatte tespit edilir ve travmadan sonra 7 gün boyunca bulunur. Astrosit ve mikrogliaların SSS hasarına cevapta TNF-alfa sekrete ettikleri gösterilmiştir (23,24). Nötrofiller hasarın 6. saatinde spinal korda girerler (25). Buna karşın monositler hasardan sonra erken dönemde (30 dakika) tespit edilmiştir (26). TNF-alfa'nın bu erken sentezi spinal korddaki ilerleyici inflamatuvar cevabın başlangıcı için önemli bir sinyaldir. TNF-alfa ürünleri hasar sonrası 1-3. günler arasında nötrofil ve monositlerin yayılması için gereklidir.

TNF-alfa proinflamatuvar etkileri açısından IL-1 beta ile benzer etkilere sahiptir. Nöronlarda apoptozisin artışı, glial hücrelerin aktivasyonu, astrosit proliferasyonu ve astrositlerde büyüme faktörü, IL-6'nın indüksiyonuna neden olur. Ayrıca TNF'nin endotelial hücrelerde

adezyon molekülleri ve yüzey antijenlerini uyararak kan lökosit infiltrasyonunu arttırdığına inanılır (12).

Leptin helikal sitokin familyasına ait adipositler tarafından salgılandığı bilinen bir hormondur. Bununla birlikte Leptin ekspresyonu sadece adipoz doku tarafından değil diğer doku ve organlar tarafından da yapılır ve diğer sitokinler gibi çok çeşitli hücre tiplerinde pleiotropik etkiler yapar (27). Leptin plazma konsantrasyonu sabit değildir ve sirkadian varyasyonu göstermektedir. Seviyeler öğleden sonra yükselmeye başlar ve gece yarısından sonra pik yaparak gün doğumuna doğru en alt seviyelere iner (28,29). Leptinin yapısı interlökin IL-6 ve IL-1 ile benzerlik gösterirken, leptin reseptörü de IL-6 reseptörü ile homoloji göstermektedir (30). Hormon olarak yiyecek alımı, bazal metabolizmanın düzenlenmesi gibi görevler görür. Sitokin olarak timik homeostazi ve IL-1 ve tümör nekroz faktör gibi akut faz reaktanların sekresyonlarını etkiler, diğer proinflamatuvar sitokinler gibi T helper 1- hücre diferansiyasyonuna yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar (31). Bilinen diğer görevlerinden birisi de beyinde lokalize reseptörleri aracılığıyla nöronal gelişimin düzenlenmesi ve nöroendokrin fonksiyonlardır, bu özellikleriyle birlikte leptin nöroprotektif bir ajan gibi de davranmaktadır (32).

Ağır kafa travmalarındaki yüksek mortalite oranları ile yaşayanların nörolojik defisit oranlarındaki artış, kafa travmalarına çok hızlı ve sistematik bir yaklaşımı gerektirmektedir. Kafa travmalarına bağlı ciddi sekonder sistemik hadiselerin yaygın kafa travmalı hastaların sonuçları üzerine katastrofik bir etkisi vardır (33). İskemi ve travma tedavisinde amaçlanan, dokunun kendi koruma ve tamir yollarını etkinleştirmek ve toksik yolları durdurma. Bu ikisi arasındaki dengenin kurulmasını sağlayacak tedavilerin her iki klinik durumda da yararlı olacağı çok açıktır. Yaygın kafa travmalı hastaların 1/3'ünde sekonder hadiselerden bir ya da birkaçı travma ile hastanın tedavisinin başlatılması arasında geçen süre zarfında ortaya çıkmaktadır ve bu olaylar mortalite ve morbiditenin neredeyse iki katına çıkmasına neden olmaktadır (34). Kafa travmasına yaklaşımda hastalardan acil müdahale başlayana kadar hayatta kalabilenler için en önemli nokta, başlangıç hadisesini izleyen ve beyin hasarını arttıran sekonder sistemik hadiseler ile savaşmaktır (35).

Bu çalışmada posttravmatik dönemde meydana gelen sekonder hasar sürecinde proinflamatuvar özellikteki IL-6, antiinflamatuvar özellikteki TGF β -1 ve yapıca sitokinlere olan benzerliği nedeniyle, sitokin olarak da sınıflandırılabilen ancak gerçekte adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin düzeylerinin ölçülerek travmatik hasarın şiddetiyle ve travmanın üzerinden geçen zamanla korele olacak şekilde incelenerek elde edilen sonuçların prognoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Mart 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Beyin Cerrahisi kliniğine başvuran hafif ve orta dereceli kafa travmalı 30 hasta (20 erkek, 10 kadın) değerlendirildi. Yaşları 3 ile 89 arasında (median:31yaş) olan hastalar travma şiddetine göre sınıflandırılırken Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanıldı. Travma öyküsü olmayan 15 kişilik gönüllü kontrol grubu (5-81 yaş) normal serum IL-6, TGF β -1 ve Leptin değerlerini belirlemek için oluşturuldu.

Sınıflandırma: Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırmalar, kafa travmasını, ağırlığına göre ayırır ve bunun için GKS'ni temel alır. Bu skala, hastanın hem ilk, hem sonraki değerlendirmelerinde, tedavinin yönlendirilmesinde ve prognozun belirlenmesinde yararını ve kullanılabilirliğini ispat etmiştir. GKS'nin sayısal değerleri doğrultusunda kafa travmaları, ağırlığına göre, hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılmıştır:

Hafif kafa travması: GKS 14 veya 15 tir

Orta dereceli kafa travması: GKS 9-13 arasındır.

Ağır (Şiddetli) kafa travması: GKS 9'un altındadır

Hastalardan yatışlarından itibaren ilk 24 saat içinde 5ml ve ikinci 24 saat içinde de 5ml olmak üzere 2 kez kan örneği alındı. Jelli düz biyokimya tüplerine alınan kanlar 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan serum örnekleri çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı. Çalışma grubundaki bireylerden kafa travmasını takip eden ilk 24 ve 48. saatlerdeki serum Leptin (DRG diagnostics, DRG Instrument GmbH, Germany), IL-6 (Bender MedSystems, MedSystems Diagnostics GmbH,

Vienna) ve TGF β -1 (Invitrogen Corporation 542 Flynn Rd, Camarillo, CA 93012) düzeyleri ELISA yöntemiyle kit içeriklerine uygun olarak çalışıldı.

İstatistiksel analiz; gruplar arasındaki karşılaştırmalarda SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak t-testi, gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde de Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Kontrol ve kafa travmalı gruplar arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları yönünden anlamlı bir fark ($p > 0,005$) bulunmadı.

Leptin düzeyleri açısından hem toplam kafa travmalı hasta grubu hem de 24. saat ve 48. saat değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir azalma saptandı ($p = 0,027, 0,000, 0,004$, sırasıyla). Leptinin 24. saat değerleri ile 48. saat değerleri karşılaştırıldığında 48. saat değerlerinde azalma olduğu tespit edildi ($p = 0,03$). Bu çalışmada IL-6 düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, 48. saatte kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p = 0,031$). TGF β -1'in 48. saat değerlerinde kontrol ve 24. saate göre artış görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,13$) (Tablo 1). Gerek IL-6 gerekse TGF β -1 açısından bakıldığında Glasgow koma skalasının çalışma grubumuzdaki hastalarda yüksek değerlerde olması bu mediatörlerde beklenenden daha düşük bir artışın gözlenmesine neden olmuştur.

Tablo 1. Kafa travmalı hastalar ile kontrol grubuna ait leptin, IL-6 ve TGF β -1 düzeyleri.

	Kafa travması 24. Saat (n=30)	Kafa travması 48. Saat (n=30)	Kontrol (n:15)
Leptin (ng/ml)	16,75±20,13 ^a	6,7±7,37 ^{bc}	32,66±18,48
IL-6 (pg/ml)	5,73±1,98	11,73±15,82 ^b	6,29±1,98
TGF β -1 (pg/ml)	186,39±70,69	6,31±2,08	161,26±58,44
		189,70±62,63	

^a $p = 0,03$, kontrolle karşılaştırıldığında

^b $p = 0,000$, kontrolle karşılaştırıldığında

^c $p = 0,004$, 24. h ile karşılaştırıldığında

^d $p = 0,031$, 24. h ile karşılaştırıldığında

Tartışma

Bu çalışmada Leptin düzeyleri, kontrol grubuna göre hastalarda ($p = 0,000$), ilk 24 saate göre 48. saatte ($p = 0,03$) anlamlı derecede düşük bulundu. Leptinin beynin çeşitli bölgelerine ulaşabilmesi için Kan-Serebrospinal Sıvı (KSSS) ve/veya Kan-Beyin Bariyerinden (K-BB) geçmesi gereklidir. Kısa form leptin reseptörlerinin KSSS ve K-BB'de leptin transportunda rol aldıkları kabul edilir. Fizyolojik serum leptin düzeylerinde

SSS'e leptin transportu hızlı, ancak yüksek farmakolojik düzeylerde Leptin transportörlerinin beynin bütün bölgelerinde kısmen satüre olması nedeniyle SSS'ne transport düşüktür (bu durum sadece obez kişilerde serumda görülen yüksek leptin düzeyinde değil, tüm yüksek leptin düzeylerinde gözlenir) (27). Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonunun plazma leptin konsantrasyonu ile negatif korele olduğu düşünülmektedir (36). Leptin ayrıca bazı patolojik

durumlarda veya deneysel modellerde pro-inflamatuvar etki gösterirken, diğerlerinde ise anti-inflamatuvar etki sağlamaktadır. Bulguların çelişkili olması, olasılıkla farklı inflamasyon modellerinin kullanılmasından ve inflamasyonların farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır (37). Gerek nöroprotektif özellikleri gerekse plazma konsantrasyonlarıyla negatif korelasyon gösteren serebrospinal sıvı ve/veya Kan-Beyin Bariyerinden geçen konsantrasyonları ve bununla bağlantılı olarak etkisini gösterebilmesi için K-BB'ni geçmesi gerekliliği göz önünde bulundurulduğunda nöronal hasarın en yoğun olduğu posttravmatik ilk 48 saatte bu çalışmayla da gösterildiği gibi leptin kan düzeyleri anlamlı bir şekilde giderek azalma göstermiştir. Posttravmatik ilerleyen dönemlerde ise nöronal hasarın azalmasıyla birlikte ve diğer sitokinlerin adipoz dokudan leptin ekspresyonunu artırması sonucu kan leptin düzeylerinde artış beklenmektedir. Bu beklentiyi destekleyen diğer bir mekanizma da leptin transport sistemlerinde zamanla gelişecek satürasyondur. Bununla birlikte travmanın erken döneminde ortaya çıkan metabolik süreçte antiinsüliner yapıların artışı ve ortaya çıkan hiperglisemik durum da erken dönemdeki leptin düşüklüğüne sebep olabilecek bir diğer mekanizma olarak değerlendirilebilir.

Proinflamatuvar özellikteki bir sitokin olan IL-6, akut travma ve stres gibi olaylar sonrası gelişen inflamatuvar süreç ve iskemiye takiben kan düzeylerinin yükseldiği bilinen bir mediatördür ve akut inflamatuvar yanıtta modülatör rolü oynar. Travma hastalarında değişik düzeylerdeki hiperinflamatuvar olayları kompensatuvar bir hipoinflamasyon dönemi ve immünosüpresyon dönemi izler. IL-6 astrositler için mitojeniktir ve TNF ile birlikte proliferatif etki gösterir (38).

Bu çalışmaya dahil edilen kafa travmalı hastalardan 24 ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinin analiz sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki hasta popülasyonuna ait GKS'larının hafif ve orta şiddetteki travmalar olması da göz önünde bulundurularak (%76,6'sı hafif, %23,3'ü orta şiddette kafa travması), kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ilk 24 saat IL-6 düzeylerinde anlamlı bir yükselme olmazken 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (p=0,031). IL-6'nın posttravmatik dönemin değişik zamanlarında göstermiş olduğu farklı salınım özellikleri

aynı zamanda travmanın şiddetiyle de korele bir artış göstermesi son yıllarda konu ile ilgili yapılan başka bir çalışmayla da gösterilmiştir. 34 kafa travmalı hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar Glasgow koma skalasına göre ağır ve orta şiddette kafa travmalı hastalar olarak 2 gruba ayrılmış ve posttravmatik 15 günlük süreç 6 farklı zaman dilimine bölünerek serum IL-6 ve IL-8 düzeyleri incelenmiştir. Sonuç olarak gerek IL-6 gerekse IL-8 seviyeleri travmanın şiddetiyle pozitif korelasyon göstermiştir. Serum IL-6 seviyeleri ağır kafa travmalı grupta travma sonrası ikinci günde pik yaparken orta şiddette kafa travması mevcut grupta daha yavaş bir yükselme göstererek ancak 7. günde pik seviyelerine ulaşmıştır. Bununla birlikte posttravmatik erken dönemde IL-6 daki değişikliklerin IL-8 den daha fazla bilgi verici olduğu tespit edilmiştir (39).

Travmaya sekonder gelişen hipoksi ve inflamasyon sürecinde TGF β -1 düzeylerinin de arttığı ileri sürülmektedir. Beyin hasarlanmasını izleyen dönemde nöronal dokudan yüksek oranda TGF β -1 eksprese edilmiştir (40). Santral sinir sistemi yaralanmalarında TGF β -1'in IL-1 beta bağımlı mikroglial aktivasyonu önlerken TNF-alfa ve IL-6 tarafından sitümüle edilen aktivasyonu ise önlemediği Basu ve ark. (41) tarafından yapılan bir çalışmayla gösterilmiştir. TGF β -1 nöronal patolojilerde belirgin bir öneme sahiptir. Ratların hipokampal nöronlarına ait aksonlarda deneysel olarak oluşturulan hasarla birlikte aksonal büyüme durdurulmuş sonrasında eklenen TGF β -1'in hasarlı alanda belirgin bir şekilde aksonal re-elengasyona izin verdiği gözlenmiştir (401). Çalışmamızda TGF β -1'in 48. saat değerlerinde kontrol ve 24. saatte ait değerlere göre artış görülmesine karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,13). Çalışmadaki hastaların GKS'larının daha düşük olması durumunda artan mikroglial aktivasyona paralel olarak TGF β -1 düzeylerinde de daha anlamlı artışların izlenebileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın, aynı konuya ilişkin yapılan çalışmalarla birlikte kafa travmalı hastalarda oluşan sekonder hasar sürecinde, salınım paternlerinde değişiklikler tespit edilen IL-6, TGF β -1 ve Leptin düzeylerinin incelenerek analiz edilmesi suretiyle hastaların prognozlarının değerlendirilmesine faydalar sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Fork M, Bartels C, Ebert A, Grubich C, Synovitz H, Wallesch C: Neuropsychological sequelae of diffuse traumatic brain injury. *Brain Injury* 2005; 19: 101-108.
2. McCarthy M, Dikmen S, Langlois L, Selassie A, Gu J, Horner M: Selfreported psychosocial health among adults with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 953-961.
3. Jennett B: Epidemiology of head injury. *J Neurol Neurosurg Psych* 1996; 60: 362-369.
4. CDC (Centers for Disease Control and Prevention): Facts about traumatic brain injury. [http://www.cdc.gov/ncipc/tbi/FactSheets/TBI_Fact_Sheets.htm]. Accessed March 15, 2008).
5. Marshall L: Head injury: recent past, present and future. *Neurosurgery* 2000; 47: 546-561,
6. Moppett I: Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management. *Br J Anaesth* 2007; 99: 18-31.
7. Salmund C, Sahakian B: Cognitive outcome in traumatic brain injury survivors. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 111-116.

8. D'Ambrosio R, Perucca E: Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 731-735.
9. Parton A, Coulthard E, Husain M: Neuropharmacological modulation of cognitive deficits after brain damage. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 675-680.
10. Atkinson JLD: Traumatic intracerebral hematoma. *Textbook of Neurological Surgery*. Batjer HH, Loftus CM (Editörler). Lippincott, Williams&Wilkins, Baltimore, 2002: 2846-2851
11. Lucas S. M., Rothwell N. J. and Gibson R. M. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* 2006;147: 232-240.)
12. Taoka Y, Okojima K. Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 341-358.
13. Schwab ME, Bartholdi D: Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev* 1996; 76: 319-370.
14. Hill, J.K., Gunion-Rinker, L., Kulhanek, D., Lessov, N., Kim, S., Clark, W.M., Dixon, M.P., Nishi, R., Stenzel-Poore, M.P., Eckenstein, F.P.: Temporal modulation of cytokine expression following focal cerebral ischemia in mice. *Brain Res* 1999; 820: 45-54.
15. Schmidt O, Heyde C, Ertel W, Stahel P: Closed head injury an inflammatory disease? *Brain Res Rev* 2005; 48: 388-399.
16. Morganti-Kossmann M, Rancan M, Stahel P, Kossmann T: Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 101-105.
17. Häiler N. P., Vogt C., Korf H. W. and Dehghani F. Interleukin-1 β exacerbates and interleukin-1 receptor antagonist attenuates neuronal injury and microglial activation after excitotoxic damage in organotypic hippocampal slice cultures. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 21: 2347-2360.
18. Yakovlev AG, Faden AL. Sequential expression of c-fos protooncogene, TNF alpha and dynorphin genes in spinal cord following experimental traumatic injury. *Mol Chem Neuropathol* 1994; 23: 179-190.
19. Wang C-Y, Mayo MW, Baldwin Jr AS, TNF-and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-kappa B. *Science* 1996; 274: 784-787.
20. Streit WJ, Semple-Rowland S, Hurley SD, et al. Cytokine mRNA profiles in contused spinal cord and axotomized facial nucleus suggest a beneficial role of inflammation and gliosis. *Exp. Neurol* 1998; 152: 74-87.
21. Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, et al. Activated protein C reduces the severity of compression injury in rats by inhibiting activating of leukocytes. *J Neurosci* 1998; 18: 1393-1398.
22. Bethea JR, Nagashima H, Acosta M, et al. Systematically administered interleukin-10 reduced TNF-alpha production and significantly improves functional recovery following traumatic spinal cord injury in rats. *Neurotrauma* 1999; 16: 851-863.
23. Benveniste EN. Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. *Am J Physiol* 1992; 263: 1-6.
24. Ghirnikor RS, Lee YL, He TR, Eng LF. Chemokine expression in rat stab wound brain injury. *J Neurosci Res* 1996; 46: 727-733.
25. Cunha FG, Moncada S, Liew FY. Interleukin-10 inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon-gamma in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 1155-1159
26. Bethea JR, Castro M, Keane RW, et al. Traumatic spinal cord injury induces nuclear factor-kappa B activation. *J Neurosci* 1998; 18: 3251-3260.
27. Hekimoğlu A. Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 256-267.
28. Van Aggel-Leijssen DPC, Van Baak MA, Tenenbaum R, et al. Regulation of average 24h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obesity* 1999; 23: 151-158.
29. Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2541-2546
30. Agnello D, Meazza C, Rowan CG, et al. Leptin causes body weight loss in the absence of in vivo activities typical of cytokines of the IL-6 family. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998; 275: 913-919.
31. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology* 2004; 4:371-379.
32. Tang BL. Leptin as a neuroprotective agent., *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 368:181-185.
33. Carrel M, Moeschler O, Ravussin P, Favre JB, Boulard G. Prehospital air ambulance and systemic secondary cerebral damage in severe craniocerebral injuries. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13: 3326-3335.
34. Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury: Clinical perspectives. *New Horizons* 1995; 3:366-375
35. VValleck CA. Preventing secondary brain injury. *AACN Clin Issues Crit Care Nurs* 1992; 3: 19-30.
36. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2: 589-593.
37. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82: 4-11.
38. KW Selmaj, M Farooq, WT Norton, CS Raine and CF Brosnan.: Proliferation of astrocytes in vitro in response to cytokines. *J Immunol* 1990; 144:129-135.
39. He LM, Qiu BH, Qi ST, Fang LX, Liu XJ. Dynamic changes of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with acute traumatic brain injury and the clinical significance. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29: 999-1001
40. Abe K, Chu PJ, Ishihara A, Saito H. Transforming growth factor-beta 1 promotes re-elongation of injured axons of cultured rat hippocampal neurons. *Brain Res* 1996; 3: 206-209.
41. Basu A, Krady JK, Enterline JR, Levison SW Transforming growth factor beta1 prevents IL-1 β -induced microglial activation, whereas TNF α - and IL-6-stimulated activation are not antagonized. *Glia* 2002; 40:109-120.

