

نقش کلیدی التهاب و سلول‌های ایمنی در آسیب دیدگی نخاع و رخداد اختلال ریوی متعاقب آن، یک مقاله مروری روایی

موسی جاودانی^{۱*}، ابوالفضل برزگر بفروئی^۲

(۱) گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
(۲) گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

چکیده:

عوارض ریوی ازجمله نارسایی و عفونت تنفسی در بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی کاملاً رایج هستند. توسعه آسیب ثانویه در ناحیه ضایعه ایجاد شده که پس از آسیب تروماتیک نخاعی بروز می‌کند از یک پاسخ التهابی سیستمیک ناشی می‌شود. در حقیقت، پاسخ التهابی سیستمیک متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی ممکن است نقشی کلیدی در توسعه و گسترش آسیب ثانویه به طناب نخاعی ایفا کند.

در نگارش این مقاله مروری از مقالات نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Science Direct, Scopus, Pubmed, Springer Science و Google scholar استفاده و مقالات منتشر شده بدون مدنظر قرار دادن محدودیت زمانی جست‌وجو شدند. مقاله با استفاده از کلمات کلیدی آسیب تروماتیک نخاعی (SCI)، پاسخ‌های التهابی سیستمیک، نوتروفیل، آسیب ریوی نگارش شده است.

آسیب تروماتیک نخاعی سبب بروز پاسخ‌های التهابی سیستمیک می‌شود که به‌وسیله افزایش واسطه‌های پیش‌برنده التهابی و سلول‌های ایمنی در گردش خون مشخص شده و سرانجام باعث نفوذ سلول‌های التهابی به اندام‌های ثانویه و تداوم بقای میکرومحیط‌های التهابی می‌شود که در بروز اختلال عملکرد چندین اندام، مشارکت می‌کنند.

آسیب تروماتیک نخاعی، نقص ایمنی را از طریق ایجاد اختلال در عملکرد اندام‌ها ایمنی اعمال می‌کند. ریه‌ها، بافت هدف اصلی التهاب حاد القاء شده به‌وسیله آسیب تروماتیک نخاعی هستند. پاسخ‌های التهابی سیستمیک متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی باید به عنوان اهداف اصلی در توسعه رویکردهای نوین درمانی برای درمان آسیب تروماتیک نخاعی مدنظر قرار گیرند.

واژگان کلیدی: آسیب تروماتیک نخاعی (SCI)، پاسخ‌های التهابی سیستمیک، نوتروفیل، آسیب ریوی

* نویسنده مسئول:

موسی جاودانی، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، بخش جراحی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران، پست الکترونیک: m.javdani@sku.ac.ir

مقدمه:

بیش از نیمی از افراد مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی (SCI) از آسیب وارده به ناحیه گردنی رنج می‌برند (۱). اختلالات تنفسی ناشی از آسیب‌های تروماتیک طناب نخاعی در بخش گردنی باعث مرگ می‌شوند (۲-۴). بیماری‌های تنفسی در حدود ۲۰٪ تا ۲۴٪ از میزان مرگ و میر در طول ۱۵ سال اولیه بعد از بروز آسیب را به خود اختصاص می‌دهند (۵). عواملی نظیر سطح و محل بروز آسیب تروماتیک نخاعی، سن بیمار، وجود بیماری‌های قلبی- ریوی قبلی، آسیب‌های هم‌زمان و تأخیر در تشخیص و توجه به مسائل ریوی در میزان مرگ و میر پس از SCI تأثیرگذار هستند (۵). اختلالات عملکردی تنفسی و بیماری‌های وابسته همانند ذات‌الریه می‌توانند شرایط پیچیده‌ای از جمله سیتی‌سمی یا آمبولی ریوی ایجاد کنند که از عوامل رایج مرگ و میر پس از رخداد SCI به‌شمار می‌روند.

آسیب تروماتیک نخاعی منجر به ایجاد یک پاسخ التهابی حاد شده که سرانجام آسیب و تخریب ثانویه در ناحیه ضایعه نخاعی را باعث می‌شود (۶-۱۰). بسیاری از وقایع داخل نخاعی ایجادکننده این آسیب در مستندات ارائه شده‌اند (۱۱)، اما در نتیجه فعال شدن سلول‌های التهابی از طریق گردش خون، این پاسخ سیستمیک ایجادشده ممکن است به بافت‌های خارج از سیستم اعصاب مرکزی نیز آسیب وارد آورد. آسیب نخاعی می‌تواند سبب بروز پاسخ التهابی نیز شود که ارگان‌های تحتانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. متعاقب خون‌ریزی، ادم و به‌کارگیری سلول‌های التهابی در ناحیه آسیب، تخریب بیش از حد نخاع و بروز فرایندهای نکروز و آپوپتوز به‌وقوع می‌پیوندد که تحت عنوان آسیب ثانویه شناخته می‌شود (۱۲). پاسخ‌های سیستمیک ایجاد شده ممکن است بر درجه پیشرفت یا بهبودی آسیب نخاعی تأثیرگذار باشند (۱۳). در حقیقت اختلالات عملکردی تهدیدکننده حیات بیمار به‌عنوان سخت‌ترین شرایط جهت درمان در نظر گرفته می‌شوند (۱۴، ۱۵). در حقیقت مطالعات بالینی نشان می‌دهند که نارسایی اندام‌ها به‌طور چشم‌گیری در میزان شیوع و میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به آسیب

تروماتیک نخاعی مشارکت می‌کنند (۱۶). التهاب به‌عنوان بخشی از سیستم ایمنی بدن میزبان شناخته می‌شود که به‌طور پایه نوعی پاسخ محافظتی در برابر ایسکمی بافتی، آسیب بافتی، پاسخ‌های خودایمنی و ترکیبات عفونی است (۱۷). سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی و سایتوکین‌های ضد التهابی به واسطه یک تحریک و آسیب اولیه آزاد می‌شوند و در فرآیند التهاب مشارکت می‌کنند (۱۸). اندام‌های لنفوئیدی منبع مونوسیت‌ها/ ماکروفاژهای نفوذکننده به ناحیه نخاع آسیب‌دیده هستند (۱۹).

سلول‌های ایمنی ذاتی (همچون مونوسیت‌ها و ماکروفاژها) در بیماران مبتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک شروع‌کننده پاسخ التهابی اولیه هستند (۱۸). سایتوکین‌های ضد التهابی در جهت لوکالیزه و محدود کردن و جلوگیری از بروز التهاب بیش از حد فعالیت می‌کنند که عدم کنترل این التهاب موضعی منجر به ایجاد التهاب سیستمیک و عوارض مخرب ناشی از آن شامل سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، سندرم اختلال در چندین ارگان، شوک و مرگ می‌شود (۱۸). التهاب سیستمیک احتمالاً در بروز اختلال عملکردی اندام‌ها پس از آسیب تروماتیک نخاعی مشارکت می‌کنند همان‌گونه که در آسیب‌های مغزی و دیگر آسیب‌های تروماتیک نیز دخیل هستند (۲۰، ۲۱). درجه اختلال تنفسی در بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی وابسته به سطح آسیب است (۲۲، ۲۳). نقص ایمنی ثانویه یک عارضه جدی است که ممکن است سبب ایجاد عفونت‌های مزمن و عودکننده پس از آسیب تروماتیک نخاعی شود (۲۴). اختلال عملکرد سیستم ایمنی و عوارض عفونی در اشخاص مبتلا به تتراپلازی شایع هستند. نقش دیس-رفلکسی خودکار به عنوان یک مکانیسم نوروژنیک جالب توجه است؛ زیرا در سرکوب ایمنی پس از آسیب مشارکت می‌کند و با آزاد شدن کورتیکواستروئیدها و نوراپی نفرین تعدیل‌کننده سیستم ایمنی در خون و اندام‌های ایمنی با هر حادثه ایجادکننده دیس‌رفلکسیک در ارتباط است (۲۵). نشان داده شده که تعداد لنفوسیت‌های B طحالی و تولید آنتی‌بادی‌ها در اوایل دوره پس از بروز سطح

بالایی از آسیب تروماتیک نخاعی کاهش می‌یابد (۲۶). از طرفی با درک و فهم صحیح نحوه ایجاد و مکانیسم‌های دخیل در بروز یک اختلال در بدن، می‌توان به صورت دقیق سعی در درمان و رفع این مشکل نمود؛ بنابراین در این مطالعه مروری، تأکید اصلی نویسندگان بر طریقه و مکانیسم ایجاد رخداد اختلال ریوی متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی بود که در نگاشته حاضر به رشته تحریر درآمدند.

مواد و روش‌ها:

مطالعه حاضر نوعی مقاله مروری روایی (Narrative) است. از آنجا که ریه‌ها، بافت هدف اصلی التهاب حاد القاء شده به وسیله آسیب تروماتیک نخاعی هستند در این مطالعه، آسیب ریوی متعاقب بروز آسیب تروماتیک نخاعی مورد بررسی قرار داده شد و خلاصه مطالب به صورت یک شکل در متن مقاله ترسیم شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل تمامی مقالات پژوهشی اصیل منتشرشده به زبان فارسی و انگلیسی با تمرکز بر نقش سلول‌های ایمنی در مکانیسم‌های ایجاد عوارض ریوی متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل مقالات نامه به سردبیر، سخن سردبیر، گزارش موردی و خلاصه مقالات همایش‌ها بود. از طرفی توسعه آسیب ثانویه در ناحیه ضایعه ایجادشده پس از آسیب تروماتیک نخاعی، از یک پاسخ التهابی سیستمیک ناشی می‌شود. در حقیقت، پاسخ التهابی سیستمیک متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی ممکن است نقشی کلیدی در توسعه و گسترش آسیب ثانویه به طناب نخاعی ایفا کند. بنابراین در این مطالعه، طریقه برهم-کنش میان آسیب تروماتیک نخاعی، پاسخ التهابی سیستمیک، طریقه آسیب به بافت ریه‌ها متعاقب بروز آسیب تروماتیک نخاعی و نقش کلیدی سلول‌های التهابی در مکانیسم ایجاد این ارتباطات مورد بررسی قرار گرفت. در جست‌وجوی اولیه با کلمات کلیدی لاتین مقاله حاضر در پایگاه‌های اطلاعاتی Science Direct, Scopus, Google Pubmed Springer Science scholar، مقالات بسیار زیادی یافت شد. برای تحلیل دقیق‌تر و مقایسه آسان‌تر اطلاعات عنوان‌شده، ارائه

راحت‌تر و درک بهتر مطالب مذکور توسط خواننده این مقاله، اختلال ریوی متعاقب آسیب نخاعی در سطوح التهاب سیستمیک و نقش سلول‌های ایمنی متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی، القای سرکوب ایمنی توسط آسیب تروماتیک نخاعی، نقش التهاب و ایمنی در بروز عوارض ناشی از آسیب تروماتیک نخاعی در بافت ریه، پاسخ‌های نوتروفیل‌های گردش خون به آسیب تروماتیک نخاعی، نفوذ نوتروفیل‌ها به بافت ریه و ریه‌ها پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی مورد بررسی قرار گرفت و این چنین طبقه‌بندی شد. در نهایت می‌توان چنین عنوان نمود که این مقاله مروری بر پایه ۱۱۹ مقاله مذکور و با استفاده از کلمات کلیدی آسیب تروماتیک نخاعی، پاسخ-های التهابی سیستمیک، نوتروفیل و آسیب ریوی نگارش شده است که خلاصه مطالب به صورت یک شکل در متن مقاله ترسیم شد.

مروری بر یافته‌ها

التهاب سیستمیک و نقش سلول‌های ایمنی متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی

میکرومحیط‌های التهابی موضعی در نخاع آسیب دیده شامل مجموعه‌ای از نورون‌های دژنره، غلاف میلین تخریب‌شده، سلول‌های اندوتلیال آسیب‌دیده و سلول‌های نفوذی و گلیال فعال‌شده هستند که انواع مختلفی از واسطه‌های پیش‌برنده التهابی را تولید می‌کنند (۲۸). علاوه بر بروز التهاب در محل نخاع، آسیب تروماتیک نخاعی می‌تواند سبب بروز سندرم پاسخ التهابی سیستمیک شود که نوعی شرایط تهدیدکننده حیات به شمار می‌آید که می‌تواند ارگان‌های دیگر را تحت تأثیر قرار دهد (۲۹-۳۳). بررسی‌های اپیدمیولوژیک از ارتباط عملکردی بین التهاب سیستمیک و پاتوژنز عوارض متعاقب رخداد آسیب تروماتیک نخاعی حکایت دارند؛ به گونه‌ای که بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی و سندرم پاسخ التهابی سیستمیک نسبت به بیمارانی که فقط به آسیب تروماتیک نخاعی مبتلا هستند (بدون ابتلا به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک) از آسیب‌های شدیدتر و عوارض بیشتری رنج می‌برند (۳۴). عوامل بسیار دیگری همانند اختلال در تنظیم سیستم عصبی-

and activator of transcription1 (STAT1) signaling)، پیام‌هایی برای فعال شدن ماکروفاژها در بیان فنوتیپ کلاسیک آن‌ها (M_1) ارسال می‌کنند. ماکروفاژهای M_1 ، سایتوکین‌های پیش برنده التهابی همانند $TNF-\alpha$ و اینترلوکین ۱ ($IL-1$)، گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) و نیتریک اکسید (NO) را تولید می‌کنند که این محصولات در رخداد التهاب و آسیب بافتی مشارکت می‌کنند (۴۰). بر خلاف آن، ماکروفاژهای M_2 به وسیله سایتوکین‌های T هلیپر ۲ (Th_2)، القاء شده که فاکتورهای ضد التهابی همانند اینترلوکین ۱۰ و فاکتور رشد تغییر دهنده بتا ($TGF-\beta$) را تولید کرده و همچنین سبب کاهش ظرفیت تولید مولکول‌های پیش برنده التهابی شده و بدین ترتیب در ترمیم جراحات و بازسازی بافتی مشارکت می‌کنند. سلول‌های T هلیپر ۱ با ترشح سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی همانند اینترفرون گاما ($IFN\gamma$) و $IL-2$ باعث بروز درد نوروپاتی می‌شوند در حالی که سلول‌های T هلیپر ۲ با ترشح سایتوکین‌های ضد التهابی همانند $IL-10$ ، $IL-13$ و $IL-4$ مسبب بلاک این درد هستند (۴۱). از طرفی درد ناشی از التهاب، دردی مزمن و طبیعی است که با آسیب بافت و آزاد شدن واسطه‌های التهابی، از بافت آسیب‌دیده، همراه است (۴۲). $C5a$ سبب فعال شدن میکروگلیاهای نخاعی در درد نوروپاتی می‌شود (۴۳). ماکروفاژهای M_1 در مقایسه با ماکروفاژهای M_2 ، سطح بالایی از اینترلوکین ۱ بتا، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱۲، اینترلوکین ۲۳، CCL_5 (Chemokine (C-C motif) ligand 5)، $TNF-\alpha$ ، اینترفرون گاما و (Inducible nitric oxide synthase) iNOS را تولید می‌کنند (۴۴، ۴۵) که اثرات مخربی در آسیب نخاعی دارند (۴۴، ۴۶). علاوه بر این نشان داده شده که ماکروفاژهای M_1 نسبت به ماکروفاژهای M_2 ، در سطوح بیشتری در لوکوترین B_4 (LTB_4) و پروستاگلندین (PG) بیان می‌شوند (۴۷). از طرفی سیستم اعصاب مرکزی نقشی اساسی در تنظیم ایمنی در انسان‌ها و حیوانات بر عهده دارد. نشان داده شده که آسیب تروماتیک نخاعی سبب ایجاد پاسخ‌های التهابی موضعی (۷) و سیستمیک می‌شود که ممکن است

درون‌ریز و تنظیم نوروایمنی، عوامل تعیین‌کننده مهمی در آغاز و پیشرفت التهاب سیستمیک متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی هستند. به عنوان مثال، آسیب تروماتیک نخاعی سبب فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غده فوق کلیوی می‌شود که افزایش تولید فاکتور مهاری مهاجرت ماکروفاژها به وسیله غده هیپوفیز را در پی دارد (۳۵). فاکتور مهاری مهاجرت ماکروفاژها به‌طور گسترده در التهاب سیستمیک مشارکت می‌کند و بنابراین، تغییرات سیستم عصبی-درون‌ریز ناشی از بروز آسیب تروماتیک نخاعی در پیشرفت التهاب سیستمیک شرکت دارند. متعاقب رخداد آسیب تروماتیک نخاع، فعال شدن مزمن میکروگلیاها-که سلول‌های نوروایمنی مستقر در سیستم اعصاب مرکزی به شمار می‌روند-در نواحی هایپوکمپ و کورتکس مغز بروز می‌کند که سبب ایجاد اختلال در تنظیم نوروایمنی می‌شود که سرانجام در بروز التهاب سیستمیک متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی، مشارکت می‌کند (۳۶).

ماکروفاژهای آلوئولی، منابع مهمی از سایتوکاین‌ها برای دفاع ریوی به شمار می‌روند. ماکروفاژها می‌توانند برای بیان سایتوکین‌ها و کموکین‌های متفاوت (ضد التهابی و پیش‌برنده التهابی) در عفونت سیستم ایمنی، رشد و ترمیم بافتی فنوتیپ‌های خاص و مختلفی تولید شوند (۳۷) که چندین زیر مجموعه از ماکروفاژها و همچنین عملکردهای متفاوت آن‌ها گزارش گردیده که شامل ماکروفاژهای M_1 (ماکروفاژهای فعال شده به روش کلاسیک)، ماکروفاژهای M_2 (ماکروفاژهای فعال شده به روش جایگزین)، ماکروفاژهای تنظیمی (Regulatory macrophages)، ماکروفاژهای وابسته به تومور (Tumor associated macrophages (TAM))، سلول‌های سرکوب کننده مشتق شده از میلوئید (Myeloid-derived suppressor cells (MDSC)) هستند (۳۸). وجود سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی همانند $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ سبب قطبیت ماکروفاژها به سمت فنوتیپ M_1 می‌شود (۳۹). سایتوکین‌های T هلیپر ۱ (Th_1) و $STAT_1$ القاء شده توسط LPS (LPS-induced Signal transducer)

اندام‌های انتهایی را تحت تأثیر قرار دهند. عنوان شده در موش‌های صحرایی مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی و بدون تهویه مکانیکی، آسیب تروماتیک نخاعی سبب القای نفوذ نوتروفیل‌ها، افزایش ماکروفاژهای بیگانه‌خوار، افزایش فعالیت آنزیم‌های پیش‌برنده التهابی (همانند میلوپراکسیداز و ماتریکس متالوپروتئینازهای ۹) و افزایش پاسخ‌های استرس اکسیداتیو (همانند پراکسیداسیون لیپیدی) در ریه‌ها می‌شود (۴۸). از طرفی عنوان شده که تهویه مکانیکی در نیز می‌تواند- حتی در صورت عدم وجود التهاب ریوی قبلی- منجر به ایجاد واکنش سیستم ایمنی ریوی شود (۴۹).

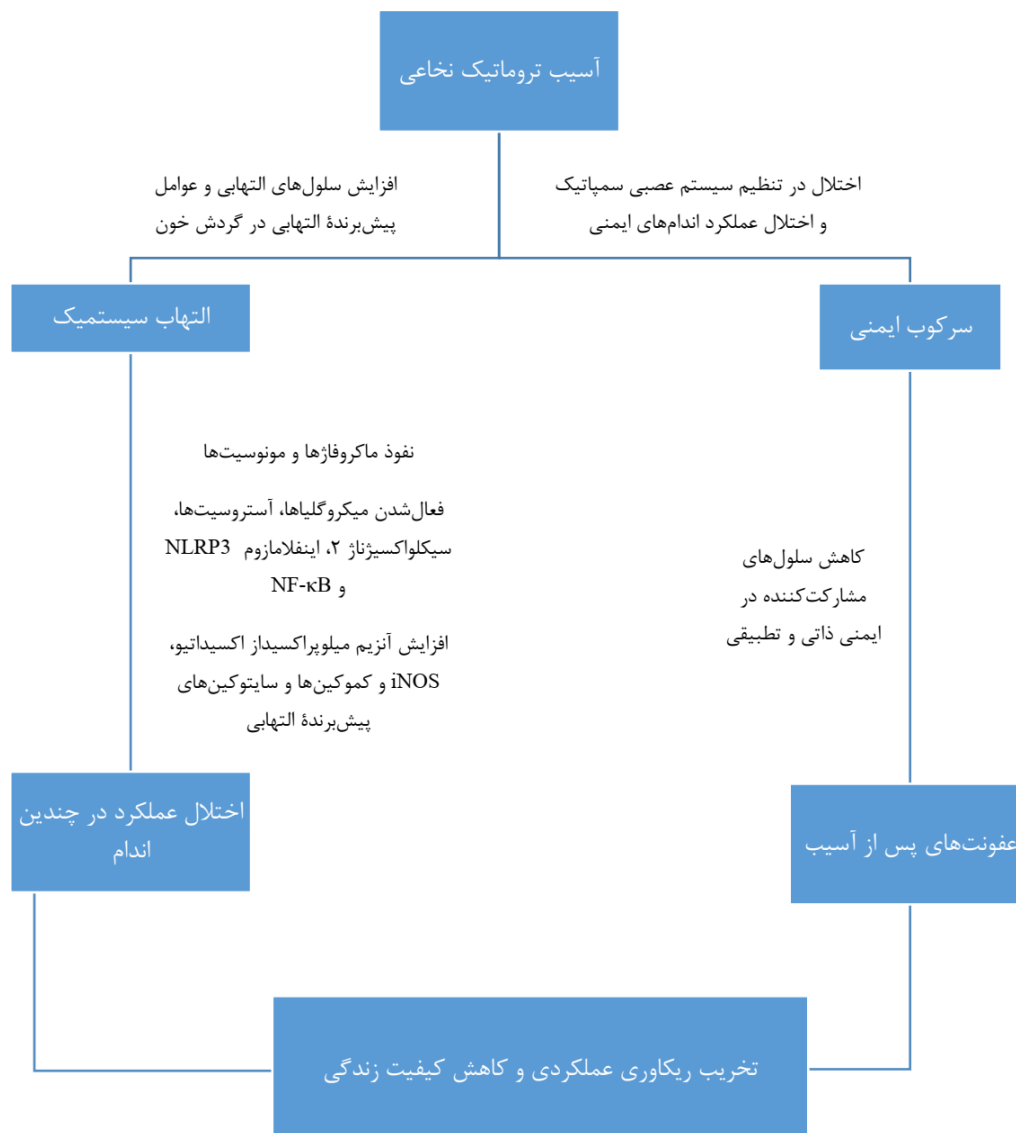
درجه اختلال تنفسی در بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی وابسته به سطح آسیب است (۲۲، ۲۳). نقص ایمنی ثانویه یک عارضه جدی است که ممکن است سبب ایجاد عفونت‌های مزمن و عودکننده پس از آسیب تروماتیک نخاعی شود (۲۴). اختلال عملکرد سیستم ایمنی و عوارض عفونی در اشخاص مبتلا به تتراپلاژی شایع هستند. نقش دیس‌رفلکسی خودکار به عنوان یک مکانیسم نوروزنیک جالب توجه است؛ زیرا در سرکوب ایمنی پس از آسیب مشارکت می‌کند و با آزاد شدن کورتیکواستروئیدها و نوراپی نفرین تعدیل‌کننده سیستم ایمنی در خون و اندام‌های ایمنی با هر حادثه ایجادکننده دیس‌رفلکسیک در ارتباط است (۲۵). نشان داده شده که تعداد لنفوسیت‌های B طحالی و تولید آنتی‌بادی‌ها در اوایل دوره پس از بروز سطح بالایی از آسیب تروماتیک نخاعی کاهش می‌یابد (۲۶، ۲۷).

القای سرکوب ایمنی توسط آسیب تروماتیک نخاعی

سندرم کاهش ایمنی القاء شده توسط آسیب تروماتیک نخاعی (SCI-IDS) (SCI-induced immune depression syndrome)، از دیگر عواقب برهم‌کنش میان سیستم ایمنی و نخاع متعاقب آسیب تروماتیکی نخاعی قلمداد شده که حداقل تا حدی از اختلال در تنظیم سیستم عصبی سمپاتیک و اختلال در عملکرد

اندام‌های ایمنی ناشی می‌شود (۲۶، ۵۰، ۵۱). آسیب تروماتیک نخاعی می‌تواند به وسیله قطع طناب نخاعی سینه‌ای- کمری در گانگلیون سمپاتیک به‌طور مستقیم یا به وسیله اختلال در کنترل مراکز فوق نخاعی از طریق محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- غده فوق کلیوی به‌طور غیر مستقیم سبب ایجاد اختلال در عملکرد سیستم عصبی شود. سندرم کاهش ایمنی القاء شده توسط آسیب تروماتیک نخاعی به وسیله فقدان اسپینوسیت‌ها و لوکوپنی مشخص می‌شود که نوعی مکانیسم دفاع از بدن قلمداد شده و خودایمنی بالقوه نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی تولیدشده به وسیله آسیب در سیستم عصبی مرکزی را کاهش می‌دهد (۵۲، ۵۳). بر خلاف این اثر محافظتی، شواهدی زیادی وجود دارند که نشان می‌دهند که سندرم کاهش ایمنی القاء شده توسط آسیب تروماتیک نخاعی، وضعیت نورورولوژیکی را بدتر می‌کند و به ریکاوری عملکردی در بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی لطمه می‌زند. در مطالعه‌ای که روی ۱۶ بیمار مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی و ۱۰ بیمار سالم (کنترل) انجام گرفت، مشخص شد که مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها (لنفوسیت‌های B و T) اما نه گرانولوسیت‌ها در خون محیطی ۲۴ ساعت پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی کاهش می‌یابند (۵۴). سندرم کاهش ایمنی القاء شده توسط آسیب تروماتیک نخاعی، رابط بالینی مهمی است، زیرا بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی بیشتر مستعد ابتلا به عفونت‌های مختلف (همانند ذات‌الریه و عفونت زخم) هستند (۵۵) و ریکاوری عملکردی ضعیف‌تری دارند (۵۶). دیس‌رفلکسی خودکار و گسترش سلول‌های سرکوب‌گر مشتق‌شده از میلوئید متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی ممکن است نقشی در ایجاد سندرم کاهش ایمنی القاء شده توسط آسیب تروماتیک نخاعی ایفا کنند (۲۵، ۵۷).

نقش التهاب و ایمنی در بروز عوارض ناشی از آسیب تروماتیک نخاعی در بافت ریه



شکل ۱- دیاگرام شماتیک از التهاب سیستمیک و سرکوب ایمنی وابسته به اختلال چندین اندام متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی. آسیب تروماتیک نخاعی سبب بروز افزایشی حاد در میزان سلول‌های التهابی (همانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) در گردش خون و افزایش غلظت‌های سرمی واسطه‌های پیش‌برنده التهابی می‌شود. نفوذ پسین سلول‌های التهابی از خون به اندام‌های ثانویه منجر به آغاز یک سری حوادثی می‌شود که به وسیله التهاب در این اندام‌ها میانجی‌گری می‌شود. فعال‌شدن سلول‌های ایمنی مقیم (میکروگلیاها) در مغز نیز پس از آسیب تروماتیک نخاعی یافت می‌شود. خود آسیب تروماتیک نخاعی باعث تحریک عصبی اندام‌های ایمنی از طریق سیستم عصبی سمپاتیک می‌شود که سندرم کاهش ایمنی را در پی دارد. سرکوب ایمنی سبب افزایش استعداد کل بدن به عفونت‌های بیماری‌زا پس از آسیب از طریق کاهش مقادیر سلول‌های ایمنی (همانند مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B و T) می‌شود.

میر افراد تحت تأثیر این عارضه دخیل هستند (۵۸، ۵۹). بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی، مستعد گسترش اختلالات عملکردی ریوی از جمله سندرم زجر

عوارض ریوی از جمله نارسایی و عفونت تنفسی در بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی کاملاً رایج هستند و به‌طور عمده در میزان شیوع و میزان مرگ و

تنفسی حاد و آسیب ریوی حاد هستند (۶۰). در حالی که اختلالات عملکردی عروقی و عضلانی می‌تواند حداقل بخشی از توسعه عوارض ریوی را توضیح دهد. در حقیقت بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی در بخش تحتانی نخاع سینه‌ای هنوز به ذات‌الریه و اختلالات عملکردی ریوی پیشرفته مبتلا می‌شوند؛ بنابراین پیشنهاد شده که مکانیسم‌های مشارکت‌کننده در بروز عوارض ریوی القاء شده به‌وسیله آسیب تروماتیک نخاعی پیچیده هستند (۶۱). بدیهی است که مستندات مشاهده شده در التهاب ریوی متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی می‌تواند سبب توسعه و تطبیق راهبردهای نوین برای درمان عوارض ریوی شوند.

چهره بیوشیمیایی و سلولی آسیب ثانویه در نخاع درگیر مشابه به چهره آسیب به اندام‌ها پس از پاسخ التهابی سیستمیک در ترومای عمومی شدید است که در هر دو معقوله، نوتروفیل‌های بازیگران اصلی در شروع و پیشرفت پاسخ التهابی به شمار می‌روند. پروتئین‌های کلیدی‌ای در آبخار التهابی آسیب‌رسان به بافت‌ها مشارکت می‌کنند. به عنوان مثال، آنزیم میلوپراکسیداز اکسیداتیو (MPO) (oxidative enzyme myeloperoxidase) در نخاع آسیب‌دیده و در ریه، کلیه و کبد در طول نارسایی چندین اندام بعد از بروز آسیب، افزایش می‌یابد (۶۲). ماتریکس متالوپروتئینازهای ۹ (MMP-9)، آسیب وارده به نخاع درگیر (۶۴) و ریه‌های درگیر در بیماری‌های تنفسی را میانجی‌گری می‌کند (۶۵). سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) سبب ایجاد آسیب ثانویه در طناب نخاعی درگیر می‌شود (۶۶) و هم‌چنین یکی از بازیگران کلیدی شرایط التهابی خارج از سیستم اعصاب مرکزی قلمداد می‌شود. پاسخ التهابی سیستمیک به‌وسیله سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی شروع می‌شود که پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی در گردش خون آزاد می‌شوند (۶۷، ۶۸). علاوه بر این، پاسخ‌های التهاب سیستمیک ناشی از القای آسیب نخاعی، سلول‌های ایمنی در گردش خون و بافت‌ها ثانویه را افزایش می‌دهد و منجر به فعال شدن سلول‌های ایمنی و ترشح سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی نیز می‌-

شود؛ همه آن‌ها در آسیب ثانویه ارگان‌های مختلف پس از بروز آسیب نخاعی، شرکت می‌کنند (۶۹). ریه‌ها، بافت هدف اصلی التهاب حاد القاء شده ناشی از آسیب تروماتیک نخاعی هستند. در یک مدل فشردگی نخاعی در مدل موش صحرایی گزارش شده که فعال‌شدن چشم‌گیر نوتروفیل‌ها و یورش آن‌ها به بافت ریه چند ساعت پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی و نفوذ ماکروفاژهای ذاتی در بافت ریه ۳ روز پس از ایجاد آسیب مشاهده شده است (۴۸). به‌طور قابل ملاحظه‌ای، شروع سریع التهاب ریوی با توسعه اختلال عملکرد ریه در مراحل اولیه آسیب تروماتیک نخاعی مرتبط است (۶۱). دو مطالعه‌ای که روی بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی مزمن انجام گرفت نشان دادند که ارتباطی بین التهاب ریوی و اختلال عملکردی بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی با سطوح بالاتری از مارکرهای التهابی اینترلوکین ۶ (IL-6) و پروتئین واکنشی C (CRP) وجود دارد (۷۰، ۷۱). از مطالعات مذکور چنین استنباط می‌شود که مداخلات فارماکولوژیکی که سبب کاهش التهاب سیستمیک در ریه‌ها می‌شوند ممکن است اختلال عملکردی ریه‌ها را کاهش دهند (۷۲-۷۴). رزوراترول (Resveratrol) که یک ترکیب ضد التهابی است (۷۵) آثار محافظت‌کننده عصبی در جراحات طناب نخاعی ایجاد می‌کند (۷۶-۷۸) و به‌طور موفقیت‌آمیزی نفوذ ریوی نوتروفیل‌ها و تولید واسطه‌های پیش‌برنده التهابی را کاهش می‌دهد، فعال شدن فاکتور هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های بی فعال‌شده (NF- κ B) را سرکوب و ادم ریوی را تصحیح می‌کند (۷۹). این نتایج حاکی از آن است که ترکیبات ضد التهابی در ریه‌ها سبب تشویق ریکاوری اختلال عملکردی ایجادشده متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی می‌شوند. در حقیقت، یک آگونیست مولکول کوچک گیرنده D₁ دوپامین به‌طور مؤثری ادم ریوی (۸۰) و آسیب ریوی ایجادشده متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی (۸۱) را به‌وسیله مهار فعال‌سازی اینفلامازوم NLRP3 کاهش می‌دهد.

پاسخ‌های نوتروفیل‌های گردش خون به آسیب تروماتیک نخاعی

آسیب‌های تروماتیک نخاعی ماهیت نوتروفیل‌های گردش خون را تغییر می‌دهد به طوری که آماده‌سازی آن‌ها را به طور موقت برای فعالیت انفجار اکسیداتیو تشدید و نیز آن‌ها را برای تولید تعداد بیشتر سلول‌ها، بسیج می‌کند. آغازگران اولیه همانند افزایش میزان انفجار اکسیداتیو ۲ ساعت بعد از بروز آسیب تروماتیک نخاعی یافت شده است که می‌توان به سایتوکین‌ها و کموکین‌های پیش‌برنده التهابی نسبت داد (۶۷، ۶۸). هم‌چنین دیگر مولکول‌های تحریکی همانند عامل فعال‌کننده پلاکتی بلافاصله پس از بروز چنین آسیب‌های تروماتیکی در گردش خون مشاهده می‌شوند (۸۲). کموکین‌ها و سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی منجر به آغاز فعالیت‌های التهابی می‌شوند و هم‌چنین طول عمر نوتروفیل‌ها را نیز افزایش می‌دهند (۸۳-۸۵). نوتروفیل‌های آغازگر، تحت تأثیر فراتنظیمی مولکول‌های چسبنده قرار می‌گیرند که توانایی آن‌ها برای مهاجرت را افزایش می‌دهند (۸۶-۸۸). شواهد حاکی از آن است که نوتروفیل‌ها در فاگوسیتوز و پاک‌سازی دبری‌های بافتی مشارکت می‌کنند (۸۹). نوتروفیل‌ها سبب فعال‌شدن سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی، پروتازها و رادیکال‌های آزاد می‌شوند که در نهایت آسیب به ماتریکس خارج سلولی، فعال‌شدن آستروسیت‌ها و میکروگلیاها خواهد و سرانجام التهاب بافت عصبی را در پی دارد (۸۹). نقص ایمنی احتمالاً دارای نقشی مهمی در ایجاد سپتی‌سمی، توسعه زخم‌های بستر و عفونت اندام‌هایی همانند ریه‌ها، کلیه‌ها و دستگاه گوارش است که از مسائل مهم پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی به شمار می‌روند (۹۰، ۹۱). بسته به سطح آسیب تروماتیک نخاعی، در مستندات موجود سرکوب عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، لنفوسیت‌های B و T و ماکروفاژها در انسان‌ها و حیوانات در طول هفته‌ها پس از آسیب به چشم می‌خورد (۲۶، ۹۲، ۹۳). از طرفی در محل آسیب ایجاد شده، پرولیفراسیون (تکثیر) ماکروفاژی برای افزایش جمعیت ماکروفاژها در بافت‌های ملتهب بسیار حیاتی و مهم است

(۹۴-۹۶). تنظیم پرولیفراسیون ماکروفاژها، تمایز و بقای آن‌ها شدت، مدت و مشخصات ایمنی بافتی و پاسخ‌های هومئوستاتیک را کنترل می‌کند (۹۷). آسیب نخاعی هم-چنین منجر به پرولیفراسیون بیش از حد میکروگلیاها و در نهایت ماکروفاژها در نخاع آسیب دیده می‌شود (۴۰). گزارش شده که اغلب ماکروفاژهای تجمع یافته در نخاع آسیب دیده، ماکروفاژهای M_1 هستند (۴۴). محدود کردن پرولیفراسیون ماکروفاژهای M_1 در ناحیه ضایعه ایجاد شده، یک رویکرد درمانی بالقوه در سرکوب ایمنی در نخاع آسیب دیده تلقی می‌شود (۴۰). علاوه بر این، بیان مولکول‌های چسبنده نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها می‌تواند ۲ هفته پس از بروز آسیب کاهش یابد (۹۳). آسیب‌های وارده به نواحی گردنی و سینه‌ای قدامی منجر به نقص عملکردی چشم‌گیر سیستم عصبی سمپاتیک می‌شوند که سرانجام سرکوب ایمنی شدیدتر را در پی دارد.

نفوذ نوتروفیل‌ها به بافت ریه

گزارش شده که نفوذ نوتروفیل‌ها به ریه‌ها متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی با نفوذ نوتروفیل‌ها در طناب نخاعی آسیب‌دیده هم‌زمان بوده است (۹). اوج یورش نوتروفیل‌ها به هر دو بافت مذکور، ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از آسیب وارده به وقوع می‌پیوندد (۹). بیشترین هجوم و یورش نوتروفیل‌ها پس از آسیب تروماتیک نخاعی در ریه‌ها مشاهده می‌شود که با عملکرد فلیترینگ ساختار عروقی ریه همراه است که قادر است مانع عبور نوتروفیل‌های فعال شده از طریق اندام شود (۱۴، ۹۸). نفوذ نوتروفیل‌ها به ریه‌ها در بسیاری از اختلالات التهابی سیستمیک همانند سوختگی‌ها، ترومای چندگانه و عفونت‌ها مشاهده می‌شود (۱۴، ۸۶، ۹۹، ۱۰۰). تراوش نوتروفیل‌ها به بافت ریه‌ها محدود نمی‌شود و دیگر اندام‌های غنی از عروق همانند کلیه‌ها و کبد نیز می‌توانند توسط این سلول‌ها مورد تعرض و یورش قرار گیرند که سرانجام به آسیب-دیدگی اندام‌های مذکور منجر خواهد شد (۶۸، ۹۹). بعد از بروز آسیب در سیستم اعصاب مرکزی، کبد پروتئین-های فاز حاد و کموکین‌ها را تولید می‌کند که این یورش داخل کبدی و آسیب بافتی را تشویق می‌کند؛ بنابراین

آزاد شدن چنین پروتئین‌هایی در گردش خون سبب بروز یک پاسخ التهابی سیستمیک شده و سرانجام منجر به تشدید فعال شدن لوکوسیت‌های گردش خون می‌شود که می‌توانند به خاستگاه آسیب وارد شوند و آسیب وارده را تشدید کنند (۱۰۱). هم‌چنین به‌خوبی شناخته شده که آسیب کبدی ایجاد شده بر ریه تأثیر می‌گذارد و از طریق ارتباط اندام به اندام این آسیب را اعمال می‌کند که احتمالاً شبکه پیچیده‌ای از سایتوکین‌ها در این فرآیند مشارکت می‌کنند (۱۰۲)؛ بنابراین یورش سلول‌های التهابی به ریه‌ها پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی ممکن است وابسته به پاسخ‌های کبدی باشد. هم‌چنین هجوم نوتروفیل‌ها به کبد پس از آسیب تروماتیک نخاعی همراه با افزایشی در میزان بیان کبدی آنزیم آلکالین فسفاتاز است که نشان‌گر آسیب کبدی است.

علاوه بر مطالب مذکور ممکن است ریه‌ها منبعی از سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی باشند که ورود اولیه نوتروفیل‌ها به ریه‌ها سبب تحریک ترشح آن‌ها می‌شود. فراتنظیمی مولکول‌های چسبنده به‌وسیله سلول‌های اندوتلیال عروق از طریق گردش خون در حین پاسخ التهابی سیستمیک، تراوش گلبول‌های سفید را تشویق می‌کند. به‌عنوان شاهد مثالی در این باب، آسیب ریوی به‌وسیله مکانیسم‌هایی که شامل فراتنظیمی مولکول‌های چسبنده بین سلولی عروقی ریوی نوع یک است، ایجاد می‌شود (۱۰۳). پس از گذشت چند روز اول پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی، نوتروفیل‌ها در ریه‌ها و کلیه‌ها شکل کشیده‌تری (طویل‌تری) به خود می‌گیرند که از یک فرآیند مهاجرت فعال حکایت دارد (۱۰۴). این رفتار مهاجرت مهر تأییدی بر وجود کموتاکسی تدریجی می‌زند. ریه‌ها و کلیه‌ها می‌توانند چنین کموتاکسی تدریجی-ای را در پاسخ به محرک‌های مختلف ایجاد کنند. برای مثال گزارش شده که در مدل التهاب ریوی موش صحرایی، نفوذ نوتروفیل‌ها به بافت ریه همراه با افزایشی در غلظت کموکین‌های پیش‌برنده التهابی در لاواژ برونکوآلونولار بود (۱۰۵).

ریه‌ها پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی

خاستگاه بیان آنزیم میلوپراکسیداز اکسیداتیو می‌تواند بحث برانگیز باشد، زیرا علاوه بر نوتروفیل‌ها توسط ماکروفاژها نیز تولید می‌شوند (۱۰۶، ۱۰۷). ماکروفاژها آلوئولی در ریه‌ها دائماً تحت تأثیر سطوح فعالیت‌های متابولیکی قرار می‌گیرند که به‌سادگی تشخیص سطوح پایه فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز اکسیداتیو در ریه‌های موش‌های صحرایی آسیب‌دیده را ممکن می‌سازد (۱۰۷، ۱۰۸). علاوه بر این الگوی بیان سیکلوآکسیژناز ۲ در ریه-ها از این نظریه که به آسیب اولیه به‌وسیله نوتروفیل‌ها ایجاد می‌شود در حالی که آثار بعدی آسیب به ماکروفاژها نسبت داده می‌شود، حمایت می‌کند. در ریه‌ها بیان سیکلوآکسیژناز ۲، دو نوع است: موج اولیه احتمالاً به‌دلیل یورش نوتروفیل‌ها است در حالی که موج دوم احتمالاً از فعال شدن ماکروفاژها ناشی می‌شود (۱۰۹). فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازهای ۹ ریوی بسیار زیاد است و بلافاصله پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی ایجاد می‌شود و این افزایش حداقل به مدت ۷ روز، پایدار است. بیان پسین ماتریکس متالوپروتئینازهای ۹ ریوی را نمی‌توان به ماکروفاژها نسبت داد زیرا ماتریکس متالوپروتئینازهای ۹ ریوی عمدتاً در نوتروفیل‌ها بیان می‌شوند.

به‌خوبی شناخته شده که آسیب تروماتیک نخاعی سبب القای پاسخ التهابی موضعی قوی‌ای همانند نفوذ چشم‌گیر نوتروفیل‌ها در ناحیه آسیب‌دیده می‌شود (۷). عنوان شده که نوتروفیل‌ها به‌صورت مستقیم از جریان خون به ریه‌ها مهاجرت می‌کنند که ۱۲ ساعت پس از بروز آسیب در فضاهای آلوئولی نفوذ می‌کنند (۴۸). این نوتروفیل‌ها ممکن است منجر به افزایش آنزیم‌های پیش‌برنده التهابی (همانند میلوپراکسیداز) و پاسخ‌های اکسیداتیو شوند (۴۸). نوتروفیل‌ها در خون حیوانات مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی سینه‌ای (در سطح هشتمین مهره سینه‌ای) در طول هفته اول پس از آسیب، افزایش می‌یابند. مطالعه دیگری عنوان می‌کند که افزایش بیش از حد ترشح هورمون‌های غده فوق کلیوی (همانند کورتیکواسترون و نوراپی‌نفرین) با تغییری در سنتز آنتی-بادی‌ها (IgG1) در موش سوری مبتلا به آسیب نخاعی

آنزیم‌ها و فاکتورهای رونویسی نیز ممکن است به‌عنوان اهداف درمانی برای رفع التهاب در چندین اندام متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی مورد استفاده قرار گیرند (۱۲۲-۱۲۷).

نتیجه‌گیری:

شواهد حاکی از مشارکت شرایط التهابی در آسیب یا اختلال عملکرد چندین اندام ثانویه به آسیب تروماتیک نخاعی حکایت دارد. پاسخ‌های التهابی سیستمیک متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی سبب القای نفوذ سلول‌های التهابی به بافت‌های ثانویه، فعال کردن سلول‌های ایمنی مقیم بافتی و تحریک تولید سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی می‌شوند که همگی در پاتوژنز اختلال در عملکرد چندین اندام پس از آسیب تروماتیک نخاعی شرکت می‌کنند. در عین حال، سرکوب ایمنی متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی به‌طور چشم‌گیری استعداد ابتلا به عفونت‌ها پس از رخداد آسیب را افزایش می‌دهد زیرا سبب تخریب ایمنی ذاتی و تطبیقی در بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک نخاعی می‌شود و سرانجام آسیب شدیدتر به اندام‌ها و مرگ و میر بیشتر را در پی دارد. بنابراین، التهاب و ایمنی فقط در توسعه آسیب داخل نخاعی شرکت نمی‌کنند بلکه در تعیین اختلال عملکرد چندین اندام پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی نیز بااهمیت هستند (شکل ۱). از نقطه نظر این‌که آسیب ثانویه در بسیاری از شرایط به فرآیندهای التهابی‌ای که متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی ایجاد می‌شوند، وابسته است، پاسخ التهابی سیستمیک ممکن است به‌عنوان رابطی مهم در زنجیره حوادث مخرب پس از بروز آسیب تروماتیک نخاعی عمل کند. این پاسخ التهابی، تقاضای انرژی توسط بدن را افزایش داده و عملکرد اندام‌هایی که برای ریکاوری متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی ضروری و بااهمیت هستند را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین این پاسخ التهابی باید هنگام اتخاذ راهبردهای درمانی ضد التهابی برای حفاظت عصبی متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی و به‌عنوان رویکردهای درمانی محافظت‌کننده از اندام‌ها باید در کانون توجه قرار گیرند.

در سطح سومین مهره سینه‌ای در طی ۲۴ ساعت پس از بروز آسیب مرتبط است که با گذشت ۳ روز به سطح طبیعی باز می‌گردند (۲۶). گزارش شده که سلول‌های ایمنی در گردش خون در بیماران مبتلا به آسیب تروماتیک گردنی و سینه‌ای افزایش می‌یابد (۹۳، ۱۱۰). توسعه آسیب ثانویه در ناحیه ضایعه ایجاد شده که پس از آسیب تروماتیک نخاعی بروز می‌کند از یک پاسخ التهابی سیستمیک ناشی می‌شود. در حقیقت، پاسخ التهابی سیستمیک متعاقب آسیب تروماتیک نخاعی ممکن است نقشی کلیدی در توسعه و گسترش آسیب ثانویه به طناب نخاعی ایفا کند. نشان داده شده که این اتفاق در بیماری‌های دیگر - به‌طوری که التهاب سیستمیک بر پاتولوژی سیستم اعصاب مرکزی منطبق است و می‌تواند بیماری سیستم اعصاب مرکزی را ایجاد یا تقویت کند - نیز دخیل است؛ به عنوان مثال رخداد اسکروزیس چندگانه غالباً به‌وسیله یک عفونت ویروسی فعال‌کننده سیستم ایمنی تسریع می‌شود (۱۱۱). فعال شدن میکروگلیاها به‌وسیله عفونت سیستمیک می‌تواند ایجاد آلزایمر و دیگر بیماری‌های نورودژنراتیو را تحریک کند (۱۱۲).

بسیاری از رویکردهای درمانی ضد التهابی که سعی در اصلاح و بهبود التهاب داخل نخاعی موضعی و تشویق ترمیم بافت عصبی دارند ممکن است ارزش واقعی خویش را در هنگام کاهش اختلال عملکرد چندین اندام متعاقب نخاع آسیب‌دیده به‌دست آورند. این درمان‌ها ممکن است مسیرهای تعدیل‌کننده ایمنی وابسته به التهاب همانند استروژن، اینترلوکین ۳۳، اینترلوکین ۳۷ و مسیرهای سیگنالینگ آدیپونکتین را شامل شوند (۱۱۳-۱۱۶). آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های کوچک مولکول و آنتی-بادی‌های بلاک‌کننده که به‌طور اختصاصی، گیرنده‌های مختلفی که در انتقال سیگنال‌های التهابی - همانند گیرنده‌های اینترلوکین، گیرنده‌های شبه تول (Toll-like receptors)، اینتگرین‌ها (Integrins) و گیرنده‌های استروژن - مشارکت می‌کنند را شناسایی و غیر فعال می‌کنند، ابزارهای امیدبخش در کاهش عوارض پس از آسیب تروماتیک نخاعی به شمار می‌روند (۷۲-۷۴، ۱۱۷-۱۲۱). مؤلفه‌های داخل سلولی دستگاه التهابی شامل



implantation of a controlled released drug delivery system of chitosan hydrogel loaded with selenium nanoparticle. *Biological Trace Element Research*. 2021;199(7):2677-86.

- 13) Barzegar-Bafrouei A, Javdani M. A Review of the Occurrence and Mechanisms of Induction of Osteoporosis Following Spinal Cord Injury. *SSU_Journals*. 2021;29(1):3355-74. [in Persian]
- 14) Bhatia RK, Pallister I, Dent C, Jones SA, Topley N. Enhanced neutrophil migratory activity following major blunt trauma. *Injury*. 2005;36(8):956-62.
- 15) Kyono W, Coates TD. A practical approach to neutrophil disorders. *Pediatric Clinics*. 2002;49(5):929-71.
- 16) Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, Simons RK, Fortlage DA, Hollingsworth-Fridlund P, et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;186(5):528-33.
- 17) Javdani M, Barzegar Bafrouei A, Soleimanejad E, Karimipour E. P167: Key Role of Inflammation in Central Nervous System Damage and Disease; TNF α , IL-1. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2018;6(2):198.
- 18) Javdani M, Barzegar-Bafrouei A. Systemic Inflammatory Response Syndrome Due to Surgery and its Effective Therapeutic Approaches. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2020. [in Persian]
- 19) Javdani M, Ghorbani Ghahfarokhi R, Nafar Sefid Dashti M, Barzegar Bafrouei A, Sadeghi Sefid Dashti M. P168: Delayed Imatinib Treatment for Spinal Cord Damage; Role of Serum Biomarkers and Recovery. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2018;6(2):199.
- 20) Baskaran H, Yarmush ML, Berthiaume F. Dynamics of tissue neutrophil sequestration after cutaneous burns in rats. *Journal of Surgical Research*. 2000;93(1):88-96.
- 21) OTT L, McClain CJ, Gillespie M, Young B. Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury. *Journal of neurotrauma*. 1994;11(5):447-72.
- 22) Mansel JK, Norman JR. Respiratory complications and management of spinal cord injuries. *Chest*. 1990;97(6):1446-52.
- 23) Roth E, Nussbaum S, Berkowitz M, Primack S, Oken J, Powley S, et al. Pulmonary function testing in spinal cord injury: correlation with vital capacity. *Spinal Cord*. 1995;33(8):454-7.
- 24) Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: ندارد.

منابع:

- 1) Jackson AB, Dijkers M, DeVivo MJ, Poczatek RB. A demographic profile of new traumatic spinal cord injuries: change and stability over 30 years. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2004;85(11):1740-8.
- 2) Schilero GJ, Radulovic M, Wecht JM, Spungen AM, Bauman WA, Lesser M. A center's experience: pulmonary function in spinal cord injury. *Lung*. 2014;192(3):339-46.
- 3) Berlowitz DJ, Wadsworth B, Ross J. Respiratory problems and management in people with spinal cord injury. *Breathe*. 2016;12(4):328-40.
- 4) Postma K, Post M, Haisma J, Stam H, Bergen M, Bussmann J. Impaired respiratory function and associations with health-related quality of life in people with spinal cord injury. *Spinal cord*. 2016;54(10):866-71.
- 5) Hagen EM, Lie SA, Rekand T, Gilhus NE, Gronning M. Mortality after traumatic spinal cord injury: 50 years of follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(4):368-73.
- 6) Blight A. Macrophages and inflammatory damage in spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*. 1992;9:S83-91.
- 7) Fleming JC, Norenberg MD, Ramsay DA, Dekaban GA, Marcillo AE, Saenz AD, et al. The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury. *Brain*. 2006;129(12):3249-69.
- 8) Popovich PG, Wei P, Stokes BT. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *Journal of comparative neurology*. 1997;377(3):443-64.
- 9) Saville L, Pospisil C, Mawhinney L, Bao F, Simedrea F, Peters A, et al. A monoclonal antibody to CD11d reduces the inflammatory infiltrate into the injured spinal cord: a potential neuroprotective treatment. *Journal of neuroimmunology*. 2004;156(1-2):42-57.
- 10) Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Kushimoto S, Johno M, et al. Role of neutrophils in spinal cord injury in the rat. *Neuroscience*. 1997;79(4):1177-82.
- 11) Bao F, Liu D. Hydroxyl radicals generated in the rat spinal cord at the level produced by impact injury induce cell death by necrosis and apoptosis: protection by a metalloporphyrin. *Neuroscience*. 2004;126(2):285-95.
- 12) Javdani M, Ghorbani R, Hashemnia M. Histopathological evaluation of spinal cord with experimental traumatic injury following

- neuroendocrine modulators of inflammation and neuropathic pain after spinal cord injury. *Seminars in immunology*; 2014: Elsevier.
- 36) Wu J, Zhao Z, Sabirzhanov B, Stoica BA, Kumar A, Luo T, et al. Spinal cord injury causes brain inflammation associated with cognitive and affective changes: role of cell cycle pathways. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(33):10989-1006.
- 37) Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature reviews immunology*. 2008;8(12):958-69.
- 38) Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature reviews immunology*. 2011;11(11):723-37.
- 39) Javdani M, Barzegar A, Khosravian P, Hashemnia M. Evaluation of Inflammatory Response Due to Use of Controlled Release Drug Delivery System of Chitosan Hydrogel Loaded with Buprenorphine and Ketorolac in Rat with Experimental Proximal Tibial Epiphysis Defect. *Journal of Investigative Surgery*. 2022;35(5):996-1011.
- 40) Javdani M, Barzegar-Bafrouei A. The Key Role of Macrophages and Monocytes in Spinal Cord Injury: Development of Novel Therapeutic Approaches. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2020;8(4):90-102. [in Persian]
- 41) Javdani M, Sadeghi Sefiddashti M, Ghorbani Ghahfarokhi R, Nafar Sefid Dashti M, Barzgar Bafrouei A. P169: The Role of Lymphocytes in Spinal Cord Injury and Pain; T Helper Cells (TH1 and TH2 Cells). *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2018;6(2):200-.
- 42) Barzegar-Bafrouei A, Javdani M. Importance and Surgical Methods of Induction of Endometriosis and Osteoporosis Following Menopause in Rats: an Overview Study. *SSU_Journals*. 2022;30(5):4793-812. [in Persian]
- 43) Javdani M, Barzegar Bafrouei A. P183: Key Function of Complement System in Interactions between Pain and Nociceptors, C5a, and C3a. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2018;6(2):214-.
- 44) Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, Alexander JK, Donnelly DJ, Popovich PG. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(43):13435-44.
- 45) Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature reviews immunology*. 2005;5(12):953-64.
- 46) Shechter R, Miller O, Yovel G, Rosenzweig N, London A, Ruckh J, et al. Recruitment of induced immune deficiency syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(10):775-86.
- 25) Zhang Y, Guan Z, Reader B, Shawler T, Mandrekar-Colucci S, Huang K, et al. Autonomic dysreflexia causes chronic immune suppression after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(32):12970-81.
- 26) Lucin KM, Sanders VM, Jones TB, Malarkey WB, Popovich PG. Impaired antibody synthesis after spinal cord injury is level dependent and is due to sympathetic nervous system dysregulation. *Experimental neurology*. 2007;207(1):75-84.
- 27) Oropallo MA, Held KS, Goenka R, Ahmad SA, O'Neill PJ, Steward O, et al. Chronic spinal cord injury impairs primary antibody responses but spares existing humoral immunity in mice. *The Journal of Immunology*. 2012;188(11):5257-66.
- 28) Altinors N. Analysis of serum pro-inflammatory cytokine levels after rat spinal cord ischemia/reperfusion injury and correlation with tissue damage. *Turkish neurosurgery*. 2009;19(4):353-9.
- 29) Popovich PG, Stuckman S, Gienapp IE, Whitacre CC. Alterations in immune cell phenotype and function after experimental spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*. 2001;18(9):957-66.
- 30) Anthony DC, Couch Y. The systemic response to CNS injury. *Experimental neurology*. 2014;258:105-11.
- 31) Bigford GE, Bracchi-Ricard VC, Keane RW, Nash MS, Bethea JR. Neuroendocrine and cardiac metabolic dysfunction and NLRP3 inflammasome activation in adipose tissue and pancreas following chronic spinal cord injury in the mouse. *ASN neuro*. 2013;5(4):AN20130021.
- 32) Bigford GE, Bracchi-Ricard VC, Nash MS, Bethea JR. Alterations in mouse hypothalamic adipokine gene expression and leptin signaling following chronic spinal cord injury and with advanced age. *PLoS One*. 2012;7(7):e41073.
- 33) Bao F, Bailey CS, Gurr KR, Bailey SI, Rosas-Arellano MP, Dekaban GA, et al. Increased oxidative activity in human blood neutrophils and monocytes after spinal cord injury. *Experimental neurology*. 2009;215(2):308-16.
- 34) Kesani AK, Urquhart JC, Bedard N, Leelapattana P, Siddiqi F, Gurr KR, et al. Systemic inflammatory response syndrome in patients with spinal cord injury: does its presence at admission affect patient outcomes? *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2014;21(2):296-302.
- 35) Lerch JK, Puga DA, Bloom O, Popovich PG, editors. Glucocorticoids and macrophage migration inhibitory factor (MIF) are

- immune suppression in spinal cord injury. *Journal of neuroimmunology*. 2016;290:96-102.
- 58) Cotton BA, Pryor JP, Chinwalla I, Wiebe DJ, Reilly PM, Schwab CW. Respiratory complications and mortality risk associated with thoracic spine injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2005;59(6):1400-9.
 - 59) Sezer N, Akkuş S, Uğurlu FG. Chronic complications of spinal cord injury. *World journal of orthopedics*. 2015;6(1):24.
 - 60) Veeravagu A, Jiang B, Rincon F, Maltenfort M, Jallo J, Ratliff J. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in patients with vertebral column fracture (s) and spinal cord injury: a nationwide inpatient sample study. *Spinal Cord*. 2013;51(6):461-5.
 - 61) Yong T, Lili Y, Wen Y, Xinwei W, Xuhui Z. Pulmonary edema and hemorrhage, possible causes of pulmonary infection and respiratory failure in the early stage of lower spinal cord injury. *Medical hypotheses*. 2012;79(3):299-301.
 - 62) Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Sauaia A, Banerjee A, Peterson VM. Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenic mechanism for multiple organ failure. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1995;39(3):411-7.
 - 63) Jones T, McDaniel E, Popovich P. Inflammatory-mediated injury and repair in the traumatically injured spinal cord. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(10):1223-36.
 - 64) Yong VW, Agrawal SM, Stirling DP. Targeting MMPs in acute and chronic neurological conditions. *Neurotherapeutics*. 2007;4(4):580-9.
 - 65) Chakrabarti S, Patel KD. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 in pulmonary pathology. *Experimental lung research*. 2005;31(6):599-621.
 - 66) RESNICK DK, GRAHAM SH, DIXON CE, MARION DW. Role of cyclooxygenase 2 in acute spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*. 1998;15(12):1005-13.
 - 67) Wang CX, Olschowka JA, Wrathall JR. Increase of interleukin-1 β mRNA and protein in the spinal cord following experimental traumatic injury in the rat. *Brain research*. 1997;759(2):190-6.
 - 68) Campbell SJ, Perry VH, Pitossi FJ, Butchart AG, Chertoff M, Waters S, et al. Central nervous system injury triggers hepatic CC and CXC chemokine expression that is associated with leukocyte mobilization and recruitment to both the central nervous system and the liver. *The American journal of pathology*. 2005;166(5):1487-97.
 - beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. *Immunity*. 2013;38(3):555-69.
 - 47) Dalli J, Serhan CN. Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. *Blood*. 2012;120(15):e60-e72.
 - 48) Gris D, Hamilton EF, Weaver LC. The systemic inflammatory response after spinal cord injury damages lungs and kidneys. *Experimental neurology*. 2008;211(1):259-70.
 - 49) Altemeier WA, Matute-Bello G, Frevert CW, Kawata Y, Kajikawa O, Martin TR, et al. Mechanical ventilation with moderate tidal volumes synergistically increases lung cytokine response to systemic endotoxin. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2004;287(3):L533-L42.
 - 50) Kopp MA, Druschel C, Meisel C, Liebscher T, Prilipp E, Watzlawick R, et al. The SCIntinel study-prospective multicenter study to define the spinal cord injury-induced immune depression syndrome (SCI-IDS)-study protocol and interim feasibility data. *BMC neurology*. 2013;13(1):1-12.
 - 51) Furlan JC, Krassioukov AV, Fehlings MG. Hematologic abnormalities within the first week after acute isolated traumatic cervical spinal cord injury: a case-control cohort study. *Spine*. 2006;31(23):2674-83.
 - 52) Schwab JM, Zhang Y, Kopp MA, Brommer B, Popovich PG. The paradox of chronic neuroinflammation, systemic immune suppression, autoimmunity after traumatic chronic spinal cord injury. *Experimental neurology*. 2014;258:121-9.
 - 53) Popovich P, McTigue D. Damage control in the nervous system: beware the immune system in spinal cord injury. *Nature medicine*. 2009;15(7):736-7.
 - 54) Riegger T, Conrad S, Schluesener H, Kaps H-P, Badke A, Baron C, et al. Immune depression syndrome following human spinal cord injury (SCI): a pilot study. *Neuroscience*. 2009;158(3):1194-9.
 - 55) Brommer B, Engel O, Kopp MA, Watzlawick R, Müller S, Prüss H, et al. Spinal cord injury-induced immune deficiency syndrome enhances infection susceptibility dependent on lesion level. *Brain*. 2016;139(3):692-707.
 - 56) Failli V, Kopp MA, Gericke C, Martus P, Klingbeil S, Brommer B, et al. Functional neurological recovery after spinal cord injury is impaired in patients with infections. *Brain*. 2012;135(11):3238-50.
 - 57) Wang L, Yu W-b, Tao L-y, Xu Q. Myeloid-derived suppressor cells mediate

- dopamine D1 receptor. *European journal of pharmacology*. 1991;199(2):209-19.
- 81) Jiang W, Huang Y, He F, Liu J, Li M, Sun T, et al. Dopamine D1 receptor agonist A-68930 inhibits NLRP3 inflammasome activation, controls inflammation, and alleviates histopathology in a rat model of spinal cord injury. *Spine*. 2016;41(6):E330-E4.
- 82) Botha A, Moore F, Moore E, Peterson V, Silliman C, Goode A. Sequential systemic platelet-activating factor and interleukin 8 primes neutrophils in patients with trauma at risk of multiple organ failure. *Journal of British Surgery*. 1996;83(10):1407-12.
- 83) Dancey J, Deubelbeiss KA, Harker LA, Finch CA. Neutrophil kinetics in man. *The Journal of clinical investigation*. 1976;58(3):705-15.
- 84) Kobayashi SD, Voyich JM, DeLeo FR. Regulation of the neutrophil-mediated inflammatory response to infection. *Microbes and Infection*. 2003;5(14):1337-44.
- 85) Tanaka H, Ogura H, Yokota J, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T. Acceleration of superoxide production from leukocytes in trauma patients. *Annals of surgery*. 1991;214(2):187.
- 86) Sunil VR, Connor AJ, Zhou P, Gordon MK, Laskin JD, Laskin DL. Activation of adherent vascular neutrophils in the lung during acute endotoxemia. *Respiratory research*. 2002;3(1):1-10.
- 87) Walzog B, Weinmann P, Jeblonski F, Scharffetter-Kochanek K, Bommert K, Gaetgens P. A role for $\beta 2$ integrins (CD11/CD18) in the regulation of cytokine gene expression of polymorphonuclear neutrophils during the inflammatory response. *The FASEB Journal*. 1999;13(13):1855-65.
- 88) Wittmann S, Rothe G, Schmitz G, Fröhlich D. Cytokine upregulation of surface antigens correlates to the priming of the neutrophil oxidative burst response. *Cytometry Part A: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*. 2004;57(1):53-62.
- 89) Javdani M, Nafar M, Mohebi A, Khosravian P, Barzegar A. Evaluation of Leukocyte Response due to Implant of a Controlled Released Drug Delivery System of Chitosan Hydrogel Loaded with Selenium Nanoparticle in Rats with Experimental Spinal Cord Injury. *Tabari Biomedical Student Research Journal*. 2022:0-.
- 90) Cruse JM, Lewis RE, Bishop R, Lampton JA, Mallory MD, Bryant L, et al. Adhesion molecules and wound healing in spinal cord injury. *Pathobiology*. 1996;64(4):193-7.
- 91) Michael J, Krause JS, Lammertse DP. Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. *Archives of*
- 69) Javdani M, Habibi A, Shirian S, Kojouri GA, Hosseini F. Effect of selenium nanoparticle supplementation on tissue inflammation, blood cell count, and IGF-1 levels in spinal cord injury-induced rats. *Biological trace element research*. 2019;187(1):202-11.
- 70) Garshick E, Stolzmann KL, Gagnon DR, Morse LR, Brown R. Systemic inflammation and reduced pulmonary function in chronic spinal cord injury. *PM&R*. 2011;3(5):433-9.
- 71) Hart JE, Morse L, Tun CG, Brown R, Garshick E. Cross-sectional associations of pulmonary function with systemic inflammation and oxidative stress in individuals with chronic spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine*. 2016;39(3):344-52.
- 72) Bao F, Omana V, Brown A, Weaver LC. The systemic inflammatory response after spinal cord injury in the rat is decreased by $\alpha 4\beta 1$ integrin blockade. *Journal of neurotrauma*. 2012;29(8):1626-37.
- 73) Weaver LC, Bao F, Dekaban GA, Hryciw T, Shultz SR, Cain DP, et al. CD11d integrin blockade reduces the systemic inflammatory response syndrome after traumatic brain injury in rats. *Experimental neurology*. 2015;271:409-22.
- 74) Bao F, Brown A, Dekaban GA, Omana V, Weaver LC. CD11d integrin blockade reduces the systemic inflammatory response syndrome after spinal cord injury. *Experimental neurology*. 2011;231(2):272-83.
- 75) Das S, Das DK. Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)(Discontinued)*. 2007;6(3):168-73.
- 76) Kaplan S, Bisleri G, Morgan JA, Cheema FH, Oz MC. Resveratrol, a natural red wine polyphenol, reduces ischemia-reperfusion-induced spinal cord injury. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;80(6):2242-9.
- 77) Kiziltepe U, Turan NND, Han U, Ulus AT, Akar F. Resveratrol, a red wine polyphenol, protects spinal cord from ischemia-reperfusion injury. *Journal of vascular surgery*. 2004;40(1):138-45.
- 78) Yang Y-B, Piao Y-J. Effects of resveratrol on secondary damages after acute spinal cord injury in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2003;24(7):703-10.
- 79) Liu J, Yi L, Xiang Z, Zhong J, Zhang H, Sun T. Resveratrol attenuates spinal cord injury-induced inflammatory damage in rat lungs. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(2):1237.
- 80) DeNinno MP, Schoenleber R, MacKenzie R, Britton DR, Asin KE, Briggs C, et al. A68930: a potent agonist selective for the

- to-organ communication established via acetaminophen-induced toxicity. *Experimental and molecular pathology*. 2003;75(3):187-93.
- 103) Seekamp A, Mulligan M, Till G, Smith C, Miyasaka M, Tamatani T, et al. Role of beta 2 integrins and ICAM-1 in lung injury following ischemia-reperfusion of rat hind limbs. *The American journal of pathology*. 1993;143(2):464.
 - 104) Wymann M, Kernen P, Deranleau D, Baggiolini M. Respiratory burst oscillations in human neutrophils and their correlation with fluctuations in apparent cell shape. *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(27):15829-34.
 - 105) Yan Y-j, Li Y, Lou B, Wu M-p. Beneficial effects of ApoA-I on LPS-induced acute lung injury and endotoxemia in mice. *Life sciences*. 2006;79(2):210-5.
 - 106) Leskova A, Moriarty LJ, Turek JJ, Schoenlein IA, Borgens RB. The macrophage in acute neural injury: changes in cell numbers over time and levels of cytokine production in mammalian central and peripheral nervous systems. *Journal of Experimental Biology*. 2000;203(12):1783-95.
 - 107) Vega VL, Maldonado M, Mardones L, Schulz B, Manriquez V, Vivaldi E, et al. Role of Küpffer cells and PMN leukocytes in hepatic and systemic oxidative stress in rats subjected to tourniquet shock. *Shock (Augusta, Ga)*. 1999;11(6):403-10.
 - 108) Grattendick K, Stuart R, Roberts E, Lincoln J, Lefkowitz SS, Bollen A, et al. Alveolar macrophage activation by myeloperoxidase: a model for exacerbation of lung inflammation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2002;26(6):716-22.
 - 109) Radi ZA, Ostroski R. Pulmonary and cardiorenal cyclooxygenase-1 (COX-1), -2 (COX-2), and microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) and -2 (mPGES-2) expression in a hypertension model. *Mediators of inflammation*. 2007;2007.
 - 110) Campagnolo DI, Bartlett JA, Keller SE. Influence of neurological level on immune function following spinal cord injury: a review. *The journal of spinal cord medicine*. 2000;23(2):121-8.
 - 111) Sun D, Newman T, Perry V, Weller R. Cytokine-induced enhancement of autoimmune inflammation in the brain and spinal cord: implications for multiple sclerosis. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2004;30(4):374-84.
 - 112) Perry VH, Newman TA, Cunningham C. The impact of systemic infection on the progression of neurodegenerative disease. *physical medicine and rehabilitation*. 1999;80(11):1411-9.
 - 92) Cruse JM, Lewis RE, Bishop GR, Kliesch WF, Gaitan E. Neuroendocrine-immune interactions associated with loss and restoration of immune system function in spinal cord injury and stroke patients. *Immunologic research*. 1992;11(2):104-16.
 - 93) Cruse J, Lewis R, Dilioglou S, Roe D, Wallace W, Chen R. Review of immune function, healing of pressure ulcers, and nutritional status in patients with spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine*. 2000;23(2):129-35.
 - 94) Davies LC, Rosas M, Smith PJ, Fraser DJ, Jones SA, Taylor PR. A quantifiable proliferative burst of tissue macrophages restores homeostatic macrophage populations after acute inflammation. *European journal of immunology*. 2011;41(8):2155-64.
 - 95) Rosenfeld M, Ross R. Macrophage and smooth muscle cell proliferation in atherosclerotic lesions of WHHL and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc*. 1990;10(5):680-7.
 - 96) Yang N, Isbel NM, Nikolic-Paterson DJ, Li Y, Ye R, Atkins RC, et al. Local macrophage proliferation in human glomerulonephritis. *Kidney international*. 1998;54(1):143-51.
 - 97) Xaus J, Comalada M, Valledor AF, Cardó M, Herrero C, Soler C, et al. Molecular mechanisms involved in macrophage survival, proliferation, activation or apoptosis. *Immunobiology*. 2001;204(5):543-50.
 - 98) Worthen GS, Schwab B, Elson EL, Downey GP. Mechanics of stimulated neutrophils: cell stiffening induces retention in capillaries. *Science*. 1989;245(4914):183-6.
 - 99) Crimi E, Zhang H, Han RN, Sorbo LD, Ranieri VM, Slutsky AS. Ischemia and reperfusion increases susceptibility to ventilator-induced lung injury in rats. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(2):178-86.
 - 100) Kielar ML, Jeyarajah DR, Lu CY. The regulation of ischemic acute renal failure by extrarenal organs. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2002;11(4):451-7.
 - 101) 101. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain, behavior, and immunity*. 2004;18(5):407-13.
 - 102) 102. Neff SB, Neff TA, Kunkel SL, Hogaboam CM. Alterations in cytokine/chemokine expression during organ-

- Thiazolidinedione class of peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists prevents neuronal damage, motor dysfunction, myelin loss, neuropathic pain, and inflammation after spinal cord injury in adult rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007;320(3):1002-12.
- 124) Pearce D, Jarnagin K. Abating progressive tissue injury and preserving function after CNS trauma: the role of inflammation modulatory therapies. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(11):1207-10.
- 125) Qu W-s, Tian D-s, Guo Z-b, Fang J, Zhang Q, Yu Z-y, et al. Inhibition of EGFR/MAPK signaling reduces microglial inflammatory response and the associated secondary damage in rats after spinal cord injury. *Journal of neuroinflammation*. 2012;9(1):1-14.
- 126) Rafati DS, Geissler K, Johnson K, Unabia G, Hulsebosch C, Nesic-Taylor O, et al. Nuclear factor- κ B decoy amelioration of spinal cord injury-induced inflammation and behavior outcomes. *Journal of neuroscience research*. 2008;86(3):566-80.
- 127) Esposito E, Rinaldi B, Mazzon E, Donniacuo M, Impellizzeri D, Paterniti I, et al. Anti-inflammatory effect of simvastatin in an experimental model of spinal cord trauma: involvement of PPAR- α . *Journal of neuroinflammation*. 2012;9(1):1-17.
- Nature Reviews Neuroscience. 2003;4(2):103-12.
- 113) Pomeschchik Y, Kidin I, Korhonen P, Savchenko E, Jaronen M, Lehtonen S, et al. Interleukin-33 treatment reduces secondary injury and improves functional recovery after contusion spinal cord injury. *Brain, behavior, and immunity*. 2015;44:68-81.
- 114) Dinarello CA, Nold-Petry C, Nold M, Fujita M, Li S, Kim S, et al. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37. *European journal of immunology*. 2016;46(5):1067-81.
- 115) Yau SY, Li A, Hoo RL, Ching YP, Christie BR, Lee TM, et al. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(44):15810-5.
- 116) AMINI PA, Akbari M, Farahabadi A, Arabkheradmand A, Beyer C, Dashti N, et al. Effect of estrogen therapy on TNF- α and iNOS gene expression in spinal cord injury model. 2016.
- 117) David BT, Sampath S, Dong W, Heiman A, Rella CE, Elkabes S, et al. A toll-like receptor 9 antagonist improves bladder function and white matter sparing in spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*. 2014;31(21):1800-6.
- 118) David BT, Ratnayake A, Amarante MA, Reddy NP, Dong W, Sampath S, et al. A toll-like receptor 9 antagonist reduces pain hypersensitivity and the inflammatory response in spinal cord injury. *Neurobiology of disease*. 2013;54:194-205.
- 119) Dicpinigaitis PV, Spungen AM, Bauman WA, Absgarten A, Almenoff PL. Inhibition of bronchial hyperresponsiveness by the GABA-agonist baclofen. *Chest*. 1994;106(3):758-61.
- 120) Chakrabarti M, Haque A, Banik NL, Nagarkatti P, Nagarkatti M, Ray SK. Estrogen receptor agonists for attenuation of neuroinflammation and neurodegeneration. *Brain research bulletin*. 2014;109:22-31.
- 121) Murakami T, Kanchiku T, Suzuki H, Imajo Y, Yoshida Y, Nomura H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody reduces neuropathic pain following spinal cord injury in mice. *Experimental and therapeutic medicine*. 2013;6(5):1194-8.
- 122) Dulin JN, Karoly ED, Wang Y, Strobel HW, Grill RJ. Licofelone modulates neuroinflammation and attenuates mechanical hypersensitivity in the chronic phase of spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(2):652-64.
- 123) Park S-W, Yi J-H, Miranpuri G, Satriotomo I, Bowen K, Resnick DK, et al.

The key role of inflammation and immune cells in the spinal cord injury and the subsequent occurrence pulmonary complications, A narrative review article

Moosa Javdani^{1*}, Abolfazl Barzegar-Bafrouei²

- 1) Associate professor, Department of clinical sciences, Faculty of veterinary medicine, Surgery section, Shahrekord university, Shahrekord, Iran
- 2) Department of clinical sciences, Faculty of veterinary medicine, Shahid Chamran university of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Abstract:

Pulmonary complications such as respiratory failure and infection are more common in patients with traumatic spinal cord injury. The development of secondary damage in the area of the lesion that occurs after traumatic spinal cord injury results from a systemic inflammatory response. In fact, the systemic inflammatory response following traumatic spinal cord injury may play a key role in the development and spread of secondary spinal cord injury.

Articles on the related topic were searched in the following databases: Science Direct, Scopus, Springer Science, Pubmed and Google scholar to be used in writing from this review article and Published articles regardless of their time of publication. The article is written according to keywords “Spinal cord injury (SCI), Systemic inflammatory responses, Neutrophils, Pulmonary damage”.

Traumatic spinal cord injury causes systemic inflammatory responses characterized by an increase in circulating pro-inflammatory mediators and immune cells, which result in the infiltration of inflammatory cells into secondary organs and the continued survival of the microenvironment, that Inflammatory lesions that contribute to the dysfunction of Multiple organs.

Traumatic spinal cord injury induces an immunodeficiency by disrupting the function of the immune system. The lungs being the main target tissue for acute inflammation induced by traumatic spinal cord injury. Systemic inflammatory responses following traumatic spinal cord injury should be considered as the main goals in developing new therapeutic approaches for the treatment of traumatic spinal cord injury.

Keywords: Spinal cord injury (SCI), Systemic inflammatory responses, Neutrophils, Pulmonary damage

* Corresponding Author:

Moosa Javdani, Department of clinical sciences, Faculty of veterinary medicine, Surgery section Shahrekord university, Shahrekord, Iran.. Email: m.javdani@sku.ac.ir