

Streptococcus pneumoniae İnfeksiyonlarının Patogenezi

Özlem TÜNGER (*)

ÖZET

Günümüzde Streptococcus pneumoniae infeksiyonlarının önemi, hem penisiline direnç kazanmaları hem de AIDS hastalarında daha ciddi seyirli olmaları nedeniyle giderek artmaktadır. Pnömokoksik infeksiyonların patogenezi hakkında yapılan klinik ve immunolojik çalışmalar sayesinde hastalığın tanı ve tedavisinde pekçok ilerleme kaydedilmiştir. Bu derlemede, pnömokoksik infeksiyonların patogenezi hem mikroorganizma hem de konak savunma mekanizması yönünden irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Streptococcus pneumoniae, patogenez.

SUMMARY

The Pathogenesis of Streptococcus pneumoniae Infections

The importance of S. pneumoniae infections has gradually increased recently, because of resistance to penicillin and severe clinical course of the pneumococcal infections in AIDS patients. The diagnosis and treatment of pneumococcal infections were improved because of the clinical and immunological studies about the pathogenesis of pneumococcal infections. In this article, the pathogenesis of pneumococcal infections is reviewed for both microorganisms and host defense mechanisms.

Key words: Streptococcus pneumoniae, pathogenesis.

GİRİŞ

S. pneumoniae toplum kökenli pnömoni, otitis media, sinüzit, menenjit, ampiyem, bakteriyemi, septik artrit gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek çeşitli infeksiyonların en önemli nedenlerinden biridir. Okul çağına kadar olan dönemde çocukların yaklaşık yarısı pnömonoklara başlı otitis media geçirmektedir. Yine toplum kökenli pnömonilerin %15-25'inden pnömonoklar sorumludur ve tedavi edilen hastalarda bile ölüm oranı %5-7 arasında değişmektedir (1). Özellikle 1980 yıllarından sonra pnömonoklarda penisilin direncinin önem kazanmasıyla birlikte pnömokoksik infeksiyonların tedavisi daha da zorlaşmış, mortalite oranları yükselmiştir. Pnömokoksik infeksiyonlarda gelişen patolojik değişikliklerin araştırılması bakteri DNA'sının keşfedilmesini, ilk bakteriyel polisakkarid aşının geliştirilmesini ve Gram pozitif bakterilerin kompleks hücre duvarı yapısının inflamatuvar aktivitesinin anlaşılmasını sağlamıştır (2).

Günümüzde penisilin direnci nedeniyle tedavisinde güçlükler yaşanan pnömokoksik infeksiyonların patogenezinin aydınlığa kavuşturulması tedaviye yeni boyutlar kazandıracaktır. Pnömokoksik infeksiyonların patogenezi mikrobiyal virulans faktörleri ve bunlara karşı oluşan aşırı konak immun yanıtı olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir.

MİKROBİYAL VİRÜLANS FAKTÖRLERİ:

S. pneumoniae'nin patogenezinde rol oynayan virulans faktörleri hakkında bilgilerin çok fazla olmamasının en önemli nedeni bakteri DNA'sının keşfinin geç olmasıdır (3). İlk olarak yapılan fare deneylerinde antikapsüler antikorların koruyucu olduklarının gösterilmesiyle polisakkarid yapıdaki kapsülün virülanstaki önemi açığa çıkmıştır. Ancak daha sonra agranülositozlu tavşanlarda kapsülsüz mikroorganizmaların ağır bir klinik tabloya yol açtığı gösterilmesiyle kapsül dışındaki hücre yapılarının da önemli olduğu anlaşılmıştır (2,4). Polisakkarit yapıdaki kapsül, peptidoglikan ve teikoik asid gibi hücre duvarı elemanları ve yüzeyel proteinler gibi çeşitli hücre yapılarının tümü infeksiyonun değişik basamaklarında rol oynamaktadır (3,5). Bu hücre yapılarının rol aldığı

(*) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, MANİSA

patogenez mekanizmaları, aderans (bakteriyel yapışma) ve kolonizasyon, üst solunum yollarının sil aktivitesinden korunma, fagositozdan korunma, inflamatuvar yanıt oluşturma gibi başlıklar altında incelenebilir.

Bakteriyel yapışma (aderans) ve kolonizasyon: Pnömonokokal infeksiyonun gelişmesinde birinci basamak bakteriyel yapışma veya aderanstr. *S. pneumoniae* yüzeyindeki protein yapıdaki adezinler ile epitelial hücre reseptörleri arasında özgül bir birleşme söz konusudur (6). Faringeal epitelial hücrelerdeki glikolipidlerin disakkarid komponenti (N-asetil heksozamin galaktoz-G1cNAβ1-4Ga1) başlanma yeri olarak rol oynar (7). Kolonizasyonda rol oynayan diğer bakteriyel komponent ise salgısal IgA₁ (sIgA) proteaz üretimidir (8). Bu enzim sIgA₁'in Fab ve Fc başlantısını parçalar. Hem adezinlerin hem de sIgA₁ proteazın pnömokokların virülansındaki rollerini tam olarak açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Üst solunum yollarının siliyer aktivitesinden korunma: Nazofarinks kolonize eden pnömokokların akciğere, sinüslere ve östaki borusuna geçebilmesi için üst solunum yollarının siliyer aktivitesinden korunması gerekir. Patogenezin bu evresinde *S. pneumoniae*'nin tiyolle aktive olmuş sitotoksini (pnömolizin) rol oynar. Pnömolizin sitoplazmik bir protein olup, sadece bakterinin lizisiyle açığa çıkar. Konak hücre membranlarındaki kolesterole bağlanıp porlar oluşturarak membranı parçalar (9, 10, 11).

Fagositozdan korunma: Siliyer aktiviteden kaçabilen ve akciğerlere ulaşan bakteriler konak direnç mekanizmasının bir sonraki basamağı olan alveoler makrofajların fagositik aktivitesiyle karşılaşılırlar. Yapılan hayvan deneylerinde polisakkarit yapıdaki kapsülün antifagositik özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (2, 3, 5). Ancak kapsülün fagositozu önleme mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Fagositik hücrelerde kapsüler polisakkaritleri tanıyan reseptörlerin yokluğu, fagositik hücreleri iten elektrokimyasal bir gücün varlığı ve bakteriye yapışan antikor ve komplemanın kapsül tarafından maskelenmesi gibi olasılıklar üzerinde durulmaktadır (6).

Virülans bakımından kapsüler serotipler arasında farklılıklar vardır. Buna en iyi örnek olarak en

virülen serotiplerden biri olan serotip 3 ile avirülen serotip 37 arasındaki farklılık gösterilebilir (2,3). Kapsüle bağlı virülanstaki bu farklılığın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun için ileri sürülen görüşlerden biri, kapsüllerinde kolin rezidüleri olan serotiplerin C-reaktif protein (CRP) adı verilen bir konak proteinini bağlamasından ileri geldiği şeklindedir. CRP bakteriyi opsonize etmez, ancak farelerde pnömokokal bakteremiye karşı bilinmeyen bir nedenle kısmi bir korunma sağladığı görülmüştür. CRP'nin in vitro olarak saptanamayan bir yoldan fagositozu kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. Kapsülde bulunan kolin rezidüleri CRP'e bağlanarak bu proteinin etkinliğini azaltırlar (2, 3, 12).

Akciğerlerde bakterinin fagositik temizlenmesini kolaylaştıran surfaktan adı verilen glikozile olmuş proteinler bulunur. Bunlardan kesin olarak tanımlanmış olan surfaktan protein A, bakteri yüzeyindeki karbonhidrat rezidülerini bağlayan lektin benzeri bir bölge ve ayrıca makrofaj üzerindeki reseptörleri bağlayan kollajen benzeri bir bölgeye sahiptir. Bu nedenle etki mekanizması olarak komplemana (C3b) benzer. Surfaktan proteinleri ayrıca C3b ve antikor aracılı opsonizasyonu da artırır. Nedeni tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte bazı pnömokok serotiplerindeki kapsülün surfaktan proteinlerinden etkilenmediği gösterilmiştir (3).

Fagositozdan korunmada rol oynayan bir diğer bakteriyel komponent ise pnömolizindir. Hücrelerin oksidatif enerji yolunu bozarak bakterinin fagositozunu engeller. Fakat kapsülsüz bakterilerin fagositler tarafından hemen öldürüldüğünün saptanması, pnömolizinlerin antifagositik özelliğinin bakteriyi korumada kapsül kadar yeterli olmadığını göstermiştir (3, 9, 11).

İnflamatuvar yanıt oluşturma yeteneği: Pnömonokokal infeksiyonların patogenezinde bakterilerin aşırı bir inflamatuvar yanıt oluşturmaları önemli bir rol oynamaktadır. Bundan peptidoglikan ve teikoik asit gibi hücre duvarı komponentleri sorumlu tutulmaktadır (2, 3, 6, 13). Ateş ve akciğerlerde meydana gelen patolojik değişiklikler, akciğerlerde üreyen pnömokokların yoğun ve önlenemez bir inflamatuvar yanıt oluşturmalarıyla açıklanmaktadır (14).

Hücre duvarı komponentleri komplemanı alternatif

yoldan aktive ederek, IL-1 ve TNF (α) salınımına neden olurlar (15). Ayrıca hücre duvarı antijenlerine karşı gelişen antikolar kapsülün gözenekli matriksinden hücre yüzeyine kadar diffüze olarak komplemana bağlanıp klasik yoldan kompleman aktivasyonuna yol açabilirler (6, 16). Klasik veya alternatif yoldan kompleman aktivasyonu C5a oluşumuyla sonuçlanır. C5a polimorfonükleer (PMN) hücreler için kemotaktik etkilidir. Fakat hücre duvarına bağlı olan C3b kapsül ile maskelendiğinden fagositik hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerle birleşemez. Sonuçta bölgeye bol miktarda PMN göçü olmasına karşın, bakteriler fagosite edilemez (3, 17). Ayrıca az da olsa öldürülebilir bakterilerden açığa çıkan pnömölinler ve hücre duvarı komponentleri daha fazla inflamasyon ve sitotoksik etkiye yol açarlar. Hücre duvarı komponentlerinin özellikle tip II alveoler hücrelere afinitesi vardır. Bu afiniteden mikroorganizmanın hücre duvarındaki fosforilkolin yapıları ile alveoler hücrelerdeki PAF (platelet activating factor) reseptörleri arasındaki etkileşimin sorumlu olduğu gösterilmiştir (2). Oluşan yoğun inflamatuvar yanıt nedeniyle akciğerlerde doku hasarı meydana gelir. Hem PMN'lerin damar duvarından geçerken sızıntıya yol açması, hem de vasküler permeabiliteyi artıran kompleman komponentlerinin açığa çıkmasına bağlı olarak alveollerde sıvı birikir. Bu eksüdatif sıvı, bakteriler ve PMN'ler Kohn porları aracılığıyla diğer alveollere yayılır. Alveollerin mikroorganizmalar ve inflamatuvar eksüda ile dolmasıyla karakterize bu tabloya kırmızı hepatizasyon adı verilir ve pnömonin varlığını gösterir (2, 3, 14, 17).

İnflamatuvar yanıt oluşmasında hücre duvarı komponentlerinin yanısıra pnömölinler de rol oynar. Pnömölinler hem direkt olarak komplemanı klasik yoldan aktive ederler hem de antikoların Fc kısmına bağlanıp, antikorda yapısal bir değişikliğe yol açarak komplemanı klasik yoldan aktive ederler (18).

Kan ve beyin bariyerindeki etkileri: Pnömokokların BOS'a geçebilmesi, bakterilerin endotelial hücrelerle etkileşebilme yeteneğiyle ilişkilidir. Endotel hücrelerine etkileri insan umbilikal

kordon endotel hücre kültürlerinde (HUVE) araştırılmıştır. Bakterilerin yapışmasıyla HUVE hücrelerinin birbirlerinden ayrıldıkları ve öldükleri gözlenmiştir. HUVE hücrelerine bakterilerin yapışmasında herhangi bir adezin tanımlanmamıştır. Endotelial hücrelere yapışma ve sitopatik etkiden peptidoglikan tabakası sorumlu tutulmaktadır (3, 19, 20)

Vücutta pnömokoklar genellikle endovasküler infeksiyon yapmazlar. Bununla birlikte beyin ve medulla spinalisin yakınındaki kan damar duvarlarına pnömokokların yapışması ile HUVE hücrelerindeki benzer bulgular gözlenmiştir (3). İnflamasyonun önemli bir mediatörü olan endotelial hücreler koagülasyonu aktive eden bir faktör (PAF) salgırlar. Bu faktör özellikle Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridlerine yanıt sırasında oluşur. Pnömokokların hücre duvarı komponentleri de bu aktivitenin oluşmasında lipopolisakkaridler kadar etkilidirler (21). Sonuçta infeksiyon bölgesine trombositler ve lökositler göç eder. Hücreler birbirlerinden ayrılır, kan damarlarında yarıklar meydana gelerek kan-beyin bariyerinde bozulma olur, bakteriler ve fagositler BOS'a geçerler. Endotel hasarından ayrıca kompleman sistemi, IL-1, TNF (α) ve prostaglandin sentezi gibi diğer inflamatuvar komponentlerin de sorumlu olduğu gösterilmiştir (13). Glikokortikosteroidler proinflamatuvar etkiye sahip IL-1 ve TNF α 'nın makrofajlar tarafından sentezini güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu inhibisyon ancak glikokortikosteroidler hücre duvarı peptidoglikanlarıyla etkileşim olmadan önce makrofajlara etki ederse meydana gelir (22). Deksetazonla tedavinin bakteriyel menenjitli çocuklarda klinik düzelmeyi kısalttığı ve nörolojik sekel insidansını azalttığı gözlenmiştir (23).

Diğer virülans faktörleri: Pnömokoklar aktive PMN'ler kadar hidrojen peroksit üretebilirler. Bakteri metabolizmasının bir yan ürünü olan bu hidrojen peroksitin, fagositler tarafından oluşturulan oksijen ara ürünlerinin yol açtığı doku hasarının oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (24).

Nedeni tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olmakla birlikte pnömokokların yüzeyinde bulunan pnömokokal yüzeyel protein-A (Psp A)'nın patogenezi rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde bu proteine karşı oluşan antikoların koruyucu olduğu gösterilmiştir.

Özellikle çocukluk döneminde polisakkarit antijenlere karşı immünitinin zayıf olması nedeniyle, aşı çalışmalarında bu protein üzerinde durulmaktadır (25).

KONAK İMMUN YANITI:

Patogenezmde mikroorganizmaya ait virülans faktörlerinin yanısıra konağa ait immün yanıt da önemli rol oynar. Nazofaringeal kolonizasyondan sonra üstaki tüpleri, sinüsler ve bronşlara yerleşen pnömokoklar replike olurlar. Eğer allerji, viral enfeksiyon, sigara kullanma ve mesleki maruziyet gibi konak savunma mekanizmalarını bozan altta yatan bir neden yoksa normal konak savunma mekanizmaları ile mikroorganizmalar temizlenebilir. Pnömokoksik enfeksiyonlara karşı korunmada hem hücresel hem de sıvısal yanıt birlikte rol oynar. Konak savunma mekanizmaları aşağıdaki başlıklar altında incelenebilir.

Fagositoz: Nötrofiller ve alveoler makrofajlar tarafından etkili bir fagositoz yapılabilmesi ve pnömokokların intrasellüler olarak öldürülebilmesi, immunglobulin ve kompleman gibi opsoninlerin varlığına bağlıdır. Spesifik antikörlerle pnömokokların opsonizasyonu için kompleman gereklidir. Antikörler tarafından komplemanın klasik yoldan aktivasyonu C3b'nin ve bunun en önemli parçalanma ürünü iC3b'nin oluşumuna neden olur. Pnömokoklara karşı konağın en önemli savunma mekanizmasının bu antikör aracılı komplemana bağlı opsonizasyon olduğu düşünülmektedir (26). Hem immunglobulin, hem de komplemandaki konjenital eksiklikler pnömokoksik enfeksiyonlara predispozisyona neden olabilirler.

Sıvısal immün yanıt:

a) Antikapsüler antikörler: Kapsüler polisakkarit her pnömokok suşu için özgüldür ve tipe özgül antikörler oluşur. Yapılan çalışmalarda bu antikapsüler antikörlerin koruyucu olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı erişkinlerde ELISA ile yapılan çalışmalarda sık enfeksiyonlara neden olan serotipler için antikapsüler antikör prevalansı 20'li yaş gruplarında %19, daha ileri yaşlarda ise %33 olarak bulunmuştur. Yani sağlıklı erişkinlerin çoğu birçok pnömokok serotipine karşı duyarlıdır (27). Antikapsüler antikörler enfeksiyonla, kolonizasyonla

ve aşılama sonrası gelişebilirler. Pnömoni geçirdikten sonra hastaların %60-70'inde antikör gösterilmiştir. Çocuklarda ise bu oran daha düşüktür. Otitis media, menenjit veya primer bakteremili çocukların %25 veya daha azında antikör saptanabilir (28). Bazı kişilerde antikör yanıtının oluşmama nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte konağın antijen işleme fonksiyonlarında bozukluk, belli bazı IgG alt sınıflarının yapımında yetersizlik veya çok yüksek antijen düzeylerine bağlı olarak immün paralizi gibi olasılıklar üzerinde durulmaktadır (29).

Yapılan çalışmalarda kolonizasyon sonrasında da doğal enfeksiyon sonrasındaki kadar yüksek düzeyde antikör geliştiği saptanmıştır (27). Antikapsüler antikör prevalansının düşük olmasına karşılık pnömoninin daha fazla görülmemesinin en önemli nedeni kolonizasyondan sonra 2-3 haftada antikör yanıtının hızla gelişmesidir. Solunum yollarının siliyer aktivitesinin bozulması (viral enfeksiyon, sigara) veya antikör yapımında yetersizlik (multipl myelom, AIDS) gibi predispozan bir faktör yoksa herhangi bir enfeksiyon gelişmeden önce immünite oluşur (6, 17, 27).

En sık enfeksiyona neden olan 23 serotipi içeren polivalan aşı ile aşılardan sonra serumda antijenlerin yaklaşık %75'ine karşı antikör geliştiği gösterilmiştir. Aşı sonrası 5-7 günde hem IgM hem de IgG türü antikörler serumda saptanabilir. IgG türü antikörler 1-3 ayda pik yapar, giderek azalarak birkaç yıl kanda kalabilirler. Daha önce pnömokoklarla herhangi bir temas olsa bile aşı sonrası oluşan antikör yanıtının özelliği ve düzeyi değişiklik göstermez (6, 17, 30). Ayrıca bir kapsüler polisakkaridin diğerinden daha immunojenik olduğuna dair bir bulgu da yoktur. Kronik akciğer hastalığı, multipl myelom, Hodgkin hastalığı, splenektomi, lenfoma, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, siroz, orak hücre anemisi, kemik iliği transplantasyonu, HIV enfeksiyonu gibi immünsüpresyona neden olabilecek bir durum varsa antikör yanıtı azalmıştır. Polisakkarit antijenler, protein antijenlerden farklı olarak daha erken ve daha yüksek bir antikör yanıtını sağlayan lenfosit kümelerini stimüle edemezler. Bu nedenle daha önceden serumlarında antikapsüler antikörleri bulunan kişilerin aşılama sonrası oluşan antikör düzeyleri de aynıdır. Yine aynı şekilde yıllar sonra aşının tekrarlanması durumunda da oluşan antikör düzeyleri ilk değerlere çok yakın saptanır (6).

Yapılan çalışmalarda erişkinlerde pnömokokal polisakkarit antikorlarının IgG2 subtipinde olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte çocuklarda IgG1 subtipi daha baskındır (31). Polisakkarit antijenleri timusdan bağımsız tip 2 (TI-2) antijeni olarak görev yaparlar. Bunun için T lenfositler antikor yanıtı için gerekli değildir, fakat onun etkisini artırır. Normalde bu polisakkarit antijenler yardımcı T lenfositlerinden (Th) ziyade baskılayıcı T lenfositleri (Ts) aktive ederler (32). Timusdan bağımsız antikor yanıtının özelliği bir kamçı veya hafıza yanıtının olmaması, yani sekonder yanıtın gelişmemesidir. Bu nedenle pnömokok veya diğer bakteriyel pürifiye polisakkaritlerin tekrarlayan enjeksiyonlarında kamçı etkisi oluşmaz.

Polisakkarit antijenlerine karşı gelişen immün yanıt protein antijenlerinden farklı olarak yaşla birlikte kazanılır. İki yaşın altındaki çocuklar birçok pnömokokal polisakkaride karşı koruyucu antikor oluşturamazlar. Çocuklarda görülen bu zayıf immün yanıtın maternal antikorların varlığı, B hücre matürasyonunda gecikme, spesifik bir B hücre popülasyonunun olmaması ve süpresör T hücrelerinin baskın olması gibi mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Polisakkarit antijenlere karşı gelişen bu immün yanıtızsızlık çocuklarda beş yaşına kadar sürer. Buna başlı olarak bu yaş dönemindeki çocuklarda pnömokok, meningokok ve H. influenzae tip b infeksiyonlarının prevalansı erişkinlerden daha fazladır (33).

Polisakkarit aşılara karşı yanıtı artırmak için difteri ve tetanus toksoidi, sığır serum albumini gibi protein yapıdaki taşıyıcılarla konjugasyon yoluna gidilmektedir. Özellikle son yıllarda yürütülen aşı çalışmalarında pnömokokal yüzeyel protein A (PspA) üzerinde durulmaktadır (25).

Yapılan hayvan deneylerinde kapsüllü bakteri infeksiyonlarında tipe özgül antikapsüler antikor dışındaki antikorların hastalıktan korunmada daha az rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle tipe özgül olmayan antikorların doğal immunityle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Aşılama öncesi gönüllülerden alınan serum örneklerinde etkili bir opsonofagositozun olması diğer antikorların rolü olabileceğini göstermiştir (17).

b) Hücre duvarı antijenlerine karşı gelişen antikorlar: Yapılan çalışmalarda kobaylarda bu

antikorların komplemanı aktive edebildiği gösterilmiştir. Ancak hücre duvarı yüzeyindeki C3b'ye başlanma yeri maskelendiği için fagositlerdeki reseptörlerden korunur, bu nedenle opsonize bakteriler fagosite edilemez. Bununla birlikte bazı araştırmacılar mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte hücre duvarı antikorlarının pnömokoklara karşı koruyucu olduklarını göstermişlerdir (6, 12, 17).

c) PspA'ya karşı antikorlar: Proteaza duyarlı bir pnömokokal antijen olan PspA'ya karşı antikorların farelerde belli bazı pnömokok suşlarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (25).

d) Salgısal IgA: IgA antikorları komplemanı aktive edebilen opsoninlerdir. Yapılan bir çalışmada aşılama sonrasında nazofarinksde tipe özgül olarak pnömokok taşıyıcılığı sıklığında azalma gözlenmiştir. Bunda sIgA oluşumunun sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (17).

c) C-reaktif protein: Sıvısal immün yanıtta rol oynayan diğer bir yapı C-reaktif proteindir. Fare deneylerinde CRP'nin fosfokoline bağlanarak pnömokokları opsonize edebildikleri gösterilmiştir. Ancak eldeki veriler hayvan deneyleriyle sınırlıdır (12, 17).

Kompleman sistemi: Pnömokoklar hem klasik hem de alternatif yoldan komplemanı aktive edebilirler ve her ikisi de bakteri yüzeyine C3b kompleman parçasının bağlanmasıyla sonuçlanır (26, 34). Klasik kompleman yolu IgM veya IgG antikapsüler antikorlarıyla kaplanmış pnömokoklarla aktive olur, bu antikorların yokluğunda in vitro olarak aktive olamaz. Komplemanın alternatif yoldan aktivasyonu ise tipe özgül antikorların yokluğunda in vitro olarak gelişebilir. Kapsül üzerindeki C3b'ye alternatif yolda rol oynayan faktör B'nin etkisiz bağlanması nedeniyle kapsül aracılığıyla alternatif yol aktive olamaz. Alternatif yoldan aktivasyonda kapsülden çok hücre duvarının teikoik asit komponenti rol oynar (15, 17). Oluşan C3b molekülleri hücre duvarı yüzeyinde birikirler. Bunlar kapsül ile maskelendiğinden fagositik hücrelerdeki reseptörlerle birleşemezler ve etkili bir opsonizasyon olamaz.

Pnömokoklara karşı korunmada karaciğer ve dalağın rolü: Hayvan ve insanlarda yapılan

çalışmalarda karaciğer ve dalağın intravasküler mikroorganizmaların temizlenmesinde önemli organlar olduğu gösterilmiştir. Karaciğer ve dalaktaki makrofajların yüzeyinde opsonize olmuş bakteriyi başlayabilmek için IgG'nin Fc parçası için reseptörler ve kompleman reseptörleri (C3b için CR1, iC3b için CR3) bulunur. Böylece opsonize partiküller karaciğer ve dalaktan geçerken makrofaj yüzeyine bağlanırlar (35, 36).

Sağlıklı, bağışık olmayan kobaylarda intravasküler pnömokokların karaciğer ve dalaktan ayrılma oranı 3:1'dir. Antikapsüler antikorların varlığında bu oran 7:1'e yükselir, yani opsonize bakterilerin karaciğer tarafından temizlenmesi artar. Bakterilerin hepatik temizlenmesi için komplemanla opsonizasyonu gerekir, buna karşılık kompleman yokluğunda pnömokokların dalaktan temizlenmesi devam eder (6, 17).

Kompleman düzeyinin düşük olması, tipe özgül antikorların bulunmaması, daha virülen pnömokok suşlarının varlığı gibi durumlarda karaciğerden temizlenmeden kaçabilen bakterilerin temizleme işlemini dalak üstlenir. Kanın dalaktan daha yavaş geçmesi nedeniyle Billroth kordonlarındaki retikuloendotelial hücrelerle temas süresi uzamakta ve böylece nonopsonize partiküller, dolaşımdan temizlenebilmeleri için splenik sinüslerde yeterli bir süre kalmaktadırlar. Ayrıca tavşanlarda ve farelerde dalağın önemli bir IgM kaynağı olduğu gösterilmiştir. Fakat bu organın yokluğunda subkutan olarak antijen verildiğinde antikor yanıtında bir yetersizlik saptanmamıştır (17, 36).

Dalağın kapsüllü bakterilere karşı konak savunmasındaki bu önemli rolü nedeniyle, splenektomi veya fonksiyonel asplenik (orak hücre anemisi veya splenik radyasyon) hastalarda kapsüllü bakteri infeksiyonlarına yatkınlık görülür. Pnömokoklar bu patojenler içinde en sık görülen bakterilerdir ve olguların yaklaşık yarısından sorumludur. Pnömokokal bakteriyemi veya menenjit insidansının orak hücre anemisi olan çocuklarda normalden 100 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (17). Yapılan bir çalışmada fulminan sepsisten ölen erişkinlerin çoğunun splenektomili olduğu veya dalağa ait konjenital bir defekte sahip oldukları gösterilmiştir (6). Bu nedenlerle tüm splenektomili veya fonksiyonel olarak asplenik hastaların tipe özgül antikorlar oluşturabilmek için pürifiye

pnömokokal polisakkarit ile aşılması gerekir.

Sonuç olarak, pnömokokların keşfinden 100 yıl sonra bile pnömokoksik infeksiyonların oluşumu ve immunolojik özellikleri konusunda hala açıklığa kavuşturulamamış noktalar vardır. Ancak yine de şimdiye kadar elde edilen bilgiler ışığında hem aşılama hem de tedavi konusunda pek çok ilerleme kaydedilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Broome CV, Facklam RR, Allen JR, Fraser DW, Austrian R: From the Center for Disease Control: epidemiology of pneumococcal serotypes in the United States, 1978-1979, *J Infect Dis* 141: 119 (1980).
2. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR: Pathogenesis of pneumococcal infection, *N Eng J Med* 332: 1280 (1995).
3. Salyers AA, Whitt DD: Bacterial pathogenesis a molecular approach, p 322, 1st Ed, ASM Press, Washington DC (1994).
4. Watson DA, Musher DM, Verhoef J: Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 479 (1995).
5. AlonsoDeVelasco E, Verheul AF, Verhoef J, Snippe H: Streptococcus pneumoniae: virulence factors, pathogenesis, and vaccines, *Microbiol Rev* 59: 591 (1995).
6. Musher DM: Streptococcus pneumoniae. "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed): Principles and Practice of Infectious Diseases" p 1811, Churchill Livingstone, New York (1995).
7. Anderson B, Dahmen J, Frejd T, et al: Identification of an active disaccharide unit of a glycoconjugate receptor for pneumococci attaching to human pharyngeal epithelial cells, *J Exp Med* 158: 559 (1983).
8. Paton JC, Andrew PW, Boulnois GJ, Mitchell TJ: Molecular analysis of the pathogenicity of Streptococcus pneumoniae: the role of pneumococcal proteins, *Annu Rev Microbiol* 47: 89 (1993).
9. Boulnois GJ, Paton JC, Mitchell TJ, Andrew PW: Structure and function of pneumolysin, the multifunctional, thiol-activated toxin of Streptococcus pneumoniae, *Mol Microbiol* 5: 2611 (1991).
10. Rubin JB, Duane PG, Clawson D, Charboneau D, Young J, Niewoehner DE: Toxicity of pneumolysin to pulmonary alveolar epithelial cells, *Infect Immun* 61: 1352 (1993).
11. Diaz E, Lopez R, Garcia JL: Role of the major pneumococcal autolysin in the atypical response of a clinical isolate of Streptococcus pneumoniae, *J Bacteriol* 174: 5508 (1992).
12. Briles DE, Forman Horowitz JC, Volanakis JE: Antipneumococcal effects of C-reactive protein and monoclonal antibodies to pneumococcal cell wall and capsular antigens, *Infect Immun* 57: 1457 (1989).

13. Tuomanen E, Tomasz A, Hengstler B, Zak O: The relative role of bacterial cell wall and capsule in the induction inflammation in pneumococcal meningitis, *J Infect Dis* 151: 535 (1985).
14. Tuomanen E, Rich R, Zak O: Induction of pulmonary inflammation by components of the pneumococcal cell surface, *Am Rev Respir Dis* 135: 869 (1987).
15. Winkelstein JA, Tomasz A: Activation of the alternative complement pathway by pneumococcal cell wall teichoic acid, *J Immunol* 120: 174 (1978).
16. Rodriguez-Barradas MC, Das TS, Watsan DA, Musher DM: Relative contribution of cell wall and capsular polysaccharides in activating alternative and classical complement pathways by Streptococcus pneumoniae, *Med Microbiol Lett* 2: 427 (1993).
17. Bruyn GAW, Zegers BJM, Van Fruth R: Mechanisms of host defense against infection with Streptococcus pneumoniae, *Clin Infect Dis* 14: 251 (1992).
18. Paton JC, Rowan-Kelly W, Ferrante A: Activation of human complement by the pneumococcal toxin pneumolysin, *Infect Immun* 43: 1085 (1984).
19. Geelen S, Bhattacharyya C, Tuomanen EI: The cell wall mediates pneumococcal attachment to and cytopathology in human endothelial cells, *Infect Immun* 61: 1538 (1993).
20. Cundell DR, Tuomanen EI: Receptor specificity of adherence of Streptococcus pneumoniae to human type-II pneumocytes and vascular endothelial cells in vitro, *Microb Pathog* 17: 361 (1994).
21. Cabellos C, MacIntyre DE, Forrest M, Burroughs M, Prasad S, Tuomanen EI: Differing roles for platelet-activating factor during inflammation of the lung and subarachnoid space: the special case of Streptococcus pneumoniae, *J Clin Invest* 90: 612 (1992).
22. Beutler B, Krochin N, Milsark IW, Luedke C, Cerami A: Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanism of endotoxin resistance, *Science* 232: 977 (1986).
23. Odio CM, Faingezicht I, Pazis M: The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis, *N Eng J Med* 324: 1525 (1991).
24. Duane PG, Rubins JB, Weisel HR, Janoff EN: Identification of hydrogen peroxide as a Streptococcus pneumoniae toxin for rat alveolar epithelial cells, *Infect Immun* 61: 4392 (1993).
25. McDaniel LS, Sheffield JS, Delucchi P, Briles DE: PspA, a surface protein of Streptococcus pneumoniae, is capable of eliciting protection against pneumococci of more than one capsular type, *Infect Immun* 59: 222 (1991).
26. Winkelstein JA: The role of complement in the host's defense against Streptococcus pneumoniae, *Rev Infect Dis* 3: 289 (1981).
27. Musher DM, Groover JE, Rowland JM: Antibody to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae in adults: Prevalence, persistence, relation to carriage and resistance to infection, *Clin Infect Dis* 17: 66 (1993).
28. Prober CG, Frayha H, Klein M: Immunologic responses of children to serious infections with Streptococcus pneumoniae, *J Infect Dis* 148: 427 (1983).
29. Rijkers G, Kuis W, de Graeff-Meeder E, Peeters CCAM, Zegers BJM: Impaired immune response to polysaccharides (letter), *N Eng J Med* 317: 838 (1987).
30. Musher DM, Chapman AJ, Goree A, et al: Natural and vaccine-related immunity to Streptococcus pneumoniae, *J Infect Dis* 154: 245 (1986).
31. Chudvin DS, Artrip SG, Schiffman G: Immunoglobulin G class and subclass antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides, *Clin Immunol Immunopathol* 44: 114 (1987).
32. Baker PJ, Amsbaugh DF, Stashak PW, Caldes G, Prescott B: Regulation of the antibody response to pneumococcal polysaccharide by thymus-derived cells, *Rev Infect Dis*: 3: 332 (1981).
33. Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DJ: Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age, *J Infect Dis* 148: 131 (1983).
34. Reed WP, Davidson MS, Williams RC Jr: Complement system in pneumococcal infections, *Infect Immun* 13: 1120 (1976).
35. Friedman RL, Moon RJ: Role of Kupffer cells, complement and specific antibody in the bactericidal activities of perfused livers, *Infect Immun* 29: 152 (1980).
36. Wara DW: Host defense against Streptococcus pneumoniae: the role of the spleen, *Rev Infect Dis* 3: 299 (1981).