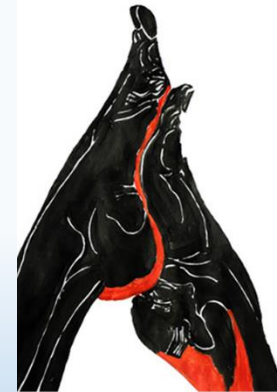


Diyabetik Ayakta İmmün Yanıt ve Dirence Etkisi

Prof. Dr. Necla Tülek

Ankara Eđitim ve Arařtırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji



V. Ulusal
Diyabetik Ayak Enfeksiyonları Simpozyumu

(Uluslararası Katılımı)

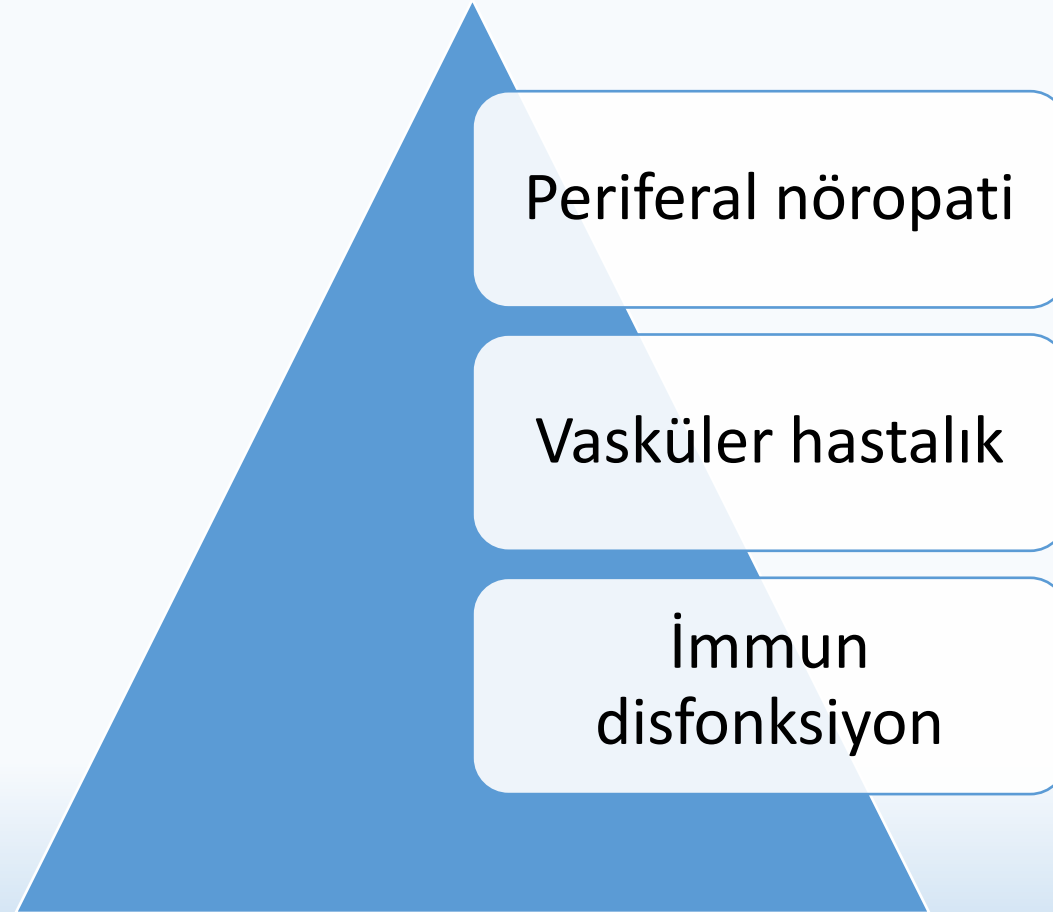
Selçuk-İzmir

03-06 Mayıs 2018

Korumar Ephesus Beach & Spa Resort



Diyabetik Ayak Patogenezi



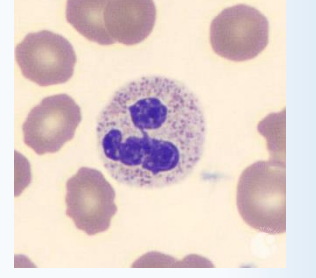
Diyabetin İmmün Yanıta Etkisi

- Nötrofil fonksiyonunda bozulma
- Humoral immün yanıt bozuklukları
- T hücre yanıtında azalma

Diyabetik Ayakta Doğal İmmün Yanıt

- Kemotaksiste azalma
- Fagositozta bozukluk
- Bakterileri öldürme özelliğinin zayıflaması
- Bakteriyel klirenste azalma

Nötrofil Fonksiyonlarında Bozulma



- Nötrofil disfonksiyonunda en önemli faktör hiperglisemi



İleri glikolizasyon son ürünleri endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve mononükleer fagositler üzerindeki reseptörlerle etkileşir ve nötrofil fonksiyonları ile de interfere olabilir

- Nötrofil kemotaksisi
- Fagositoz
- Mikrobisidal aktivite



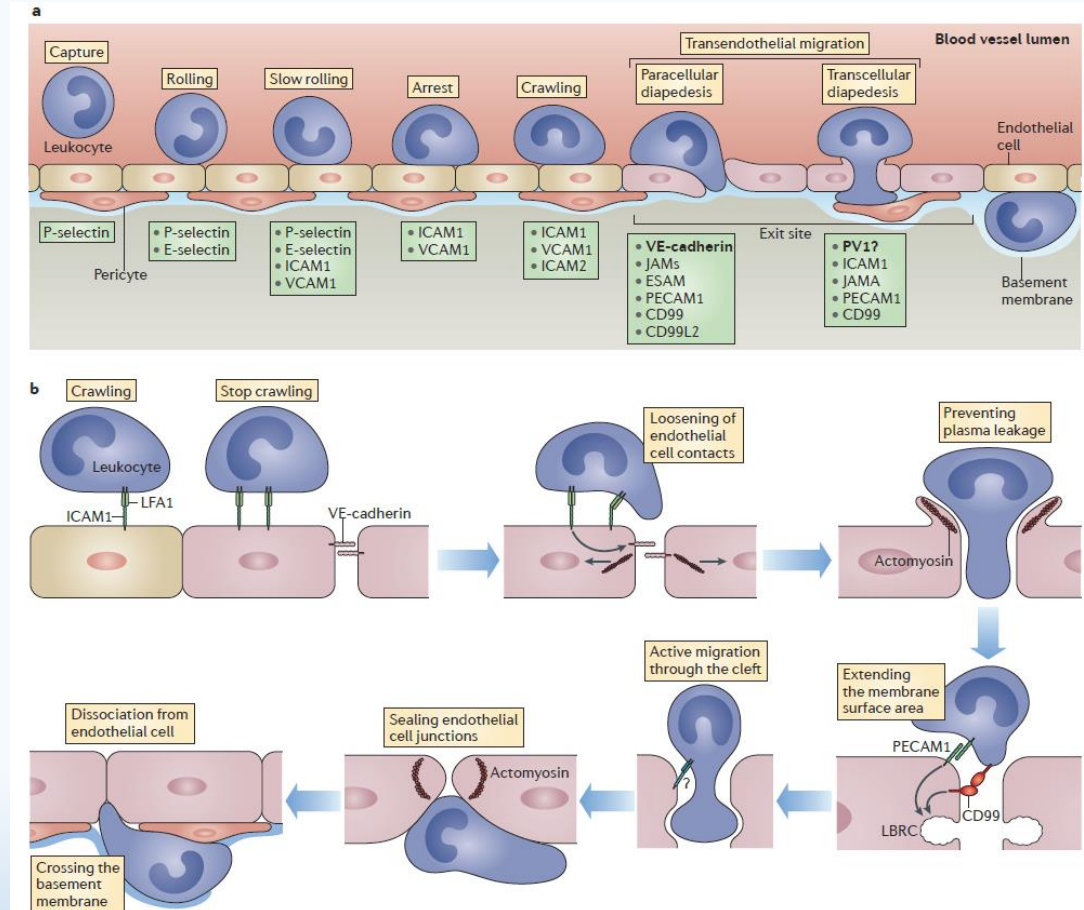
İnfeksiyonlara duyarlılık
Daha ağır infeksiyon seyri

Nötrofil Kemotaksisi

Nötrofillerin kimyasal inflamatuvar stimuluslara yanıt olarak olay bölgesine göçüdür.

- Kullanılan tekniklere göre yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmaktadır.
- Subagaroz teknik kullanılarak yapılan çalışmalarda kemotaksiste defekt olduğu gösterilmiştir.
- Hastalığın ileri evresinde dolaşım sorunu nedeni ile de nötrofillerin olay yerine ulaşması azalır.

Bakteriyel İnfeksiyonlarda Lökosit Göçü



Diyabetik Hastalarda Lökosit Göçü ve Fagositoz

Increased Recruitment but Impaired Function of Leukocytes during Inflammation in Mouse Models of Type 1 and Type 2 Diabetes

Ulrika Sofia Pettersson, Gustaf Christoffersson, Sara Massena, David Ahl, Leif Jansson, Johanna Henriksnäs, Mia Phillipson*

Department of Medical Cell Biology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Abstract

Background: Patients suffering from diabetes show defective bacterial clearance. This study investigates the effects of elevated plasma glucose levels during diabetes on leukocyte recruitment and function in established models of inflammation.

Alloxan ve diyetle indüklenen fare diyabet modelinde çalışma

Stimüle edilmeden lökosit göçünde artış

Akut indüklenen hiperglisemi göç eden veya adere olan lökosit sayısında artışa yol açmamış

Lökosit göçü yeterli

Lökositlerin fagositik aktivitesinde %50 azalma

Bakteri klirensinde azalma

Nötrofil adezyonu

Nötrofil adezyonunda artış? Adezyonda azalma?

- Diyabetik nötrofillerde integrinlerde artış; CD11b , CD11c
- Diyabetiklerde endotelde adezyon moleküllerinde artış
- Glukoz tek başına endotel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunu artırıyor
 - Ozmotik etki?
- Diyabetli hastalarda endotel hücre aktivasyon belirteçlerinde artış var;
 - plazma E-selektin, solubl fms-benzeri tirozin kinaz 1 gibi

Lökosit fonksiyon bozukluğunu açıklayacak bir mekanizma da inflamasyon sırasında lökosit göçünü regüle eden adezyon moleküllerinde azalma olması. Kontrollere göre daha az lökositin perivasküler dokuda bulunması. İnsülin ile bu yanıt düzelebilir.

Fagositoz defektleri

- Birçok çalışmada fagositoz defekti bildirilmiştir
 - Ör: *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* fagositozunda yetersizlik
 - Ör: *Candida guilliermondii* fagositozunda yetersizlik
- Nötrofil fonksiyon bozukluğu?
- Opsonizasyonda sorun ?

Davidson NJ, et al. Defective phagocytosis in insulin controlled diabetics: evidence for a reaction between glucose and opsonising proteins. J Clin Pathol. 1984;37:783–786.

Nötrofil öldürme fonksiyonunda bozulma

Hücre içi öldürme: Superoksit anyonlar ve oksijen derivatifleri

Lizozomal enzimde, reaktif oksijen türlerinde azalma

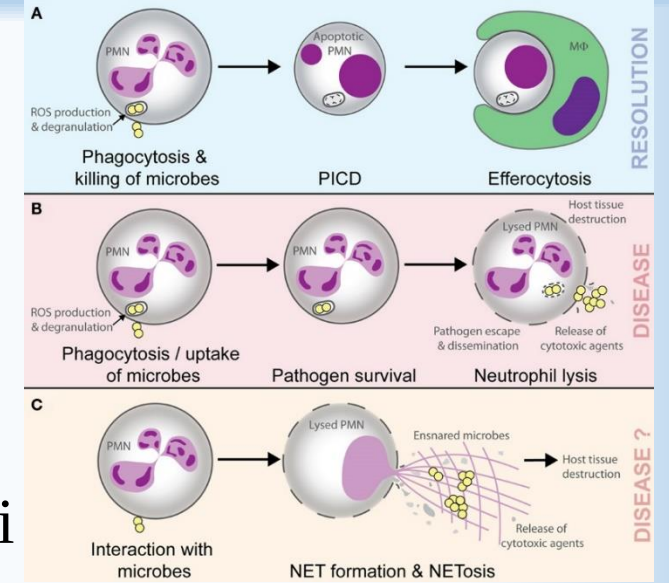
- Kültür bazlı ve kemilümünesan yöntemlerde diyabetik hastalarda

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae* ve *Candida albicans*'ı hücre içi öldürme fonksiyonunda defekt (hücre orijinli)

- Glisemi kontrolü ile düzelme (Glukoz seviyeleri ile korelasyon)

Hücre dışı öldürme (nötrofil ekstraselüler trap;NET oluşturarak)

Diyabetik ketoasidozda β -hydroxybutyrate NET formasyonunu engeller



Thea Lu et al Front. Immunol. 2012

Daoud AK, et al Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. J Immunotoxicol. 2009;6:36–41.

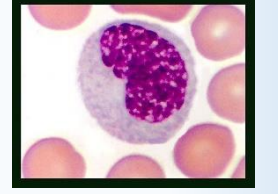
Grinberg N, et al. β -Hydroxybutyrate abrogates formation of bovine neutrophil extracellular traps and bactericidal activity against mammary pathogenic *Escherichia coli*. Infect Immun. 2008;76:2802–2807

Hiperglisemi:

- Glukoz-6 fosfat dehidrogenazı inhibe eder
- Polimorfonükleer lökosit apoptozunu artırır
- Endotelden polimorfonükleer lökosit migrasyonunu azaltır
- Böylece antimikrobiyal fonksiyonu bloklar.

Hiperglisemi ≥ 200 mg/dl olması nötrofil aktivitesinde azalma ile ilişkili

Monosit Fonksiyonlarına Etkisi

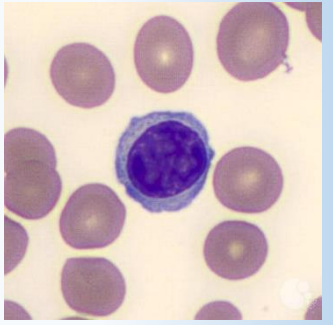


- Kemotaksis ve fagositoz defekti
 - Endotel adezyonu artmış
 - Hücre içi öldürme artmış
-
- Diyabetli hastalarda LPS stimülasyonu sonrası monositlerden salınan TNF- α 'da kontrollere göre değişim yok ama IL-6 daha yüksek

Nandy D, et al. Effect of hyperglycemia on human monocyte activation. J Investig Med. 2011;59:661–667

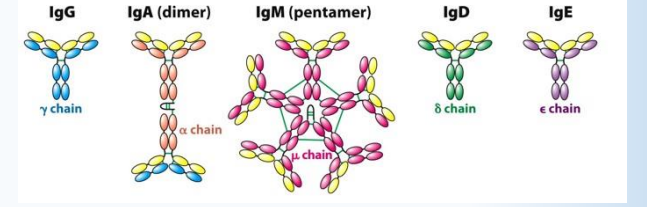
Foss-Freitas MC, et al. In vitro TNF-alpha and IL-6 production by adherent peripheral blood mononuclear cells obtained from type 1 and type 2 diabetic patients evaluated according to the metabolic control. Ann N Y Acad Sci. 2006;1079:177–180

Lenfositler Üzerine Etkisi



- Asidotik hastalarda mitojen ve bakteri antijenlerine yanıtta azalma
 - Asidozun düzelmesi ile düzelme
- Son yıllardaki çalışmalarda tedavi edilmiş hastalarda da yetersiz proliferatif T hücre yanıtı
- Diyabetik hücrelerde CD52 ekspresyonu fazla ki immün sistemin baskılanması
- T lenfosit apoptozunda artış.
- Th 1 hücre, kemokin reseptörleri ve sitokinlerin azalması
- CD4/CD8 oranında azalma
- Uzun süreli hiperglisemide DTH reaksiyonunda azalma, anerji
- **HbA1C<8 ise T lenfosit fonksiyonları etkilenmeyebilir**

Humoral Defektler



- Serumda opsonizasyon özelliği azalmış → Fagositozu etkiliyor
- Kontrolsüz diyabetlilerde total IgG, IgA miktarında azalma ve HbA1c ile korelasyonu
- HbA1c'de artışla korele olarak immunglobulin glikasyonu olur bu da fonksiyonlarını etkileyebilir

Liberatore RDR et al. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005;6:206–212

Koh GCKW, Peacock SJ, van der Poll T, Wiersinga WJ. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *European Journal of Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):379-388.

Immune Response of Hepatitis B Vaccine Among Persons With Diabetes

A systematic review of the literature

SARAH F. SCHILLIE, MD¹
PHILIP R. SPRADLING, MD²
TRUDY V. MURPHY, MD¹

among persons with diabetes show some heterogeneity compared with adults without diabetes. Differences in diabetes type, management, and glycemic control, as well as

Seroprotection proportions ranged from 31.3–100.0% (median, 73.4%) among persons with diabetes and 35.2–100.0% (median, 87.1%) for those without diabetes. The proportion protected was generally greatest among children, ranging from 54.2–100.0% (median, 93.9%) among children with diabetes and 98.0–100.0% (median 100.0%) among those without diabetes. Among adults, seroprotection proportions ranged from 31.3–94.4% (median, 88.2%) for those with diabetes compared with 35.2–96.9% (median, 93.6%) for those without diabetes. Seroprotection proportions were lowest for hemodialysis/chronic kidney disease patients, ranging from 41.8–85.3% (median, 60.1%) for those with diabetes and 61.8–87.5% (median, 75.1%) for those without diabetes. Seroprotection proportions among subjects with diabetes were generally lower when vaccine was administered on a 0-, 1-, and 2-month schedule (not approved in the U.S.) and greater when vaccine was administered on a 0-, 1-, 2-, and 12-month schedule (U.S.-approved alternative schedule) compared with the standard 0-, 1-, and 6-month schedule.

Çocuklarda koruma yeterli
İleri yaş erişkinlerde ve hemodiyaliz hastalarında düşük
Aşı aralarında açılma, gerekirse ek doz

Dolaşımda Th hücrelerinin azalması,
CD4-CD8 lenfosit oranı,
Antijen sunumunda defektler
DR3, DR7, DQ2 HLA allellerin varlığı.

Is there any difference in tetanus IgG levels of diabetic patients with respect to the presence of foot ulcers?

Fatih TEKİN^{1,*}, Mehmet SÜRMELİ², Zeynep ÇİZMECİ³, Özlem TEKİN⁴,
Ergin IŞIK⁵, Ömer Faruk TANER¹, Derun Taner ERTUĞRUL⁶

Results: For diabetic patients without foot ulcers, 17 of 30 (56.6%) patients were found to have nonprotective TIG levels whereas for diabetic patients with foot ulcers, 28 of 30 (93.3%) patients were found to have nonprotective TIG levels. The mean value of TIG for

diabetic patients without foot ulcers was 0.345 ± 0.281 IU/mL and for diabetic patients with foot ulcers the mean TIG value was 0.055 ± 0.033 IU/mL. Statistically significant differences were observed in TIG ($P = 0.008$), total protein ($P < 0.001$), albumin ($P < 0.001$), and CRP levels ($P < 0.001$) between the two groups.

Conclusion: The majority of the diabetic patients had low TIG levels and they were significantly lower in diabetic patients with ulcers.

A booster dose of tetanus vaccine should be considered for diabetic patients with and without diabetic foot ulcers



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Clinical and Vaccine
Immunology



CrossMark
← click for updates

Antibody Responses to Immunizations in Children with Type I Diabetes Mellitus: a Case-Control Study

Michael Eisenhut, Alexander Chesover, Ronald Misquith, Nisha Nathwani, Andrew Walters

Luton & Dunstable University Hospital, NHS Foundation Trust, Luton, United Kingdom

Type I diabetes mellitus (DM) has been associated with abnormalities of T cells. Our objective was to assess whether antibody responses to T-cell-dependent and -independent antigens in children with DM are lower than those of children without DM. We performed a case-control study matching children with DM to children without DM by age and by assessing antibody levels to pneumococcal serotypes, *Haemophilus influenzae*, and tetanus and diphtheria toxoids and reassessing antibody levels in patients with antibody levels below protective thresholds after booster immunization. We recruited 36 children with DM and 36 age-matched controls. The mean age was 10 years. There was no difference between groups in antibody levels against the antigens tested. Pneumococcal antibody levels below the protective threshold were found in 35.9% of DM patients after conjugate pneumococcal vaccination with no difference between groups. Booster immunization with unconjugated pneumococcal vaccine resulted in a median level against pneumococcal serotypes of 2.3 $\mu\text{g/ml}$ (range, 0.05 to 664.7 $\mu\text{g/ml}$) in children with DM and 6.1 $\mu\text{g/ml}$ (0.12 to 203.36 $\mu\text{g/ml}$) in children without DM ($P = 0.013$). Over 85% of children had levels above the protective threshold after booster immunization with no difference between groups. There was no evidence for a reduced antibody response to T-cell-dependent antigens given during childhood immunizations in children with DM. There was a reduced antibody response to antigens of pneumococcal strains in children with DM given unconjugated pneumococcal polysaccharide vaccine compared to that of children without DM without being associated with a difference in percentage of antibody levels below the protective threshold between groups.

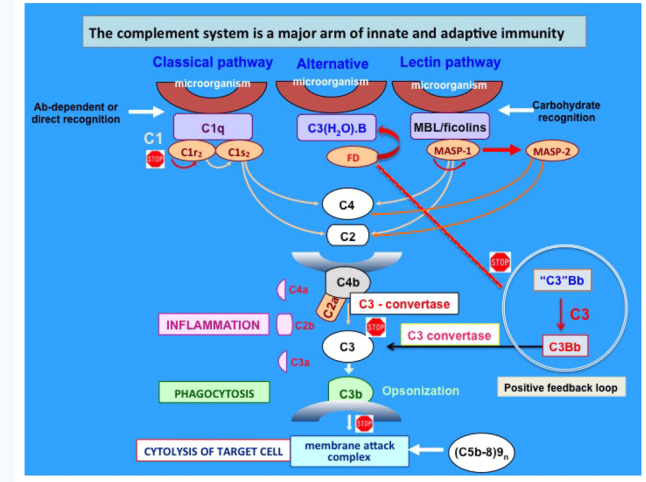
T hücre aracılı antijen yanıtında fark yok
Pnömonokok polisakkarit aşısı yanıtında azalma

Grip Aşıları

- İleri yaş hastalarda yaş grubu ile karşılaştırmada benzer yanıt elde edilmiş
- Hiperglisemi ve metabolik parametreler aşı yanıtını etkileyebilir
- Grip aşısı yapılmalıdır.

Kompleman Bozuklukları

- Tip 1 diyabet patogenezinde kalıtsal C4 yetersizliği
- Tip 2 diyabetlilerde C3, C5 ve C8'te yükselme
- Kompleman aktivasyonunda glikaze immunoglobulinler rol alabilir
- Diyabetik hastalarda glukoz kompleman 3'ün tioester bağını atake eder ve bakteri yüzeyine tutunmasını engeller
- Bazı çalışmalarda C4 azalması gösterilse de daha çok sitokin yanıtında azalma ve nötrofil disfonksiyonu ile ilgili olduğu düşünülüyor



Natural Killer Cells From Children With Type 1 Diabetes Have Defects in NKG2D-Dependent Function and Signaling

Huilian Qin,¹ I-Fang Lee,¹ Constadina Panagiotopoulos,² Xiaoxia Wang,¹ Alvina D. Chu,³ Paul J. Utz,³ John J. Priatel,¹ and Rusung Tan¹

NK hücre sayısı daha az
IL-2 ve IL-15 sitokinlerine yanıt az
Sitotoksitede azalma
İnterferon- γ sekresyonunda azalma

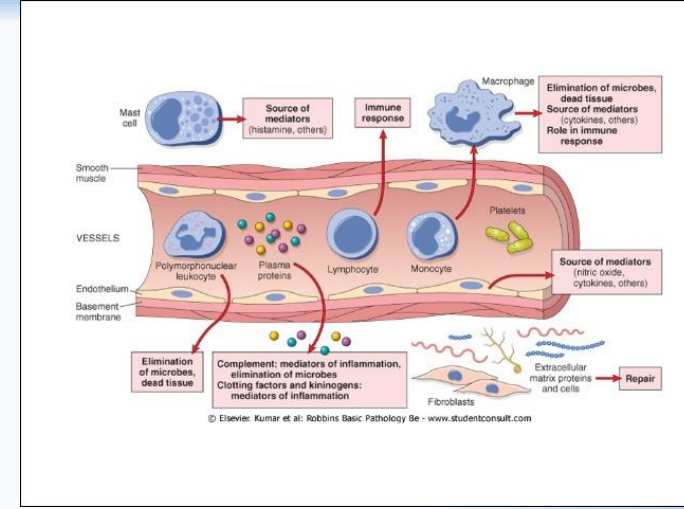
Qin H, et al. Natural Killer Cells From Children With Type 1 Diabetes Have Defects in NKG2D-Dependent Function and Signaling. *Diabetes*. 2011;60(3):857-866.

Diyabet ve İnflamasyon

İnflamasyonda birçok yönde bozulma var

- Histamin, bradikinin gibi inflamatuvar mediyatörlere mikrovasküler yanıtta azalma
- Protein sızıntısı ve ödemde azalma
- Mast hücre degranülasyonunda azalma
- Lökosit endotel-etkileşiminde bozulma
- İnflamatuvar lezyonlarda lökosit sayısının azalması
- Solunum yolunda antijenle karşılaşmada inflamatuvar yanıtın azalması
- Superoksit üretiminde azalma
- Lipopolisakkaritlere temas etmesi sonucu lökositlerden $\text{TNF-}\alpha$, interlökin- 1β ve prostoglandin E_2 'nin sentezinde azalma
- Nötrofillerde araşidonik asitin azalması
- Lenf nodunun retansiyon kapasitesinde azalma

Bunlar da infeksiyonlara duyarlılık ve infeksiyonun ağır seyretmesine yol açar.



İnflamatuvar Sitokinler

Diyabetik hastalarda lipopolisakkaritlerle stimülasyon sonrası mononükleer hücre ve monositler daha az IL-1 ve IL-6 üretir

Nedenleri

- Diyabetli hastalarda hücrelerinde intrinsik defektler
- Glikasyonda artışın miyeloid hücrelerden IL-10, T hücrelerinden IFN- γ ve TNF- α üretimini inhibe etmesi
- Glikasyon myeloid hücrelerde sınıf bir MHC ekspresyonunu da azaltır, T hücre yanıtını bozar

İnsülin

- Anti-inflamatuar
- Anti-koagulan
- Antiapoptotik özellikte
- Proinflamatuar sitokinlerde azalma
- Antiinflamatuar sitokinlerde artma
- Th2-tip yanıtı kayma.

Diyabetik Ayakta İnfeksiyonlara Yatkınlık

- Genetik yatkınlık
- Lokal faktörler
- Kan akımında azalma
- Sinir hasarı
- Metabolizma değişimi
- İmmun yanıtta defektler

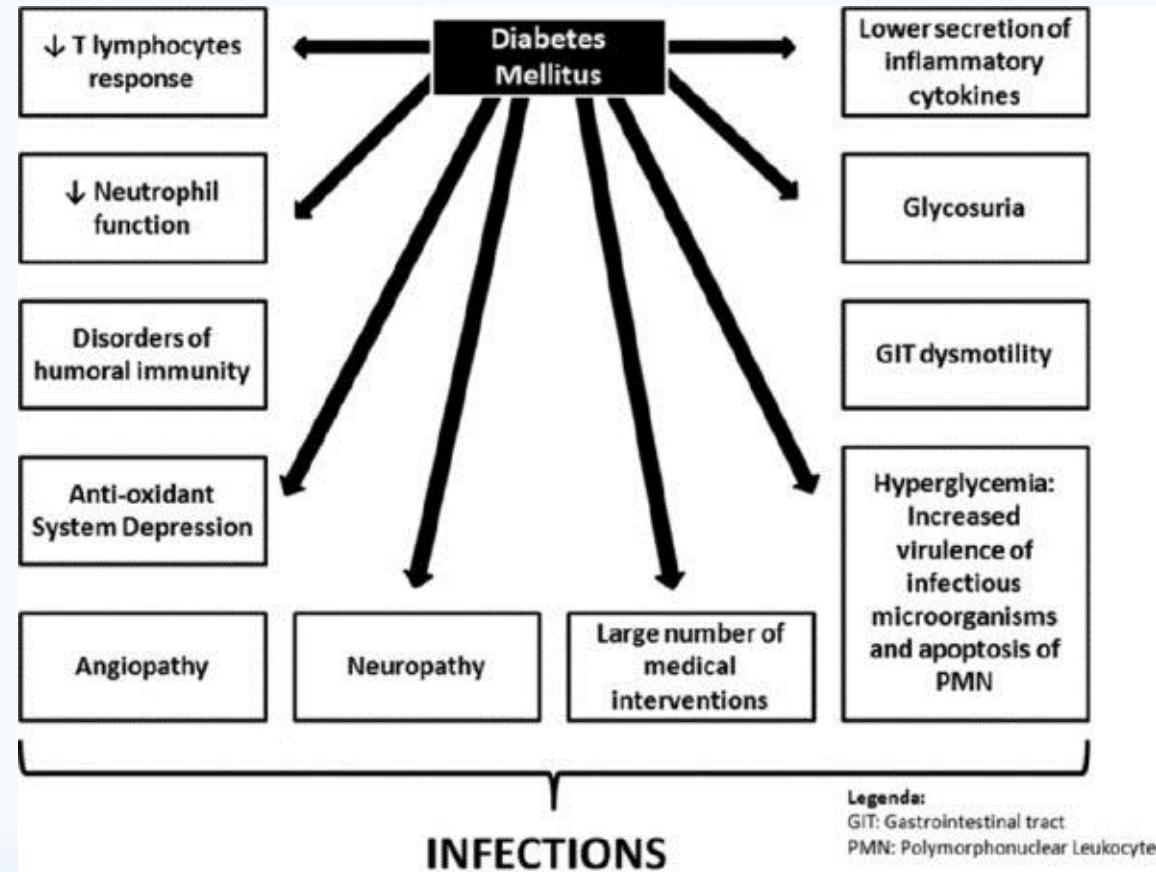
Mycobacterium tuberculosis

MRSA

Streptococcus pneumoniae,

Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii

Diyabette İnfeksiyonların Patofizyolojisi



Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Antibiyotik Direnci Nedenleri

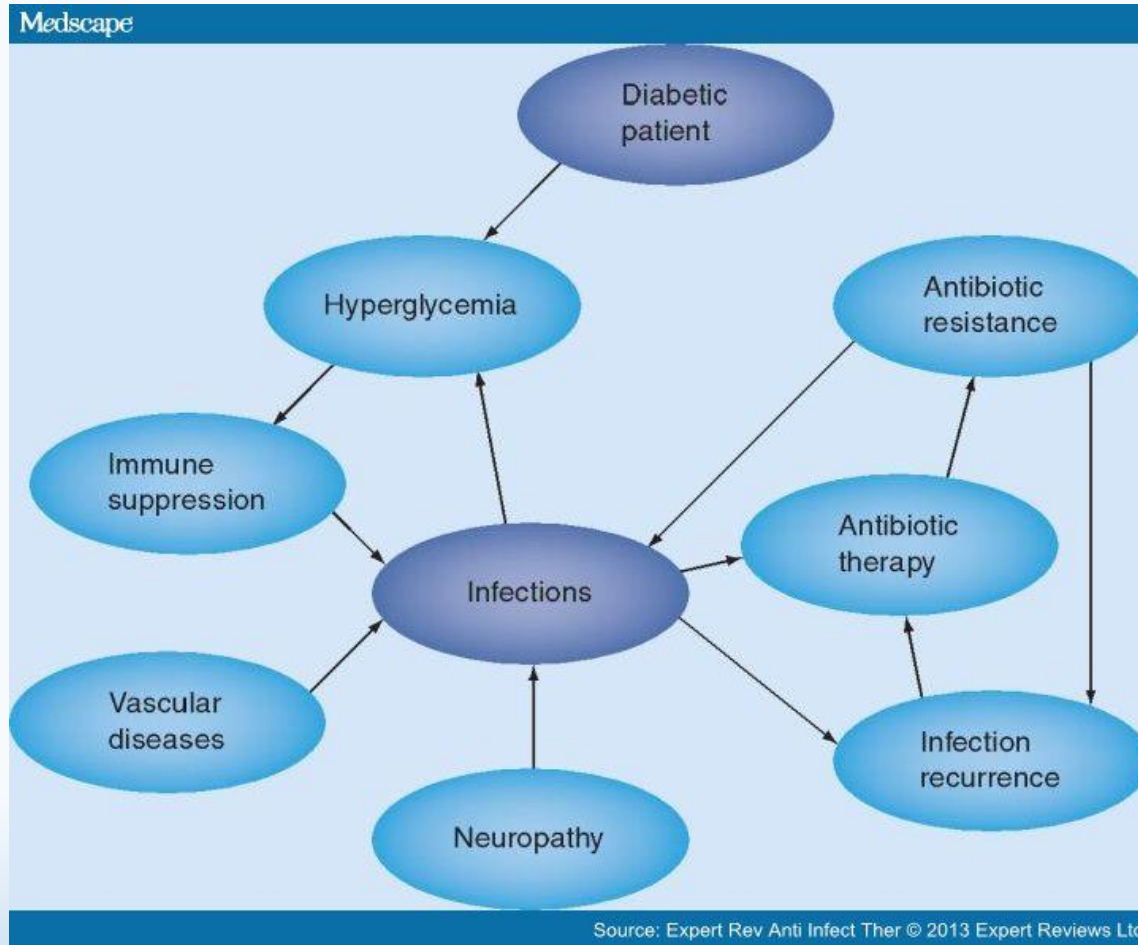
İmmunokompromize durum

Sık antibiyotik kullanımı

Antibiyotik Direnci

- Genel antibiyotik tüketimi
- Bireyin daha önce antibiyotik kullanımı ile ilgili

Diyabet, Enfeksiyon, Antibiyotik Kullanım , Direnç İlişkisi



Diyabet ve İnfeksiyon İlişkisi

- Diyabetli hastalar immunokompromize
- İnfeksiyonların insidansında artış
- Hastaneye yatışta artış
- Enfeksiyon nedeni ile yoğun bakıma yatışta artış
- Bazı enfeksiyonlara yatkınlık

- Diyabetik hastalarda daha sık infeksiyon= Daha fazla antibiyotiğe maruz kalma
- İnfeksiyona immün yanıtın yetersizliği
 - Daha çok mikroorganizma
 - Daha uzun süre antibiyotik kullanımı
- Daha fazla hastaneye yatış, daha dirençli mikroorganizmalar
- Antibiyotik farmakokinetiğinde bozulma
 - Periferik vasküler hastalığın varlığı nedeni ile diyabetik ayaklarda infekte dokuya antibiyotik geçişinin iyi olmaması
 - Suboptimal doz

TEŞEKKÜRLER

