

Diyabet Seyrinde Gelişen İnfeksiyonlarda İmmünopatogenez

Aysel Çelikbaş

Giriş

Günümüzde infeksiyon hastalıklarının tedavisi mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeleri sonucunda giderek zorlaşmaktadır. Mikroorganizma in vitro koşullarda antibiyotiklere duyarlı görülse bile, oluşan mutant suşlar, birbirlerine aktarılabilen direnç ve konağa ait özellikler nedeni ile infeksiyonların tedavisi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu aşamada konağın immün direnci önemli rol oynamaktadır. Konağın immün yetmezliğinin olması durumunda infeksiyon hastalıkları beklenenden daha farklı klinik tablolar oluşturmakta ve normal bireylere göre daha ağır seyretmektedir. Konaktaki immün yetmezlik, konjenital olabileceği gibi, kullanılan ilaçlara, yaşa, HIV gibi viral infeksiyonlara, diyabet, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklara bağlı olarak da gelişebilir.

Diyabetin Etyopatogenezi

Diabetes mellitus, en sık görülen endokrin hastalıktır. Amerikan toplumunda %6-11 oranında diyabetli ya da glikoz toleransı bozuk kişi bulunduğu bildirilmektedir (1). Genetik faktörler, otoimmünite ve viral infeksiyonlar diyabet etiyolojisinde olası etkenler olarak ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Tip I diyabet, pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinin selektif yıkımı sonucunda ortaya çıkan, yavaş gelişen bir otoimmün hastalıktır. Hastalık uzun süren bir aktif otoimmünite fazı, ilerleyici beta hücre kaybı ve insülin sekresyonunda azalma ile karakterizedir. Çalışmalar insülin ve Langerhans hücrelerine karşı otoantikorların diyabet ortaya çıkmadan yıllar önce oluştuğunu, diyabet ortaya çıkmadan önce normoglisemik bir dönem olduğunu göstermektedir. Hiperglisemi hastalığın geç fazını oluşturur (2). Sıklıkla pankreas Langerhans adacıklarında lenfosit infiltrasyonu vardır.

Virusların diyabet patogenezindeki rolü çeşitli yayınlarda dile getirilmektedir (3). Bu çalışmalar daha çok hayvan deneylerine dayanmakla birlikte, insanlarda yapılan bazı araştırmalar da virusları bu hastalığın tetikleyicisi olarak göstermektedir. Pak ve arkadaşları (4), yeni tanı konmuş 59 diyabetik hasta ve 38 kontrol vakasında moleküler hibridizasyon yöntemi ile sitomegalovirus (CMV) genomu araştırmış, diyabetik hastaların 13'ünde (%22), kontrol grubundan ise yalnız birinde (%2.6) CMV genomu saptamıştır. Hastaların %39'unun serumunda adacık hücre antikoru, %41'inin serumunda sitotoksik beta hücre yüzeyi antikoru bulunmuştur. Aynı çalışmada CMV genomu pozitif hastalarda adacık hücre antikoru %62 ve sitotoksik beta hücre antikoru %69 oranında pozitifdir. CMV genomu ile adacık antikoru arasında yakın ilişki saptanması CMV in-

feksiyonu ile tip I diyabet arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabet ve Otoimmünite

Çocukluk çağı ishallerinin en sık görülen etkeni olan rotavirusun da diyabete neden olan otoimmüniteyi tetikleyen infeksiyöz ajanlardan biri olduğu düşünülmektedir. Ancak bunun aksini düşündüren çalışmalar da vardır. Örneğin bir çalışmada tip I diyabet riski yüksek olan HLA_DQB1 allelleri taşıyan 177 yenidoğanda 3-6 aylık intervallerle toplanan serum örneklerinde rotavirus antikor prevalansı araştırılmış, rotavirus infeksiyonlarının beta hücre otoimmünitesini tetiklemediğini gösterilmiştir (5). Ayrıca kabakulak, kızamıkçık, koksaki B ve ensefalomyokardit virusunun tip I diyabete yol açabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (3).

Diyabet, immün sistemi son derece etkileyen bir endokrin hastalıktır. Hastalığın erken dönemde başlaması bazen defektin daha ciddi olmasına yol açar; ancak diyabetin tipine bakılmaksızın kötü kontrol ediliyor olması, daima immün defekte, sık ve özel infeksiyonlara neden olur.

İnfeksiyonlar ve Mortalite

Diyabet ve infeksiyonlar birlikte değerlendirildiğinde, geçmişte diyabetik hastalarda mortalite nedenlerinin büyük bir kısmını infeksiyonların oluşturduğu görülmektedir. 1914-1922 yılları arası (preinsülin ve preantibiyotik dönem) infeksiyon nedeni ile ölüm oranı %17.6, 1937-1942 yılları arasında (preantibiyotik dönemde) %12.6 iken, antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile infeksiyonlardan ölüm oranı %1.5'lara inmiştir. Antibiyotiklerin kullanımı ile diyabette infeksiyona bağlı mortalite azalmakla birlikte, özellikle anjiyopati ve nöropatisi olan hastalarda morbidite hâlâ yüksek seyretmektedir. Diyabetli hastalarda mortalite daha çok solunum sistemi infeksiyonlarına, morbidite ise üriner sistem, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına bağlıdır. Yaşlı ve diyabeti yeni tanımlanan hastalarda ketoasidoz için en önemli presipite edici faktör, infeksiyondur.

Diyabet gibi immün yetmezlik oluşturan kronik metabolik bir hastalıkta hastanın edineceği infeksiyon hastalıkları, bu infeksiyonların etkenleri ve uygun tedaviler son derece önemlidir. Çünkü diyabetik hasta, çeşitli nedenlerle, sıklıkla da diyabete bağlı komplikasyonlar ya da infeksiyon nedeni ile hastaneye yatmakta ve hastane florası ile kolonize olmaktadır. Böylece hastaların nozokomiyal infeksiyonlara eğilimi artmaktadır. Antibakteriyel tedavisi zaten zor olan nozokomiyal infeksiyonlar, diyabetik hastalarda çok ağır seyretmekte ve mortalitesi yüksektir.

İnfeksiyon seyrinde adrenerejik sistem aktive olup, katekolamin salınımının artmasına ve kan glikozu düzeyinin yükselmesine neden olur. Kandaki glikoz artışının diğer nedenleri, primer olarak insülin yapımının inhibisyonu ve iskelet kasla-

randan glikojen salınımının artmasıdır. Sonuçta insülin ihtiyacı artar. Ateş ve lökositoz ile birlikte gelişen bir infeksiyonun varlığında, insülin ihtiyacı da artmaktadır. Daha önce diyabeti oral hipoglisemiklerle regüle olan hastada infeksiyon geliştiği zaman, insülin ihtiyacında gelişen ani artışı karşılamak için ampirik olarak insülin tedavisine geçilmeli; zaten insülin kullanmakta olan hastalarda ise insülin dozu artırılmalıdır. Hastanın tam aglikozürük olması gerekmemektedir. Çünkü iyileşme döneminde insülin ihtiyacında ani bir azalma olacaktır (2).

Diyabetli Hastada İnfeksiyon Tablosu Gelişmesinde Rol Oynayan Faktörler

İnsüline bağımlı diabetes mellitus olgularında diğer düzenli enjeksiyon yapanlar gibi deride *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı (%35) artmaktadır. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus vakalarında da bu oran artmıştır. Metabolik kontrol bozulduğunda stafilocokların yanı sıra *Candida albicans* taşıyıcılığı da artmakta; bu ise deri ve periodontal infeksiyonların sıklığını artırmaktadır.

Otonom ve periferik nöropatiler ve alt ekstremitelerdeki tekrarlayan travmalar ve mikrovasküler değişiklikler diyabetik ayak infeksiyonlarına zemin hazırlar. Bu hastalarda selülit ve osteomyelit insidansı artmıştır.

Nörojenik mesane disfonksiyonu nedeniyle mesanede sürekli rezidü idrar kalması ve glikozüri bakteriyel replikasyonu artırarak üriner sistem infeksiyonlarına predispozisyon hazırlar. Üriner infeksiyonlar sık görülür. Papiller nekroz ve pyelonefrite sebep olabilir. Gaz yapan mikroorganizmaların etken olduğu infeksiyonların seyirinde amfizematöz sistit veya pyelonefrit gözlenebilir. Diyabetik hastaların idrarındaki pH değişiklikleri ve gelişen enerji nedeniyle *C. albicans*'ın idrar yollarında kolonizasyonunu artırır.

Hastaların %40-60'ında olan gastroparezi, aspirasyon pnömonisi riskini artırmaktadır. Yine bu hastalarda tüberküloz insidansı normal popülasyona göre 16 kat fazladır. Diyabetli hasta tüberküloz basili ile enfekte ise hastalık görülme riski artar ve atipik lokalizasyonlarda karşımıza çıkabilir.

Rinoserebral mukormikoz vakalarının 3/4'ü diyabetiktir.

Normal popülasyonda nadir görülen *Clostridium perfringens*'in sebep olduğu amfizematöz kolesistit, anaeroplara etken olduğu nekrotizan fasiit ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı malign otitis externa bu hastalarda daha sık gelişebilir.

Enterokok menenjit, meliyooidoz, polimyozit gibi nadir görülen bakteriyel infeksiyonlar, mukokutanöz, orofaringeal, özofageal, vulvovajinal ve invazif kandidiyaz, renal aktinomyoz, tinea pedis, rinoserebral mukormikoz, fungal menenjit gibi mantar infeksiyonları ile hepatit B ve C gibi viral infeksiyonlar sık görülür.

Jirkovska ve arkadaşları (6), 34 diyabetik hastada yaptıkları çalışmada nötrofil artışı ve CRP artışı şeklinde normal bir primer inflamatuvar yanıt olduğunu bildirmişlerdir.

Hiperglisemi nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarını büyük ölçüde bozar; yani kemotaksi, fagositoz, aderans ve mikroorganizmaların hücre içi öldürülmesi gibi fonksiyonlarda bozulmalar görülür. İyi kontrol altındaki diyabetik hastalarda konak direncinde infeksiyona eğilimi artıracak devamlı bir bozukluk saptanmamıştır. Kötü kontrollü diyabetik hastalardaki granülositlerin kemotaksisi, fagositoz ve mikrobisid fonksiyon bo-

zukluklarının ise daha iyi bir kontrol ve insülin tedavisi ile düzelindiği görülmüştür.

Polimorfonükleer Lökosit Fonksiyonları

Polimorfonükleer (PMN) lökositler, insan organizmasının bakteriyel infeksiyonlara karşı direncinde ilk hattı oluşturur. Bu hücreler, kemotaksi, aderans-endositoz ve hücre içi öldürme fonksiyonlarına sahiptir. PMN fagositer hücreler bakterinin vücuda girdiği bölgelerde toplanır ve bakterileri fagosite eder. Diabetes mellitus granülosit fonksiyonlarının bozulduğu bir hastalıktır. Tüm önemli granülosit fonksiyonları enerjiye dayalı olaylardır. Granülositler enerjiyi tamamen glikoz metabolizmasından sağlarlar. Uyarılan PMN lökositlerin enerji depoları nispeten küçüktür ve enerjiye dayalı etkinliklerin sürekliliği için dışarıdan glikoz sağlanması gereklidir. Uyarılan PMN lökositlerin metabolik aktivitesindeki artış, fagositoz sırasında lökosit glikojen konsantrasyonlarında azalma, oksijen, glikoz kullanımı ve laktat üretiminde artış şeklinde ortaya çıkar. İnsülin kullanımı ile hücre içi glikojen sentezi artar; glikoz kullanımı ve laktat artar. Granülositlerin kemotaksisi, aderans ve fagositoz gibi fonksiyonları diyabetiklerde bozulmuştur.

Mobilizasyon ve Kemotaksi

Kemotaksi bir hücrenin, kemotaktik faktör olarak adlandırılan bir maddenin bulunduğu ortama doğru hareket etmesidir. PMN lökositler mikroorganizmaların salgıladığı çeşitli kimyasal maddelerle infeksiyon alanına çekilirler.

Molenaar ve arkadaşları (7), diyabetik hastalar, diyabetik hastaların birinci dereceden akrabaları ve normal kontrol olguları ile yaptıkları bir çalışmada bir filtreden lökositlerin kemotaktan maddeye doğru ilerlemesini mikroskop altında incelemişlerdir. Diyabetiklerde kemotaksi indeksi düşük, diyabetiklerin akrabalarında daha iyi, kontrol grubunda ise normal değerlerde bulmuşlardır. Bu bozukluğun kalıtsal belki de genetik bir bozukluğa bağlı olabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Diyabetik hastaların pek çoğunda PMN lökositlerde kemotaksi bozukluğu saptanmaktadır. Kemotaksisteki bozukluk bu hastalardaki kapiler bazal membranında kalınlaşma nedeniyle artmaktadır. Kapiler bazal membranındaki kalınlaşma, lökositlerin bakteri invazyonu olan bölgeye çıkmasını ve bu bölgeye ulaşmayı başarmış olan lökositlere yeterli glikoz ve insülin sağlanmasını engeller. Bu durum diyabetik hastalarda daha sık cilt infeksiyonu görülmesinin nedeni olabilir.

Aderans ve Fagositoz

Lenfatik kanal, akciğerler veya kan akımına giren mikroorganizmalar fagositer hücrelerce yutulur ve öldürülür. Fagositozun iki fazı vardır: [1] aderans; [2] partikülün hücre içine intrastoplazmik alana alınması. Bu süreç aktin, myozin, aktin bağlayıcı proteinler, hücre membranındaki IgG Fc fragmanı reseptör sunumu ve kompleman 3 b aktivasyonu arasındaki etkileşimle tetiklenir.

Diyabetiklerde kompleman C3'ün nonenzimatik glikolizasyonu saptanmış, bununda fagositer hücrelerin bakteri ve *Candida* türlerini opsonizasyonunu bozabileceği bildirilmiştir. Yine glikoz konsantrasyonunda artma, ozmolaritede artma ve pH'de düşme ise lökosit aderansında azalma ile sonuçlanmaktadır.

Bakterisid Aktivite

Fagositoz gerçekleşirse fagozom ve lizozom birleşmesi gerçekleştikten sonra, lizozom enzimleri mikroorganizmaları öldürür. Bu faz oksidatif ve nonoksidatif mekanizmaların integrasyonuna bağlıdır. Uyarılan nötrofillerde oksidatif bir patlama yaşanmaktadır. Bunun sonucunda bakterilerin öldürülmesine katılan süperoksit anyonları ve diğer oksijen metabolitleri üretilmektedir. İntraselüler öldürme, hücre içi toksik radikaller, süperoksitler ve hidrojen peroksit salınımına bağlıdır. Diyabetik hastalarda oksidatif solunum bozulur. Bu ise çeşitli mikroorganizmaları hücre içi öldürme yeteneğinde azalma ile koreledir. Diyabet kontrolü kötüleştikçe bu durumda kötüleşir. Oksidatif patlama nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)'a bağımlıdır. Glikozun normal metabolizması heksoz monofosfat şanti yoluyla olmaktadır. Diyabetiklerde fagositlere daha fazla glikoz girer ve poliyol yoluyla metabolize olur. Aldoz redüktaz bu süreci sınırlayan bir enzimdir ve NADPH'ye ihtiyaç duyar. Poliyol yolu arttığında NADPH ihtiyacı artar ve respiratuar patlama ve intraselüler öldürme için gerekli NADPH azaldığı için bu fonksiyonlarda azalma görülür.

Öldürme işlemi genellikle iki yöntemle ölçülmektedir: [1] fagositlerin sitotoksik metabolik olaylar sırasında rengi maviyeye dönen sarı renkli bir boya olan nitroblue tetrazolium boyası ile etkileşimi; [2] fagositoz sonrası PMN lökositlerin elektromagnetik radyasyon yayma kapasitesinin ölçülmesi (kemilüminesans).

Kemilüminesans oksidatif metabolizmanın duyarlı bir göstergesidir ve bakterisid aktivite ile iyi bir korelasyon gösterir. Bu nedenle hücre içi öldürme fonksiyonlarının ölçüldüğü çalışmalarda kullanılan faydalı bir yöntemdir.

Bagdade ve arkadaşları (8), kötü kontrol edilen diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve sonrası PMN lökosit fonksiyonlarını incelemiş, tedavi öncesi fagositoz ve test suşu olarak kullanılan *Streptococcus pneumoniae* tip 25'i öldürme oranlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulmuştur. Anti-diyabetik tedavi sonrası fagositoz fonksiyonu anlamlı oranda düzelmiş, mikrobisid kapasite anlamlı olarak yükselmekle birlikte kontrol değerlerinin altında kalmıştır. Kontrol gruplarının serumları diyabetik hastaların PMN lökosit fonksiyonlarını anlamlı oranda iyileştirmiş fakat mikrobisid fonksiyonlar hastaların ancak yarısında düzelmiştir.

Dziatkowiak ve arkadaşları (9), test suşu olarak *S. aureus*'u kullandıkları çalışmalarında diyabetik çocukların granülositlerinde fagositozu normal bulurken, bakterisid aktivitede belirgin baskılanma saptamıştır.

Ketoasidoz bakterisid fonksiyonlar üzerinde zararlı etkiler göstermekte, diyabetin kontrolü ile kan şekeri düzeyleri düştüğünde bakterisid aktivite de daha etkin hale gelmektedir. Granülosit ve monositlerin oksidatif bir öldürme bozukluğu olan myeloperoksidaz defekti toplumda 2 000-4 000'de 1 oranında bulunur. Konak defansında anlamlı bir bozulmaya yol açmaz. Bu olay diyabetiklerde olursa infeksiyonlara yatkınlığı artırır. İnvazif fungal infeksiyonlar daha sık görülür. Diyabetik hastalarda heksoz monofosfat aktivitesi artmıştır. Heksoz monofosfat yolu ile üretilen oksidan maddeler, toksik oksijen ürünlerinin salınımı hücreye zarar verip fagositoz, kemotaksis ve belki diğer fonksiyonları bozabilir.

Diyabetiklerdeki nötrofillerin mikrobisid fonksiyonlarının bir aldoz redüktaz inhibitörü olan "ponalrestat" uygulaması ile

düzeltilmiş gözlenmiştir. Ancak infeksiyonlar sırasında aldoz redüktaz kullanımının faydalı etkisini gösteren bir klinik veri yoktur.

Hücresele Bağışıklık

Hücresele bağışıklıkta bozulma, mantar ve diğer alışılmamış infeksiyon etkenleri ile infeksiyonlara duyarlılık artışına neden olur. Diyabetik hastalar diyabetik olmayanlara göre çok daha sık olarak bu infeksiyonlara maruz kalırlar.

Az sayıda diyabetik hasta ile yapılan lenfosit çalışmaları, hem normal hem de baskılanmış transformasyon yanıtları göstermiştir. Tip I diyabette bazı lenfosit alt gruplarında değişiklikler saptanmıştır. T lenfositlerin toplam sayısında ve spesifik CD4 fenotipinde azalma görülmekte, bunun sonucunda CD4/CD8 oranında bir düşme ortaya çıkmaktadır.

İyi kontrol altındaki diyabetik hastalarda lenfosit transformasyonları normal iken kötü kontrollü olanlarda baskılanmış yanıtlar alınmaktadır. Burada glikoz yoğunluğundan çok, asidoz, ketoz, hiperlipidemi tek tek ya da birlikte lenfosit fonksiyonlarını bozabilir (6,10).

Sıvısal Bağışıklık

Sıvısal bağışıklık yanıtı, kan ve doku sıvısında bulunan gamma globülin yapısında antijene özgü antikorları ifade eder. Bu antikorlar, immünoglobülin yapısındadır. Diyabetik hastalarda IgA seviyelerinde anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır (6). In vivo immünizasyonu takiben spesifik antikor cevabı normaldir (10,11). Ancak uzun süredir tip I diyabeti olan kişilere hepatit B aşısı yapıldığında antikor yanıtı zayıf bulunmuştur. Bu olay makrofajların antijenleri yeterince tanıyamamasına bağlı olabilir.

Tip 1 diyabetli hastalarda interlökin 2 üretiminde edinsel bir defekt saptanmıştır. Tip 2 diyabette böyle bir defekt saptanmamıştır. Bu defekt otoimmünite, hiperglisemi, insülin tedavisi ve oral hipoglisemik tedaviye bağlı olmayıp belirgin beta hücre hasarı ile ilişkili görülmektedir.

Kompleman Sistemi

Diyabetiklerde kompleman komponentlerinin miktar ve aktivitelerinde belirgin azalma olabileceği son zamanlarda dikkati çeken bir konudur. İnsüline bağımlı diabetes mellitus'lu olguların yaklaşık %25'inde C4 düzeyleri düşük bulunmuştur. C1q ve C3 gibi diğer komponentlerde de bozukluklar saptanmıştır. Kompleman C3'ün nonenzimatik glikolizasyonu bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. van der Meer JWM, Kullberg BJ. Special populations. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Diseases*. London: Mosby, 1999: 4-8.1-8.10
2. Johnston LWC. Infection and diabetes mellitus. In: Pickup J, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science, 1997: 70.1-70.14
3. Rose N, Lorenzi M, Lewis M. Endocrine diseases. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JW eds. *Basic & Clinical Immunology*. East Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1987:582-98
4. Pak CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type I diabetes. *Lancet* 1988; 2: 1-4
5. Blomqvist M, Juhela S, Erkkila S, Korhonen S, Simell T, Kupila A,

- Vaarala O, Simell O, Knip M, Ilonen J. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clin Exp Immunol* 2002; 128(3): 511-5
6. Jirkovska A, Fejfarova V, Hosova J, Striz I, Kalanin J, Skibova J. Analysis of the inflammation reaction and selected indicators of immunity in patients with an infected diabetic ulcer. *Cas Lek Cesk* 2002; 141(15): 483-6
 7. Molenaar DM, Palumbo PJ, Wilson WR, Ritts RE Jr. Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their nondiabetic first-degree relatives. *Diabetes* 1976; 25(2; Suppl): 880-3
 8. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9-15
 9. Dziazkowiak H, Kowalska M, Denys A. Phagocytic and bactericidal activity of granulocytes in diabetic children. *Diabetes* 1982; 31(12): 1041-3
 10. Eibl N, Spatz M, Fischer GF, Mayr WR, Samstag A, Wolf HM, Schernthaner G, Eibl MM. Impaired primary immune response in type 1 diabetes: results from a controlled vaccination study. *Clin Immunol* 2002; 103(3; Pt 1): 249-59
 11. Beam TR Jr, Crigler ED, Goldman JK, Schiffman G. Antibody response to polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine in diabetics. *JAMA* 1980; 244: 2621-4