

Sepsis İmmünopatogenezi

Arzu Didem YALÇIN¹, Bensu Gürsoy²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

İmmün sisteme genel bakış

Bağışıklık sisteminin görevi, kendisinden olanı olmayandan ayırt ederek konağı yabancı organizmaların işgalinden korumaktır. Böyle bir sistem yaşam için de gereklidir. İyi çalışan bir bağışıklık sistemi konağı, mikroorganizmalar veya toksinler gibi dış faktörler yanında, tümörler veya otoimmün fenomenler gibi endojen faktörlere karşı da korur. Canlı organizmalar eksternal invazyona karşı iki düzeyde yanıt verirler: doğuştan olan bir doğal bağışıklık ve sonradan kazanılan adaptif bağışıklık. Doğal bağışıklık doğuştandır ve nonspesifiktir. Cilt yüzeyi doğal bağışıklık sisteminin ilk savunma hattı iken, enzimler, alternatif kompleman sistemi yolu, akut faz proteinleri, doğal öldürücü hücreler ve sitokinler savunmaya ek hatlar sağlarlar. Daha karmaşık yapıda olan organizmalarda, doğal bağışıklık sistemi savunmasıyla karşılaşmış yabancı antijenlerle tetiklenen bir adaptif bağışıklık sistemi bulunmaktadır. Adaptif bağışıklık sistemi hem yabancı antijenin kendisine spesifiktir hem de aynı veya benzer ajanlarla tekrar karşılaşıldığında daha yoğun yanıt olarak sağlayan bir immünolojik hafızaya sahiptir(1).

Adaptif bağışıklık sistemine gelen bir uyarı lenfositlerin aktivasyonu, antikorlar ve etkili hücrelerin üretimi ve sonunda uyarın organizmanın eliminasyonu ile sonuçlanan bir dizi karmaşık olayı tetiklemektedir.

Bağışıklık yanıtını uyarabilen yabancı maddelere antijenler veya immünojenler adı verilir. Antijenisite (immünojenisite), maddenin adaptif bağışıklık sisteminin ürünleri (antikorlar gibi) ile reaksiyon gösterme yeteneğini ifade etmektedir. Karmaşık yabancı ajanlar farklı ve çok sayıda immünöjenik bileşenler taşırlar. Çoğu antijenler protein yapısındadır, ancak saf karbonhidratlar da antijenik olabilir. Özel bir antijene karşı oluşan immün yanıt, yabancı maddenin giriş yolu ile ilişkili olabilir. Kandaki antijenler normal olarak dalak tarafından uzaklaştırılır. Cilt yoluyla giren antijenler, afferent lenfatik kanalları ve bölgesel lenf nodlarını içeren bir lokal inflamatuvar yanıt uyarabilirler. Mukozal yüzeylerden (respiratuar veya gastrointestinal sistem) antijenlerin girmesi lokal antikorların üretimini uyarır. Sonrasında aktive lenfositler lenfoid organlara taşınarak ilk verilen yanıtı artırırlar(1,2).

Yabancı maddelerin tanınması ve takiben eliminasyonu için özelleşmiş doku, organ ve biyolojik faktörlerin karmaşık bir bağlantı ağına gereksinim vardır(3). Çoğu yabancı immünojen bağışıklık sistemince doğal halleri ile tanınmaz ve yüzeylerinde yoğun olarak sınıf II MHC molekülleri ve aksesuar kostimülütör molekülleri ifade eden profesyonel antijen-sunan hücrelerce tutulmaları ve işlenmeleri gerekir. Bu özgül hücreler arasında makrofajlar, lenfoid dokudaki dendritik hücreler, ciltteki Langerhans hücreleri, karaciğerdeki Kupffer hücreleri, sinir sistemindeki mikrogial hücreler ve B lenfositleri yer alır. Dalak ve lenf nodlarındaki dendritik hücreler de birincil immün yanıt sırasında primer antijen-sunan hücreler olabilirler. Diğer antijen-sunan hücreler ikincil immün yanıtta daha önemli olabilirler. İmmünojenlerle karşılaşma sonrası, antijen-sunan hücreler yabancı maddeyi fagositoz veya pinositozla içeri alır, ana yapıyı modifiye eder ve MHC sınıf II molekülleri ile ilişkili olarak proteinin yüzeyindeki antijenik fragmanları açığa çıkarır. Polisakkaritler gibi T hücresinden bağımsız antijenler, T hücrelerinin desteği olmadan B hücrelerini aktive edebilirler. Bu antijenler B hücre reseptörlerine bağlanırlar ve çeşitli tipte hücrelerce üretilen aktivasyon sinyalleri ile birlikte B hücrelerini doğrudan aktive ederler. Ancak çoğu antijen önce içeri alınarak B hücrelerince işlenmeyi ve sonrasında CD4 T hücreleri tarafınca tanınmayı gerektirir(5). Aktive yardımcı T hücreleri humoral veya antikor aracılı yanıtta aracılık eden B lenfositlerinin büyümesini ve farklılaşmasını uyarırlar. CD4 T lenfositlerince büyüme ve farklılaşma aktivitesi ile sitokinlerin salınımı, B hücrelerinin proliferasyonunu ve antijen-spesifik antikor salgılayan ve yüksek oranda antikor üreten hücreler olan plazma hücrelerine terminal farklılaşmasını uyarır. B lenfositler aynı zamanda yabancı antijene doğrudan bağlanarak içeri alabilirler, antijeni işleyebilirler ve CD4 T lenfositlerine sunabilirler. Aktive B lenfositlerinin bir kümesi de, aynı veya çok yakın benzerlikteki antijenik yapılarla tekrar karşılaşma durumunda daha hızlı ve etkin yanıt verebilen hafıza hücrelerini oluşturmak üzere farklılaşabilirler(5). B lenfositlerinin primer görevi antikor yapmaktır. Antikorlar spesifik antijenlere hedeflenen

immünglobulinlerdir. Antikorlar humoral (antikor aracılı) immün yanıtı başlatmak üzere spesifik olarak antijenlerle birleşen proteinlerdir. Dolaşımdaki immünglobulinler, özel bir antijenik yapı ile birleşmelerini sağlayan bir özgüllüğe sahiptir. Humoral immün yanıtlar geniş bir antijen grubu ile birleşebilen çok sayıda farklı antikor üretimi ile sonuçlanırlar. Bu çeşitlilik erken ontogenetik gelişim sırasında, B lenfositlerinde kompleks DNA düzenlemeleri ve RNA işlenmesinin bir sonucudur(2).

Tüm immünglobulin molekülleri iki ağır ve iki hafif zincirden oluşan dört zincirli polipeptid yapıdan oluşurlar. Her zincir değişken (V) bölge taşıyan bir amino terminal bölümü ve dört veya beş sabit (C) bölge taşıyan karboksi terminal bölümü içerir. V bölgeleri antijene bağlanan bölgeyi oluşturan yüksek oranda değişken yapılar, C bölgeleri moleküllerin etkin fonksiyonlarına destek olur. İmmünglobulinlerin beş tipi (izotipleri) IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE'dir ve ağır zincirlerin C bölgesindeki farklılıklar zemininde tanımlanmıştır. İmmünglobulinler kompleman fiksasyonu, transplental geçiş, fagositozun kolaylaştırılması (opsonizasyon) gibi hepsi hastalıklara karşı konak savunmasında yer alan çeşitli sekonder biyolojik rollere sahiptirler. IgE molekülü 190000 moleküler ağırlığı olan, monomerik bir yapıdır. Serum immünglobulinlerinin sadece %0,004'ünü oluşturur ve mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli Fcε reseptörüne, Fc bölgesi aracılığı ile oldukça yüksek bir avidite ile bağlanır. IgE, alerjik hipersensitivite hastalıklarında ve parazitlere karşı konak savunmasında mast hücreleri ve bazofillerden kimyasal mediatörlerin salınımına aracılık eder(6).

Toll-like reseptörler (tlr)

Janaway ve arkadaşları 1997 yılında memeli hücresinden o zamana kadar Drosophiliada saptanmış olan Tollgenini izole etmiş ve bu genin ürünü olan Tolllike reseptörünün (TLR) makrofajın mikroorganizmaları tanımada ve bunu izleyen sitokin salınımında önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir. Kısa süre içinde yapılan yoğun çalışmalar, memeli hücresinde toplam 13 adet TLR bulunduğunu ve bu sayının zaman içerisinde artış göstereceğini düşündürmektedir. TLR kalıp tanıyıcı bir reseptördür (KTR) (Pattern Recognition Receptor). Doğal immün sistemin hücresel bariyerini oluşturan monosit, makrofaj, nötrofil ve dentritik hücrelerin membranlarında

mikroorganizmanın tanınmasından sorumlu olan reseptörler bu özelliğe sahiptir.

Doğal immün sistemde KTR'ler genler tarafından kodlanır, bu nedenle reseptör repertuarı kazanılmış immün sistemle karşılaştırıldığında çok sınırlıdır. Fakat buna rağmen doğal immün sisteme ait hücrelerin tanıyamayacağı mikroorganizma yok gibidir. Bunun nedeni reseptörlerin mikroorganizmaların yapısında bulunan ve evrimsel gelişim sırasında oldukça iyi korunmuş moleküler kalıpları tanınmasıdır. TLR, ekstrasellüler, transmembranöz ve intrasitoplazmik olmak üzere üç kısımdan oluşur(1,6,7)

Sepsis patogeneğinde sitokinler

Sepsis patogeneğinde sitokinlerin önemli bir yeri vardır. Sitokinler 8-4000 dalton arasında değişen molekül ağırlığına sahip yapısal özelliği olmayan proteinlerdir. Sitokinler fonksiyonlarına göre inflammatuar ve antiinflammatuar olmak üzere ikiye ayrılır. TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 proinflammatuar; IL-4, IL-10, IL-13 ise antiinflammatuar sitokinlere verilecek başlıca örneklerdir. Aslında fizyolojik şartlarda beraber çalışırlar ve birbirlerinin etkilerini kontrol ederler. Sepsis patogeneğinde birçok sitokin rol almasına karşın TNF alfa, IL-1, IL-6 ve IL-10 bunlardan en önemli olanlarıdır(8,10).

TNF-Alpha, Ellibir kilodalton ağırlığında olup başlıca makrofaj ve T lenfositlerden salgılanan bir sitokindir. Tümör bulunan hayvanlarda endotoksin tedavisi sonrası tümöral dokuda görülen nekrozdan sorumlu olması nedeniyle bu ismi almıştır. Doğal immün cevapta rol oynayan en önemli sitokin olup, ağır infeksiyonlarda görülen sistemik komplikasyonlardan sorumludur. Tek başına deney hayvanlarına infüzyonu sepsiste görülen klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur(11).

TNF alfa enfeksiyon sırasında makrofajlar tarafından ilk salgılanan sitokindir(8,12). Yüksek düzeydeki TNF miyokard kasılması ve vasküler tonus üzerine olumsuz etki gösterir. Bu durum kardiyak output ve periferik vasküler dirençte azalmaya ve şok tablosunun gelişmesine neden olur. TNF'nin bu etkilerinden indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) enziminin aktive olması ve bunun sonucunda sentezlenen NO'nun sorumlu olduğu düşünülmektedir(10,13).

TNF'nin yüksek düzeydeki diğer bir etkisi yaygın damar içi pıhtılaşmasıdır. TNF bir yandan doku faktörü ve doku plazminojen aktivatör inhibitör 1 düzeyini artırırken diğer yandan antitrombin, aktive protein C ve doku plazminojen aktivatör

düzeyini azaltmakta ve bu sayede tromboz gelişimine olanak sağlamaktadır. Ciddi sepsisli olguların yaklaşık %50'sinde görülen yaygın damar içi pıhtılaşma bu hastalarda ortaya çıkan multi organ yetmezliğinden başlıca sorumlu mekanizmadır. Örneğin TNF alfa, IL-10 sentezini arttırarak kendi etkisinin kontrolünü de sağlamış olur.

TNF'nin uzun süreli yüksekliği iştahı azaltarak ve endotel yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz enzimini inhibe ederek kas ve yağ dokusunda kayıplara ve kaşeksi gelişimine neden olur.

IL-1, 17 kilodalton molekül ağırlığında olup başlıca makrofaj ve endotel hücrelerinden salgılanır. TNF gibi doğal immun sistemin en önemli sitokindir. IL-1 ile TNF nin etkileri hemen hemen tamamen aynıdır. Yapıları ve reseptörlerinin farklı olmasına karşın, etkilerinin bu kadar benzer olmasının temelinde her ikisinin de aynı transkripsiyon faktörlerini aktive etmesi yatmaktadır. Ancak TNF'den farklı olarak IL-1 apoptoza neden olmaz. Tam aksine apoptoza önleyici bir özelliği sahiptir.

IL-6, Ondokuz – 26 kilodalton molekül ağırlığına sahip IL-6 makrofaj ve endotel hücrelerinden salgılanır. Başlıca görevi akut faz proteinlerinin sentezini sağlamak ve granüloksit koloni stimule edici faktör ile beraber çılaşıarak kemik iliğinde nötrofil üretimini arttırmaktadır. Koagülasyon üzerine etkisi TNF ile benzerdir.

IL-10, 34-40 kilodalton molekül ağırlığında bir homodimer olup başlıca makrofaj, TH₂ lenfosit salgılanır. Diğer sitokinlerden farklı olarak antiinflamatuvar özelliğe sahiptir. Bu özelliğini aktive olmuş makrofaj ve dentritik hücreleri inhibe ederek gösterir. Bu sayede inflamasyonun saldırgan patojen kaldırdıktan sonra sonlanması sağlar. IL-12 salgılanmasını inhibe eder hücrel immun cevabın regülasyonunda rol oynar (7,13).

Nötrofillerin multi organ yetmezliği sendromunda rolü

Güçlü fagositik özelliğe sahip olan nötrofiller üç durumda bulunurlar; 1.istirahat durumu , 2.kullanıma hazır durumda (bir inflamatuvar agonist veya mikrop kaynaklı ürün ile karşılaşmış olup aktivasyon için düşük bir eşik uyarana ihtiyaç gösterir), 3.aktive olmuş haldedirler. Nötrofillerin dolaşımındaki istirahat durumundan, infeksiyon bölgesindeki aktivasyon durumuna geçişi C5a, lipopolisakkarid (LPS) ve sitokinler tarafından tetiklenir. Bu etki damar dışı infeksiyon bölgesinde nötrofillerin yararlı etkisini gösterirse de damar duvarındaki aktivasyona hazır olan

nötrofiller damar duvarında hasara yol açabilir. Sepsisli hastalardaki dolaşan nötrofiiller her zaman kullanıma hazır dırlar ve oksidatif aktiviteyi ve hücre içi transkripsiyon faktörlerini (NF-kB, AP-1 gibi) ekspresyonunu arttırıcı etki gösterirler. Diğer taraftan sepsisli hastalarda nötrofillerdeki azalmış nükleer faktör kappa B (NF-Kb) aktivasyonu düzelmiş yaşam ile ilişkilidir(9,13). Mikroorganizmaların fagositlere bağlanmasını kolaylaştıran antikorlara opsonin, bu olaya obsonizasyon denir. Öldürme işi esas olarak "süperoksid-miyeloperoksidaz" sisteminin kombine çalışmasıyla patlayıcı karakterdeki solunumsal patlama (respitatory burst) olayları sonucu oluşan güçlü oksijen radikalleri tarafından yapılır. Bu sistemin zayıf olduğu kişilerde her zaman öldürme olmayabilir. Örneğin klamidia, riketsiya ölmeden uzun süre makrofajlarda canlı kalabilir(14).

Apoptosis ile nötrofillerin uzaklaştırılması sağlıklı dokuda hasarı önlerken, aksi bir durumda nekrotik hücre ölümü gelişir. Nötrofillerin apoptosisi sistemik inflamasyonlu ve sistemik infeksiyonlu ve de ağır sepsisli hastalarda önlenir ki, bu durum MOYS gelişimi için bir risktir. Sepsis vakalarında dokudaki nötrofillerin yaşamı lokal kaynaklı antiapoptotik faktörler tarafından arttırılır. Bu durum ARDS'li vakalarda bronkoalveolar lavaj sıvısındaki interlokin 2 ile ilişkili olacak akciğerlerde nötrofillerin düşük apoptosisine neden olur. Sepsisli hastalarda kandaki artmış tümör nekrosis faktör alfa (TNF α) nötrofil migrasyonunu engellerken, normal nötrofillerin TNF α ile inhibisyonu apoptosisi inhibe eder ve serbest oksijen radikalleri (SOR) üretimini arttırır. Bu bulgular ağır sepsis durumlarında nötrofil disfonksiyonunun primer mekanizma olmadığını, sistemik bir aktivasyon sonucu geliştiğini gösterir. Özetle nötrofillerin yaşam sürelerinin uzatılması ve damar dışına göçünün engellenmesi nötrofil endotel etkileşmesini güçlendirir ve damar hasarını arttırır (11-13)

Sepsisle ilgili organ yetmezliğinde nötrofil

Ağır sepsis durumlarında bateriyel infeksiyonlara cevaba göre nötrofillerin fonksiyonel bir ikilemi söz konusudur. Akciğer dışı dokularda infeksiyon bölgesine nötrofillerin ekstrasvasyonu aşırı endotelial bağlanma ve azalmış kemotaktik cevap dolayısıyla engellenirken, aksine olarak infekte akciğer dokusu nötrofiller ile yaygın olarak infiltre olur (11-13).

Nötrofillerin sekestrasyonu MOYS'nun başlangıcında anahtar bir rol oynar. Nötrofillerin damar duvarına bağlanmaları çeşitli adezyon

moleküllerinin anormal ekspresyonuyla düzenlenir. Bu artmış aderans kemotaktik reseptörlerin downregulasyonu ile daha fazla artırılır. Bu durum bilahire mikrovasküler tıkanıklıklara neden olarak bilahire doku hipoperfüzyonu ve hipoksisine neden olur. Nötrofil endotel bağlanması, mikrovasküler dokularda fibrin birikim bölgelerinde olması gerekir. Dolaşan faktörler tarafından nötrofiller uyarılırsa, damar duvarında olayı hızlandıran başka faktörler de ortaya çıkar. Bu durumda nötrofillerden litik faktörler salınır ki, bu faktörler endotel hücrelerinde hasara neden olur ve vasküler geçirgenlik artar(10).

Diğer taraftan organ yetmezliği endotelial hücre fonksiyonları üzerine nötrofillerin etkisi sonucu da ortaya çıkar. Bu durum sepsisteki patolojik mekanizmalarla ilişkilidir. Nötrofiller proinflatuvar sitokinlerin önemli bir kaynağıdır ki, bu sitokinler sepsis vakalarında yüksek oranda eksprese edilen NF-kB tarafından kontrol edilir. Damar duvarındaki nötrofiller tarafından sitokinlerin sekresyonu, endotelial hücrelerin nonkoagulan özelliğini değiştirerek, prokoagulan özellik kazanmalarına neden olur ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına (DİK) zemin hazırlar. Bu durum aynı zamanda hem endotelial hem de düz kas hücrelerinde nitrikoksit üretimini uyarabilir. Ortaya çıkan bu durum septik şok vakalarında hipotansiyon gelişmesine yol açar ve mitokondrial enzimlerin inhibisyonu ile doku metabolizmasını bozar. Mitokondrial enzimlerin inhibisyonu, nötrofillerin bizzat kendileri tarafından daha fazla NO oluşmasına neden olur (12,13).

Sepsiste hem proinflatuvar hem de antiinflatuvar sitokinlerin aşırı üretimi söz konusudur. Sitokinlerin optimum miktarları infeksiyonla mücadelede gerekli iken, aşırı üretimleri zararlı etki göstermektedir. Antiinflatuvar etkili sitokinlerin aşırı salınması sepsiste gözlenen immünsüpresyonun nedeni olabilir. Sitokinler; lenfosit, monosit, makrofaj ve nonimmün hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinden salınan mediatörlerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. TNF, interlökinler, kemokinler, interferonlar ve koloni uyarıcı faktörler (CSF) sinyal iletici molekül ailesinin esas üyeleridirler. Bu moleküller hedef hücreler üzerindeki, spesifik reseptörleri ile etkileşerek otokrin, parakrin ve endokrin aktiviteler gösterirler. Sitokinler immün hücreler için kemotaktik etkiler gösterir, MHC klas I ve II ekspresyonunu artırır, B ve T lenfositlerinin aktivasyon ve proliferasyonunda rol oynarlar. Bu pleitrofik immün düzenleyici etkiler invaziv olan patojenlerin eliminasyonunda gerekli

olan doğal ve kazanılmış immün cevapların koordinasyonunda esas rol oynarlar(7-11).

Kaynaklar

1. Shames RS, Kishiyama JL. Bağışıklık sistemi hastalıkları. (çeviri: Avcı AB). Hastalıkların patofizyolojisi. (Ed: McPee S..çeviri iEd:Çoban E,Süleymanlar G) 4. baskı 2006 31-57
2. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. J Infect Dis.1999;179(Suppl 2):S294-304.
3. H. P. Pircher, R. M. Zinkernagel, and S. Tonegawa. Evidence for a differential avidity model of T-cell selection in the thymus. Cell 1994;74:577.
3. Dutton, R.W., L. M. Bradley, and S. L. Swain. T-cell memory. Annu. Rev. Immunol. 1998; 16:201.
4. Ellmeier, W., S. Sawada, and D. R. Littman. 1999. The regulation of CD4 and CD8 coreceptor gene expression during T-cell development. Annu. Rev. Immunol. 17:523.
5. Lanzavecchia, A., G. Lezzi, and A. Viola. From TCR engagement to T-cell activation: a kinetic view of T-cell behavior. Cell 1999;96:1.
6. Osborne, B., A. Transcriptional control of T-cell development. Curr. Opin. Immunol. 2000; 12:301.
7. Cohen J. Immunopathogenesis of sepsis. Nature, 2002;420:885- 892
8. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. J Infect Di.1999;179(Suppl 2):S294-304.
- 7.. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-871
8. Aldridge A. Role of neutrophil in septic shock. Eur J Surg 2002;168; 204-214
9. Baggiolini M. Activation and recruitment of neutrophil leukocytes. Clin Exp. Immunol 1995; 101; 5-6
10. Baykal Y. MOYS da nötrofillerin rolü. Sepsiste yeni ufuklar. (ed: Erikçi S.) 2007; 14-24
11. Clossa D, Folch pH. Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. IUBMB Life 2004;56(4);185-91
12. Erdem G ve ark. Sepsis ve sitokinler. Sepsiste yeni ufuklar. (ed: Erikçi S.) 2007; 5-13
13. Jaeschka H, Hasegawa T. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. Liver Internationale. 2006;26:912-919
14. Yalçın AD, Erbay H, Demir S, Yalçın AN. The Effect Of Oxidative Stress Inhibition With

Trimetazidine On Burn-Induced Intestinal Mucosal Injury In Rats. .ANKEM Dergisi Cilt 19,Ek 1 s:33,P38, 2005
15.Hutchesan IR, Whittle BJR, Boughten-Smith NK. Role of nitric oxide in maintaining vascular integrity in endotoxin induced macute intestinal damage in the rat. 1990;101:815-20.

Uzm. Dr. Arzu Didem YALÇIN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji-Romatoloji
-İmmunoloji Bilim Dalı
Dumlupınar Bulvarı. Posta kodu: 07059
/ANTALYA
E-MAIL: adidyal@yahoo.com
Tel:0-242-249 60 00 (6712)
Fax: 0-242-227 44 90