



Kan ve Kan Bileşenlerinin İmmun Sisteme Etkisi

Dr. İsmail CİNEL

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

GİRİŞ

İmmun sistem; organizmayı infeksiyöz ajanlara veya yabancı maddelere karşı koruyan, hücrelerarası sinyal ileti mekanizmalarının en gelişmiş olduğu sistemimizdir. Savunma mekanizmaları içerisinde; deri gibi fiziksel bariyerler dışında kandaki kimyasal maddeler ve doku hasarlanması, infeksiyon gibi tetiklenmelere karşı gelişen fizyolojik yanıt yer almaktadır. Kimyasal maddeler ve fizyolojik yanıt noktasında, başrolde karşımıza nötrofiller, monosit makrofaj serisi, lenfositler gibi kan elemanları ile serum proteinleri çıkmaktadır.

İmmun sistem yanıtları doğal ve kazanılmış immün yanıt olarak ikiye ayrılmaktadır. Doğal ("innate") immünite enfeksiyon ve doku hasarlanmasına karşı hazır-çabuk yanıtıdır; adaptasyon özelliği içermez ve hücresele reseptörler/salınan proteinler üzerine kuruludur (1). Akut faz proteinleri, lokal inflamasyon ve mikroorganizmanın büyümesini önlemeye yönelik konak değişiklikleri doğal immünitenin birer parçasıdır. İşlevleri arasında yabancı mikroorganizmanın patojenitesinin azaltılması, büyümesinin / invazyonunun geciktirilmesi, organizmanın yanıtını bakteriyel enfeksiyonun eliminasyonuna yönlendirmek ve kazanılmış immün yanıt devreye girene ve güçleninceye kadar organizmayı korumak yer almaktadır (2). Doğal immünite sözü edilen işlevleri gerçekleştirirken, inflamasyonu başlatıcılar olarak dendritik hücreleri (DC), immünitenin efektörleri olarak nötrofil, monosit ve "natural killer"ları (NK), antijen sunanlar olarak DC ve B hücrelerini ve her üç fonksiyonu gerçekleştirebilen makrofajları kullanırlar. Kazanılmış immünitede ise T ve B lenfositler ana bileşenlerdir. Bu bağlamda, derlememiz çerçevesinde kan elemanlarından nötrofiller, monosit-makrofaj serisi ve lenfositler değerlendirilecektir.

I. Nötrofiller

Kemik iliğinde hematopoez gerçekleşirken hematopoetik kök hücrelerinden myeloid seride myeloid progenitor,

granülosit-monosit progenitor sırasını izleyerek nötrofil lökositler ve monositler oluşmaktadır. Metamyelosit sonrası bant formasyonunun gelişimi ile olgun polimorfonükleer nötrofil (PMN) lökositler ortaya çıkmaktadır. Dokuz gün gibi bir sürede gerçekleşen bu süreç ile yetişkinde günde yaklaşık yüz milyon nötrofil üretilmektedir. Sitokinlerin yoğun olarak yer aldıkları klinik durumlarda ise bu sayının bin kat artış gösterebildiği ve ortalama olarak nötrofillerin kandaki yarı ömür sürelerinin 7 saat olduğu saptanmıştır (3).

Nötrofiller doğal immünitede temel hücre tipidir; patojenik mikroorganizmaların tanınmasında ve yok edilmesinde kemotaksis, fagositoz ve sitotoksik ürünlerin salınması gibi yanıtlar aracılığıyla işlev görmektedirler. Sözü edilen antimikrobiyal yanıtların başlatılmasında, nötrofillerin hücre yüzey reseptörleri ile mikrobiyal hedefte veya inflamatuvar ortamda bulunan spesifik ligandlar arasında etkileşim önem taşımaktadır. İskemi/reperfüzyon, sepsis, akut akciğer hasarı (ALI) / akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) gibi inflamatuvar süreçlerin yoğun olarak tetiklendiği durumlarda ise tersine lökositlerin rol aldığı fizyolojik yanıtlar organizmanın kendisine zarar verdiği patolojik yanıtlar halini alabilmektedir. Bu bağlamda, nötrofil yanıtları organizmaya zarar vermeden en yüksek kapasitede savunma işlevini yapabilecek şekilde denetlenmektedir.

Nötrofil işlevlerini sıralayacak olursak;

I. Adezyon

Dolaşımdaki nötrofillerin enfekte dokuya ulaşabilmeleri için damar dışına çıkmaları gerekmektedir. Bunun için birinci adım vasküler endotele adezyonlarıdır. Adezyon, nötrofillerdeki integrinler, L-selektin ve endotel hücrelerindeki E-selektin, P-selektin ve ICAM-1 (intrasellüler adezyon molekül 1), ICAM-2 gibi adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Adezyon moleküllerinin ekspresyonlarındaki artış ise ortamda



tetiklenen inflamatuvar süreç ile ilişkilidir. Adezyonun başlangıcında nötrofillerin yuvarlanması ve yapışması gerçekleşmekte, özellikle selektinler burada rol almaktadırlar. Hemen ardından integrinlerin, özellikle B₂ integrin (CD11/ CD18) ve a₄B₁ integrin, devreye girmesiyle sıkı adezyon gerçekleşmektedir (4). Nötrofillerin B₂ integrinler aracılığıyla endotel hücrelerinde bulunan ICAM'larla ilişki kurmaları ICAM'ların IgG ailesinden oldukları göz önüne alındığında humoral immunitéyle de ne kadar iç içe olduklarının göstergesidir. Sıkı adezyon sonrası nötrofiller ve endotel hücreleri arasında oluşan gap "junction"lar aracılığıyla transmigrasyon gerçekleşmektedir (5). Adezyon, doğal immunitéde o kadar önemlidir ki, B₂ integrinlerin yokluğunda gözlenen bozukluk lökosit adezyon eksikliği tip I olarak isimlendirilmiştir. Yüksek nötrofil sayılarına karşın fonksiyonlardaki bozukluk nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık ve tekrarlayan şiddetli enfeksiyonlar gözlenmektedir (6, 7).

II. Kemotaksis

Damar dışına çıktıklarında nötrofillerin kemoatraktan bir gradient doğrultusunda doğrudan inflamasyon ve enfeksiyon alanlarına yönelmesi kemotaksis olarak isimlendirilmektedir. Çoğu kemoatraktanın G-protein bağlı 7 transmembran içeren reseptörlere bağlanarak sinyal iletimi başlattıkları ortaya konulmuştur (8). Aktin sitoskeletal yapının polimerizasyonu ve reorganizasyonunun gerçekleşmesi "pseudopodia"nın gelişimine yol açmaktadır ve Rho kinaz yolağı aracılı olduğu son dönemde gösterilmiştir (9, 10). Protrüzyon, adezyon, kontraksiyon ve adezyonun sonlanması sikluslar halinde tekrarlanmakta ve nötrofillerin hareketi sağlanmaktadır. Aktin polimerizasyonundaki eksiklik klinikte tekrarlayan mantar enfeksiyonlarına yol açan, primer kemotaksis bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır (7).

III. Fagositoz

Nötrofil membranında invaginasyon ve 3 µm'den büyük partiküllerin alımı ile fagositoz işlemi başlamakta ve mikrobiyal öldürme nötrofillerin içinde gerçekleşmektedir (11). Fagozom oluşumuyla nötrofillerden salıverilen sitotoksik ürünlerin de böylece organizmanın kendisine zarar vermesi önlenmektedir (12, 13). Mikrobiyal patojenleri tanımda spesifik karbohidrat, glikolipid ve glikoproteinlerden oluşan patojen ilişkili moleküler patern reseptörleri tanımlanmıştır (14). Ek olarak, patojen ajanları opsonize eden antikorlara ve komplemanlara karşı da fagositik reseptörler denen reseptörler de vardır. Opsonizasyon fagositoz işlemine fonksiyonellik kazandırması açısından çok önemlidir (12). Primer

fagositik fonksiyon yetmezliğine bağlı kalıtsal geçiş gösteren bozukluk tanımlanmamıştır.

IV. Mikrobiyal Öldürme

Mikrobiyal öldürme, fagozom ve fagolizozom gibi özelleşmiş birimlerde gerçekleşerek organizmanın zarar görmesi en aza indirgenmektedir. Aktive olmuş nötrofiller NADPH oksidaz aracılığıyla superoksit (O₂⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi oksidanları üreterek öldürme işlevini gerçekleştirmektedirler. Sözü edilen oksidanlar myeloperoksidaz varlığında hipohalöz asit (HOCl⁻)'e dönüşerek daha da potent antimikrobiyal bir hal almaktadırlar. Ortamda fazla miktarlarda yer alan süperoksitin nitrik oksit ile birleşmesi çok daha toksik olan peroksinitrit formasyonu ile sonuçlanmaktadır. Deneysel modellerde sözü edilen enzimlerin baskılanması veya indirect yollarla serbest oksijen / nitrojen türevlerinin oluşumunun önlenmesi ile doku hasarlanmasının önlenmesi gösterilmiştir (15, 16, 17). Oksidatif olmayan öldürme mekanizmaları içerisinde ise fagozomun asidifikasyonu, lizozim, laktoferrin, elastaz gibi proteazlar ve defensinler sayılabilir (1, 18). Ayrıca, nötrofiller platelet- aktive edici faktör (PAF), lizofosfolidilkolin ve prostaglandinler gibi araşidonik asit derivelerinin üretilmelerinde rol oynayan fosfolipaz A₂ (PLA₂) enzimini içerirler. ARDS'li hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj sıvılarında PLA₂ aktivitesinin artmış olarak saptanması akciğer hasarının patofizyolojisinde PLA₂ enziminin rolüne işaret etmektedir (19, 20). Deneysel modellerde PLA₂ inhibisyonunun akciğer hasarlanmasını azalttığı da gösterilmiştir (21, 22).

Nötrofiller mikrobiyal öldürmede ve adezyonda rol alan dört çeşit intrasellüler granül içermektedirler:

- i. Azurofilik (primer) granüller
- ii. Spesifik (sekonder) granüller
- iii. Jelatinaz (tersiyer) granüller
- iv. Sekretuar vesiküller

Mikrobiyal enzim olarak azurofil granüller myeloperoksidaz, lizozim, azurosidin ve nörominidaz içerirlerken, metalloproteinaz olarak kolagenaz içerirler. Azurofil granüllerde asit hidrolaz olarak, N-asetil-beta-glukozaminidaz, katepsin B ve D, beta-galaktosidaz bulunurken, inhibitör olarak alfa₁-antitripsin, heparin bağlayan protein bulunmakta ve ayrıca defensinler, bakterisidal permeabilite arttırıcı protein, asit mukopolisakkarit, ubiquitin de içerik olarak yer almaktadır. Spesifik ve jelatinaz granüller ise, daha çok lizozim ve jelatinaz içermektedirler.

Granüllerin fonksiyon bozukluğunun gözleendiği Chediak-



Higashi Sendromu gibi otozomal resesif geçiş gösteren bozuklukta Stafilokoklara karşı direnç tanımlanmıştır. Nadiren gözlenen spesifik granül eksikliklerinde tekrarlayan enfeksiyonlar ve zayıf inflamatuvar yanıt söz konusudur (6). Myeloperoksidaz eksikliğinde ise fırsatçı Candida enfeksiyonları, NADPH oksidaz eksikliğinde ise katalaz pozitif Staf. Aureus enfeksiyonlarının sıklıkla ortaya çıktığı kronik granümatöz hastalık gözlenmektedir (6, 7).

IV. İnflamatuvar Medyatörlerin Sekresyonu

Nötrofiller organizmada sinyal iletide yanıt veren konumlarının yanı sıra, inflamasyonun regülasyonunda IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin yapım ve salıverilmelerinde yer alarak temel rol oynarlar. Nötrofil kökenli proteazlar da substratların işlenmesinde ve kemotaktik peptidlerin salıverilmelerinde işlev görmektedirler.

V. Apoptozis

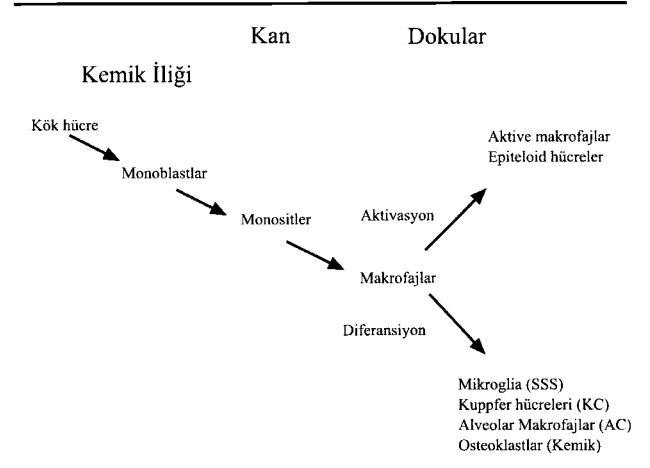
Apoptozis olarak adlandırılan programlanmış hücre ölümü; nötrofillerin mikrobiyal öldürme fonksiyonlarında doğrudan yer alması bile son dönemde inflamasyondaki rolleri nedeniyle nötrofil işlevleri arasında tanımlanmaktadır. Doku hasarlanmasının tehdit oluşturduğu durumlarda nötrofil apoptozisi abartılı inflamatuvar yanıtın önlenmesinde fizyolojik yol olarak en önemli rolü üstlenmektedir. Örneğin; ARDS'nin başlangıcında nötrofil apoptozisinin geciktiği ve sonuçta da uzamış inflamasyonla karakterize tablonun ortaya çıktığı gösterilmiştir (23). Ek olarak, alveolar makrofajların apoptotik nötrofillerin temizlenmesinde gecikmeleri daha büyük inflamatuvar hasarlanma ile sonuçlanmaktadır. Doku hasarlanmasının önüne geçilmesinde nötrofillerin azaltılması deneysel modellerde denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmışsa da, ALI / ARDS gibi olguların nötrofenik hastalarda da gözlenebilmesi nötrofillerden bağımsız mekanizmalarla da doku hasarlanmasının gerçekleştiğine işaret etmektedir (24-27). Bu arada nötrofillerin azaltılmasının hastaları enfeksiyonlara daha yatkın hale getireceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Öte yandan, Bone'un 1990'larda ileri sürdüğü kompanzatuvar anti-inflamatuvar yanıt sendromu (CARS) tanımı apoptosis konusundaki gelişmeler doğrultusunda güncelliğini yeniden kazanmaya başlamıştır (28). CARS'daki makrofaj deaktivasyonu, antijen sunumundaki azalma, T hücre anejisi ve Th 2 tip yanıtı öne çıkarıcı yardımcı T hücre ("T helper" =Th) paternindeki "shift", sepsis patofizyolojisinde Hotchkiss ve ark'larının son dönemde vurguladığı apoptozis konusu

ile daha da aydınlığa kavuşmuştur (2, 29).

II. Monosit-Makrofaj Serisi

Yaklaşık yüzyıl önce "büyük yiyiciler" olarak adlandırılan mononükleer fagositler sistemin hücreleri; kanda monosit, tüm dokularda ise makrofaj olarak bulunurlar. Organizmaya giren patojenlerin tanınmasında ve eliminasyonunda makrofajlar fagositoz, sekresyon aktivitesi ve mikrobiyal öldürme gibi işlevleriyle temel rol oynamaktadırlar. Buldukları dokulara göre kendilerine has özellikler de içermeye kapasiteleri olan makrofajlar klasik doğal immunitenin bir parçasıdır. Tablo 1'de mononükleer fagositlerin maturasyonu izlenmektedir. Bunun yanı sıra, dentritik hücrelerle birlikte kazanılmış immunitede de antijen sunan hücreler olarak T lenfositlerin aktivasyonunu aracılığıyla rol alırlar. İmmatür progenitor populasyon kemik iliğinde gelişimini tamamlayarak sirkülasyona monosit olarak geçmektedir.

Tablo 1. Mononükleer fagositlerin maturasyonu



Matürasyonları sırasında granülosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve koloni uyarıcı faktör-1 gibi sitokinlerle birlikte her dokuya spesifik endojen faktörlerden etkilenirler (30, 31). Monositler periferik dokulara migrasyonları sonrası ise doku makrofajlarına diferansiyasyon gösterirler ve diğer dokulardaki benzerlerinden farklı özellikler içermektedirler (32). Bunun sonucu olarak da tüm makrofajlara spesifik marker ortaya koymak zordur. Doku homeostazisi ve rejenerasyonunda da yer alan doku makrofajları asıl olarak immun sistemin ilk savunma mekanizmasını oluştururlar (30, 31, 33, 34). Fonksiyonel olarak önemli olan yüzey reseptörleri arasında IgG'nin Fc kısmına karşı reseptörler, kompleman-bağlı partiküller ve akut faz proteinleri makrofajlara spesifik olmamakla birlikte makrofaj aktivasyonunu vurgulamada kriter olarak kullanılabilirler (35-37). Makrofajlarla patojenik mikroorganizmaların internalizasyonu, sitokin sekresyonu



ve T hücrelerine antijen sunumu gibi benzer işlevleri olan dentritik hücreler de myeloid seriden kaynak alırlar (38). İmmun yanıt sırasında tam olgunlaşmamış makrofajlar da dentritik hücre gelişimine doğru bir yön alabilmektedirler (39).

Patojen ajanın tanınmasında, sitokinlerin ve mikrobisidal maddelerin üretilmesinde, kemotaksisin uyarılmasında makrofajlardaki farklı yüzey reseptörleri işlev görürler (40). Bunlar arasında mannoz reseptörleri, süpürücü ("scavenger") reseptörler, opsonin için reseptörler, yedi-alfa-helikal transmembran/G protein-kenetli reseptörler ve "toll-like" reseptörler (TLRs)'dir. Mannoz reseptörleri ve süpürücü reseptörler patojen mikroorganizmalara bağlanmada ve alımlarında rol almaktadırlar. Mannoz reseptörleri, makrofaj lektin olarak, patojen mikroorganizmanın hücre duvarında yer alan glikoprotein ve glikolipidlerin mannoz ve fukoz kalıntılarına bağlanırlar. Glikoprotein ve glikolipidler terminal sialik asit veya N-asetilgalaktozamin içerdiklerinden makrofajlar mannoz reseptörleri aracılığıyla mikroorganizmaları tanıırken, konağın kendi hücrelerini tanımazlar. Makrofaj süpürücü reseptörler patojen mikroorganizmalar dışında düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) reseptörleriyle ilişkiye girmeyen değişime uğramış LDL partiküllerine de bağlanırlar. Opsonin için reseptörler ise antikorla, kompleman proteinleri ve lektinlerle kaplı mikroorganizmaların fagositozunu uyarılmaktadırlar. Yedi-alfa-helikal transmembran/G protein-kenetli reseptörler de mikroorganizmaları tanıyarak enfeksiyona yanıt olarak salıverilen medyatörler aracılığıyla enfeksiyon alanına lökositlerin kemotaksisinde işlev görmektedirler (41).

Son dönemde, patojen ajanın üzerinde tanımlanan patojen-ilişkili moleküler paternler (PAMPs) makrofaj fonksiyonel aktivitesinin kritik komponenti olarak tanımlanmışlardır (14, 42). PAMPs'ların doğal immün sistemin belirteci olarak kabul edilebilecekleri üzerinde durulmaktadır. "Toll-like" reseptörleri ise "pattern-recognition" reseptörleri (PRR) işlevi ile mikroorganizma-kökenli molekülleri tanıyan ve PAMPs ekspresyonu olan patojen ajanlara karşı doğal immün yanıtı uyaran membran proteinleridir. Bu bağlamda TLRs aracılığıyla patojenin tanınmakta ve inflamatuvar süreçler tetiklenmektedir. Fagositoz kapasitesiyle, sitokin üretimiyle, antijeni işleme ve lenfositlere sunma, patojen mikroorganizmaları öldürme yetenekleriyle makrofajlar tanıma, alma, yıkımla birlikte doğal immün yanıt ile kazanılmış immün yanıt arasında köprü işlevi görmektedirler. Tablo II'de aktive makrofajların işlevleri özetlenmiştir. Fagositoz sırasında çeşitli maddeleri alma işleminin gerçekleşmesinde farklı yüzey reseptörleri rol oynamaktadırlar. Bunlar arasında;

kompleman reseptörleri, vitronektin ve diğer özelleşmiş reseptörler sayılabilir (43). PRRs de mikroorganizmaların mannan, LPS, polianyonik aminler, peptidler gibi motiflerini tanıma işlevi gören reseptörlerdir (44). PRR ilişkili sinyalizasyonda nükleer faktör kappa-B yollarının ortasındaki transkripsiyon faktörü olarak yer almaktadır (42).

Mikroorganizmanın fagositozu ile birlikte biyolojik olarak aktif maddelerin salıverilmesi ve eliminasyon işlemi devreye girer. İntrasellüler patojenlerin ve ekstrasellüler hedeflerin eliminasyonunda birbirinden bağımsız iki biyokimyasal yolak yer alır. Makrofajların antimikrobiyal aktivitesinde nitrik oksit ('NO) sentezinin çok önemli yeri vardır (45). NO ve diğer reaktif nitrojen türlerinin özellikle intrasellüler patojenlerden Mikobakteri Tüberkülozis, Toksoplazma Gondi ve Kriptokoklara karşı gelişen immün yanıtta işlev görmektedir (46, 47). Reaktif oksijen türlerinden ise süperoksit anyonu (O₂⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) NADPH oksidaz aktivasyonu sonucu üretilirler ve direkt olarak toksiktirler (48, 49). Ek olarak, makrofajlardaki antimikrobiyal moleküller arasında salıverilen peptid olarak defensinler, lizozim gibi çeşitli enzimler, esansiyel besinlerle yarışan laktoferrin sayılabilir (50).

Makrofaj-patojen mikroorganizma arasındaki etkileşimindeki ikinci önemli nokta, makrofajların aktivasyonu ile sitokinlerin ve medyatörlerin salıverilmesidir (51). Yapılan fonksiyonel genomik analizler sonucu makrofaj aktivasyonu ile salıverilen ürünler üç sınıfa ayrılmıştır;

Tablo II. Aktive makrofajların işlevleri.

Mikrobisidal aktivite
Tümörisidal aktivite
Kemotaksis
Fagositoz / pinositoz
Glukoz transportu ve metabolizması
Reaktif türler
- Reaktif oksijen türleri
- Reaktif nitrojen türleri
Enzimler
- Nötral proteazlar, elastaz, lizozim, asit hidrolaz, kollagenaz, plazminojen aktivatör, arginaz, lipazlar, fosfatazlar
- Alfa 1 hidroksilaz
Plazma proteinleri
- Kompleman komponentleri (C1 – C5, properdin)
- Koagülasyon faktörleri (Faktör V, VIII, doku faktörü)
- Fibronektin
Sitokinler ve kemokinler
- IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNF-a, IFN-a, TGF-B, GM-CSF, M-CSF, G-CSF
- IL-8, MCP-1
Büyüme faktörleri
- PAF, Endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü
Lipid medyatörler
- Eikozanoidler



I.Sitokinler ve kemokinler,
II.Sitokin olmayan salıverilebilen ürünler (örneğin; siklooksijenaz-2 gibi enzimler, hormonlar),
III.İndüklenebilir enzimlerin ürünleri (örneğin; indüklenebilir nitrik oksit sentaz ürünü NO) (52-54).
Sitokinlerin içerisinde IL-12, tip 1 yardımcı hücreleri uyatarak hücrel immunitede temel rol oynamaktadır (55). Bu bağlamda, erken non-spesifik doğal direnç ile izleyen dönemdeki antijen-spesifik adaptif immunitede aracı işlevi görmektedir (56). Makrofajların salıverdikleri kemokinler ise lökosit hareketinde, migrasyonunda yer alırlar. Öte yandan, immun yanıtın spektrumu patojen spesifik olabileceği gibi, bakteriyel olmayan ligandlarla da indüklenebilmektedir. Uyarının türü ve lokal çevre makrofajların yönlenmesinde farklılığı yaratan asıl etkenler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Son dönemde aktive olmuş makrofajların klasik ve alternatif aktive olmuş makrofajlar diye iki alt grubundan söz edilmektedir (57, 58). Örneğin şiddetli sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun şiddetli olması immun baskılanma ve alternatif aktive makrofajların hakimiyeti ile ilişkili bulunmuştur (59). Fonksiyonel olarak farklılıklar gösteren makrofajların aslında aktivasyon işleminin çeşitli devrelerinde olmaları söz konusudur. Uyarıların kombinasyonları da farklılıklarla ilişkili olabilir. Hasarlanmanın veya enfeksiyonun olduğu alana makrofajların girişi inflamasyonun bir parçasıdır. Bu olay doğal immun yanıtın ana bileşenidir. İnflamasyonu makrofaj aktivasyonundan ayırmak oldukça zordur. İnflamatuvar yanıtın başlamasında rol alanlar, yanıt gelişimi ile birlikte aktive makrofaj haline gelirler ve çoğunlukla etkin bir savunma örneği göstererek, organizma zarar görmeden enfeksiyonu sınırlandırır. Enfeksiyonu sınırlandırmada doğal immun yanıt yeterli olmadığında ise makrofajların ve dentritik hücrelerin CD4+ T lenfositlerini aktive edebilme özellikleri devreye girer. Bu özellik sayesinde adaptif immun yanıt gelişimi sağlanmaktadır (60). Kazanılmış immun yanıtta köşetaşı işlevini, makrofajların antijen sunan hücre (APC) işlevi ile doğal CD4+ T hücreleri veya yardımcı T hücrelerini uyarımları oluşturmaktadır.

Antijen sunma işlevinin ilk basamağı; antijen alımı, yıkımı, ve "major histocompatibility complex" (MHC) moleküllerine yüklenmesini içeren antijen sunumudur (61, 62). Antijen sunumunun kapasitesi makrofajların molekülleri non-spesifik ve reseptör-aracılı fagosite etmeleriyle ilişkilidir. Antijen alımını izleyen dönemde antijenin proteolitik peptidlere işlenmesi ve MHC sınıf I ve sınıf II moleküllere yüklenmesi gerçekleşmektedir. Peptid-MHC kompleksi birlikteliğinde T hücre uyarımı sekonder lenfoid organların T hücre alanlarında gerçekleşmektedir (63). T hücreler peptid-MHC kompleksine ko-stimülatör moleküllerin (CD 80, CD 86 gibi) varlığında T hücre reseptörü aracılığıyla bağlanırlar.

Ko-stimülatörlerin ekspresyonlarındaki artış ise patojen-makrofaj ilişkisi ile gerçekleşmektedir. Bu noktada, T hücrelerinin aktivasyonunda kritik role sahip T hücre sinapslarının oluşumuna adezyon moleküllerinin katkısından söz edilebilir (64). T hücre aktivasyonu ile proliferasyon ve diferansiyasyon için gerekli olan yeni gen ekspresyonu indüklenebilmektedir (65). Son evre ise CD4+ T hücre yanıtının fonksiyonel olarak polarizasyon aracılığıyla tip 1 ve tip 2 diferansiyasyon yollarına dönüşmesidir. Bu yanıtların gelişiminde antijen sunan hücrelerin salıverdikleri sitokinlerin, sözü edilen sitokinlerin salıverilmelerinde ise mikrobiyal patojenin rolü vardır (66). Görüldüğü gibi, antijen sunan hücreler başlangıçtaki T hücre yanıtının düzenlenmesi ile adaptif yanıtı yön vermekte, kazanılmış immunitiyi devreye sokmaktadırlar.

III. Lenfositler

Nötrofiller inflamatuvar süreçlerde doğal immune sistemin ana bileşeni konumundalarken, T ve B lenfositler kazanılmış immun sistemin ana bileşenidirler. Sitokin ve antijen uyarımlarıyla adaptif yanıtın komponentleri olarak T ve B lenfositler hızlıca çoğalırlar. Özellikle T lenfositler kazanılmış immunitede hücrel immun yanıtlar ile antikor oluşumu arasındaki köprü işlevini görmektedirler (67).

Tablo III : İnsandaki TREM reseptörleri (70 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

TREMs	Düzenlenmesi
	Ekspresyonları
• TREM-1	• Nötrofiller • Monositler • Makrofajlar
• TREM-1sv	• Monositler • Mikobakteri bovis
• TLT-1	• Trombositler • Megakaryositler
• TREM-2	• GM-CSF • IL-4 • dentritik hücreler (DC) • Mikroglia • Osteoklastlar
	• İnflamatuvar fungal ürünler
	• Bilinmiyor
	• Trombosit aktivasyonu
	• Mikroglia • Oligodentrositler • Osteoklastlar

T ve B lenfositlerindeki reseptörlere, uyarıcı immuno-reseptörler denmekte ve kendinden olan-olmayan ayrımını yapmada işlev görmektedirler. Uyarıcı rseptörler ligand bağlayıcı alanlar ve onlarla ilişkili transmembran adaptör proteinler içerirler. Bunlar içerisinde DAP-12'nin özel bir yeri vardır. Son dönemde myeloid hücrelerde TREM ("Triggering receptor expressed on myeloid cells") adı verilen yeni bir reseptör ailesi tanımlanmıştır (68, 69). İnsanda TREM isoformlarının hangi myeloid hücrelerde buldukları, düzenleyicileri ve fonksiyonları Tablo III'te özetlenmekle birlikte, vurgulanması gereken TREM-

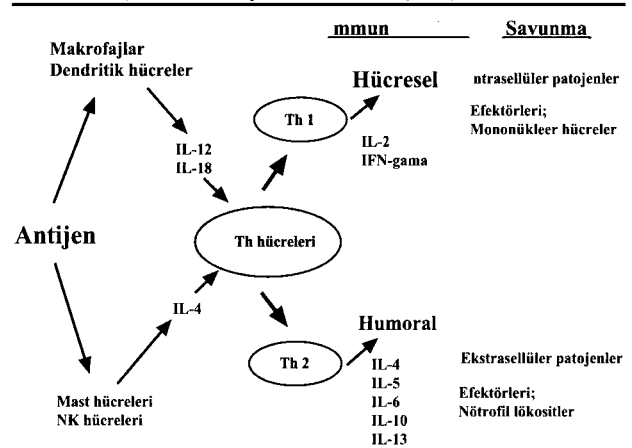


l'in gram-positif, gram-negatif bakteri veya mantar enfeksiyonu varlığında ekspresyonunun arttığına, buna karşın enfeksiyöz bir komponentin yer almadığı inflamasyonda değişmediğinin saptanmasıdır (70-72). TLRs'nin aktivasyonu, nükleer faktör-kappa B'nin de yer aldığı sinyalizasyon ile TREM-1 ekspresyonunu artırarak inflamasyon yanıtını düzenlemektedir (73). Deneysel sepsis modelinde TREM-1 sinyalizasyonunun engellenmesiyle kısmen sağkalımın korunduğu, DAP-12'nin fazla ekspresyonunun olduğu farelerde ise pulmoner infiltrasyonun arttığı ve LPS'ye daha duyarlı oldukları ortaya konmuştur (74). Buradan yola çıkılarak sağlıklı insanlarda planlanan çalışmada, LPS'nin intravenöz uygulanmasıyla TREM-1 ekspresyonunda 3-5 kat artış, çözünebilir formu olan sTREM-1'de de artış ve derlenme döneminde ise azalma saptanmıştır (75, 76). Plazma sTREM-1 düzeylerinin SIRS ile sepsisin ayırıcı tanısında kullanılabilir en yararlı parametre olduğu, yoğun bakıma alınan vakalarda şüphe edilen enfeksiyon varlığında kullanılabilirliği ileri sürülmüştür (77).

T hücrelerinden salıverilen mitojenlere mononükleer hücreler tarafından verilen proliferatif yanıtların, sitokinlerden IL-2 ve interferon gama üretimi ile ilişkili oldukları ortaya konmuştur (78, 79). Sözü edilen sitokinlerin travma sonrası azaldığı, proliferatif yanıtların da azaldığı ve sonucunda izleyen dönemde enfeksiyöz komplikasyonlara yatkın zemin oluşumu gösterilmiştir (79, 80). IL-2 ve IFN-gama'nın Th lenfositlerin iki fenotipinden Th1'e özgü oldukları ve travma sonrası azaldıkları, Th 2'ye özgü sitokinler olan IL-4 ve IL-10'un arttığı saptanmıştır (81-83). Th 1 yanıtlarındaki azalmaya, Th 2 yanıtlarındaki artışın veya en azından değişmemenin eşlik etmesi genel kabul gören olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyona yatkınlık veya enfeksiyona karşı direnç kaybı açısından değerlendirdiğimizde ise Th 2'ye kaymanın önemini vurgulayabiliriz (84-89). Tablo IV'te Th 1 ve Th 2 lenfositleri içeren immün yanıt kaskadı görülmektedir (90). Th 2'ye kaymanın hem doğal, hem de adaptif immün yanıtları inhibe etmesi söz konusudur. Öte yandan, enfeksiyona yatkınlığın bazen doğal immün yanıtın abartılı olmasıyla da ilişkili olabileceği gözönüne alınmalıdır (91-93). Genel anlamda, adaptif immün yanıtlarla travma sonrası anti-inflamatuar bir hakimiyetin geliştiği, kompanzatuvar anti-inflamatuar (CARS) yanıtın ortaya çıktığı; bunu izleyen dönemde abartılı ve yıkıcı SIRS yanıtına yatkınlık oluştuğu, bunun da multi-organ disfonksiyon (MODS) gelişimindeki en önemli tetikleyici olarak bilinen ikincil vurunun hücresel ve moleküler açıklamasını oluşturabileceği ileri sürülebilir (94, 95).

Th lenfositler her çeşit vuru (travma, yanık gibi) ile etkilenmekte, bir süre sonra Th 1'deki fonksiyon kaybı ile birlikte gözlenen Th 2'lere özgü sitokin üretimini yoğunluğu T hücre aktivasyonuna bir yanıt olarak gelişmektedir. Elbetteki denge önemlidir ve Th1 fonksiyonlarını korumaya, onarmaya yönelik IFN-gama, GM-CSF, IL-12, IL-18 gibi sitokinlerin deneysel modellerde tedavi amaçlı kullanımlarıyla travma sonrası sepsisin tetiklenmesinin önleniği saptanmıştır (96-99). Sözü edilen ajanların içerisinde, IL-12'nin doğrudan Th fonksiyonlarını etkileme özelliği vardır; ancak klinikte kanser vakalarında kullanımları sonucu toksisiteye yol açtıkları gösterilmiştir (99, 100). Melatonin, siklooksijenaz II inhibitörleri ve hipertonic sıvı kullanımıyla da, Th fonksiyonlarının korunarak travma sonrası enfeksiyona yatkınlığın önleniği ortaya konmuştur (91, 101, 102). Öte yandan, sepsisli hasta popülasyonunda apoptozis ile lenfositlerin büyük oranlardaki kaybı, ya da diğer bir deyişle timus ve dalak gibi lenfoidden zengin organlardaki artmış apoptozis CARS gelişiminde rol alıyor olabilir (103-106). Bu olayın lenfoid dokudan zengin organlarda TNF- α ve fas ligand ekspresyonundan bağımsız olduğu ortaya konmuşsa da, intestinal immunolojik bariyer yetmezliği-sepsis ilişkisinin vurgulandığı bir çalışmada özellikle intestinal alanda Peyer plaklarında gözlenen apoptoziste TNF- α 'nın indüklediği mekanizmalar saptanmıştır (107, 108). Deneysel modellerde splenositler, timositler, Peyer plakları, kemik iliği kökenli B lenfositlerde apoptozis artışı mukozal ve submukozal lenfoid agregatlardaki artış ile birlikte gösterilmiştir (109). Anti-apoptotik Bcl-2 ekspresyonu fazla olan ratlarda T ve B hücre apoptozisindeki artışın önleniği, sonucunda da sepsiste yaşamın uzadığı saptanmıştır (110). Postmortem sepsis tanılı insan çalışmalarında belirlenen lenfosit apoptozisindeki artışın, lenfositlerin damar dışına kaçışı kökenli olabileceği olasılık olarak gündeme gelse de dalaktaki CD4+ Th ve B hücrelerindeki azalma apoptozise vurgu yapmaktadır (103).

Tablo IV : Th 1 ve Th 2 lenfositleri içeren immün yanıt kaskadı (90 no'lu kaynaktan alınmıştır.)





Sonuç

Kan elemanlarından nötrofiller, monosit-makrofaj serisi ve lenfositlerin birbirleriyle sinyalizasyonları çok üst düzeydedir. Yeni tanımlanan immunoreseptörler, bunların PAMPs ile etkileşimi immun sistemin çok detaylar içerdiğinin kanıtları olarak kabul edilebilir. Sözü edilen kan elemanları organizmanın parankimal hücrelerinin geleceğini etkilemektedirler. Yoğun olarak intestinal alanda bulunan lenfositlerin, stres altındaki intestinal epitelin onarılmasındaki rollerinin ortaya konulması bu bağlamda değerlendirilebilir. Programlanmış hücre ölümünün nötrofillerde yavaşlaması, azalması; daha abartılı sistemik inflamatuvar yanıt, daha yoğun oksidatif / nitrozatif stres ile karşı karşıya kalan parankimal hücreler demektir. Böyle bir çevresel ortam içerisinde sinyalizasyon yollarının işleyiş yönleri, medyatorlere verdikleri yanıtlar da değişmektedir. Özellikle oksido-inflamatuvar süreçlerin tetiklendiği kritik yoğun bakım hastasında, kan elemanlarını parankimal hücrelerin geleceğini belirleyenler, parankimal hücrelerin çevre ortamlarını etkileyerek yaşayabilirliklerini belirleyenler olarak görmek gerekmektedir. Açık olan, homeostazisin sağlanmasında organizmada en önemli işlevi kan elemanlarının üstlendiğidir.

KAYNAKLAR

1. Fearon DT, Locksley RM. (1996) The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 272; 50-53.
2. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. (2001) Sepsis syndrome: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 16: 83-96.
3. Skubitz KM. (1999) Neutrophilic leukocytes. In Lee GR, Lukens J, Paraskevas F, et al (eds): *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp 300-350.
4. Ibbotson GC, Doig C, Kaur J, et al. (2001) Functional alpha4-integrin: A newly identified pathway of neutrophil recruitment in critically ill septic patients. *Nat Med* 7: 465-470.
5. Zahler S, et al. (2003) Gap-junctional coupling between neutrophils and endothelial cells: A novel modulator of transendothelial migration. *J Leuk Biol* 73:118-126.
6. Holland SM. (1997) Neutropenia and neutrophil defects. In Rose NR, Folds JD, Lane HC, et al (eds): *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. Washington, DC, ASM Press, pp 855-863.
7. Kamani NR, Douglas SD. (2002) Evaluation of phagocytic cell disorders. In Leffell MS, Donnenberg AD, Rose NR (eds): *Handbook of Human Immunology*. Boca Raton, FL, CRC Press, pp 319-341.
8. Dekker LV, Segal AW. (2000) Perspectives: signal transduction. Signals to move cells. *Science* 287:982-985.
9. Cicchetti G, Allen PG, Glogauer M. (2002) Chemotactic signaling pathways in neutrophils: From receptor to actin assembly. *Crit Rev Oral Biol Med* 13:220-228.
10. Birukova AA, Smurova K, Birukov KG, et al. (2004) Microtubule disassembly induces cytoskeletal remodeling and lung vascular barrier dysfunction: role of rho-dependent mechanisms. *J Cell Physiol* 201: 55-70.
11. Aderem A. (2002) How to eat something bigger than your head. *Cell* 110:5-8.
12. Dewitt S, Hallett MB. (2002) Cytosolic free Ca²⁺ changes and calpain activation are required for b integrin-accelerated phagocytosis by human neutrophils. *J Cell Biol* 159:181-189.
13. Greenberg S, Grinstein S. (2002) Phagocytosis and innate immunity. *Curr Opin Immunol* 14:136-145.
14. Janeway CA Jr, Medzhitov R. (2002) Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20:197-216.
15. Koxsel O, Cinel I, Tamer L, et al. (2004) N-acetylcysteine inhibits peroxynitrite-mediated damage in oleic acid-induced lung injury. *Pulm Pharmacol Ther* 17(5): 263-70.
16. Cinel I, Okcu H, Polat G, et al. (2004) Cyclosporine A prevents peroxynitrite mediated mitochondrial dysfunction and intestinal apoptosis in the CLP-induced sepsis. *Crit Care Med* 32 (12) (Suppl 1): A 131.
17. Cinel I, Ark M, Kuba H, et al. (2005) Possible involvement of Rho-kinase 1 (ROCK 1) in the cecal ligation and puncture (CLP)-induced lung injury. *Critical Care* 9 (Suppl 1): P 84.
18. Burg ND, Pillinger MH. (2001) The neutrophil: function and regulation in innate and humoral immunity. *Clin Immunol* 99: 7-17.
19. Kiyonari Y, Nishina K, Mikawa K, et al. (2000) Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin. *Crit Care Med* 28: 484-489.
20. Edelson JD, Vadas P, Villar J, et al. (1991) Acute lung injury induced by phospholipase A2: Structural and functional changes. *Am Rev Respir Dis* 1143:1102-1109.
21. Koike K, Yamamoto Y, Hori Y, Ono T. (2000) Group IIA phospholipase A2 mediates lung injury in intestinal ischemia-reperfusion. *Ann Surg* 232:90-97.
22. Nagase T, Uozumi N, Ishii S, et al. (2000) Acute lung injury by sepsis and acid aspiration: A key role for cytosolic phospholipase A2. *Nat Immunol* 1: 42-46.
23. Martin TR, Nakamura M, Matute-Bello G. (2003) The role of apoptosis in acute lung injury. *Crit Care Med* 31 (4 Suppl): S184-S188.
24. Abraham E, Carmody A, Shenkar R, Arcaroli J. (2000) Neutrophils as early immunologic effectors in hemorrhage- or endotoxemia-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279: L1137-L1145.
25. Heflin AC Jr, Brigham KL. (1981) Prevention by granulocyte depletion of increased vascular permeability of sheep lung following endotoxemia. *J Clin Invest* 68:1253-1260.
26. Ognibene FP, Martin SE, Parker MM, et al. (1986) Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. *N Engl J Med* 315:547-551.
27. Laufe MD, Simon RH, Flint A, Keller JB. (1986) Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *Am J Med* 80:1022-1026.
28. Bone RC. (1991) The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 115: 457-69.
29. Hotchkiss RS, Karl IE. (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348: 138-50.
30. Metcalf D. (1991) Control of granulocytes and macrophages: Molecular, cellular, and clinical aspects. *Science* 254:529-531.
31. Cecchini MG, Dominguez MG, Mocchi S, et al. (1994) Role of colony stimulating factor 1 in the establishment and regulation of tissue macrophages during postnatal development of the mouse.



Development 120:1357-1372.

32. van Furth R. (1992) Production and migration of monocytes and kinetics of macrophages. In van Furth R (ed): Mononuclear Phagocytes. New York: Kluwer Academic Publishers, pp 3-12.

33. Hume DA. (2000) Probability in transcriptional regulation and its implications for leukocyte differentiation and inducible gene expression. Blood 96:2323-2328.

34. Laskin DL, Weinberger B, Laskin JD. (2001) Functional heterogeneity in liver and lung macrophages. J Leuk Biol 70:163-170.

35. Garcia-Garcia E, Rosales C. (2002) Signal transduction during Fc receptor-mediated phagocytosis. J Leuk Biol 1092-1108.

36. Carroll MC. (1998) The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. Ann Rev Immunol 16:545-568.

37. Streetz KL, Wustefeld T, Klein C, et al. (2001) Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. Cell Molec Biol 47: 661-673.

38. Lanzavecchia A, Sallusto F. (2001) The instructive role of dendritic cells on T-cell responses: Lineages, plasticity, and kinetics. Curr Opin Immunol 13:291-298.

39. Shortman K, Liu YJ. (2002) Mouse and human dendritic cell subtypes. Nat Rev Immunol 2: 151-161.

40. Underhill DM, Ozinsky A. (2002) Phagocytosis of microbes: complexity in action. Annu Rev Immunol 20, 825.

41. Rot A, von Andrian UH. (2004) Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokine grammar for immune cells. Annu Rev Immunol 22, 891.

42. Akira S, Takeda K, Kaisho T. (2001) Toll-like receptors: Critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol 675-680.

43. Aderem A, Underhill DM. (1999) Mechanisms of phagocytosis in macrophages. Ann Rev Immunol 17:593-623.

44. Janeway CA Jr, Medzhitov R. (2002) Innate immune recognition. Ann Rev Immunol 20:197-216.

45. Bogdan C. (2001) Nitric oxide and the immune response. Nat Immunol 2: 907-916.

46. Denis M. (1991) Interferon-gamma-treated murine macrophages inhibit growth of tubercle bacilli via the generation of reactive nitrogen intermediates. Cell Immunol 132:150-159.

47. Adams LB, Hibbs JB Jr, Taintor RB, Krahenbuhl JL. (1990) Microbiostatic effect of murine activated macrophages for *Toxoplasma gondii*: Role for synthesis of inorganic nitrogen oxides from L-arginine. J Immunol 144: 2725-2729.

48. Bastian NR, Hibbs JB Jr. (1994) Assembly and regulation of NADPH oxidase and nitric oxide synthase. Curr Opin Immunol 6: 131-139.

49. Gallin JI, Leto TL, Rostrosen D, et al. (1991) Delineation of the phagocyte NADPH oxidase through studies of chronic granulomatous disease of childhood. Curr Opin Immunol 4: 53-56.

50. Seljelid R, Eskeland T. (1993) The biology of macrophages: I. General principles and properties. Eur J Haematol 51: 267-271.

51. Nathan CF. (1987) Secretory products of macrophages. J Clin Invest 79: 319-328.

52. Hume DA, Ross IL, Himes SR, et al. (2002) The mononuclear phagocyte system revisited. J Leuk Biol 72: 621-627.

53. Ricciardi-Castagnoli P, Granucci F. (2002) Interpretation of the complexity of innate immune responses by functional genomics. Nat Rev Immunol 2: 1-8.

54. Nau GJ, Richmond JF, Schlesinger A, et al. (2002) Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. Proc Natl Acad Sci U S A 99:1503-1508.

55. Kobayashi K, Kaneda K, Kasama T. (2001) Immunopathogenesis of delayed-type hypersensitivity. Microsc Res Tech 53: 241.

56. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, Stern AS, Adorini L, Gubler U, Presky DH. (1998) The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. Annu Rev Immunol 16; 495-9.

57. Anderson CF, Mosser DM. (2002) A novel phenotype for an activated macrophage: The type 2 activated macrophage. J Leuk Biol 72: 101-106.

58. Gordon S. (2003) Alternative activation of macrophages. Nat Rev Immunol 3: 23-35.

59. Takahashi H, Tsuda H, Takeuchi D, et al. (2004) Influence of systemic inflammatory response syndrome on host resistance against bacterial infections. Crit Care Med 32; 1879-85.

60. Fearon DT, Locksley RM: The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. Science 1996;272:50-53.

61. Guermontprez P, Valladeau J, Zifvogel L, et al: Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. Ann Rev Immunol 2002;20:621-667.

62. Harding CV, Ramachandra L, Wick MJ: Interaction of bacteria with antigen-presenting cells: Influences on antigen presentation and antibacterial immunity. Curr Opin Immunol 2003;15:112-119.

63. Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC: The expanding B7 superfamily: Increasing complexity in costimulatory signals regulating T cell function. Nat Immunol 2001;2:203-209.

64. Monks CRF, Freiberg BA, Kupfer H, et al: Three-dimensional segregation of supramolecular activation clusters in T cells. Nature 1998;395:82-86.

65. Lanzavecchia A, Sallusto F: Antigen decoding by T lymphocytes: From synapses to fate determination. Nat Immunol 2001;2:487-492.

66. Moser M, Murphy KM: Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. Nat Immunol 2000;1:199-205.

67. Mannick JA, Rodrick ML, Lederer JA. (2001) The immunologic response to injury. J Am Coll Surg 3: 237-244.

68. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. (2000) Cutting edge: Inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. J Immunol 164: 4991-5.

69. Daws MR, Lanier LL, Seaman WE, Ryan JC. (2001) Cloning and characterization of a novel mouse myeloid DAP12-associated receptor family. Eur J Immunol 31: 743-91.

70. Gibot S, Levy B. (2005) The TREMS: A multifaceted family of immunoreceptors. In: Vincent JL (ed) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2005, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp 385-93.

71. Colonna M, Fchetti F. (2003) TREM-1: a new player in acute inflammatory responses. J Infect Dis 187 (Suppl 2): S397-S401.

72. Bouchon A, Fchetti F, Weigand MA, et al. (2001) TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. Nature 410: 1103-7.

73. Colonna M. (2003) TREMs in the immune system and beyond. Nature Rev Immunol 3: 1-9.

74. Lucas M, Lucas MJ, Daniel L, et al. (2002) Massive inflammatory syndrome and lymphocytic immunodeficiency in KARAP/DAP 12-transgenic mice. Eur J Immunol 32: 2653-63.

75. Knapp S, Gibot S, de Vos A, et al. (2004) Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. J Immunol 173: 7131-4.

76. Passini N, Mariani M, Biffi M, et al. (2004) Expression of



TREM-1 ligand on neutrophils provides a potential diagnostic tool in sepsis. *Shock* 21 (suppl 1): 418.

77. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, et al. (2004) Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: Its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 141: 9-15.

78. Faist E, Kupper TS, Baker CC, et al. (1986) Depression of cellular immunity after major injury: Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg* 121:1000-1005.

79. Wood JJ, Rodrick ML, O'Mahony JB, et al. (1984) Inadequate interleukin 2 production: A fundamental immunological deficiency in patients with major burns. *Ann Surg* 200: 311-320.

80. Munster AM, Eurenus K, Katz RM, et al. (1973) Cell-mediated immunity after thermal injury. *Ann Surg* 117: 139-144.

81. O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, et al. (1995) Major injury leads to predominance of the T-helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg* 222: 482-492.

82. DePiro JT, Howdieshell TR, Goddard JK, et al. (1995) Association of interleukin-4 plasma levels with traumatic injury and clinical course. *Arch Surg* 130:1159-1163.

83. Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML, et al. (1997) Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. *Ann Surg* 226: 450-460.

84. Ayala A, Lehman DL, Herdon CD, et al. (1994) Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. *Arch Surg* 129: 1172-1178.

85. Mack VE, McCarter MC, Naama HA, et al. (1996) Dominance of T-helper 2-type cytokines after severe injury. *Arch Surg* 131: 1303-1308.

86. Hunt JP, Hunter CT, Brownstein MR, et al. (1998) The effector component of the cytotoxic T-lymphocyte response has a biphasic pattern after burn injury. *J Surg Res* 80: 243-251.

87. Kobayashi H, Kobayashi M, Utsunomiya T, et al. (1999) Therapeutic protective effects of IL-12 combined with soluble IL-4 receptor against established infections of herpes simplex virus type 1 in thermally injured mice. *J Immunol* 162: 7148-7154.

88. Toliver-Kinsky TE, Varma TK, Lin CY, et al. (2002) Interferon-gamma production is suppressed in thermally injured mice: Decreased production of regulatory cytokines and corresponding receptors. *Shock* 18: 322-330.

89. Plackett TP, Schilling EM, Faunce DE, et al. (2003) Aging enhances lymphocyte cytokine defects after injury. *FASEB J* 17: 688-689.

90. Fujiwara N, Kobayashi K. (2005) Macrophages in inflammation. *Current Drug Targets- Inflammation & Allergy* 4; 281-6.

91. Strong VE, Mackrell PJ, Concannon EM, et al. (2000) Blocking prostaglandin E2 after trauma attenuates proinflammatory cytokines and improves survival. *Shock* 14: 374-379.

92. Kelly JL, O'Sullivan C, O'Riordain M, et al. (1997) Is circulating endotoxin the trigger for the systemic inflammatory response seen after injury? *Ann Surg* 225: 530-543.

93. Paterson HM, Murphy TJ, Purcell EJ, et al. (2003) Injury primes the innate immune system for enhanced toll-like receptor reactivity. *J Immunol* 171: 1473-1483.

94. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, et al. (1996) Post-injury multiple organ failure: A bimodal phenomenon. *J Trauma Injury Infect Crit Care* 40: 501-512.

95. Smith RM, Giannoudis PV. (1998) Trauma and the immune response. *J R Soc Med* 91: 417-420.

96. Gennari R, Alexander JW, Eaves-Pyles T. (1994) IFN-gamma decreases translocation and improves survival following transfusion and thermal injury. *J Surg Res* 56: 530-536.

97. Molloy RG, Holzheimer R, Nestor M, et al. (1995) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor modulates immune function and improves survival after experimental thermal injury. *Br J Surg* 82: 770-776.

98. Ami K, Kinoshita M, Yamauchi A, et al. (2002) IFN-gamma production from liver mononuclear cells of mice in burn injury as well as in postburn bacterial infection models and the therapeutic effects of IL-18. *J Immunol* 169: 4437-4442.

99. Goebel A, Kavanagh E, Lyons A, et al. (2000) Injury induces deficient interleukin-12 (IL-12) production while IL-12 therapy after injury restores resistance to infection. *Ann Surg* 231: 253-261.

100. Motzer RJ, Rakhit A, Schwartz LH, et al. (1998) Phase I trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 4: 1183-1191.

101. Wichman MW, Haisken JM, Ayala A, et al. (1996) Melatonin administration following hemorrhagic shock decreases mortality from subsequent septic challenge. *J Surg Res* 65: 109-114.

102. Coimbra R, Junger WG, Hoyt DB, et al. (1996) Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage-induced immunosuppression by decreasing prostaglandin E2 and interleukin-4 production. *J Surg Res* 64: 203-209.

103. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. (1999) Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 27:1230-51.

104. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. (2001) Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 166: 6952-63.

105. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. (2002) Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol* 168: 2493-500.

106. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, et al. (2002) Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock* 18: 487-94.

107. Fukuzuka K, Edwards CK, Clare-Salzer M, Copeland EM, Moldawer LL, Mazingo DW. (2000) Glucocorticoid and fas ligand induced mucosal lymphocyte apoptosis after burn injury. *J Trauma* 49: 710-16.

108. Woodside KJ, Spies M, Wu XW, et al. (2003) Decreased lymphocyte apoptosis by anti-tumor necrosis factor antibody in peyer's patches after severe burn. *Shock* 20: 70-3.

109. Hotchkiss RS, Swanson PE, Cobb JP, et al. (1997) Apoptosis in lymphoid and parenchymal cells during sepsis: findings in normal and T- and B-cell-deficient mice. *Crit Care Med* 25: 1298-307.

110. Hotchkiss RS, Swanson PE, Knudson CM, et al (1999) Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol* 162: 4148-56.