

# İNFEKSİYONLARDA İMMÜN YANITIN HİSTOPATOLOJİK DÜZEYDE DEĞERLENDİRİLMESİ

Şevket RUACAN

Tüm canlılar yaşamlarını ve nesillerini sürdürebilmek için zararlı dış etkenlere karşı kendilerini koruyacak mekanizmalar geliştirmişlerdir. İmmün sistemin temel fizyolojik işlevinin de organizmayı patojenik mikroorganizmalara karşı savunmak olduğu söylenebilir. Gerçekte bir infeksiyonun sonucunu infeksiyonu oluşturan ajanın etkinliği ile immün sistemin ve doku mekanizmalarının bu infeksiyonu kontrol etmedeki başarısı arasındaki denge belirler.

İnfeksiyonlar dokularda değişik hücre sel ve yapısal görüntülere yol açabilir. Bunlar infeksiyona yol açan etkenin özelliklerine, infeksiyonun geliştiği dokunun tipine, konağın immün yeteneklerine, uygulanan tedavilere bağlı olarak farklar gösterebilir. Zaman patolojilere değişik infeksiyon etkenlerinin dokularda oluşturduğu morfolojik değişiklikleri yorumlayabilmeyi öğretmiştir. Dolayısıyla, diğer faktörler değişmiş olsa bile, pürülan bakterilerin, mikobakterilerin, fungusların, virusların ve parazitlerin oluşturacağı yapısal görünümler çoğunlukla birbirlerinden ayrılabilir. Bu deneyim bize infeksiyonların tanınması, olası etkenler hakkında yorum yapılması ve tedavinin yönlendirilmesi konularında büyük yararlar sağlar.

Histopatolojik inceleme ile genel karakterleri belirlenebilen infeksiyonlar ve bunların temel özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. İnfeksiyon hastalıklarının histopatolojik özellikleri.

İnfeksiyon	İltihap tipi	Karakteristik bulgular	Yardımcı yöntemler
Süppüratif bakteriler	Akut-süppüratif	Polimorfonükleer lök.	Özel boyalar, kültür
Mikobakteriler	Mononükleer	Granülomlar	Özel boyalar, PZR*, kültür
Viruslar	Mononükleer	Mononükleer	İn-situ hibridizasyon
	Sitopatik	İnklüzyonlar	Moleküler yöntemler
Spiroketler	Mononükleer	Plazma hücreleri	Özel boyalar
Fungal infeksiyonlar	Mononükleer	Granülomlar	Özel boyalar, kültür
H.pylori	Akut süppüratif	Polimorfonükleer lök.	Özel boyalar
P.carinii	Mononükleer	Zayıf iltihabi yanıt	Özel boyalar
Parazitik infeksiyonlar	Mononükleer	Granülomlar, eozinofiller	Özel boyalar

\*PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

Dokularda infeksiyon etkenlerini belirlemekte ve görüntülemekte kullanılan bazı özel yöntemler ise tablo 2'de verilmiştir:

Tablo 2. Dokularda infeksiyon etkenlerini belirlemede kullanılan özel yöntemler.

Özel yöntem	İnfeksiyon etkeni
Gram boyama	Pürülan bakteriler
Aside-dirençli boyama	Mikobakteriler, Nocardia
Gümüş boyaları	Mantarlar, Legionella, Pneumocystis
Giemsa	Malarya, parazitler, Legionella
Müsikarmin	Cryptococcus
DNA yöntemleri	Viruslar, bakteriler, protozoonlar
Antikor yöntemleri	Viruslar, riketsiyalar

Bununla birlikte mikroskopik doku değişiklikleri etken mikroorganizmaların ancak genel grupları hakkında bilgi verebilir ama türleri belirlemede çok yararlı olmaz. Günümüzde giderek gelişen immünohistokimyasal ve dokularda uygulanan moleküler yöntemlerle etken mikroorganizmanın türü hakkında da özgül bilgiler edinilebilmektedir.

Konak faktörleri de doku yanıtlarını etkileyebilir. Konjenital veya edinsel immün yetmezliklerde hücrelerin sayısı veya işlevlerindeki bozukluklar doku yanıtlarını değiştirebilir. Nötropenik konaklarda ağır bakteriyel infeksiyonlara karşı bile yeterli pürülan reaksiyon görülmez. Hücresel immün yetmezliklerde viral veya mikobakteriyel ajanlara karşı doku yanıtları bozulmuştur. Son yıllarda infeksiyonların giderek neoplastik hastalıkların oluşumundaki önemli rolleri üzerinde de durulmaya başlanmıştır. Böylece bazı infeksiyonların histopatolojik belirtileri arasına neoplastik veya preneoplastik değişimleri de eklemek doğru olabilir.

İnfeksiyonlara karşı gelişen doku yanıtları 5 temel grupta toplanabilir:

1. Süppüratif iltihap
2. Mononükleer ve granümatöz iltihap
3. Sitopatik-sitoproliferatif iltihap
4. Nekrotizan iltihap
5. Kronik iltihap ve fibrozis

### 1. Süppüratif iltihap

Bu iltihap tipi ekstrasellüler pyojenik bakterilere karşı gelişen başlıca doku reaksiyonudur. Gram pozitif koklar (stafilokok, streptokoklar), Gram negatif koklar (meningokok, gonokoklar), Gram negatif çomaklar (enterik organizmalar) ve bazı Gram pozitif çomaklar (klostridyumlar) çoğunlukla bu tipte iltihap yanıtına yol açarlar. Bu iltihap tipinin temel özelliği nötrofil lökositlerin infeksiyon bölgesini infiltre etmesidir. Nötrofilleri infeksiyon bölgesine toplayan kimyasal maddeler arasında özellikle amino terminalinde nötrofil reseptörlerine bağlanan N-formilmethionin molekülleri taşıyan bakteri peptidlerinin rolü olduğu anlaşılmıştır. Nötrofil kemotaksisinin başka bir nedeni de bakteriyel endotoksinler tarafından uyarılan makrofajların salgıladığı interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF)'dir.

Süppüratif iltihap genelde hızlı bir hücresel yanıt ile karakterizedir. Polimorfonükleer hücre infiltrasyonu dakikalar içinde başlar ve beraberinde sıvı protein eksüdasyonunu da getirir. Bu olayda lökosit adezyonu ve transmigrasyonunun lökosit ve endotel hücresi yüzeyindeki adezyon molekülleri aracılığı ile sağlandığı ve çeşitli kimyasal mediyatörler ve sitokinler aracılığı ile de düzenlendiği bilinmektedir. Lökositlerin iltihap bölgesinde yoğunlaşmasından sonraki basamaklarda mikrobik etkenin fagositozu ve öldürülmesi başlar. Bu dönemde aktive lökositlerden salgılanan toksik metabolitler (oksijen metabolitleri ve nitrik oksit gibi) ve lizozomal enzimler doku zedelenmesinde önemli rol oynamaktadır.

## 2. Mononükleer ve granümatöz iltihap

Bazı mikroorganizmalar dokularda başlıca mononükleer hücrelerden oluşan bir iltihap yanıtı oluştururlar. Özellikle viruslar, mikobakteriler, intrasellüler bakteriler, intrasellüler parazitler, spiroketler ve helmintler bu tip iltihaplarla birlikte doku zedelenmesine yol açarlar. İnfeksiyon ajanının tipi ve konağın immün yanıtı gelişen hücresel reaksiyonun niteliğini belirler. Bazı infeksiyonlarda plazma hücreleri ve lenfositler tabloda ön plana geçerken diğerlerinde özel makrofajların oluşturduğu granülomlar göze çarpar. Viral infeksiyonlarda transforme lenfositlerin interstisyel veya perivasküler infiltrasyonu karakteristiktir.

Mononükleer iltihap daha çok kronik infeksiyonlara karşı gelişen bir doku yanıtıdır. Bu tip iltihabın karakteristik hücreleri makrofajlardır. Makrofajları T hücrelerinin salgıladığı interferon gamma gibi sitokinler, bakteri endotoksinleri veya diğer mediyatörler aktive edebilir. Dolaşımdaki monositlerin dokuya geçmesi veya lokal makrofajların çoğalmasıyla yoğunlaşan makrofaj topluluğu salgıladığı maddelerle doku zedelenmesine yol açabilir veya bağ dokusunu uyarak fibrozise neden olabilir.

Granülomlar epitel hücrelerine benzeten (epiteloid) yapıdaki aktive makrofajların ve bunların birleşmesiyle ortaya çıkan dev hücrelerin oluşturduğu, bazan nekrotik odakları veya parazitler gibi büyük organizmaları çevreleyen, tipik nodüler hücre topluluklarıdır. Özellikle mikobakteri infeksiyonları, sifiliz, sarkoidozis, kedi tırmığı hastalığı, bruselloz, mantar infeksiyonlarında dokularda granümatöz yanıtlar görülür. Granülomların hem oluşması, hem de sürdürülmesinde T hücrelerinin salgıladığı interlökin-2 ve gamma interferonun rolü olduğu saptanmıştır.

## 3. Sitopatik-sitoproliferatif iltihap

Bu tip iltihaplarda dokularda belirgin iltihap hücresi yanıtı görülmezsizin konak hücrelerinde zedelenme veya proliferasyon izlenir. Hücre içinde çoğalan ve inklüzyon cisimcikleri ile tanınan viruslar (sitomegalovirus, kuduz virusu gibi), hücrelerde birleşme ve dev hücre oluşumuna yol açan viruslar (kızamık virusu gibi) ve prekanseröz değişikliklere yol açan viruslar (papilloma virusu) bu gruba örnek olarak verilebilir. Bu infeksiyonlarda immün yanıtın NK hücreleri, CD4+-CD8+ T hücreleri ile immünglobülinler, kompleman, interferonlar gibi maddeler aracılığı ile sağlandığı bilinmektedir. Dolayısıyla dokularda yoğun bir iltihap hücresi reaksiyonu görülmemesi doğal sayılabilir.

## 4. Kronik iltihap ve fibrozis

Kronik iltihap genellikle haftalar ve aylarla ölçülen sürelerde aktif iltihap yanısıra doku zedelenmesi ve onarımla birlikte giden aktif sürece verilen addır. Başarıyla sonlandırılmayan akut iltihap sıklıkla kronik iltihaba dönüşebilir ancak infeksiyon ajanının tipine veya konağın immün yanıtına bağlı olarak dokularda başlangıçtan itibaren kronik iltihap tipinde yanıt ortaya çıkabilir.

Kronik iltihabın karakteristik hücresel infiltrasyonu lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajları içermesidir. Buna eşlik ederek doku zedelenmesi ve normal dokuların bağ dokusu ile değişmesine yol açan onarım aktivitesi gözlenir. Sonuçta dokularda yapı ve işlev bozukluğuna yol açan fibrozis (skarlaşma) ortaya çıkar. Bu süreç içinde yeni damarların oluşması (anjiojenez), fibroblastların çoğalması ve göçü, ekstrasellüler matriksin depolanması ile fibröz dokunun olgunlaşması ve organizasyonu yer alır.

Kronik iltihap ve onu izleyen onarım-skarlaşma yanıtları dokularda tipik histopatolojik değişikliklere yol açabilir. Yoğun bağ dokusu artışı dokuların normal yapılarını aşırı şekilde bozarak perikard, mesane, akciğerler, özofagus gibi organlarda esnekliği azaltıp, kasılma fonksiyonlarını engellerler.

## KAYNAKLAR

- 1- Butcher EC: Leukocyte-endothelial cell recognition: three or more steps to diversity and sensitivity, *Cell* 67:1033 (1991).
- 2- Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds): *Robbins' Pathologic Basis of Disease*, 6. baskı kitabında Bölüm 3: Acute and chronic inflammation, Bölüm 4: Tissue repair: Cellular growth, fibrosis and wound healing, Bölüm 7: Diseases of immunity, Bölüm 9: Infectious diseases, WB Saunders, Philadelphia (1999).
- 3- Dinarello CA: Biologic basis for interleukin-1 in disease, *Blood* 87:2095 (1996).
- 4- Persing DH, Prendergast FG: Infection, immunity and cancer, *Arch Pathol Lab Med* 123:1015 (1999).
- 5- Roitt I, Brostoff J, Male D: *Immunology*, 4. baskı kitabında Bölüm 16: Immunity to viruses, Bölüm 17: Immunity to bacteria and fungi, Bölüm 18: Immunity to protozoa and worms, Mosby Co, New York (1996).
- 6- Seder RA, Gazzinelli RT: Cytokines are critical in adaptive immune responses to bacterial, fungal and parasitic infection, *Adv Int Med* 44:353 (1999).
- 7- Trinchieri G: Interleukin-12: A cytokine on the interface of inflammation and immunity, *Adv Immunol* 70:83 (1998).