

# KLİMİK 2015

XVII. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ



KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

## İnfeksiyon Hastalıklarında İmmünopatogenez

# Viruslar Bakteriyel İnfeksiyona Nasıl Zemin Hazırlar ?

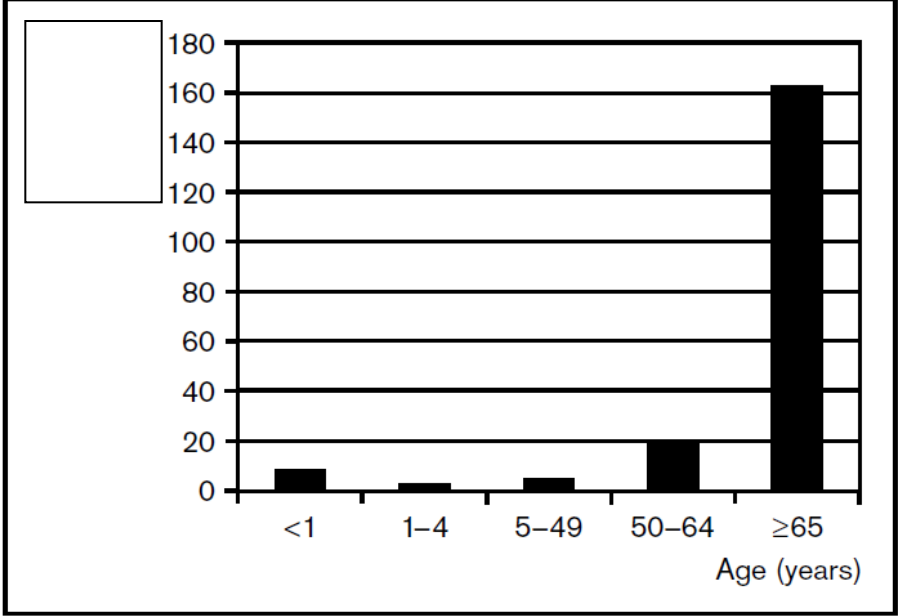
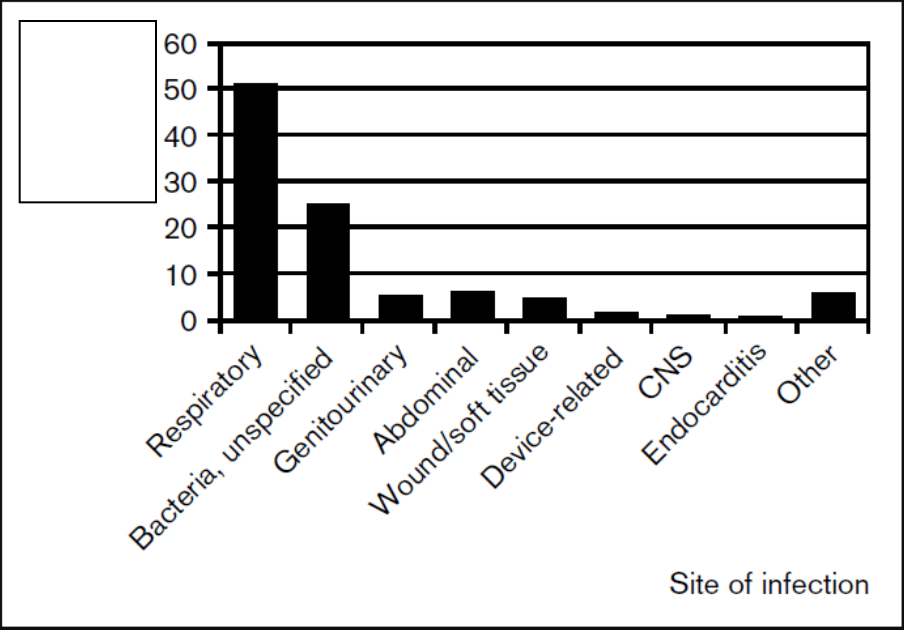
**Dr. Resul Karakuş**  
**G.Ü. Tıp Fakültesi**  
**İmmünoloji AD**

# **Viruslar Bakteriyel İnfeksiyona Nasıl Zemin Hazırlar ?**

# **Viruslar Bakteriyel İnfeksiyona Nasıl Zemin Hazırlar ?**

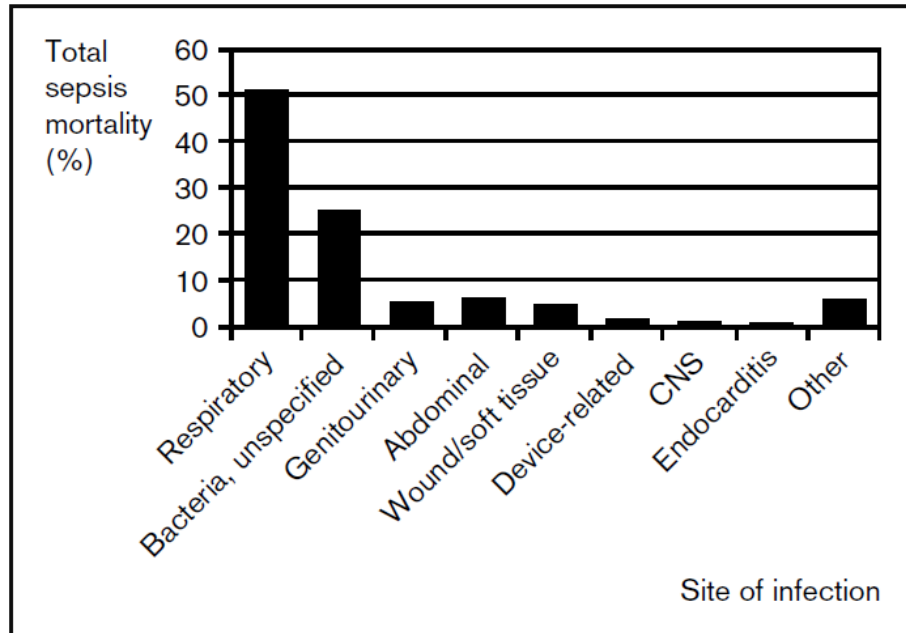
**‘Mantığın’ uç noktası  
HIV – AIDS**

# Epidemiyolojik Saptama



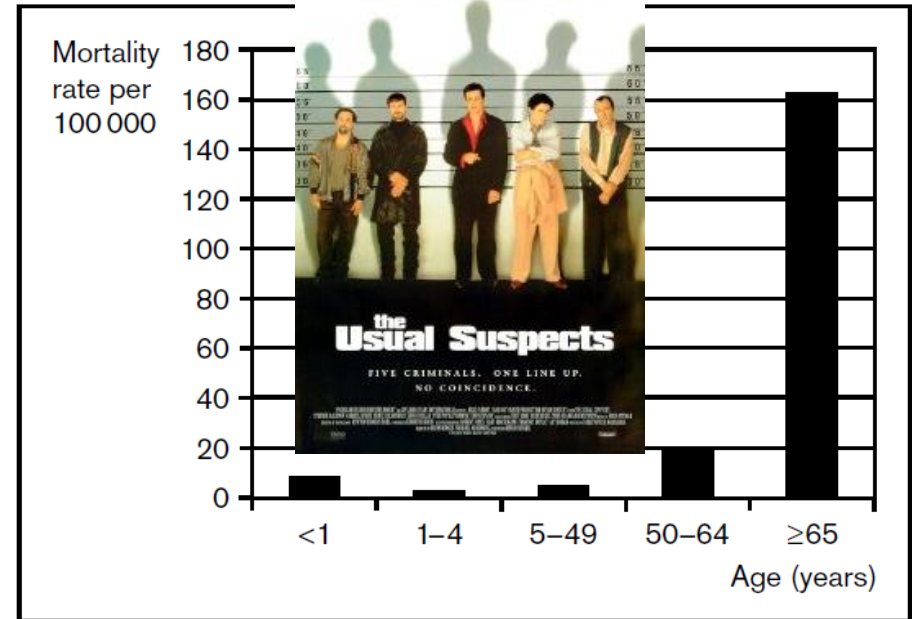
# Epidemiyolojik Saptama

Figure 1. Percentage of total mortality due to sepsis organized by site of infection



**55174 fatal sepsis olgusu**

Figure 2. Influenza and respiratory syncytial virus associated mortality rates by age

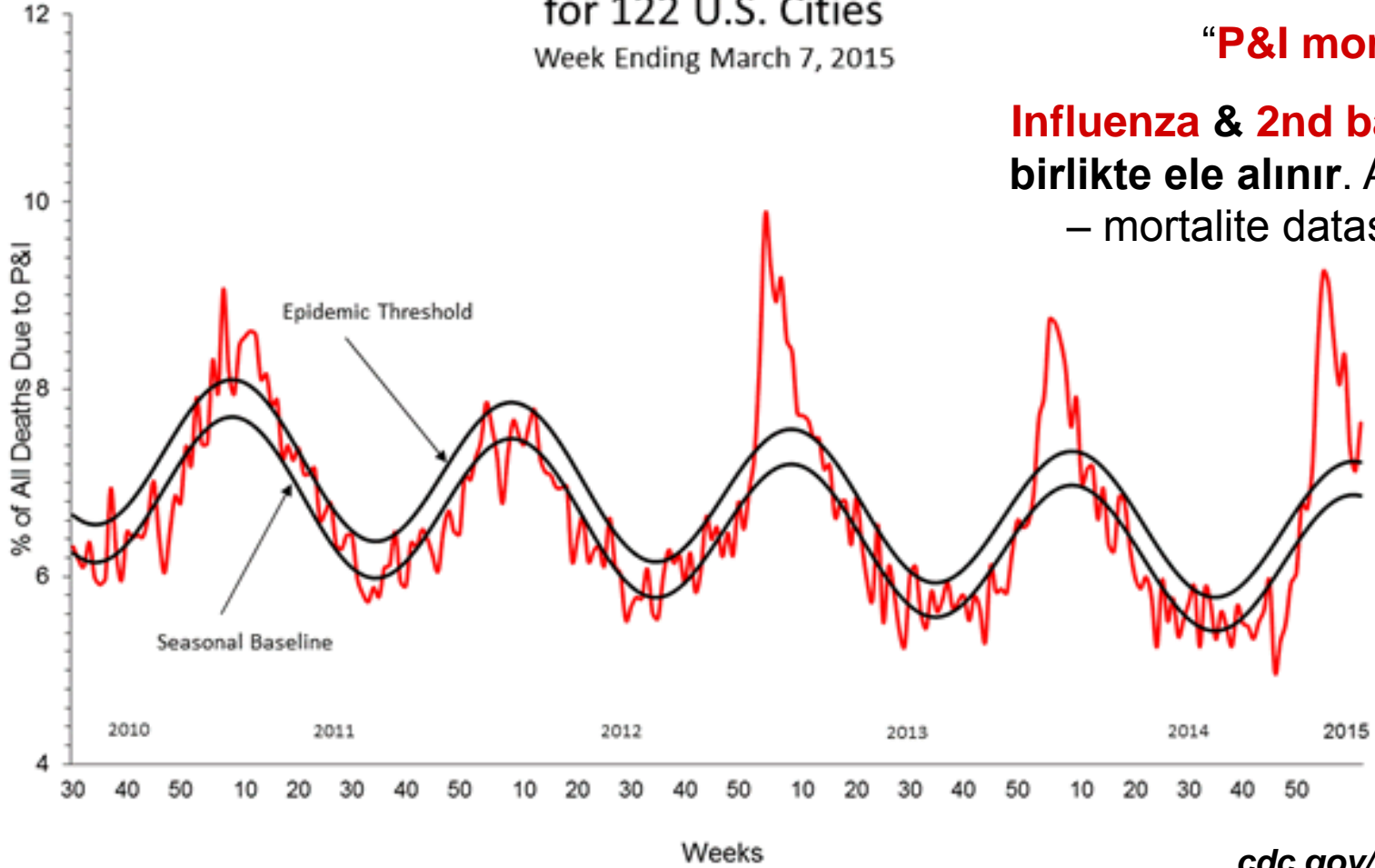


1990-91 → 1998-99  
yıllık ortalama değerler

# Epidemiyolojik Saptama

"Viruslar, sekonder bakteriyel infeksiyonları **artırır mı**?"

Pneumonia and Influenza Mortality  
for 122 U.S. Cities  
Week Ending March 7, 2015



"**P&I mortalitesi**":

**Influenza & 2nd bakteriyel birlikte ele alınır.** Ayrım zor  
– mortalite dadasına göre

# Epidemiyolojik Saptama

"Viruslar, sekonder bakteriyel infeksiyonları **artırır mı**?"

\* **Influenza virusu ile:**

*H. influenzae*  
*S. pneumonia*  
*S. aureus*



infeksiyonları arasında  
**dönemsel**  
**korrelasyon var**

# Genel Saptama

"Viruslar, **neden** sekonder bakteriyel infeksiyonları **artırır** ?"

- \* **konaktan** kaynaklı etkenler
- \* **virusun** kendisi
- \* **sekonder bakteri** türü - özellikleri
- \* **sosyo-ekonomik** durum



# Genel Saptama

"Viruslar, **neden** sekonder bakteriyel infeksiyonları **artırır** ?"

\* **konaktan** kaynaklı etkenler

Table 1. Demographic characteristics of 1047 patients admitted to intensive care for 2009 pandemic H1N1 infections in five countries

**yaş**

**komorbidite**

**bariyerlerin durumu**

**immünogenetik**

Country	US	Spain	Canada	Mexico	Australia/ New Zealand	Total	%
Number admitted to ICU	67	32	168	58	722	1047	
Age, mean	29	40	32	42	40	38	
Female, %	NR	27	67	55	52		50
Obesity BMI >30 <sup>a</sup>	NR	10	56	21	172	259/859	30
Morbid obesity BMI >40	NR	4	NR	8	NR	12/90	13
Comorbid illness							
Asthma/COPD	19	9	54	4	231	317/1032	31
Renal insufficiency	NR	1	11	4	NR	16/258	6
Diabetes	NR	1	35	10	112	158/958	16
Pregnancy	6	2	13	1	66	88/1047	8
Immune suppression	12	NR	33	2		47/293	16
Congestive heart failure	NR	1	12	1	74	88/961	9
Neurologic disease	12	1	26	1	NR	40/325	12
No major comorbid conditions	22	15	117	37	495	664/1012	66

NR, not reported; ICU, intensive care unit; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index.

<sup>a</sup>BMI >35 in Australia/New Zealand.

# Genel Saptama

"Viruslar, **neden** sekonder bakteriyel infeksiyonları **artırır** ?"

\* **Virus – Viral** infeksiyon **kaynaklı** :

- **doku hasarı**

viral – **immün yanıt** – **immünopatoloji**

- bakteri adheransını artırır ('işini kolaylaştırmak')

- daha **yüksek bakteriyel infiltrasyon** gözlenir

- **bakteriyemi artışı**na yol açabilir

# Genel Saptama

"Viruslar, **ölümcül** infeksiyonlara **neden olabilir mi** ?"

\* Viral infeksiyon üç yolla **ölümcül seyredebilir** :

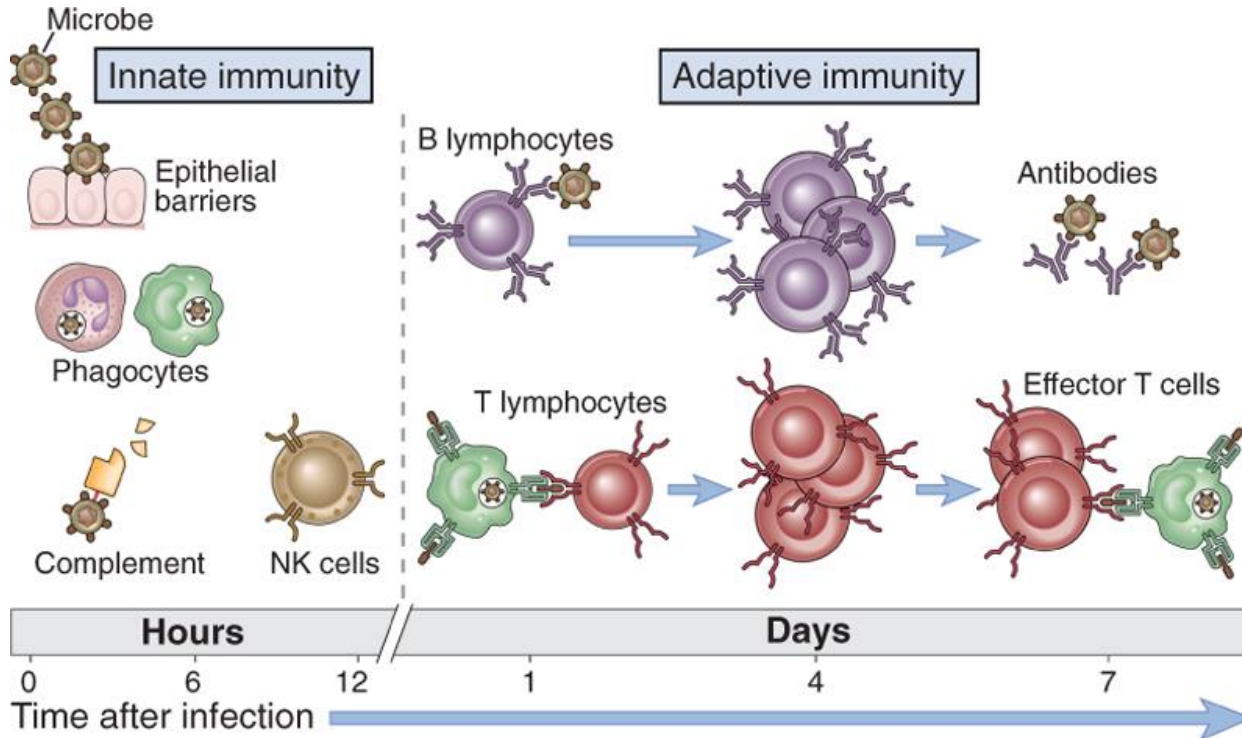
- **Primer viral infx ölümcül** olacak kadar **virülandır**
- **2nd bakteriyel infx ölümcül** olabilir
- viral infx **kronik hastalığı** olanlarda **fizyolojik yükü artırabilir**, ölümcül olabilir

**Gözlemsel** olarak:

19.yy başlarında: **RTH Laennec**: "la grippe"

"Viruslar, **ne zaman** 2nd bakteriyel infeksiyonları **artırır** ?"

- \* **viral infxun hangi döneminde** 2nd bakt. infx geliştiği (**zamanlaması**), **bakteriye karşı gelişecek** immün yanıtın **natürünü** belirler
- \* **anti-viral IY'lar**ın **doğal** veya **edinsel aşamaları**, **bakteriyel infxlara farklı** derecelerde / biçimlerde **duyarlılık** oluşturur



"Viruslar, **ne zaman** 2nd bakteriyel infeksiyonları **artırır** ?"

\* dual infx karşısında "overactive" bir **immün yanıt** (IY) :  
oluşan IY **immünopatoloji düzeyine** çıkabilir

\* **anti-viral IY'ların zirve yaptığı dönem** :

**sekonder bakt. infxlara duyarlılık dönemi ile korrele**

→ izleyen immünopatolojiden (?),

**virus spesifik T-lenfositler büyük ölçüde sorumlu**

\* (bazı) viruslar, bakterilere '**kolaylık**' sağlıyor olabilir mi ?

"Viruslar, **ne zaman** 2nd bakteriyel infeksiyonları **artırır** ?"

\* dual infx karşısında "overactive" bir **immün yanıt** (IY) :  
oluşan IY **immünopatoloji düzeyine** çıkabilir

\* anti-viral IY'ların **zirve** yaptığı dönem :

sekonder bakt. infxlara **duyarlılık dönemi** ile korrele

→ izleyen immünopatolojiden (?),

virusa spesifik gelişen T-lenfositler büyük ölçüde sorumlu

\* (bazı) viruslar, bakterilere 'kolaylık' sağlıyor olabilir mi ?

**"...fakat Müzeyyen bu derin bir tutku"** – İlhami Algör

**"letal sinerji"**

**hikayenin başı da var...**

“Her temas bir iz bırakır” E. Serbes

Virusun doğrudan **epitele etkisi / ilişkisi** :

**Influenza:**

\* **oral / nazal kaviteden giriş**

\* ilk karşılayan tabaka: **mukus**

visköz; mukosilyer hareket, AMP'ler +

\* **alveolar makrofajlar + SP-A, SP-D**

→ geçmeyi başarır: **epitel hücreleri**

Virusun doğrudan **epitele etkisi / ilişkisi** :

**Influenza:**

- \* epitel hücreleri : tutunma – endositoz → replikasyon
- \* epitelde **apoptoz** indüklenir
- \* **yaygın apoptoz** → yoğun inflamasyon artışı → yayılım  
bariyerlerin bozulması  
- fibrin, fibrinojen yüklü alanlar açığa çıkar –
- \* bakteriyel adezyon → **sekonder infeksiyon** !



...

Virusun doğrudan **epitele etkisi / ilişkisi** :

“bakteriyel adezyon, replikasyon → sekonder infeksiyon”

?

\* **2nd duyarlılık** için **tek neden olamaz**:

- **mevsimsel influenzada yoğun bir AC hasarı gözlenmez**  
ama: **Bakteriyel duyarlılık artmaktadır**

...

Virusun doğrudan **epitele etkisi / ilişkisi** :

- **deneysel** olarak da gösterilmiş bir durum var. farede:

→ düşük patojeniteli virus ile infx

→ avian influenza NA delesyonu

→ 2nd bakt. **infx seyri**  
**değişmemektedir**

\* Görüş: **mevsimsel** (NIH50) vs **pandemik** (Mex09):

- **inflamatuvar yanıtlar**: '**anlamlı**' fark yok (gene-profiling)

- ancak **pandemik**: "**epitel hücre re-prolif**'u & **tamiri**" **düşük**

→ "**extent of lung damage** during viral infections influences the **severity of 2nd bacterial infections**"

- **pandemik**: "**bazal epitelyal**" hücrelerde **daha fazla apoptoz**

## **Virusun “derin” tutkusu :**

“**Virusa karşı gelişen immün yanıtlar,**  
aynı zamanda **defektif / yetersiz bir anti-bakteriyel IY’a**  
**zemin hazırlıyor** olabilir mi ?”

## **Virusun “derin” tutkusu :**

“Virusa karşı gelişen **immün yanıtlar**,  
aynı zamanda **defektif / yetersiz bir anti-bakteriyel İY’a**  
**zemin hazırlıyor** olabilir mi ?”

**İnfluenza örneğinde ciddi bulgular +**

*Nasıl bilirdiniz ?*

**İnfluenza** virusunun **tanınması** - **algılanması** :

**İnfluenza** virusu **yayılımla**,

**immün** (makrofaj, DC) & **non-immün hücreleri** infekte eder

**Viral nükleik materyal** 3 PRR ailesi üyeleri ile tanınır:

**TLR**  
3, 7, 8

**RIG-I**  
↓

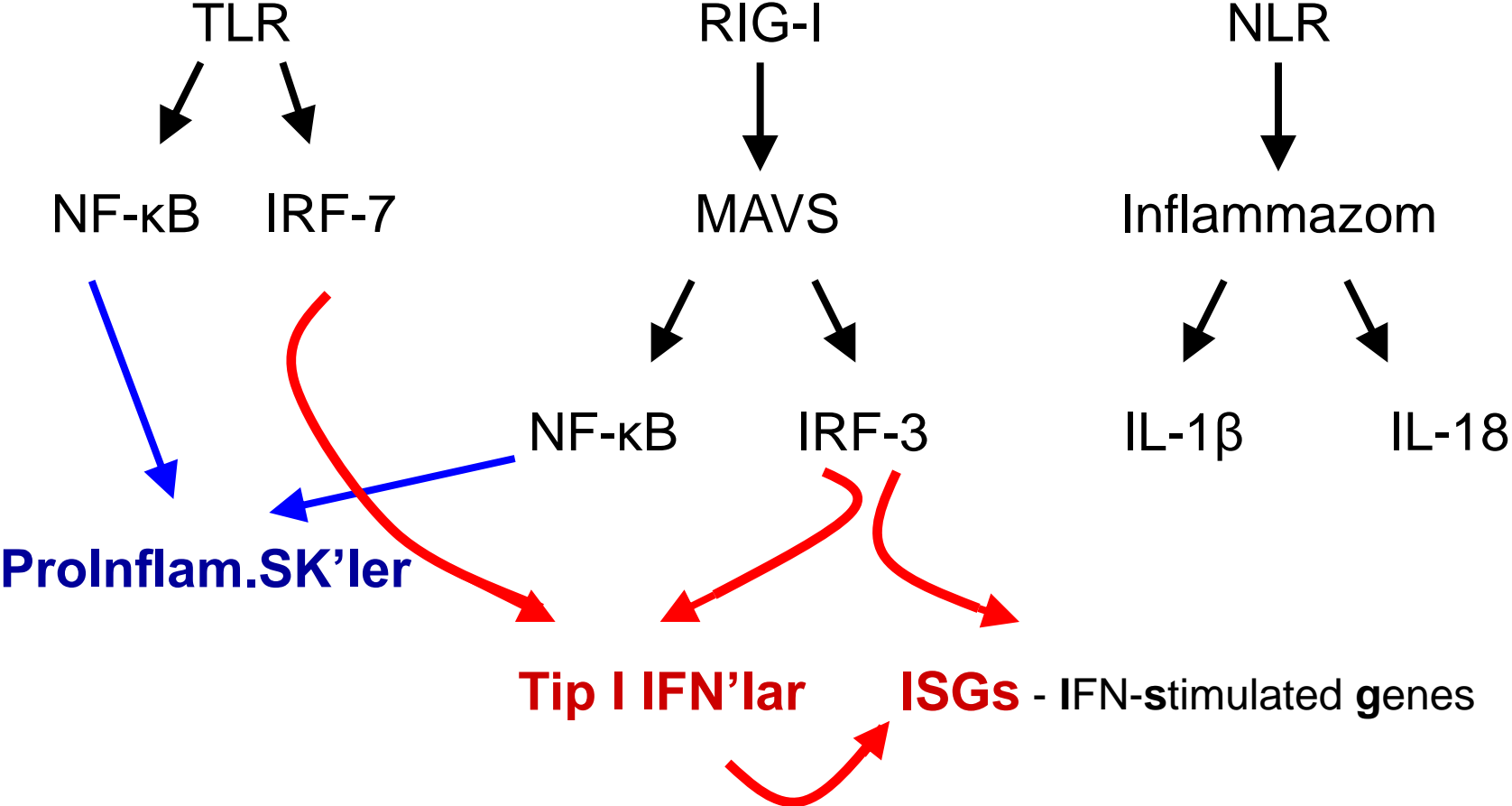
**NLR**  
NLRP3

**“anti-viral stress granülleri”**

...

# Influenza'nın **tanınması** – **algılanmasının sonuçları** :

Viral nükleik materyal 3 PRR aile üyeleri ile tanınır:



...

## Influenza'nın **tanınması** – **algılanması**nın sonuçları :

Ek olarak + **epitel hücrelerinden de**:

**Tip I IFN'lar**      otokrin – parakrin – endokrin etki

**Eicosanoidler**    (PG'ler, prostasiklinler, tromboksan, LT'ler)

**Kemokinler**      (gradient oluşur –  
özellikle PNL, NK, monosit göçü için)

**Eicos.'ler + ProInflam SK'ler** → **inflammasyon**      lokal – sistemik  
Ateş, AFP...

**ISG'ler** → **“anti-viral-state”**

...

**İnfluenza**'ya karşı oluşan **doğal İY**'lerin '**başka**' etkileri :

alveolar makrofajlarda (geçici) bir **deplezyon** oluşur (niş?)

**KK sentezi** azalacağı için,  
beklenen **PNL göçü azalır**

kalabilen makrofajlar ve gelebilen  
PNL'lerin **ROS sentezi bozular**

**NK &  $\gamma\delta$ T**'lerden **proİnflam SK**  
**sentezi bozular**



...

## İnfluenza'ya karşı oluşan doğal İY'ların 'başka' etkileri :

alveolar makrofajlarda (geçici) bir **deplezyon** oluşur (niş?)

**KK sentezi** azalacağı için,  
beklenen **PNL göçü azalır**

kalabilen makrofajlar ve gelebilen  
PNL'lerin **ROS sentezi bozular**

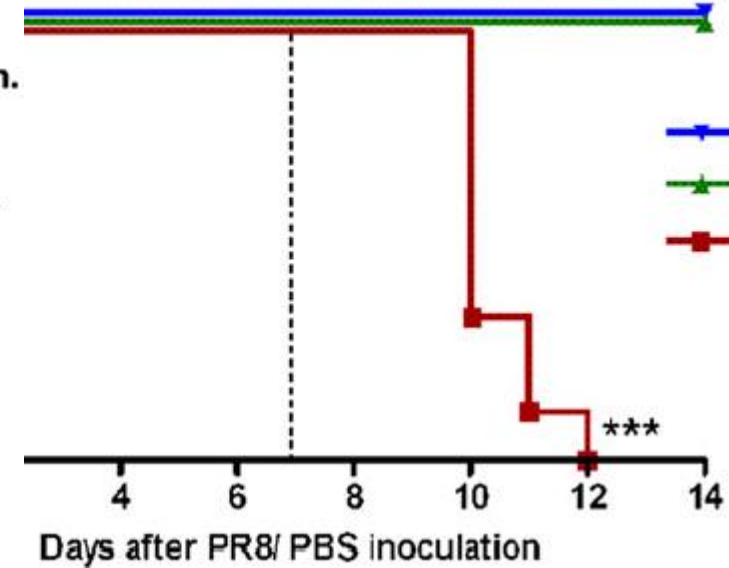
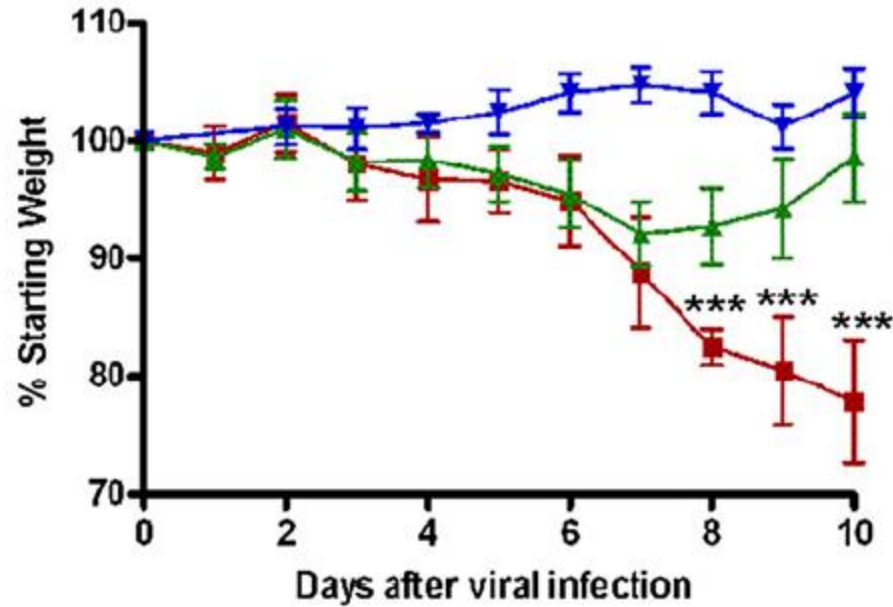
**NK &  $\gamma\delta$ T**-'lerden **proİnflam SK**  
**sentezi bozular**

**Tip I IFN'ların etkisi** olarak  
**değerlendirilmektedir**

*uzun lafın kısası...*

**Influenza'**ya karşı oluşan **doğal İY'**ların '**başka**' etkileri :

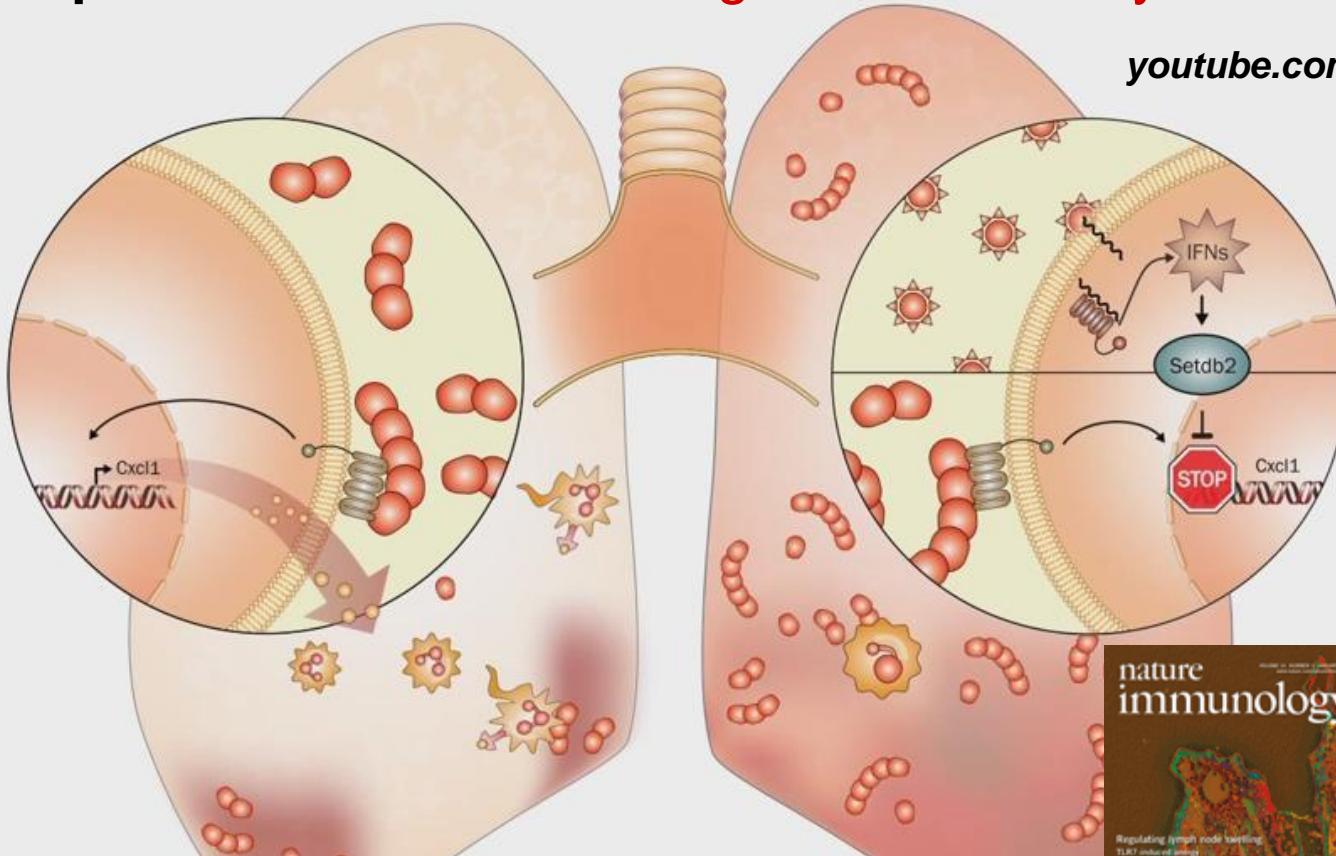
**A**



İnfluenza'ya karşı oluşan doğal İY'ların 'başka' etkileri : ...

Tip I IFN'ların etkisi ol. değerlendirilmekteydi: bazı noktalar netleşti

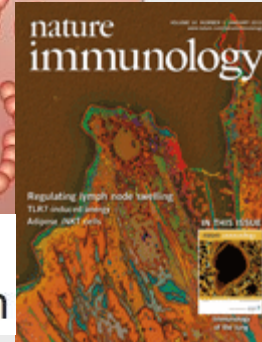
[youtube.com/watch?v=lePS35h0ykc](https://www.youtube.com/watch?v=lePS35h0ykc)



**Setdb2:**

Set domain protein,  
bifurcated 2

The methyltransferase Setdb2 mediates virus-induced susceptibility to bacterial superinfection



**Ce-M-M-**  
Research Center for Molecular Medicine  
of the Austrian Academy of Sciences

**Andreas Bergthaler**

2015;16:67.

# *İmmünoloji 101...*

**İnfluenza'**ya karşı oluşan **doğal İY'**ların '**başka**' etkileri :

**Th1 → Hücresel**

**2005-2006:**

**Th2 → Hüморal**

**Th17 → IL-17**

**IL-17 : IL-17R →** birçok hücreden **AMP sentezini** tetikler  
**G-CSF, MIP2 (=CXCL2), IL-8 (=CXCL8)**

**Nötrofil sentezi; kemoattractaksi**

**Tip I IFN'**lar **Th0 → Th17** farklılaşmasını ciddi **baskılar**

**→ PNL göçü** relatif **baskılanır**

olası **2nd bakt. yük eliminasyonu** zayıflar

**AMP sentezi** azalır

Antigen capture by dendritic cells (DC)

Loss of DC adhesiveness

...

# Influenza'ya karşı oluşan **edinsel IY**'ların etkileri :

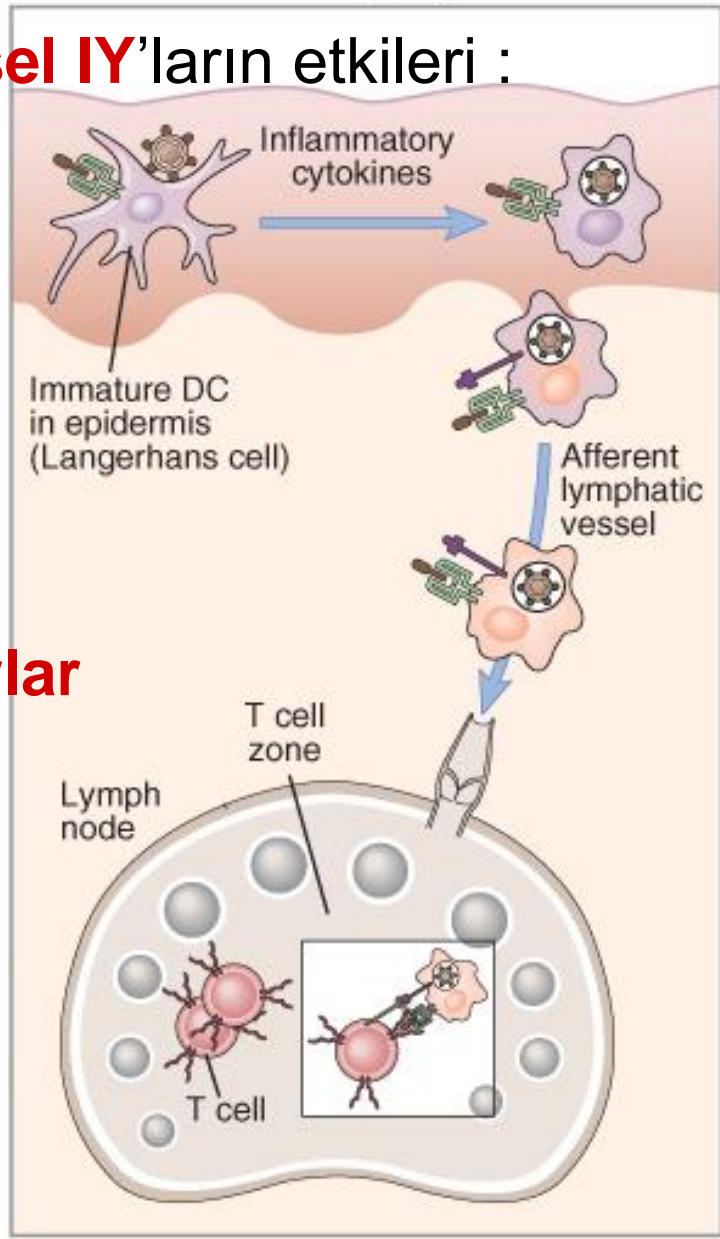
\* **3. – 4. günler :**

- AC dokusundan:

**influenzayı – infekte hücreyi**

fagosite etmiş olan **DC'ler**

**bölgesel LN**'larında **Ag sunarlar**



Migration of DC

Maturation of migrating DC

Mature dendritic cell presenting antigen to naive T cell

## Influenza'ya karşı oluşan **edinsel IY**'ların etkileri :

- peptide **spesifik T-lenfosit klonu** /  
klonları **hızla proliferere** olur

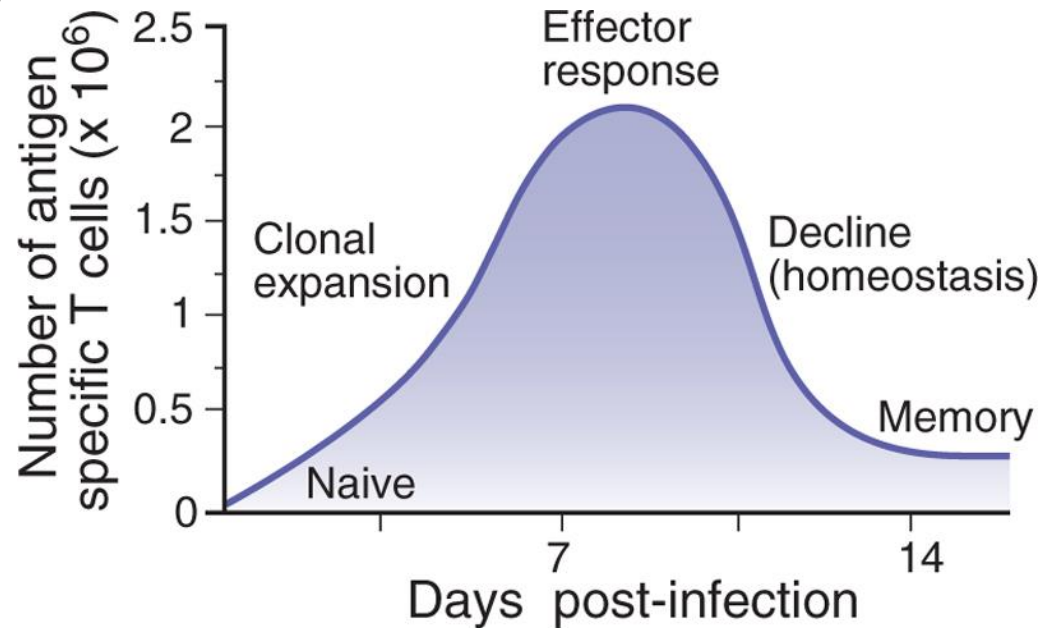
- **genel kural** olarak:

**viral infx'larda**

**klon proliferasyonu**

**çok daha yüksek**

**oranda gerçekleşir**



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

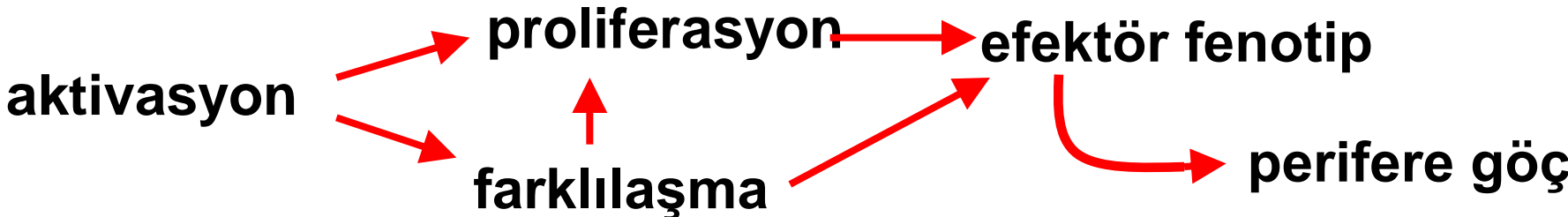
**Ag-spes.klon sayısı,**

proliferasyon **öncesi** : 1:10<sup>5</sup> -10<sup>6</sup>

**sonrası** : 1:10<sup>2</sup> -10<sup>3</sup> (**100-10000x**)

...

**Influenza**'ya karşı oluşan **edinsel IY**'ların etkileri :



**İnfluenza'**ya karşı oluşan **edinsel IY'**ların etkileri :

- oluşan **efektör T-lenfosit fenotipi IFN $\gamma$**  ağırlıklıdır  
(**intraselüler mo'lar !** )
- kronik infx'lara göre çok daha **yüksek konsantrasyonda**
- **IFN $\gamma$** 'nın fagositik hücrelere etkisi:

**MR** (Mannoz Reseptör)

**MARCO** (MAcrophage Receptor with COllagenous structure)



**non-opsonik reseptörler**

\* ciddi "**down**" **regülasyon** gözlenir \*



...

İnfluenza'ya karşı oluşan **edinsel IY**'ların etkileri :

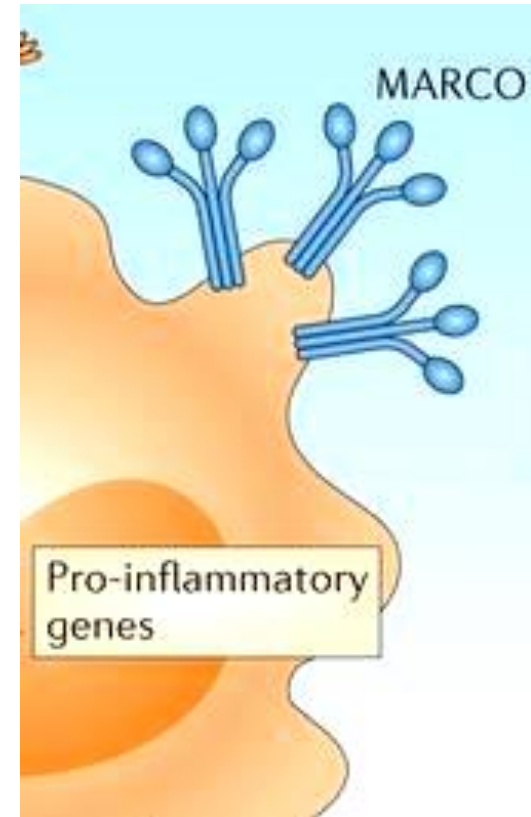
**IFN $\gamma$  vs MARCO** :

“scavenger receptor class A 2”

**Gr neg & poz** bakterileri ‘tanıyabilir’

homotrimerik  $\rightarrow$  büyük oligomerler

en **yoğun eksprese** olduğu dokulardan: **AC**



İnfluenza'ya karşı oluşan **edinsel IY**'ların etkileri :

## **IFN $\gamma$ vs MARCO :**

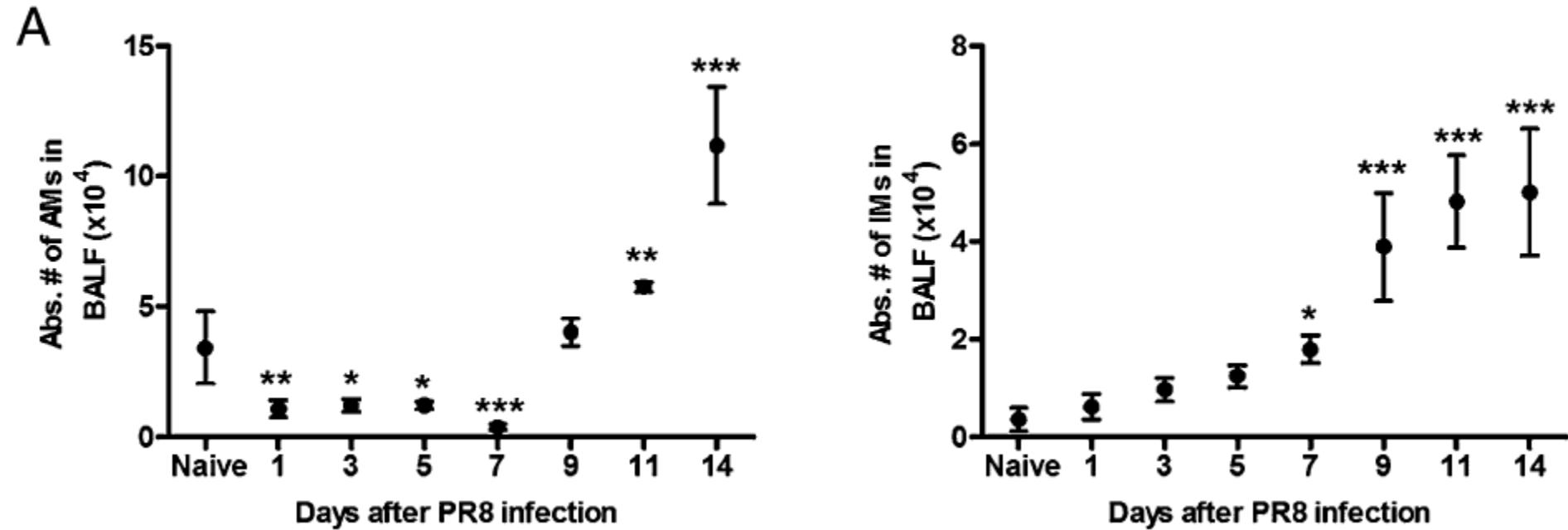
- !** Pnömonokların nazofarenksten **klirensini sağlar**
- !** M. pneumonia'yı bağlar, uzaklaştırır
- **NF- $\kappa$ B**'nin TLR2 ve Nod2 üzerinden **max aktiv.**'u & **izleyen sinyalizasyon için gereklidir**

kronik sigara → MARCO downregüle olur

KOAH'ta M.pneum.'ye bağlı ataklarda önemli !

Influenza'ya karşı oluşan **edinsel İY**'lerin etkileri : ...

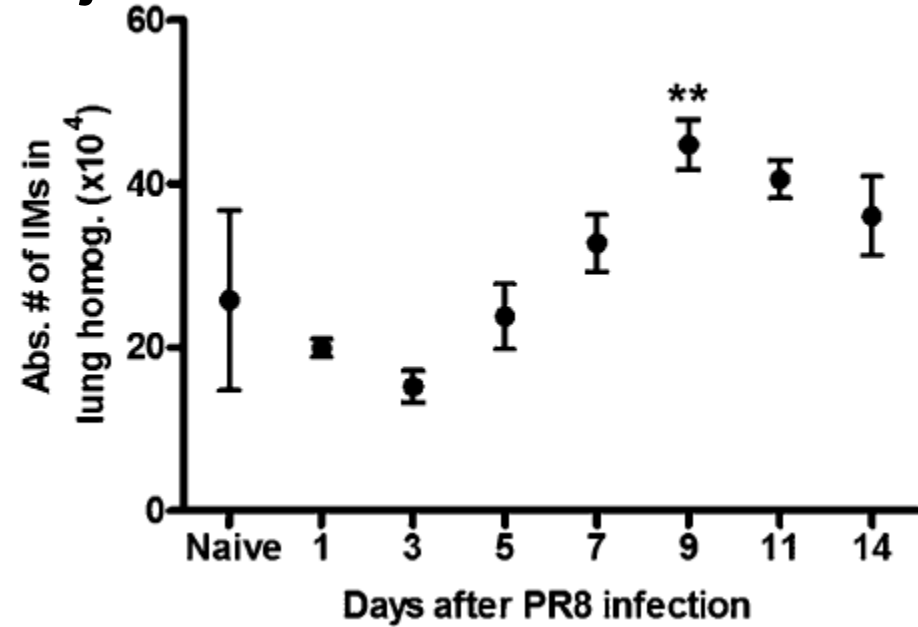
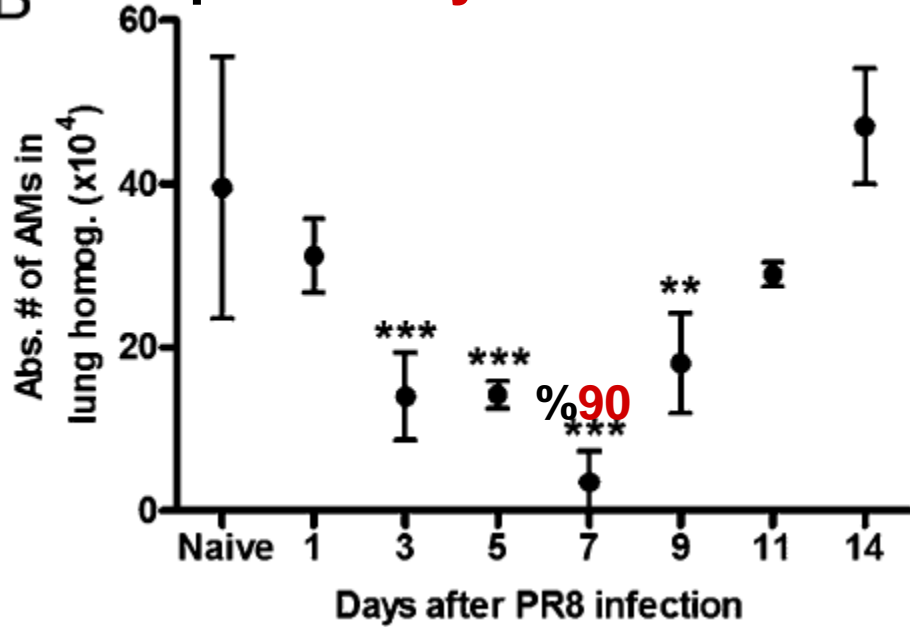
Mφ'lara "**sayısal etki**" – BALF :



Influenza'ya karşı oluşan **edinsel IY**'ların etkileri : ...

Mφ'lara "**sayısal etki**" – AC homojenat :

B



post-influenza + pnömokok → 2nd infx gelişenler fatal

3., 5. ve 7. günlerde

%100

9. günde

%60

11. günde

%40

1. veya 14. günde

%0

*notlar...*

**İnfluenza**'ya karşı oluşan **IY**'ların etkileri :

respiratuar **viruslar** → salgınlar → **2nd bakteriyel pnömoniler** ↑

**doğal immünite**nin **geliştiği dönem**de,  
**Tip I IFN**'ların etkisi, **2nd infx** açısından olumsuz

**edinsel immünite**nin **geliştiği dönem**,  
**2nd bakteriyel infx** açısından **en riskli dönem**

oluşan **bellek T-lenfositler** AC'deki  
**SK dengesi**ni **uzun süre belirler**

**SK**'ler ilgili dokudaki hücreleri  
**belirli bir fenotipte** tutar

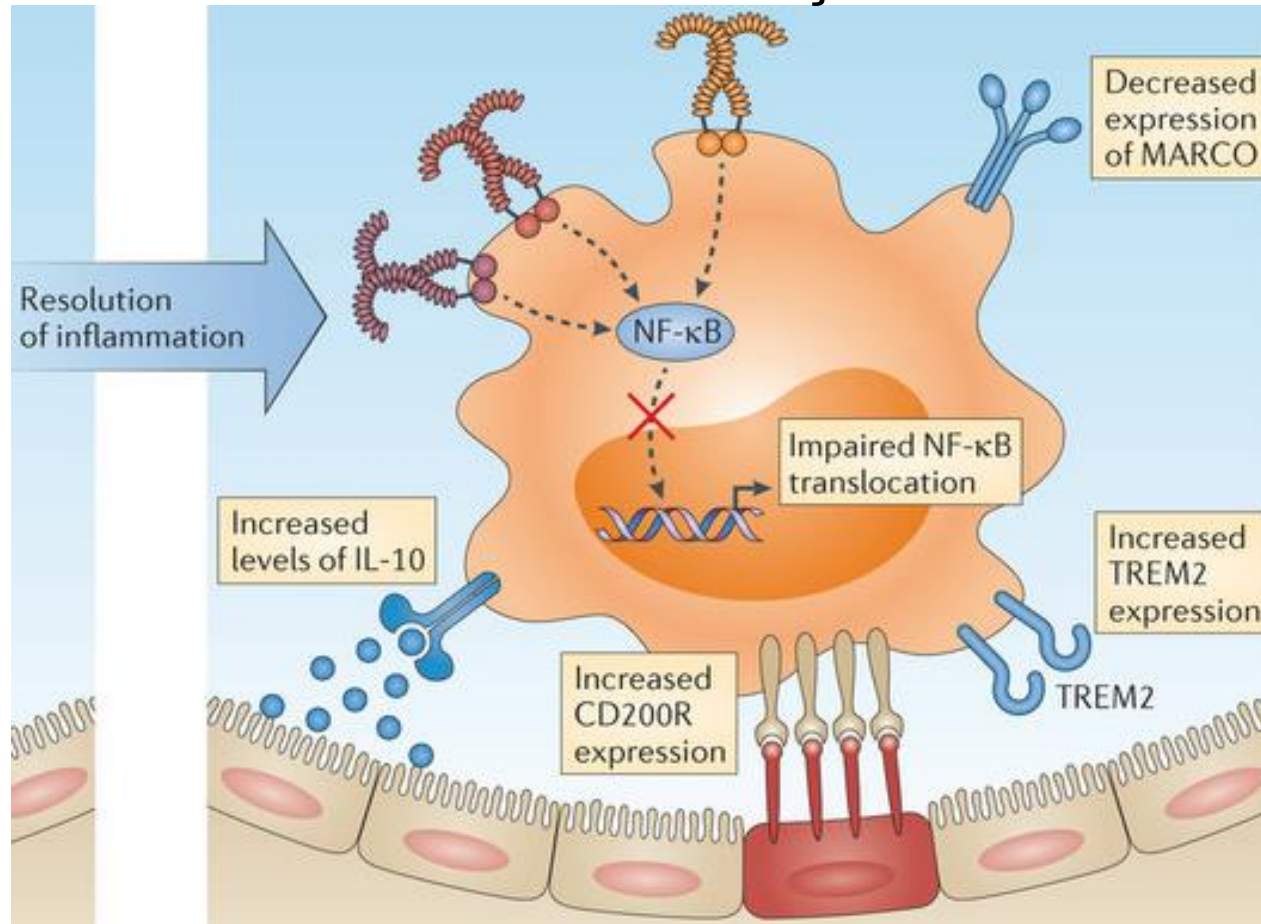
*notlar...*

**İnfluenza**'ya karşı oluşan **IY**'ların etkileri :

özellikle **influenza**'da : oluşan **Mφ fenotipi domine**

14. gün sonrası "**virus-free**"

kemotaksi-karşıtı etkiler daha kısa süreli?



**İnfluenza**'ya karşı oluşan **IY**'ların etkileri :

özellikle **influenza**'da :

infx, **NK** hücrelerinin **TNF- $\alpha$**  kapasitesini **azaltıyor**

→ NK hücreleri **bu fenotipi uzun süre** koruyor

→ **düşük TNF- $\alpha$**  :

“oluşan **M $\phi$**  fenotipi **domine**” katkı sağlıyor

→ 2nd bakteriyel infx'lara **duyarlılık**

kronik, **partiküler maddeye** maruziyet (inhalasyon):

→ aynı **M $\phi$**  & **NK** fenotipi gözleniyor

*ne yapmalı...*

**İnfluenza**'ya karşı oluşan **IY**'ların etkileri :

hasta yakın zamanlı tipik bir **influenza**' öyküsü veriyorsa :

**lökositoz, sola kayma**

**uzamış ateş**

**yüksek ESR**



**2nd bakteriyel infx gelişen**  
**hastalarda daha muhtemel**



## *Epilog – Y. Odabaşı*

"  
..."

**aslolan hayattır**

**bir akvaryumu yazmak**

**akvaryumda yaşamaktan kolaydır;**

**bu yüzden her dize biraz eksik**

**her şiir biraz yalandır..."**