

İnfeksiyonların inflamatuvar cevap spektrumları

Dr. Öğr. Üyesi Ayça Kırmızı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji ABD

İnfeksiyonların İnflamatuvar Cevap Spektrumları

- Konakçı – Patojen etkileşimi
 - İnfeksiyonlara karşı konakçının savunma mekanizmaları
 - Mikroorganizmaların immün sistemden kaçış mekanizmaları
 - Konakçı immün yanıtının hasarlayıcı etkileri

DERS İÇERİĞİ

İnfeksiyonlara karşı konakçının savunma mekanizmaları

Mikroorganizmaların immün sistemden kaçış mekanizmaları

Konakçı immün yanıtının hasarlayıcı etkileri

İnfeksiyonların İnflamatuvar Cevap Spektrumları

İnfeksiyonlara karşı konakçının savunma mekanizmaları

- İnfeksiyonun sonuçları mikrobun virülansı, konakçının immün yanıtı ile ilişkilidir
- Konakçının immün yanıtı bazen infeksiyonu ortadan kaldırabileceği gibi doku hasarının ana sebebi de olabilir
- Konakçının patojenlere karşı fiziksel bariyerler, doğal ve kazanılmış immün sistem yanıtı gibi çok sayıda savunma mekanizması bulunmaktadır



Mikroorganizmaların immün sistemden kaçış mekanizmaları

- Çoğu patojenik mikroorganizma konakçı savunmasından kaçacak bir veya birden çok stratejiye sahiptir
 - Antijenik çeşitlilik
 - Antimikrobiyal peptidlere direnç
 - Fagositoza direnç
 - Apoptozdan kaçış ve konakçı hücrenin metabolizmasında yaptıkları değişiklikler
 - Sitokin, kimokin ve kompleman aracılı yanıtı direnç
 - CD4+ T helper hücreler ve CD8+ T sitotoksik T hücrelerden kaçış
 - Antimikrobiyal T hücre cevabını azaltan immün regülatuar mekanizmalar
 - Latent infeksiyon

Mikroorganizmaların immün sistemden kaçış mekanizmaları

➤ Antijenik çeşitlilik

- Majör yüzey proteinlerini değiştirerek (Borelia, triponozoma)
- Genomlarında yeniden düzenlenme yaparak (influenza virüsleri)
- Mutasyon ile çok sayıda genetik varyant oluşturarak (S. pnömoni)
- RNA polimerazda çeşitlilik(HIV, influenza virüsleri)

Mikroorganizmaların immün sistemden kaçış mekanizmaları

➤ Antimikrobiyal peptitlere direnç

- Shigella, S. aureus, kandida antimikrobiyal peptitlerin yapışmasını ve por oluşturmasını, membran yükü ve hidrofobikliğini değiştirerek engeller veya bu peptitleri inaktive edici proteinler salgılar

➤ Fagositoza direnç

- S. pnömoni, N. Menenjit, H. İnfluenza karbonhidrat kapsülleri ile fagositozdan kaçar
- E. koli C3b nin yapılmasını engelleyen bir kapsül sentezler. Böylelikle fagositozdan kaçar
- Mikobakteri, listeria, C. Neoformans fagosit içinde ölüme dirençlidir

Mikroorganizmaların immün sistemden kaçış mekanizmaları

➤ Apoptozdan kaçış ve konakçı hücrenin metabolizmasında yaptıkları değişiklikler

- Bazı virüsler konakçı hücrenin apoptozu ile yarışan proteinler üretir. Bu sayede replikasyon, latensi ve hatta konakçı hücreyi transforme edebilirler
- İntrasellüler replikasyon gösteren mikroorganizmalar aynı zamanda otofajiyi de kontrol ederek parçalanmayı engellerler

➤ Sitokin, kimokin ve kompleman aracılı yanıtı direnç

- Çoğu virüs sitokin, kimokin ve kompleman ile yarışan homologlar üretirler. Bu sayede bunların etkilerinden kaçarlar. Ayrıca interferon reseptörlerini JAK/STAT yolağını inhibe eden proteinler salgırlar

Mikroorganizmaların immün sistemden kaçış mekanizmaları

➤ CD4+ T helper hücreler ve CD8+ T sitotoksik T hücrelerden kaçış

- Çeşitli DNA virüsleri (HSV, CMV, EBV) MHC class 1 proteinlere bağlanarak veya bunları değiştirerek CD8+ T hücrelerden kaçarlar
- Herpes virüsler ayrıca MHC class 2 molekülünü degrade ederek CD4+ T helper hücrelerden kaçarlar

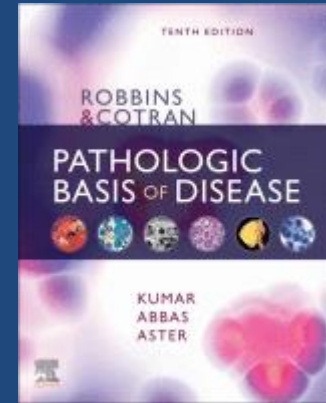
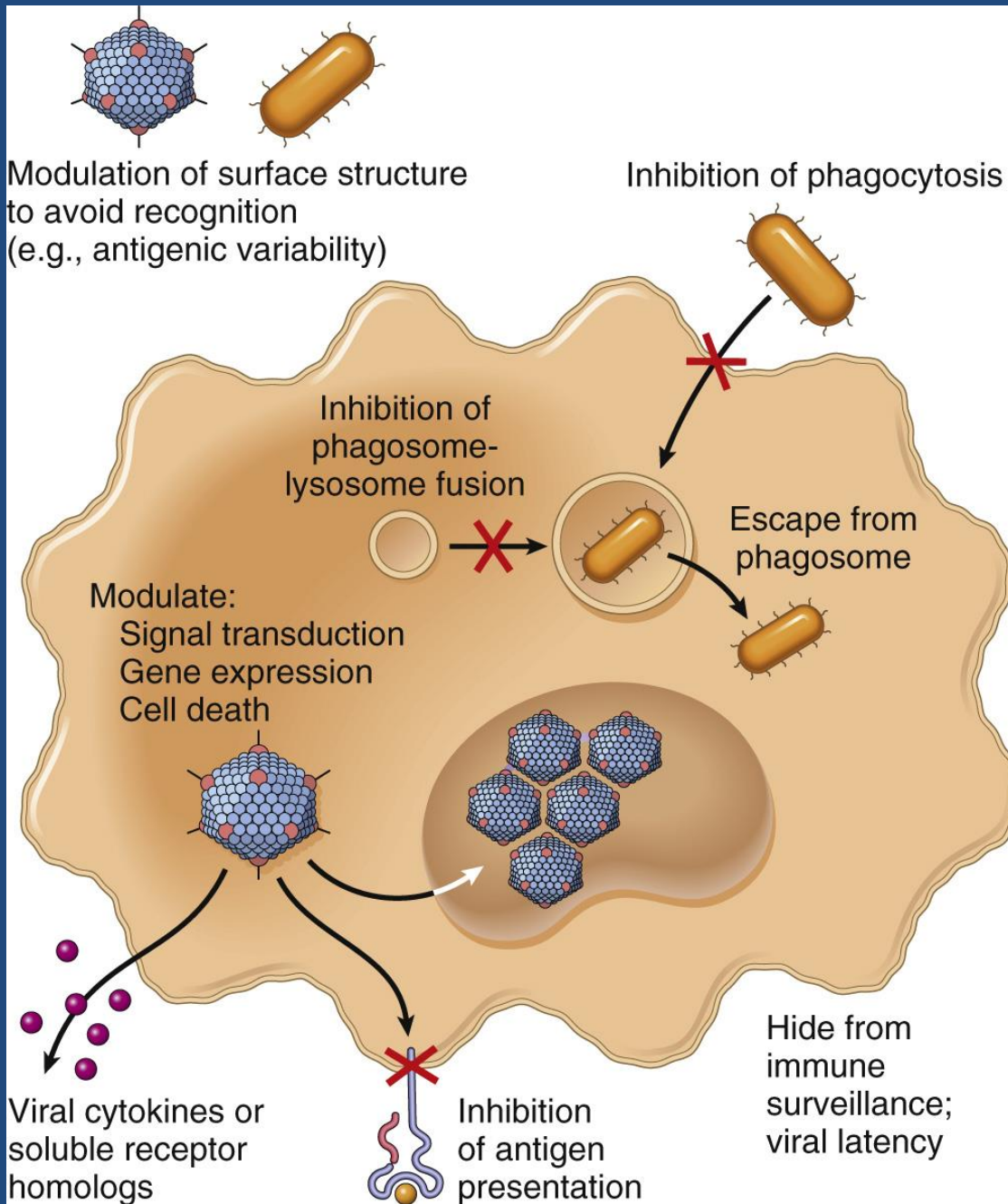
➤ Antimikrobiyal T hücre cevabını azaltan immün regülatuar mekanizmalar

- Kronik viral infeksiyonlar (HIV, HCV, HBV) sırasında antijen spesifik T hücreler ilk başlangıçta yüksek orandayken infeksiyonun seyri sırasında oranları düşer. Bu fonksiyon kaybına T hücre tükenmesi denir
- Bu T hücre tükenmesinde immün inhibitör T hücre yolağının upregüle olmasına neden olmaktadır PD-1 yolağı normalde self antijenlere karşı T hücre toleransını sağlar. Kronik viral infeksiyonlarda da T hücre tükenmesinde rol oynamaktadır

Mikroorganizmaların immün sistemden kaçış mekanizmaları

➤ Latent infeksiyon

- HSV, varisella ve EBV infeksiyonda B lenfositlerde
- Bu latent infeksiyonlar tüm hayat boyunca asemptomatik kalabilir. Ancak bir aşamada viral replikasyona başlayabilir





Konakçı immün yanıtının hasarlayıcı etkileri

- Mikroorganizmalara karşı konakçı immün yanıtı genelde yararlı olmakla birlikte bazen doku hasarının ana nedeni olmaktadır
- M. tüberküloziste granülomatöz inflamatuvar yanıt basili sınırlasa da ve yayılımını engellese de doku hasarı ve fibrozise yol açar
- Benzer şekilde HBV ve HCV infeksiyonlarında hepatositlerdeki immün yanıt virüsün sitopatik etkisinden daha fazla hasar oluşturmaktadır

Konakçı immün yanıtının hasarlayıcı etkileri

- S. pyogenes infeksiyonu sonrası oluşan antikorlar kardiyak proteinler ile çapraz reaksiyon vererek romatizmal kalp hastalığına neden olabilmektedir
- Mikroorganizmalar tarafından oluşturulan inflamasyon aynı zamanda bazı **kanser** türlerine yol açmaktadır
 - İnflamatuar bağırsak hastalığı, virüsler, bakteri kansere yol açan onkogenleri aktive eder
 - Mikroorganizmaların yol açtığı kronik inflamasyon kanser gelişimi için zemin oluşturur



İnfeksiyonların İnflamatuvar Cevap Spektrumları

- Mikroorganizmaların moleküler özellikleri birbirinden çok farklı olabilmesine rağmen dokuda yarattıkları morfolojik yanıt patternleri sınırlı sayıdadır
- Çoğu mikroorganizma dokuda benzer yanıt oluşturur
- Çok az sayıda mikroorganizmanın yanıtı spesifik/patognomonik görünümde dir


İnfeksiyona İnflamatuvar Cevap Spektrumları

- Mikroorganizma ve konakçı arasındaki etkileşim de inflamatuvar cevabın histolojik bulgularını etkiler
- Örneğin nütropenik bir konakçıda pyojenik bir bakteri az miktarda nötröfil lökosit ile hızlı bir doku nekrozuna neden olabilir
- Benzer şekilde M. Tuberkulozis sağlıklı bir bireyde az sayıda basil içeren çok sayıda granülom oluştururken, AIDS'li bir hastada granülom oluşturmadan makrofajlar içerisinde çok sayıda basil izlenmektedir

İnfeksiyonlarda Görülen Ana Doku Reaksiyon Patternleri

1. Süpüratif (pürülan) inflamasyon
2. Mononükleer ve granülomatöz inflamasyon
3. Sitopatik-sitoproliferatif reaksiyon
4. Doku nekrozu
5. Kronik inflamasyon ve skar dokusu

Süpüratif (pürülan) inflamasyon

- Vasküler permeabilite artışı ve lökositik infiltrasyon ile karakterli
- Nötrofiller infeksiyon sahasına “pyojenik” (pü oluşturan) bakteriler tarafından salınan kemoattraktanlar ile gelir
- “Pyojenik” (pü oluşturan) bakteriler  Ekstrasellüler gram pozitif kok ve gram negatif rodlar
- Ölen, ölmekte olan nötrofiller ve dokunun likefaksiyon nekrozu pü oluşturur
-

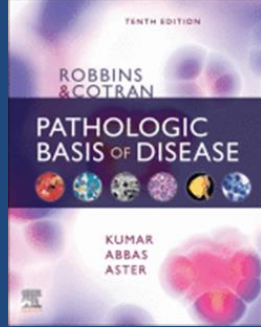
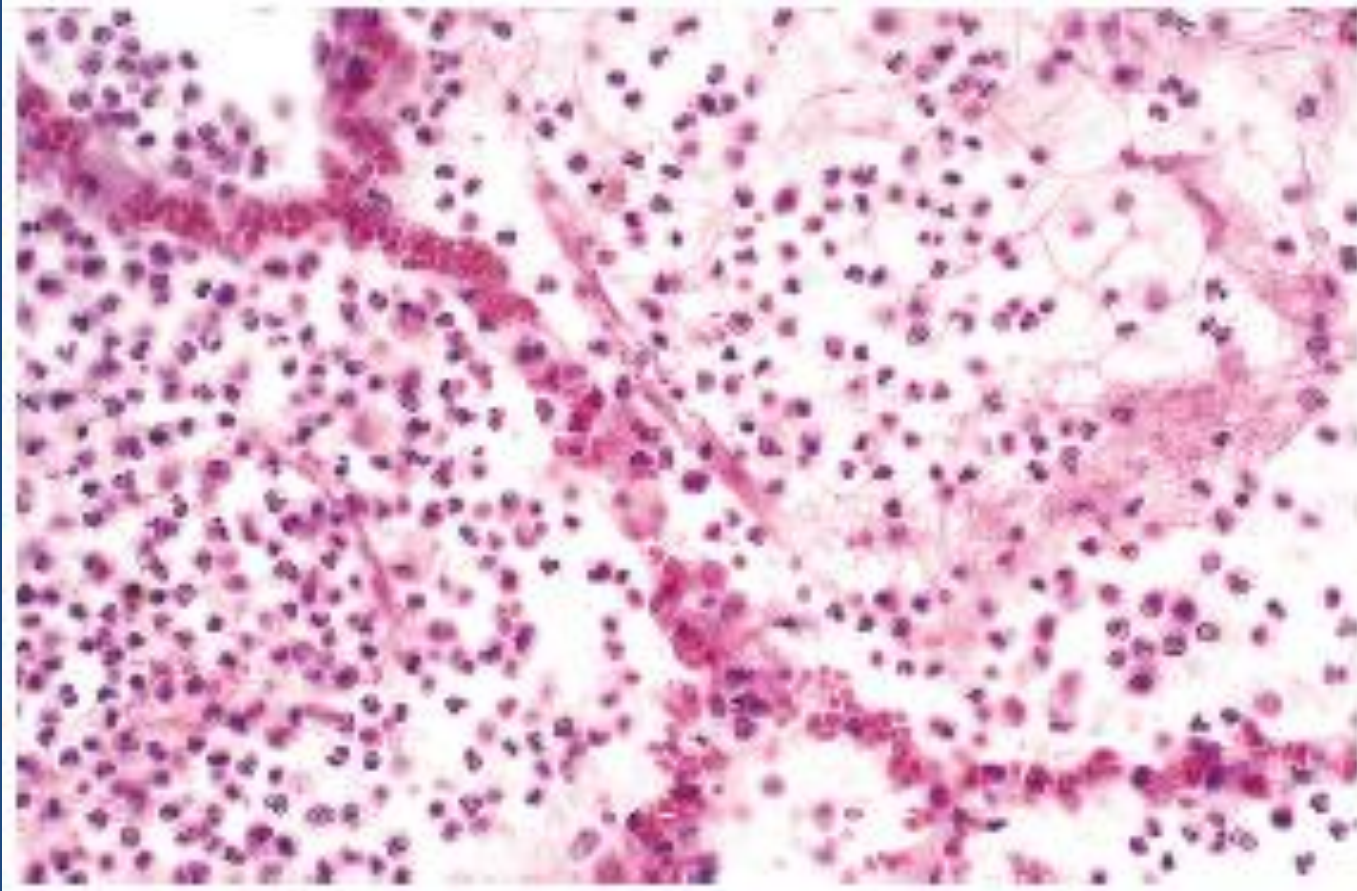
Süpüratif (pürülan) inflamasyon

- Pürülan lezyonların yaygınlığı değişken olabilmektedir
- Örneğin enfekte kalp kapağına ikincil oluşmuş bir bakteriyel sepsiste çok sayıda organda **küçük mikroabseler** halinde görülebilirken,
- Pnömonide tüm akciğer loblarının **diffüz** tutulumu görülebilmektedir

Süpüratif (pürülan) inflamasyon

- Pürülan lezyonların yaygınlığı değişken olabilmektedir
- Örneğin enfekte kalp kapağına ikincil oluşmuş bir bakteriyel sepsiste çok sayıda organda **küçük mikroabseler** halinde görülebilirken,
- Pnömonide tüm akciğer loblarının **diffüz** tutulumu görülebilmektedir

Süpüratif (pürülan) inflamasyon



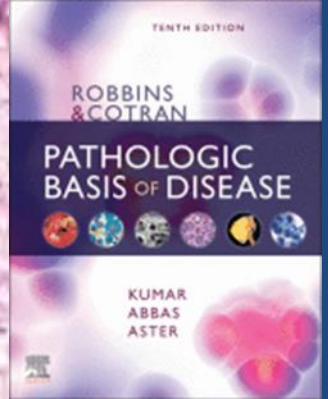
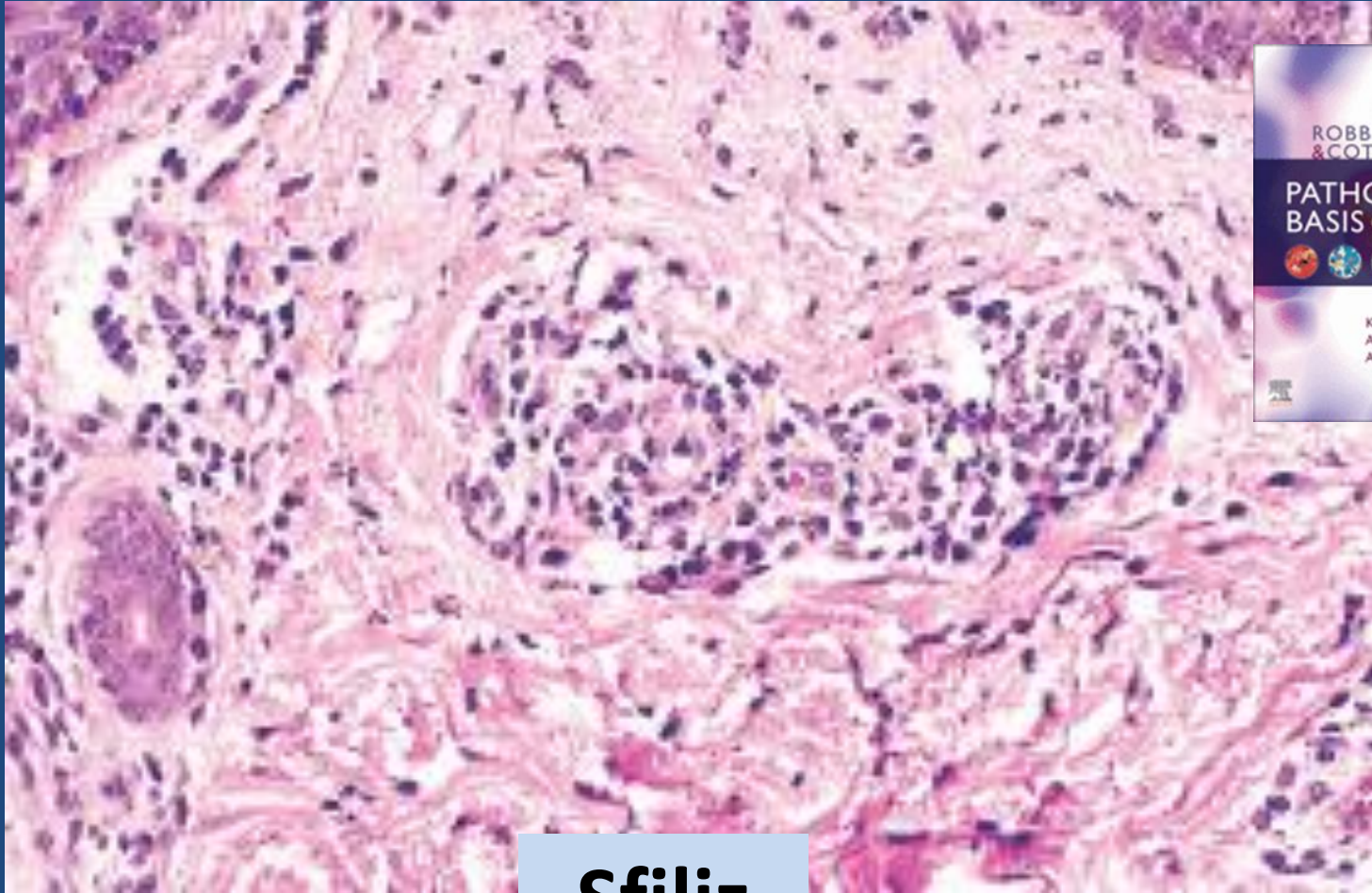
Mononükleer ve Granülomatöz inflamasyon

- Tüm kronik inflamatuvar reaksiyonlarda diffüz, interstisyel mononükleer infiltrat görülür
- Akut gelişmesi ise, virüs, intrasellüler bakteri, intrasellüler parazit, spiroket ve helmintlere yanıt olarak görülür

Mononükleer ve Granülomatöz inflamasyon

- İnflamatuar lezyonda hangi mononükleer hücrelerin baskın olacağı konakçının organizmaya vereceği immün yanıtla bağlıdır
 - Primer ve sekonder sifiliz lezyonlarında plazma hücresi çok miktarda görülür
 - HBV infeksiyonunda veya viral infeksiyonlarda lenfositler baskındır
 - AIDS'li hastalarda mikroorganizmalara karşı efektif bir immün yanıt oluşturulamadığı için M. avium-intrasellulare infeksiyonlarında makrofajlar çok sayıda mikroorganizma ile dolar

Mononükleer ve Granüloamatöz inflamasyon

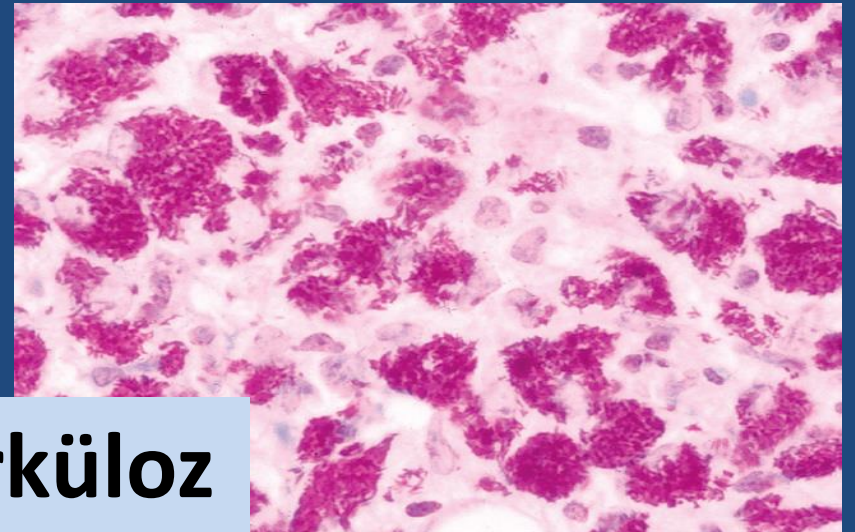
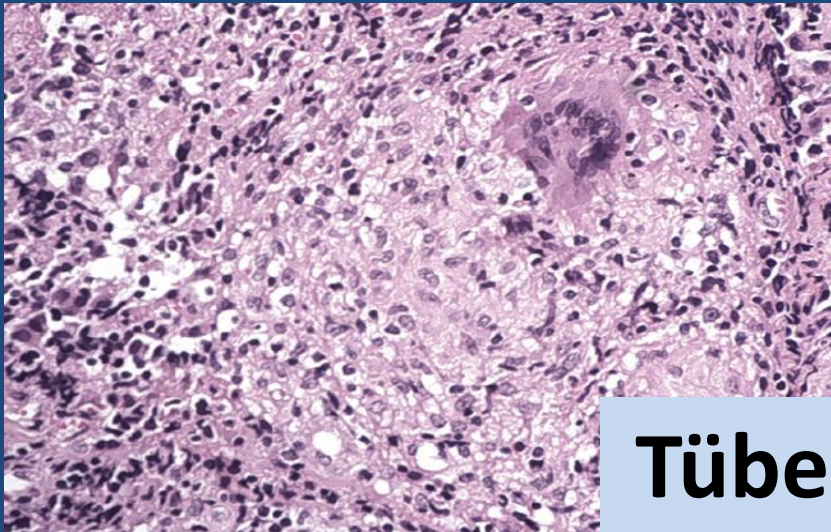
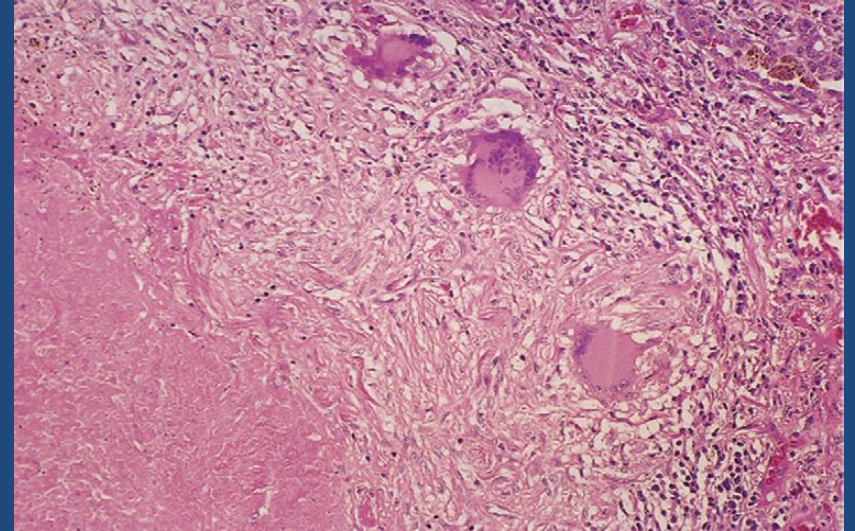
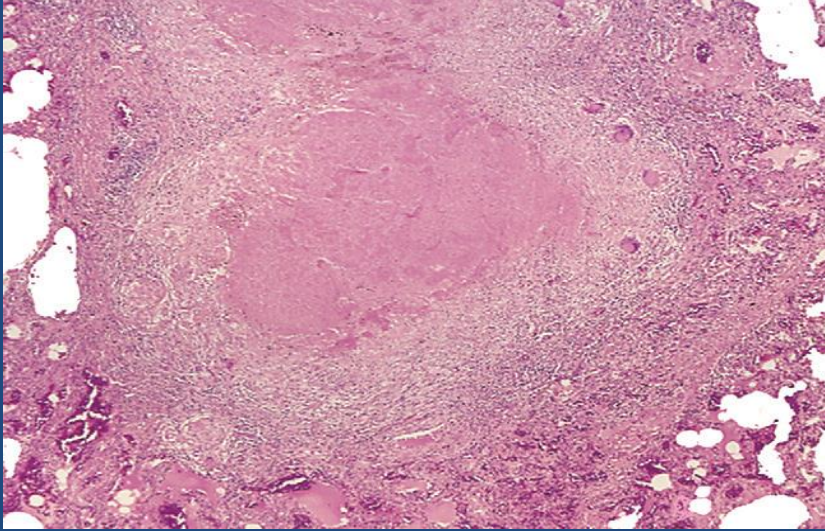


Sfiliz

Mononükleer ve Granüloamatöz inflamasyon

- **Granüloamatöz inflamasyon** ayrı bir inflamasyon türüdür
- Tümöyle ortadan kaldırılamayan ve güçlü bir T hücre aracılı immün yanıt oluşturulamayan (M. tüberkülozis, histoplazma kapsülatum, şistozoma yumurtaları) mikroorganizma infeksiyonlarında görülür
- Granüloamatöz inflamasyon “epiteloid” hücreler denen aktive makrofajların birikimi ve küme oluşturması ile karakterlidir
- Epiteloid hücreler birleşerek dev hücreler oluşturabilir
- Granüloamlar kazeifikasyon nekrozu içerebilir

Mononükleer ve Granüloamatöz inflamasyon



Tüberküloz

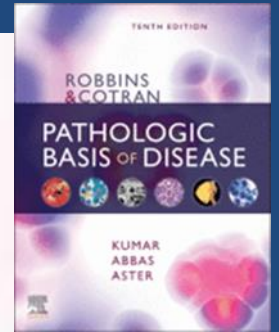
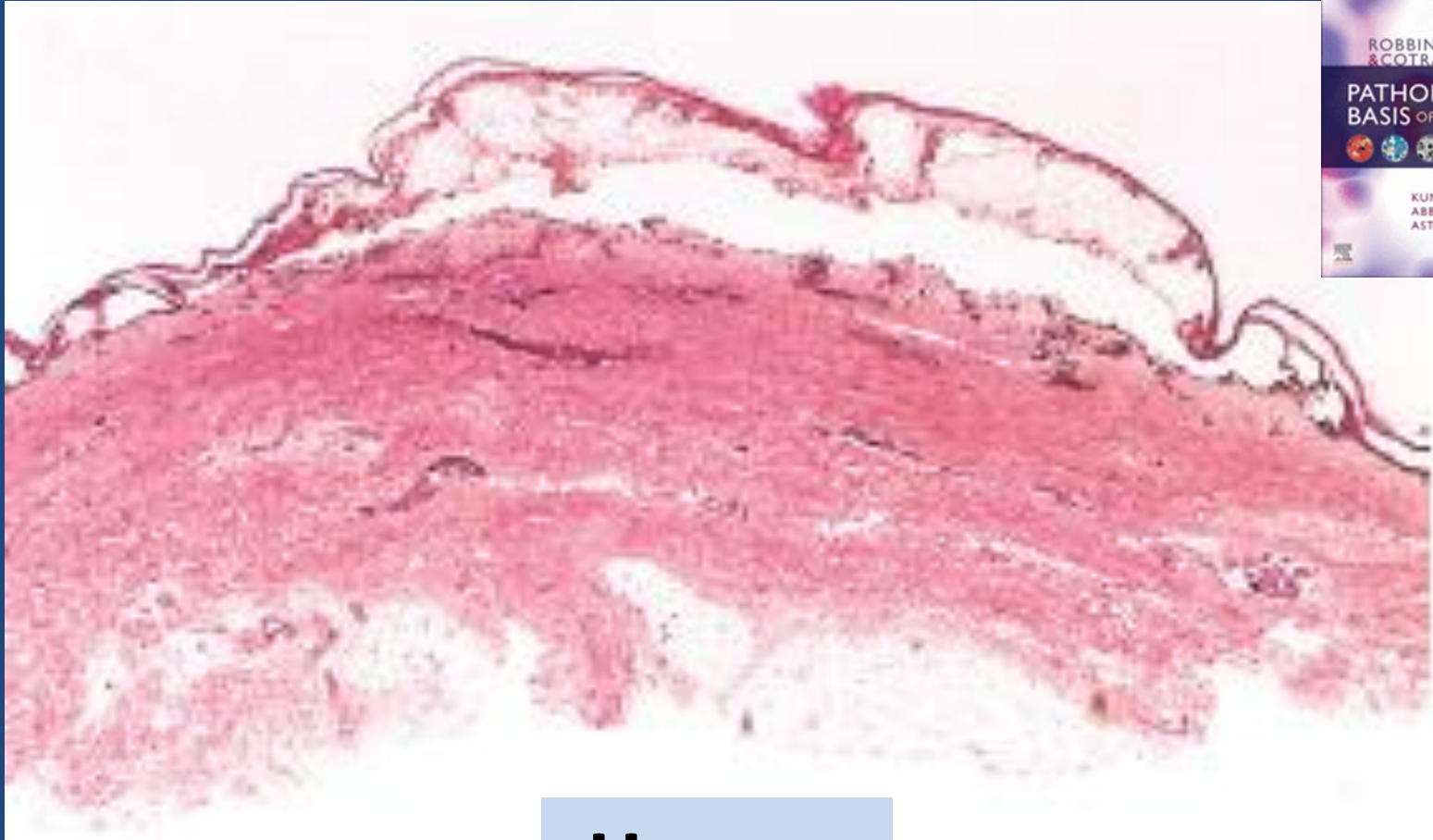
Sitopatik-sitoproliferatif reaksiyon

- Genellikle virüsler tarafından oluşturulur
- Lezyonlar az sayıda inflamatuvar hücre içeren hücre nekrozu veya sellüler proliferasyon ile karakterizedir
- Bazı virüsler hücre içinde replike olur
 - Herpes virüsler, adenovirüs **inklüzyon cisimcikleri** şeklinde görülebilen viral agregatlar oluşturabilir
 - Kızamık virüsü, herpes virüsleri hücrelerin füzyon göstermesine yol açarak **polikaryon** denen multinükleer hücrelerin oluşmasına sebep olabilir

Sitopatik-sitoproliferatif reaksiyon

- Deride fokal hücresel hasar epitelyal hücrelerin ayrılmasına ve bül oluşumuna yol açabilir
- Bazı virüsler (HPV tarafından oluşturulan genital siğiller veya poxvirüsler tarafından oluşturulan molluskum contagiosum göbekli papülleri) epitelyal hücrelerin proliferasyonuna neden olabilir
- Malign neoplazi gelişimine etki edebilir

Sitopatik-sitoproliferatif reaksiyon




Herpes

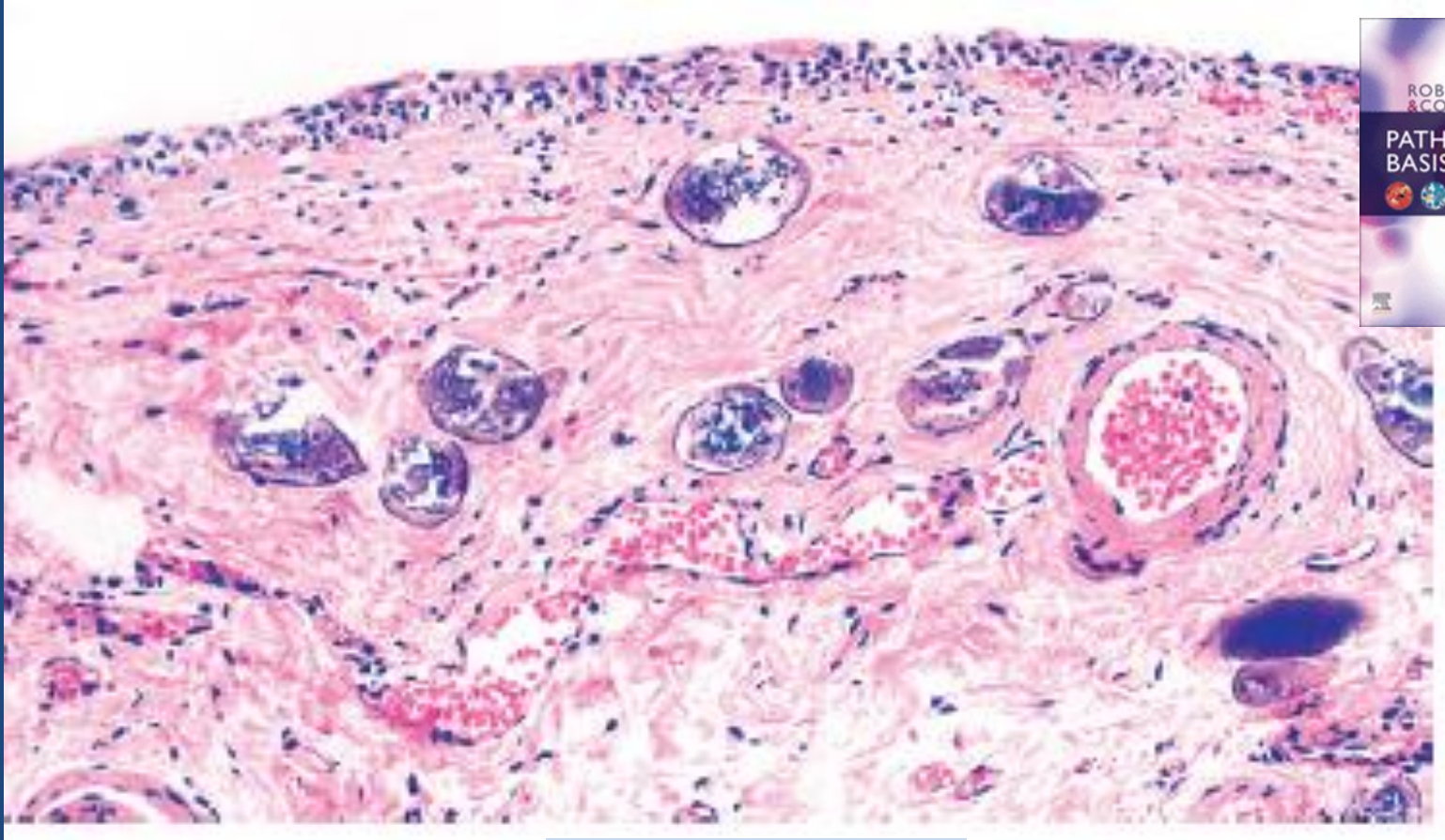
Doku nekrozu

- Clostridium perfringens ve C. difteria hızlı ve şiddetli nekroza (gangrenöz nekroz) yol açan doku hasarının belirgin olduğu güçlü toksinler salar
- E. histolitika paraziti az sayıda inflamatuvar hücre ve likefaksiyon nekrozu ile karakterli kolonik ülser ve karaciğer abseleri oluşturur
- Bazı virüsler örneğin HBV konakçı hücrelerinde inflamasyonun eşlik ettiği yaygın ve şiddetli nekroza yol açabilir

Kronik inflamasyon ve skar dokusu

- Çoğu infeksiyon kronik inflamasyona yol açar
- Komplet iyileşme  Belirgin fibrozis
- Kronik HBV infeksiyonu rejenerere hepatosit nodüllerinin etrafını çevreleyen fibroz septalar nedeni ile normal karaciğer yapısını tümüyle bozar
- Şistozoma karaciğer ve mesanede fibrozise yol açar
- Tüberkülozda konstrüktif fibröz perikardit gelişebilir

Kronik inflamasyon ve skar dokusu



Şistozoma

İnfeksiyonlarda Görülen Ana Doku Reaksiyon Patternleri

Table 8-4 Spectrum of Inflammatory Responses to Infection

Type of Response	Pathogenesis	Examples
Suppurative (Purulent) Infection	Increased vascular permeability Leukocyte infiltration (neutrophils) Chemoattractants from bacteria Formation of "pus"	Staphylococcal pneumonia Tissue abscesses
Mononuclear and granulomatous inflammation	Mononuclear cell infiltrates (monocytes, macrophages, plasma cells, lymphocytes) Cell-mediated immune response to pathogens ("persistent antigen") Formation of granulomata	Syphilis Tuberculosis
Cytopathic-cytoproliferative reactions	Viral transformation of cells Necrosis or proliferation (including multinucleation) Linked to neoplasia	Human Papilloma Virus Herpesvirus
Tissue necrosis	Toxin or lysis mediated destruction Lack of inflammatory cells Rapidly progressive processes	<i>Clostridium perfringens</i> Hepatitis B
Chronic inflammation/scarring	Repetitive injury leads to fibrosis Loss of normal parenchyma	Chronic hepatitis (cirrhosis)
No reaction	Severe immune compromise	<i>Mycobacterium avium</i> in untreated AIDS (T-cell deficiency) Mucormycosis in bone marrow transplant patients (neutropenia)

İnfeksiyonlarda Görülen Ana Doku Reaksiyon Patternleri

- Bu reaksiyon paternleri pür formda olabileceği gibi, mikst paternde de görülebilir
- Fiziksel, kimyasal ajanlar ile de benzer inflamasyon paternleri görülebilir