



# Derinin doğal bağışıklık sistemi

## *Skin innate immune system*

Berna Aksoy

Özel Konak Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

### Özet

Tüm çok hücreli canlılar kalıtsal olarak hazır bulunan doğal bağışıklık sistemi sayesinde kendilerini dış evren ve mikroorganizmalardan korurlar. Derinin doğal bağışıklık sisteminin epitelial bariyerler, humoral faktörler ile hücresel kısımdan oluşan farklı bileşenleri mevcuttur. Bu derlemede derinin doğal bağışıklık sistemi ve bileşenleri hakkında okuyucuya bilgi aktarılmaktadır. Eskiden yeterince ilgi görmeyen doğal bağışıklığın günümüzde güçlü bir erken savunma sistemini oluşturduğu, kazanılmış bağışıklık devreye girmeden önce birçok enfeksiyonu kontrol ettiği ve kazanılmış bağışıklığın en etkili şekilde gelişmesini sağladığı gösterilmiştir. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 1: 2-11)

**Anahtar Kelime:** Deri, doğal bağışıklık, doğal immün sistem, kutanöz

### Summary

All multicellular organisms protect themselves from external universe and microorganisms by innate immune system that is constitutively present. Skin innate immune system has several different components composed of epithelial barriers, humoral factors and cellular part. In this review information about skin innate immune system and its components are presented to the reader. Innate immunity, which wasn't adequately interested in previously, is proven to provide a powerful early protection system, control many infections before the acquired immunity starts and directs acquired immunity to develop optimally. (Turkderm 2013; 47: Suppl 1: 2-11)

**Key Words:** Skin, innate immunity, innate immun system, cutaneous

### Giriş

Tüm çok hücreli canlılar kalıtsal olarak hazır bulunan doğal savunma mekanizmalarına sahiptirler ve kendilerini mikroorganizmaların yol açacağı enfeksiyonlardan korurlar<sup>1</sup>. Omurgalılar haricinde tüm çok hücreli canlılarda enfeksiyonlardan korunmak için sadece doğal bağışıklık sistemi bulunur<sup>2</sup>. Doğal bağışıklığın temeli konak hücrede bulunmayan ancak farklı mikroorganizmalar üzerinde ortak olarak bulunan yapıları, az çeşitte reseptörlerle tanıyarak konak ve hedef hücreyi ayırt edip anında müdahale etmektedir<sup>1,2</sup>. Doğal bağışıklığın günümüzde güçlü bir erken savunma sistemini oluşturduğu, kazanılmış bağışıklık devreye girmeden önce birçok enfeksiyonu kontrol ettiği ve kazanılmış bağışıklığın en etkili şekilde gelişmesini sağladığı gösterilmiştir<sup>1,2</sup>. Doğal bağışık yanıt pek çok yönden kazanılmış bağışıklıktan farklıdır (Tablo 1)<sup>1</sup>. Doğal bağışıklık

sisteminin deri ve mukozal epitelial bariyerler, komplemanlar, antimikrobal peptidler, kemokin ve sitokinler gibi humoral faktörler ile monosit / makrofaj, polimorfonükleer lökositler, dendritik hücreler, doğal öldürücü (NK) hücre gibi hücresel kısımdan oluşan farklı bileşenleri mevcuttur (Şekil 1)<sup>3,4</sup>.

#### 1. Fiziksel ve kimyasal bariyerler

Bir zamanlar tamamen atıl bir yapı olarak kabul edilen deri dış dünya ile aramızda bariyer görevi gören önemli bir savunma organıdır. Çeşitli mikrobiyal, kimyasal ve fiziksel faktörlere karşı hem fiziksel hem de immünolojik koruma sağlamaktadır<sup>1,3,4</sup>. Epidermis mikrobiyal organizmaların, kimyasal tahriş edici madde ve toksinlerin içeri girişini engeller; güneş ışığı ve iyonizan radyasyonu absorbe ve bloke eder ve ayrıca su kaybını engeller<sup>4</sup>.

Fiziksel bariyer özellikle stratum korneumda yerleşmiştir<sup>4</sup>. Stratum korneum bariyeri korneositler, intersellüler lipidler,

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Berna Aksoy, Özel Konak Hastanesi, Yenişehir Mahallesi, Demokrasi Bulvarı, No: 44, İzmit, Kocaeli, Türkiye  
Tel.: +90 262 318 70 70/1146 E-posta: bmaxsoy@myynet.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



kolesterol, serbest yağ asitleri ve seramid içermektedir<sup>4</sup>. Çekirdekli hücrelerden oluşan epidermis kısımları da sıkı interselüler bağlantılar ve dezmozomlar aracılığıyla bariyere destek verirler<sup>4</sup>. Kimyasal ve biyokimyasal bariyerler doğal bağışık yanıtta önemli rol oynarlar<sup>4</sup>. Bu bariyerler antimikrobiyal maddeler, antioksidanlar, inflamatuvar mediatörler, UV absorbe eden moleküller ve ksenobiotik metabolize edici enzimleri içerir<sup>4</sup>.

Atopik dermatit hastalarında filagrin gen mutasyonları ve derinin bariyer fonksiyonunda bozukluklar saptanmıştır<sup>5,6</sup>. Akne vulgaris, atopik dermatit ve psoriasis gibi pek çok cilt hastalığında bozulmuş biyoaktif lipid metabolizmasının rol oynayabileceği öne sürülmüştür<sup>7</sup>.

## 2. Doğal bağışıklık sisteminin humoral molekülleri

### Komplemanlar

Dolaşımında ve hücre membranlarında yerleşmiş en az 20 glikoproteinden oluşan kompleman sistemi doğal bağışıklık sisteminde önemli rol oynar<sup>1,3</sup>. Bu sistemdeki proteinlerin pek çoğu proteolitik enzimlerdir ve sistemin harekete geçmesi bu enzimlerin birbiri ardına şelale benzeri aktive olmasını sağlar<sup>1,3</sup>. Bu enzimatik kaskad üç farklı yolak tarafından başlatılabilir: Klasik yolak antijen-antikor kompleksleri, alternatif yolak

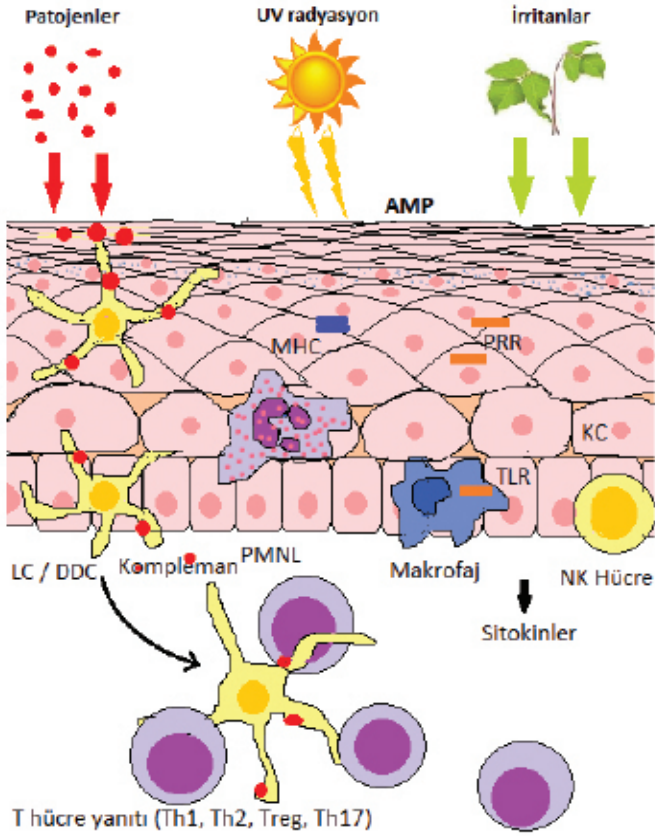
mikrobiyal hücre duvarı kaynaklı polisakaritlerle uyarılırken yeni tanımlanmış lektin yolağı mikrobiyal karbonhidratlarla mannoz -bağlayan proteinlerin etkileşimi sonucu aktive olur<sup>1,3</sup>. Antikor ile başlatılmayı gerektiren klasik kompleman yolağının aksine alternatif ve lektin bağımlı yolaklar mikrobiyal yüzeyler ile etkileşim sonucu aktive olurlar<sup>4,8</sup>. Bu sayede konağın doğal savunma mekanizmaları hızlı bir şekilde aktive olmuş olur<sup>4,8</sup>. Deride epidermal bariyeri geçen patojenleri ilk karşılayan doğal bağışıklık sistemi mekanizması alternatif kompleman yolağıdır<sup>4</sup>. Tüm kompleman yolakları C5'in bölünmesi noktasından sonra birleşirler ve Membran Saldırı Kompleksi (MAC) oluşur<sup>4,8</sup>.

Kompleman sisteminin ilk keşfedilen fonksiyonu bakteri lizisidir<sup>4</sup>. Bakteri lizisi MAC aracılı olabileceği gibi mikropların kompleman C3b parçası tarafından kaplanarak fagositler tarafından daha etkili fagosite edilmelerini sağlayarak da olabilir<sup>4,8</sup>. Oponizasyon ve fagositoz süreçleri ayrıca kompleman tarafından yapılan immün kompleks ve apoptotik atıkların temizlenmesinde de kullanılır<sup>4,8</sup>.

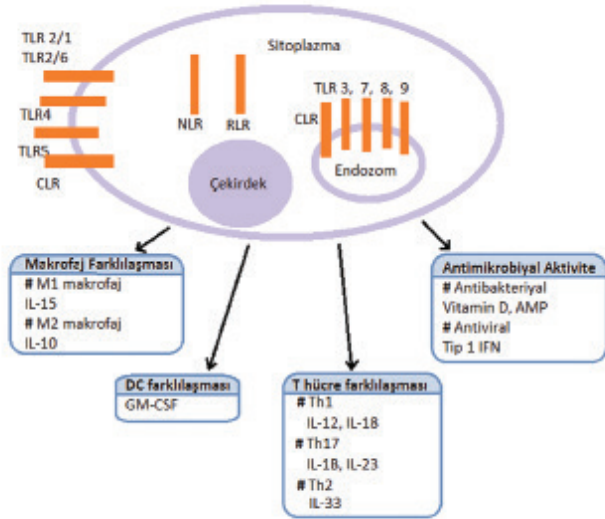
İnsan hücreleri kompleman aracılı öldürmeye kompleman aktivitesini düzenleyici proteinleri hücre yüzeyinde sergiledikleri için mikroplardan çok daha az duyarlıdır<sup>3,4,8</sup>. C3a ve C5a kimyasal cezbedici molekülle-

**Tablo 1.** Doğal ve kazanılmış bağışık yanıt arasındaki temel farklılıklar

	Doğal bağışıklık	Kazanılmış bağışıklık
<b>Hüresel elemanlar</b>	Hematopoetik hücreler: makrofaj, dendritik hücre, mast hücre, nötrofil, eozinofil, NK hücre Non-hematopoetik hücreler: epitel hücreleri (deri, havayolu, barsak)	Hematopoetik hücreler: T ve B lenfositler
<b>Humoral elemanlar</b>	Kompleman proteinleri, LPS bağlayıcı protein, C-reaktif protein ve diğer akut faz reaktanları, antimikrobiyal peptidler, mannoz bağlayıcı lektin	B hücrelerin sentezlediği antikorlar
<b>Özgüllük</b>	Mikroorganizmalar tarafından paylaşılan ortak yapılar (moleküler biçemler) - Lipopolisakaritler - Mannoz - dsRNA - CpG nükleotidleri	Mikrobiyal yapıların yapısal detayı (Antijenler), Nonmikrobiyal antijenleri de tanıyabilir
<b>Reseptörler</b>	Kalıtılabilir germline kodlama Sınırlı farklılık Biçem tanıma reseptörleri - N-formil metionil reseptör - Mannoz reseptörü - İntegrinler (Mac-1) - Çöpçü reseptörleri	Gen kısımlarının rastgele somatik rekombinasyonu ile oluşan farklı genler tarafından kodlama Sınırsız farklılık
<b>Reseptörlerin dağılımı</b>	Non-klonal	Klonal
<b>Reseptörlerin tipi</b>	Aktive edici: TLR, NLR, kompleman Durdurucu: KIR	B ve T hücre reseptörleri
<b>Yanıt</b>	Ani (dakikalar) Kısa süreli Özgün değil Tekrar karşılaşmada benzer Hafızası yok	Gecikmiş (saatler – günler) Daha uzun süreli Özgün Tekrar karşılaşmada çok daha etkili Hafızası var
<b>Öz olan ve olmayanın ayırımı</b>	Evet Reseptörlerin ligandları konak hücrede bulunmaz	Evet Kendine reaksiyon veren lenfositlerin seçimi, Hatalı olursa otoimmünite gelişir.



**Şekil 1.** Doğal bağışıklık yanıtının bileşenleri (AMP: Antimikrobiyal peptidler, DDC: Dermal dendritik hücre, KC: Keratinosit, LC: Langerhans hücresi, MHC: Major doku uyum kompleksi, NK: Doğal öldürücü, PMNL: Polimorfonükleer lökosit, PRR: Biyem tanıma reseptörü, TLR: Toll benzeri reseptörler, UV: Ultraviyole)



**Şekil 2.** Biyem tanıma reseptörlerinin (PRR) hücresel yerleşimi ve genel hücresel etkileri.

rdir<sup>8</sup>. C5a nötrofil, eozinofil ve diğer fagositik hücreler için kimyasal cezbediciyen C3a eozinofil ve mast hücreleri çeker<sup>8</sup>. C5a nötrofil motilitesi, endotel hücrelere bağlanmayı ve reaktif oksijen ürünlerinin üretimini artırır<sup>3,4,8</sup>. C3a, C4a ve C5a anaflatoksin olarak da isimlendirilir ve mast hücrelerinden inflamatuvar mediyatörlerin salınmasını uyarır<sup>3,4</sup>. Bu olay damarsal geçirgenliği artırarak proteinlerin dokuya geçişini artırır ve sonuçta inflamasyonu başlatır<sup>1,3,4</sup>. Kan yoluyla bulaşan mikroorganizmalar ile kompleman aktivasyonu ayrıca C3d üretimi aracılığıyla humoral immün sistemin uyarılması için ikincil uyarıcı sağlar<sup>1,2,4,8</sup>.

#### Antimikrobiyal peptidler

Bitkiler ve yumuşakçalar gibi omurgasız pek çok canlı mikroorganizmalar ile dolu bir evren ile mücadele edebilmek için gelişimsel olarak korunmuş çok çeşitli ve oldukça etkili antimikrobiyal peptidler (AMP) üretirler<sup>3,4</sup>. Bu proteinler tipik olarak 10-50 aminoasit içerikli, pozitif yüklü ve amfifatik (hem hidrofilik hem de hidrofobik yüzeylere sahip) özelliktedirler<sup>4,9</sup>. Bu proteinlerin antimikrobiyal aktivitelerinin mikropların yüzeylerine bağlanma ve zarlarında gözenekler oluşturarak mikrobiyal öldürme yapabileme kabiliyetlerine bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>4</sup>. Epidermisi de içine alan insan epitel dokuları da benzer antimikrobiyal peptidleri salgılar<sup>3</sup>. İnsan derisinde bulunan AMP'leri keratinositler, mast hücreleri, nötrofiller, sebositler ve ektrin epitelial hücreler salgırlar<sup>9</sup>. İstirahat halindeki deride tanımlanmış insan  $\beta$ -defensinleri (HBD-1, HBD-2, HBD-3), katelisinidin (LL-37), psoriasis ve RNaz 7 çoğunlukla keratinositler tarafından sentezlenirken dermsidin insan terinde bulunur (Tablo 2)<sup>4</sup>. Deride ayrıca deriyi infiltre eden diğer hücreler tarafından salgılanıp kutanöz doğal bağışık yanıtta rol oynayan diğer antimikrobiyal peptidler de mevcuttur<sup>4</sup>. Bu peptidlerin bazıları antibakteriyel enkinliği yanında antimikotik ve muhtemelen antiviral etkilere de sahiptir<sup>3</sup>. AMP'lerin sunumunu bakteriler, bakteriyel ürünler, toll – benzeri reseptörler (TLR) ya da diğer mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinler tetikleyebilir<sup>3</sup>. AMP'ler direkt antimikrobiyal etkilerinin yanında enflamatuvar hücre göçü ve sitokin salınmasında da rol oynarlar<sup>9</sup>.

İnsan  $\beta$ -defensinleri (HBD) düşük moleküler ağırlıklı, sistinden zengin, kationik antimikrobiyal peptidlerdir<sup>4</sup>. Bunlardan gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip HBD-1 epidermiste sürekli sunulmaktadır ve transkripsiyonu inflamatuvar ajanlar tarafından etkilenmez<sup>4,9</sup>. İkinci  $\beta$ -defensin olan HBD-2 insan derisinde (psoriasis lezyonlarında) ilk keşfedilendir<sup>3,4</sup>. HBD-2 sunumu özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* enfeksiyonunda artar<sup>4,9</sup>. Ayrıca Tümör Nekroz Faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve İnterlökin 1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinler de keratinositlerde HBD-2 transkripsiyonunu artırır<sup>4</sup>. HBD-2 *P. aeruginosa* ve *E. coli* gibi gram negatif bakterilere karşı etkiliyken *S. aureus* gibi gram pozitif bakterilere karşı sadece zayıf bakteriostatik etkiye sahiptir<sup>4</sup>. HBD-3 *S. aureus*, vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* karşı güçlü bakteriyel etkiye sahiptir<sup>4</sup>. Yani HBD-3 deride gram pozitif bakterilere karşı en güçlü antimikrobiyal etki gösteren  $\beta$ -defensindir<sup>4</sup>. Bakteri ve TNF- $\alpha$  ile temas keratinositlerden HBD-3 salınmasını uyarır<sup>4</sup>. HBD-2 ve HBD-3 sunumu normal şartlar altında çok azken enfeksiyon, enflamasyon ve yaralanma ile artar<sup>9</sup>. HBD'ler ayrıca Kemokin Reseptör (CCR)-6 aracılığı ile immatür dendritik hücreler, monositler ve hafıza T hücrelerini enfeksiyon bölgesine çekebilme ve monosit ve epitel hücrelerden sitokin salınmasını tetikleyebilmektedirler<sup>3,4,9</sup>.

Katelisinidinler C-terminal ucunda yapısal olarak değişken antimikrobiyal bölge içeren kationik peptidlerdir<sup>4</sup>. Domuz ve siçir gibi memelilerde pek çok katelisinidin geni bulunurken insan (ve fare) da sadece bir tane gen

(CAMP) bulunmaktadır<sup>4,9</sup>. İnsandaki öncü protein olan insan katelisinidin antimikrobiyal protein 18 (hCAP18) deride bulunan keratinosit, mast hücre, nötrofil ve ektrin bezlerin duktal hücreleri gibi pek çok hücre tarafından üretilir<sup>4,9</sup>. Nötrofil proteazları hCAP18'i ekstrasellüler olarak etken molekül olan LL-37 (Katelisinidin antimikrobiyal peptid [CAMP]) (proteinin C-terminal ucundan salınan ve 37 aminoasit içeren iki lōsin ile başlayan aktif antimikrobiyal peptid olduğu için LL-37 olarak isimlendirilmiştir)'e parçalar<sup>3,4,9</sup>. LL-37 belirgin antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkileri nedeniyle kutanöz konak savunmasında önemli rol oynamaktadır<sup>4</sup>. Katelisinidinlerin üretimi normal şartlar altında çok azken mikrobiyal etkenlerle enfeksiyon, enflamasyon ve yaralanma ile artar<sup>9</sup>. LL-37 ayrıca mediatör salınmasını başlatarak derinin doğal bağışık yanıtında yardımcı roller oynar<sup>4,9</sup>. LL-37 ayrıca anjiogenez ve re-epitelizasyonu uyarıcı etkileri nedeniyle yara iyileşmesinde de önemli rol alır<sup>9</sup>. LL-37 sunumunun en önemli tetikleyicilerinden birisi vitamin D'dir<sup>4</sup>. Bir diğer önemli insan antimikrobiyal peptidi olan psoriasis (S100A7) bakteriyel zarlarda permeabilizasyona neden olarak antimikrobiyal etkisini gösterir<sup>4</sup>. Ağır olarak seboreik ciltte keratinositlerden salınan psoriasis barsak bakterisi olan *E. coli*'nin öldürülmesinde önemli rol oynar<sup>4,9</sup>. *E. coli* flajeli tarafından TLR5 uyarılması keratinositlerden psoriasis sunumunu sağlar<sup>4</sup>.

RNaz 7'nin antimikrobiyal etkisi ilk olarak sağlıklı insan derisinde stratum korneumdan izole edilmiştir<sup>4,9</sup>. Normal keratinositlerde RNaz aktivitesi RNaz inhibitör proteinler tarafından engellenir<sup>9</sup>. Stratum korneum serin proteazları tarafından inhibitör proteinin ayrılması ile RNaz 7 aktive olur<sup>9</sup>. RNaz 7 potent ribonukleaz aktivitesinin yanında *S. aureus*, *Propionibacterium acnes*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *C. albicans* gibi mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahiptir<sup>4</sup>. RNaz 7 üretimi insan keratinosit kültürlerinde IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  ve bakterilerle tetiklenebilir<sup>4</sup>.

Dermsidin ise insan ter bezleri tarafından salgılanan antimikrobiyal bir peptiddir<sup>4,9</sup>. Dermsidin terde salınım sonrası proteolitik işleme tabi tutulur ve deri yüzeyine salgılanan anyonik ve katyonik dermsidin peptidleri oluşur<sup>4,9</sup>. Bu peptidler *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* ve *C. albicans*'a karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinliğe sahiptir<sup>4</sup>.

Psoriasisde katelisinidinler ve HBD'ler artmıştır<sup>9</sup>. Bu antimikrobiyal peptidlerin psoriasisdeki artmış, atopik dermatitteki azalmış üretimi süperenfeksiyonların neden psoriasisde çok ender ve atopik dermatitte çok sık görüldüğünü açıklar<sup>3,9</sup>. Atopik dermatitte katelisinidin, HBD-2 ve HBD-3'ün defektif sunumu neden *S. aureus* kolonizasyonunun sık olduğunu ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu açıklayabilir<sup>9</sup>. Buna karşın bazı yazarlar atopik deride RNaz 7 ve psoriasis antimikrobiyal peptidlerinin sunumunun arttığını göstermişlerdir ve bu da epidermal bariyer bütünlüğünün bozulmasının göstergesi olabilir<sup>3,9</sup>. Katelisinidin antimikrobiyal peptid LL-37 konağın kendi DNA'sına bağlanarak kompleksler oluşturabilir, TLR9'u uyarır ve IFN üretimini tetikleyen yapıtaşları oluşturarak psoriasisde ve sistemik lupus eritematozusta plazmositoid dendritik hücre aktivasyonuna aracılık edebilir<sup>3,4,9</sup>. Yani AMP'ler otoenflamatuvar sinyaller oluşturarak kutanöz enflamasyonu artırıp hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunabilirler<sup>4,9</sup>. Rozaseye yakın kişilerde keratinositlerde artmış katelisinidin öncüsü hCAP18 ve stratum korneumda artmış serin proteaz enzimi bulunur<sup>10</sup>. LL-37 antimikrobiyal etkilerinin yanında etkilenen cilt bölgesinde lokal vazodilatasyon, anjiogenez ve enflamatuvar hücrelerin kimyasal çekiltilmesi ile perivasküler ödem ve diğer enflamatuvar değişikliklere neden olarak

rozase bulgularının ortaya çıkmasını ve artmasını sağlar<sup>9,10</sup>. Ultraviyole (UV) radyasyonunun antimikrobiyal peptidlerin sunumunu arttırdığı gösterilmiştir<sup>3</sup>. Bu durum UVB radyasyonunun immünsupresif etkisine rağmen UVB ilişkili bakteriyel enfeksiyonların neden görülmediğini açıklamaktadır<sup>3</sup>.

### **Biçem tanıma reseptörleri**

Doğal bağışıklık sisteminin görevi içeri giren mikroorganizmaları tanıyarak konakta hızlı bir savunma cevabı uyarmaktır<sup>3</sup>. Patojenler doğal bağışık yanıtta fagositler üzerinde bulunan özel reseptörler ile tanınabilir ve yok edilebilir<sup>4</sup>. Doğal bağışık yanıtta kazanılmış yanıtın aksine geniş bir patojen yelpazesi tarafından kalıtsal ve korunmuş şekilde kodlanarak sunulan moleküler biçemleri tanıyan az miktarda reseptör kullanılır<sup>4</sup>. Bu moleküller genelde mikropların yaşaması ve virulansı için gereklidirler, gelişimsel olarak korunmuştur, seleksiyona uğramaz ve konakta bulunmaz<sup>4</sup>. Mikroorganizmalar arasında korunmuş bu Patojen ilişkili Moleküler Biçemlere (PAMP) karşı gelişen doğal bağışık yanıtta pek çok farklı Biçem Tanıma Reseptörü (PRR) ailesi aracılık etmektedir<sup>3,4,11</sup>. Bu PRR'ler ayrıca hücrel stres, metabolik dengesizlik ya da doku homeostazının bozulması, fiziksel zedelenme, UV ışık hasarı gibi nedenlerde konak hücrelerinden salgılanan hasarlanma ilişkili moleküler biçemleri (DAMP) de tanıyabilmektedirler<sup>2,11</sup>. Bu PRR'lerin aktivasyonu ya proinflatuvar gen ekspresyonu ya da inflamatuvar kaspazların aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır<sup>11</sup>.

*Drosophila*'da Toll geninin ürettiği proteinin doğal bağışıklıkta rol oynadığı ve meyve sineğinin dorsoventral gelişiminde rol oynadığı keşfedilmiştir<sup>4</sup>. Memelilerde bu proteine eşdeğer reseptörler keşfedilmiştir ve Toll Benzeri Reseptörler (TLR) olarak isimlendirilmiştir<sup>3,4</sup>. TLR'ler bu PRR ailelerinin önemli bir üyesidir<sup>3</sup>. Sitoplazmada yer alan bakteriyel ürünlerin tanınmasında TLR'lere benzer şekilde lösinden zengin alanlar (LRR) içeren farklı bir PRR ailesi rol alır<sup>12,13</sup>. Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD)- LRR içeren aile (NLR) olarak isimlendirilen bu biçem tanıma reseptörü ailesi üyeleri inflamazom adı verilen multiprotein kompleksi oluşumunda yer alırlar<sup>12,13</sup>. Farklı başka moleküllerde TLR ve NLR'lere ilave olarak patojenlerin tanınmasında rol oynar<sup>4</sup>. Bunların arasında RIG1 benzeri reseptörler (RLR), Miyeloid Hücreler Üzerinde Sergilenen Tetikleyici Reseptör (TREM) proteinleri, Siglec molekülleri ailesi ve C-tipi Lektin reseptörleri (CLR) sınıfıdır<sup>4</sup>. CLR'ler özellikle antijen sunan hücreler (APC) üzerinde sergilenirler<sup>24</sup>. Tüm bu PRR moleküllerin mikroorganizmaların etkili tanınmasına aracılık etmeleri, fagositozu kolaylaştırmaları ve sinyal yollarının aktivasyonunu başlatmaları antimikrobiyal aktivite ile sonuçlanır (Şekil 2)<sup>4,13</sup>. TREM protein ailesi üyelerinin asıl fonksiyonu doğal yanıtların artırılmasıdır<sup>4</sup>.

### **Toll benzeri reseptörler**

Günümüzde memeli TLRlerinin doğal immünitede rol aldığına ilişkin sağlam deliller bulunmaktadır<sup>4</sup>. İlk olarak TLRler çeşitli bakteri, fungus ve virüslerde bulunan PAMP'ları tanırlar<sup>4</sup>. İkincisi TLRler mikrobiyal tehditlere maruz kalan bölgelerde sergilenirler<sup>4</sup>. Üçüncüsü, TLRlerin aktivasyonu bir yandan antimikrobiyal efektör moleküllerin üretimini uyarır, diğer yandan da ko-stimulatuv moleküllerin sergilenmesi ve sitokinlerin salınmasını destekleyen ve sonuçta adaptif yanıtın artırılmasını sağlayan sinyal yollarını uyarır<sup>4</sup>. Dördüncüsü ise TLRler yabancı istilaçlara karşı savaşan konak savunma mekanizmalarını aktive eder<sup>4</sup>.

TLR'ler homo- / hetero- dimerik proteinler olarak membranlarda yerleşmiştir<sup>2</sup>. TLR'lerin membran dış yüzeyindeki kısımları LRR içerirken sitozolik kısımda sinyal iletiminde görevli Toll / IL-1 reseptörü benzeri

kısım (TIR) bulunur<sup>2</sup>. Her bir TLR belli ve sınırlı sayıda mikrobiyal biçemi tanıır<sup>2</sup>. Günümüze kadar 11 tane TLR tanımlanmıştır (Şekil 2): TLR2 (TLR1 veya TLR6 ile birleşir), lipoprotein ve peptidoglikanların tanınması; TLR4, lipopolisakaritlerin tanınması; TLR5, flajelin (bakteriyel flajellanın bir bileşeni) tanınması ve TLR9, bakteriyel CpG DNA dizisinin tanınmasını gerçekleştirir<sup>3,12,13</sup>. Virüsleri tanıyan TLR3 virüs kaynaklı çift-zincirli RNA, TLR7 ve TLR8 ise virüs kaynaklı tek-zincirli RNA ile aktive edilir<sup>4,13</sup>. TLRler ayrıca özgün hücrel bölümde sergilenirler (Şekil 2)<sup>4</sup>. TLR3, TLR7, TLR8 ve TLR9 endositik yollardaki mikrobiyal patojenlerdeki RNA ve DNA ile karşılaştıkları endozomlarda bulunurlar<sup>4,13</sup>. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 ve TLR6 hücre yüzeyinde sergilenerek hücre dışı çevredeki mikrobiyal parçacıkları ve PAMP'ları tespit ederler<sup>4,13</sup>. TLR'ler fiziksel zedelenme, UV ışık hasarı gibi nedenlerde hasarlanan konak hücrelerinden salgılanan DAMP'lar ve TLR7'ye bağlanan egojen imikimod gibi mikrobiyal olmayan uyarılar aracılığıyla da aktive olabilirler<sup>2,10,13</sup>. Doğal bağışık yanıtın DAMP'lara yanıt vermesi doku homeostazi ve tamir süreçlerinde önemlidir ancak oluşan enflamasyon otoimmün hastalıkları ortaya çıkarabilir<sup>13</sup>. TLRlerin monosit/makrofaj kökenli hücrelerde sergilenmesi TLRlerin sitokin salınımı ile enflamatuvar yanıtları düzenlemelerini açıklar<sup>4</sup>. TLR'lerin sinyal yolağı IL-1 reseptörünün yolağına benzerdir<sup>3,13</sup>. Miyeloid Diferansiyasyon Edici Faktör 88 (MyD88) ile etkileşimi takiben IL-1 Reseptör ilişkili Kinaz (IRAK)'ın olaya katılması ile sonuçta Transkripsiyon Faktörü NF-κB aktive olur<sup>1,3</sup>. TLR aktivasyonu ayrıca İnterferon Düzenleyici Faktör 3 (IRF-3) aktivasyonu aracılığı ile interferonların salınması ile de sonuçlanabilir<sup>3</sup>. TLR tarafından çeşitli hücre tiplerinin aktivasyonu hem proinflamatuvar hem de immünomodulatuvar sitokinlerin salınmasını

tetikler<sup>4</sup>. TLR tarafından monosit ve DC aktivasyonu Th1 yanıtın oluşması için gerekli olan IL-12 ve IL-18; Th17 yanıtını sağlayan IL-1β, IL-6 ve IL-23; ve ayrıca antiinflamatuvar IL-10 salınmasını uyarır<sup>4</sup>. TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 ve TLR9'un aktivasyonu antiviral etkinliği başlatır<sup>4,13</sup>. Bu etkinlik özel sinyal yollarını içerir ve tip I IFN salgılanması ile sonuçlanır<sup>4,13</sup>. TLR bağımlı iki yolak tespit edilmiştir: tip I IFN üretimi TLR3 ve TLR4 aktivasyonu sonucu MyD88 bağımsız yolak aracılığı ile olurken, TLR7, TLR8 ve TLR9 agonistleri ile uyarılma sonrası MyD-88 bağımlı yolak aracılığı ile gerçekleşir<sup>4</sup>. TLR aktivasyonu doku hasarına neden olabilecek ölçüde zararlı olabilir<sup>4</sup>. Farelere LPS verilmesi TLR4 bağımlı septik şok bulgularına neden olur<sup>4</sup>. Propionibacterium acnes tarafından TLR2 aktivasyonu doku hasarına neden olan akne vulgaristeki enflamatuvar yanıtları tetikler<sup>4,14</sup>. Akne tedavisinde kullanılan adapalenin TLR2 sunumunu azalttığı tespit edilmiştir<sup>14</sup>. Rozase yatkinliği olan kişilerde artmış TLR2 sunumu mevcuttur<sup>10</sup>. Mikrobiyal lipoproteinler TLR2 aracılığıyla apoptozu başlatabilir<sup>4</sup>. Son olarak TLR aktivasyonu kemik yıkımında suçlanmıştır<sup>4</sup>. TLR ve ilişkili peptidlerin genetik mutasyonlarının atopi ve astım gelişmesinde de etken olabileceği öne sürülmüştür<sup>2</sup>. Genital siğil, aktinik keratoz ve yüzeysel BCC tedavisinde kullanılan imikimod TLR 7/8 agonistidir ve allerji / astım tedavisindeki etkinliği ile ilgili hayvan deneyleri devam etmektedir<sup>2</sup>. TLR9 agonisti ile kombine edilmiş allerjen uygulamaları Th1 yanıtını güçlü bir şekilde uyarmakta ve Th2 yanıtını başkılmaktadır<sup>2</sup>. TLR9 agonisti ve allerjen kombinasyonunun insanlarda allerjik rinit tedavisindeki etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır<sup>2</sup>. Ayrıca TLR aktivasyon yollarına müdahalenin aşılara immün yanıtın desteklenmesinde, enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde ve konağa zararlı

**Tablo 2.** Deri kaynaklı Antimikrobiyal Peptidler

Antimikrobiyal peptid	Hücrel kaynak	Antimikrobiyal Etkinlik			Tetiklenebilme (örn, bakteri, sitokinler ile)
		Bakteri		Fungus	
		Gram +	Gram -		
HBD-1	Keratinositler	-	++	-	-
HBD-2	Keratinositler Havayolu epiteli Barsak sistemi	(+)*	+++	++	+
HBD-3	Keratinositler Havayolu epiteli	+++	+++	+++	+
HBD-4	Keratinositler Havayolu epiteli (mRNA)	++	++	+	+
LL-37	Keratinositler Havayolu epiteli Ürogenital sistem Granülositler	++	++	++	+
Psoriasin	Keratinositler Sebositler	(+)*	(++)**	(+)*	+
RNaz 7	Keratinositler Havayolu epiteli	+++	+++	+++	+
Dermsidin (DCD)-1	Ter bezleri	+++	+++	++	-
Lizozim	Keratinositler Havayolu epiteli	++	++	-	-

\*Yüksek konsantrasyonda  
\*\*E. coli, diğerleri yüksek konsantrasyonlarda

yanıtların ortadan kaldırılmasında bir yöntem olarak kullanılabilmesi de mümkündür<sup>2,4</sup>.

### NLR - inflamazom

NLR'ler TLR'lerin aksine hücre içini araştırarak mikrobiyal ürünler ve metabolik stresi tespit ederler (Şekil 2)<sup>2</sup>. NLRler mikrobiyal lipoproteinler ve endojen tehlike uyarıları gibi çeşitli PAMP ve DAMP'ları tespit ederek inflamazom oluşumu yoluyla enflamasyonu tetiklerler<sup>2</sup>. İnflamazom büyük bir sitoplazmik komplekstir, enflamatuvar kaspaz -1 / 5 uyarılmasını gerçekleştirir<sup>2,12,15</sup>. İnflamazom NLR proteini ile birlikte adaptör apoptoz ilişkili kaspazı toplayıcı ve aktive edici alan içeren benekbenzeri protein (ASC)'den oluşur<sup>12</sup>. ASC proteini NLR ile pro-kaspaz 1 / 5 arasında köprü görevi görür<sup>12,15</sup>. İnsan NLR ailesinin tanımlanmış en az 23 üyesi vardır ve bunlar N-terminal efektör kısımlarına göre 4 alt aileye ayrılırlar (2). İntraselüler patojenleri tanıdığı ilk tespit edilen NLR'ler NOD1 ve NOD2'dir<sup>2</sup>. Bu iki NOD reseptörü gram negatif ve gram pozitif bakterilerden kaynaklanan peptidoglikan ürünlerini tanırlar<sup>2</sup>. IL-1 $\beta$  dönüştürücü enzim (ICE) proteaz aktive edici faktör (IPAF) bir başka NLR'dir ve TLR5 ile eşleşerek flajelli bakteriler ile gelişen enfeksiyonları tanırlar<sup>2</sup>. TLR5 ekstraselüler flajelini tanıırken IPAF intraselüler flajelini tespit eder<sup>2</sup>. NLR'ler mikrobiyal parçacıkları tespit etmelerinin yanı sıra enfeksiyon ve steril enflamasyon ile ilişkili metabolik stresi de tespit eder<sup>2</sup>. Bu özellik en fazla NLRP3 (NLR ailesi, pirin kısmı taşıyan 3) (NALP3 / CIAS 1 / kriyoprin)'de gelişmiştir<sup>2</sup>. NLRP3 inflamazomu yaygın metabolik tehlike sinyalleri ile aktive olur, bunların arasında potasyumun dışa pompalanması ve artmış ekstraselüler ATP yer alır<sup>2</sup>. NLRP3 ayrıca ürik asit, asbest, silika ve alüminyum ile de aktive olur<sup>2</sup>.

İnflamazomların şu anda bilinen 6 farklı tipi mevcuttur: NLRP1, NLRP3, NLRC4, NLRP6, NLRP12 ve AIM2 inflamazomları<sup>11</sup>. AIM2 intraselüler patojenlerden kaynaklanan bakteriyel ve viral çift zincirli DNA ile aktive olurken NLRP1 inflamazomu muramil dipeptid (Bacillus anthracis), NLRC4 inflamazomu flajelin ile aktive olur<sup>11,15</sup>. Muhtemelen en önemli inflamazom pek çok farklı PAMP ve DAMP'ları tanıyan NLRP3'tür, bu nedenle genetik mutasyonu fare ve insanlardaki ender genetik hastalıklarda rol oynar<sup>11,15</sup>. NLRP6 inflamazomu barsak epitelinde aktif olup barsak florasını kontrol eder ve NLRP6 ve NLRP12 NF- $\kappa$ B sinyal yolağında negatif etki gösterir<sup>11</sup>. İnflamazomun aktive olması pro-kaspaz 1'in parçalanması ve aktif proteazlara aktivasyonu ile sonuçlanır<sup>12,15</sup>. Aktive olan kaspaz 1 ardından pro-IL-1 $\beta$ , proIL-18'i içeren hedef molekülleri parçalayarak biyolojik aktif formlara dönüştürür<sup>12,13,15</sup>. İstirahat halindeki hücrelerde proIL-1 $\beta$  az miktarda bulunur, bu nedenle TLR aktivasyonu ile öncesinde üretiminin artmış olması gerekmektedir<sup>11</sup>. Proinflamatuvar sitokin olan IL-1 lokal / sistemik yanıtların ortaya çıkmasına neden olan akut faz enflamasyonun ana mediyatörüdür<sup>11,15</sup>. Enfeksiyon, yaralanma ve immünolojik düellolara karşı gelişen sistemik ve lokal yanıtlarda rol oynayan IL-1 $\beta$  lökosit infiltrasyonunu tetikleyici, lenfositleri aktive edici görevleri yanında ateş gelişiminde de rol alır<sup>11,12</sup>. İnflamazom aktivasyonu makrofaj ve dendritik hücrelerin tetiklediği naif T hücrelerinin T17 yönünde polarizasyonunda da rol alır<sup>11,12,15</sup>. IL-18 ise IL-12 ile birlikte Th1, doğal öldürücü NK hücreler ve sitotoksik T hücrelerden IFN- $\gamma$  üretimini uyarır<sup>11</sup>.

Keratinositlerde kontakt iritan / duyarlaştırıcılar ile ortaya çıkan IL-1 $\beta$  ve IL-18 kontakt hipersensitivite gelişiminde de rol oynar<sup>12,15</sup>. Langerhans hücre, dendritik hücre göçü ve kontakt hipersensitivite yanıtı, etkili antijene özgül T hücre yanıtı fonksiyonel kaspaz -1 gerektirir ve inflamazom bağımlıdır<sup>12,15</sup>. Nekroz da inflamazom aktivasyonuna yol açabilir<sup>12</sup>. İnflamazom aktivasyonu ayrıca programlı litik hücre

ölümü (pirenekroz / piropitoz) gelişiminde de rol oynar<sup>12,15</sup>. Piropitoz hem apoptoz hem de nekroz özellikleri gösteren, kaspaz bağımlı, proinflamatuvar bir hücre ölümü çeşididir ve hücre artıkları ekstraselüler alana salınır<sup>11</sup>. Günümüzde BCG aşısının immünoterapötik etkisinin ve aşılarda alüminyum içeren adjuvanların kullanımının aşı etkinliğini arttırmasının inflamazom aktivasyonu ile hem B hem de T hücre yanıtının artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir<sup>2,13</sup>.

İnflamazom bileşenlerinden NLRP3 genindeki mutasyonlar neonatal/infantil dönemde ürtikeryal döküntü ve ateş ile kendini gösteren kriyoprin ilişkili periyodik sendrom (CAPS) (kriyoprinopatiler) ya da otozomal dominant otoinflamatuvar granümatöz bir sendrom olan Blau sendromu olarak gösterir<sup>2,12</sup>. Bu sendromlarda genellikle yapısal spontan etki kazanılmasına yol açan aktive edici mutasyonlar sonucu mast hücrelerinde inflamazom aktivasyonu sonucu sürekli NF- $\kappa$ B aktivasyonu ve IL-1 $\beta$  üretimi gerçekleşir<sup>12</sup>. NLRP3 mutant monositler eğer LPS'lere maruz kalırsa kaspaz bağımsız, katepsin-B bağımlı programlı hücre ölümü gelişir ve bu CAPS hastalarında tanısaldır<sup>12</sup>. Buradan yola çıkarak antihistaminlere dirençli ürtiker etyopatogenezinde de inflamazom aktivasyonunun rol alabileceği öne sürülmüştür<sup>12</sup>. Ateroskleroz, diyabet ve gut hastalığı gibi enflamasyonla seyreden metabolik hastalıkların ilerlemesinden de NLRP3 inflamazomunun sorumlu olduğu öne sürülmüştür<sup>11</sup>. Chron hastalarının bir kısmında NOD2 geninde mutasyon saptanmıştır<sup>2</sup>. İnflamazom aracılı otoinflamasyonun PAPA sendromu, Sweet sendromu, Schnitzler sendromu ve Behçet hastalığı gibi IL-1'in rol aldığı hastalıklarda da etken olabileceği düşünülmektedir<sup>15</sup>.

### Sitokinler

Sitokinler hücreler arası iletişimde önemli rol oynayan düşük moleküler ağırlıklı mesajcı molekülleri içeren geniş ve heterojen bir ailedir<sup>3</sup>. Sitokinler hemen hemen tüm hücre çeşitleri tarafından salgılanabilmekte ve otokrin, parakrin ve endokrin etkiler gösterebilmektedirler<sup>3</sup>. Sitokinler biyolojik etkilerini kendilerine özgü hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak gösterirler<sup>3</sup>. Sitokinlerin pek çoğu çözünür halde bulunurken bazıları hücre zarına bağlı olabilir<sup>3</sup>. Her bir sitokin pek çok aktivite gösterir ve sitokinler hücrelerin çoğalma, farklılaşma ve aktivasyonunu etkilerler<sup>3</sup>. Bütün bunlar sitokinlerin kesin sınıflamasını zorlaştırmaktadır<sup>3</sup>.

Lökositler tarafından üretilerek etkilerini tercihan diğer lökositler üzerinde gösteren sitokinlere interlökin (IL) denilmektedir<sup>1,3</sup>. Koloni uyarıcı faktörler (CSF) hematopoietik öncü hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran sitokinlerdir<sup>3</sup>. İnterferonlar (IFN) viral replikasyonu engeller<sup>3</sup>. Kimyasal cezbedici etki gösteren sitokinler kemokin olarak isimlendirilir ve lökosit göçünde kritik rol oynarlar<sup>3</sup>. Kemokinlerin ana alt tipleri 2 sistin (C) molekülünün diğer aminoasit moleküllerine (X) kıyasla yerleşimine göre ayırt edilir: CXC ( $\alpha$ -kemokinler) ve CC ( $\beta$ -kemokinler)<sup>3</sup>. Lökositlerin göçünü sağlayan kemokinlere inflamatuvar kemokin, lenfoid dokular içinde hareketi düzenleyenlere de lenfoid kemokin denilmektedir<sup>3</sup>.

Doğal direnç kapsamında ele alınan sitokinlerin büyük bir kısmı mikroorganizmaların uyardığı makrofajlar tarafından sentezlenmektedir<sup>1</sup>. Erken doğal immün yanıtta çoğunlukla inflamatuvar (IL-1, IL-6, IL-18, Tümör Nekroz Faktörü  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], vb.) ve antiviral (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , vb.) kapasiteye sahip sitokinler rol oynar<sup>3</sup>. Kazanılmış bağışık yanıtın başlatılması immün-modulatuvar (IL-2, IL-4, IL-12, IL-13, IL-17, IL-22, IL-23, IFN- $\gamma$ , vb.) kapasiteye sahip sitokinlere bağlıdır<sup>3</sup>. Ancak bu aracı moleküllerden pek çoğu multipl ve bazen de örtüşen etkilere sahip oldukları için sitokinlerin inflamatuvar ve immünmodulatuvar olarak kesin ayrımı mümkün değildir<sup>3</sup>. Bazı sitokinler yapısal benzerlik nedeniyle

aileler şeklinde gruplanmıştır: IL-6 ailesi (IL-6, IL-11, onkostatın M, Lösemi Önleyici Faktör [LIF]), IL-10 ailesi (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26) ve IL-12 ailesi (IL-12, IL-23, IL-27)<sup>3,16</sup>. Doğal bağışık yanıt sitokinleri konak savunmasında önemli etkilere sahiptirler<sup>1</sup>. TNF, IL-1 ve kemokinler enfeksiyon bölgesine nötrofil ve makrofajları çekerek enflamasyonu uyarırlar<sup>1</sup>. Yüksek miktarlardaki TNF tromboza yol açarken miyokard kasılması ile damar genişlemesini azaltarak kan basıncını düşürür<sup>1</sup>. Bu nedenle ağır seyreden gram negatif bakteri enfeksiyonlarında bakteri LPS'lerine yanıt veren makrofajlarca üretilen çok yüksek düzeydeki TNF ile ilintili olarak septik şok tablosu gerçekleşir<sup>1</sup>. Makrofajlar ayrıca IL-12 üreterek NK hücreleri uyarırlar, IFN- $\gamma$  salınımını artırırlar<sup>1,16</sup>. Hücre içi ve fagosite edilmiş mikroorganizmalara yanıt olarak makrofaj ve dendritik hücreler tarafından üretilen IL-12 naif T hücrelerinin Th1 yönünde farklılaşmalarını sağlayarak kazanılmış hücresele yanıtı destekler<sup>1,16</sup>. NK'larca üretilen IFN- $\gamma$  makrofajları uyarmaktadır<sup>1</sup>. IFN- $\gamma$  ayrıca makrofaj ve dendritik hücreleri antijen sunumu sırasında kullanılacak eş-uyaranları sergilemeleri için de uyarır ve kazanılmış hücresele bağışık yanıtı destekler<sup>1</sup>. Viral enfeksiyonlar sırasında makrofajlar ve diğer enfekte hücreler viral replikasyonu ve yeni hücrelerin enfekte olmalarını engelleyen tip I interferonları (IFN- $\alpha/\beta$ ) üretirler<sup>1</sup>.

#### **Biçem tanıma molekülleri**

Doğal bağışık yanıtın humoral kısmının önemli moleküllerinden biri olan biçem tanıma molekülleri (PRM) antikor benzeri yapılardır ve mikroorganizmalarda bulunan korunmuş mikrobiyal yapıları (PAMP) tanırlar<sup>17</sup>. Kolektinler (sürfaktan proteinleri), fikolinler ve pentraksinler doğal bağışık yanıt PRM'lerinin örnekleridir<sup>17</sup>. Pentraksinler kısa ve uzun olarak iki gruba ayrılırlar<sup>18</sup>. Karaciğerde üretilen ve kan dolaşımında bulunan C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P bileşeni kısa pentraksinlere örnekken dokularda lokal olarak etkili Pentraksin 3 (PTX3) uzun pentraksinlerin klasik örneğidir<sup>18</sup>. Mannoz bağlayıcı lektin (MBP) mannoz içeren glikozidik yapıları tanırlar<sup>17</sup>. Pentraksinler çok farklı ligandları tanıyabilirler<sup>18</sup>. Doğal bağışık yanıt hücreleri proinflatuvar sinyaller ve TLR aktivasyonu sonucu PTX3 üretirler<sup>18</sup>. Nötrofiller granüllerinde PTX3, peptidoglikan tanıma proteini-kısa (PGRP-S / PGRP1) ve M-fikolin (fikolin 1) gibi PRM'leri depolanmış halde taşırlar<sup>17</sup>. PRM'ler antimikrobiyal etkilerinin yanında opsonizasyon yaparak fagositozu aktive ederler, komplemanı (hem klasik hem de lektin yolları) aktive ederler ve hücre göçü, hücre aktivasyonunu ve enflamasyonu kontrol ederler<sup>17,18</sup>. PTX3 öz ve öz olmayan ayırımında yardımcı olur, apoptotik hücrelerin fagositler tarafından tanınmasını, fagositozunu ve enflamatuvar yollarla yok edilmesini engelleyerek otoimmüniteyi engeller ve anjiogenezde rol alır<sup>18</sup>. PTX3 büyüme faktörleri ve ekstraselüler matris molekülleri ile etkileşerek ekstraselüler matris depolanmasında önemli rol alır<sup>18</sup>. PTX3 ayrıca kadın fertilesinde de önemlidir<sup>18</sup>. PTX3'ün doku ve vasküler yatak tutulumunu yansıtan, doğal bağışıklık ve enflamasyonu gösterebilecek önemli yeni bir serolojik belirteç olabileceği öne sürülmüştür<sup>18</sup>.

### **3. Doğal bağışıklık sistemi hücreleri**

#### **Fagositler**

Doğal immün sistemde makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler (PMNL) fagositik fonksiyon gösteren iki hücredir<sup>14</sup>. Bu hücreler patojenleri alma, tanıma ve yok etme kapasitesine sahiptirler<sup>14</sup>. Makrofaj ve monositler mononükleer fagositik sistem olarak tanımlanan aynı hücre dizisinin iki farklı aşaması olarak kabul edilirler<sup>1</sup>. Makrofajlar kandaki monositlerden kaynaklanırlar<sup>1</sup>. Fagositler normalde vertebral hücrelerinde sergilenmeyen PAMP'lara özgül reseptörler taşırlar<sup>1,3</sup>. Fagositler bu sayede konağın kendine özgü ve yabancı molekülleri ayırt

eder<sup>1,3</sup>. Makrofajlar nötrofillerden farklı olarak damar dışı dokularda daha uzun süre yaşarlar<sup>1</sup>. Enfeksiyona yanıt olarak birçok hücre türü ve aktive makrofajlar Granüosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF) ve Granüosit- Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF) üreterek kemik iliğinde miyeloid öncü hücrelerin bölünmesini ve dolaşıma milyonlarca nötrofil salınmasını uyarırlar<sup>1,3</sup>. Normal şartlar altında nötrofiller kan akımında dolaşır, bazıları vasküler endotel kenarında yuvarlanırlar ancak deride bulunmaz<sup>3,4</sup>. Enflamatuvar süreçler sırasında PMNL enfeksiyon ve enflamasyon bölgesine göç eden ilk fagositik hücrelerdir<sup>4</sup>. Enfeksiyon bölgesine ulaşmak için nötrofiller ve makrofajlar proinflatuvar mediatörler, adezyon molekülleri, kimyasal çekbeciler ve kemokinleri içeren kompleks moleküler olayları kullanırlar<sup>1,3</sup>. Fagositik hücrelerin gerçekleştirdiği en önemli savunma mekanizması direk antimikrobiyal cevabın uyarılmasıdır<sup>4</sup>. PMNL ve makrofajlar patojenleri tanırlar, fagosite eder ve patojenleri öldürmek için antimikrobiyal efektör mekanizmaları başlatırlar<sup>4,17</sup>. Bu hücreler patojenleri çeşitli PRR aracılığı ile direk olarak tanıyabilirken, taşıdıkları Fc $\gamma$ RIII/CD16 ve C3bR/CD35 aracılığı ile antikor ve kompleman parçası C3b ile kaplanmış mikropları çok daha kolaylıkla fagosite edebilirler<sup>3,4,17</sup>. Toksik oksijen radikalleri, lizozomal enzimler ve antimikrobiyal peptidlerin uyarılması ve / veya salınması mikroorganizmaların direk olarak öldürülmesi ile sonuçlanır<sup>4</sup>. TLR'ler endozom ve lizozomların birleşmesini artırarak ve fagositik gen programını başlatarak fagositozu kontrol ederler<sup>13</sup>. Enfeksiyon bölgesine ulaşan nötrofiller mikroorganizmaları fagosite ettikten sonra fagolizozomların içinde oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız mekanizmalarla bu mikropları öldürürler<sup>3</sup>. Oksijen bağımlı mekanizmada fagosit oksidazı olarak tanımlanan enzimler tarafından gerçekleştirilen hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ile tekil oksijen üretimini kapsayan olaylar respiratuvar patlama olarak isimlendirilir<sup>1,3</sup>. Oksijen bağımsız mekanizmalar nitrik oksid sentetaz, miyeloperoksidaz, lizozim, ve lizozomal proteazlar gibi oldukça toksik katyonik protein ve enzimleri içerir<sup>3</sup>. Nötrofiller mikroorganizmaları sindirdikten sonra birkaç saat içinde ölürlar<sup>1</sup>. Makrofajlar tarafından fagositozu takiben mikroorganizmalar süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri, hipokloröz asit, nitrik oksit, lizozim ve antimikrobiyal katyonik proteinler gibi pek çok toksik intraselüler moleküle maruz bırakılırlar<sup>3</sup>. Tüm bu mikrobisidal maddeler lizozom ve fagolizozomların içinde sentezlenir, içerideki mikroorganizmaları sindirirler<sup>1</sup>. Ancak çok güçlü yanıt varlığında bu enzimler ve mikrobisidal maddeler hücre dışına sızarak konağın dokularına zarar verebilirler<sup>1</sup>. Doğal bağışıklık sisteminin fagositik hücreleri ayrıca doku homeostazı için de çok önemlidir; toksik metabolit, ölü hücreler ve artık maddelerin temizlenmesi ve yara iyileşmesinde de önemli rol oynarlar<sup>13</sup>.

Nötrofiller makrofajlara benzer şekilde direk antimikrobiyal etkilerinin yanında pek çok sitokin, kemokin ve anjiogenik faktörleri salırlar<sup>17</sup>. Salınan sitokinler B hücrelerinin olgunlaşma, farklılaşma ve uzamış yaşamını sağlarken romatoid artritte görülen kemik rezorpsiyonundan da sorumludur<sup>17</sup>. Hücre ölümü bağımlı NETozis süreci sonucunda nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NET) oluşur<sup>17</sup>. Bu NET yapıları DNA ve histonlar gibi nükleer yapılar, primer granül (miyeloperoksidaz, nötrofil elastaz), sekonder granül (laktoferrin, pentraksin 3) ve tersiyer granül (MMP9, PGRP-S) proteinleri içerir (17). NET mikroorganizmaları yakalayarak granül içerikleri ile artmış temasını ve daha etkili yok edilmesini sağlar<sup>17</sup>. Nötrofiller ayrıca antikor benzeri etkiler gösteren PRMLerin en önemli kaynağıdır<sup>17</sup>. Nötrofiller pek çok immün hücre ile karşılıklı etkileşir ve inflamasyonun durdurulmasında aktif rol alırlar<sup>17</sup>.

Monositlerin üzerindeki TLR'lerin aktivasyonu direkt olarak intraselüler M. tuberculosis gibi mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteyi başlatır<sup>13</sup>. Bu antimikrobiyal aktivite farelerde NO bağımlı insanlarda vitamin D bağımlıdır<sup>13</sup>. Makrofajlar işlem görmüş antijenleri T ve B hücrelerine sunabilir ancak T hücrelerini dendritik hücrelerden çok daha az etkin şekilde uyarırlar<sup>3</sup>. Fagositlerin patojenler tarafından aktivasyonu ayrıca sitokin üretimi gibi pek çok önemli efektör mekanizmaları uyarır<sup>1,4</sup>. Makrofajlar mikroplara yanıt olarak IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-12 ve IL-10 gibi pek çok önemli sitokinleri salarlar<sup>4</sup>. Makrofajlar ayrıca yıkıma uğramış dokuların tamirinde görev yapan büyüme faktörleri ve enzimleri de ürettikleri için ortamın bağ dokusu ile onarılmasında da rol alırlar<sup>1</sup>. Kazanılmış bağışık T hücre yanıtının sitokinleri makrofaj farklılaşmasını etkilemektedir<sup>4</sup>. IFN- $\gamma$  makrofajların klasik olarak aktivasyonunu sağlayarak mikrobisidal aktivitede güçlü uyarılma sağlarken IL-4 ve IL-13 makrofajların alternatif aktivasyonu sonucu humoral ve antiparaziter immüniteyi başlatır<sup>1,4</sup>. Doğal bağışık yanıtta üretilen farklı sitokinler de makrofajların değişik fonksiyonları gösterecek şekilde farklılaşmasını tetikleyerek enfeksiyonun gidişatını belirler<sup>4</sup>. IL-10 makrofajlarda fagositik programın gelişmesini sağlayarak lipid ve bakterilerin fagositozunu sağlar<sup>4</sup>. IL-15 ise makrofajlarda antimikrobiyal programın gelişmesini sağlar<sup>4</sup>.

Doğal bağışık yanıtın fagositleri kazanılmış immün sistem hücreleri tarafından da aktive edilebilirler<sup>4</sup>. Th17 bağışık yanıt etkilerinin ortaya çıkmasında nötrofiller aktif rol alırlar<sup>17</sup>. IL-17 ve ilişkili sitokinler nötrofillerin proliferasyonu, göçü, aktivasyonu ve dokuda daha uzun süre kalmalarını sağlarlar<sup>17</sup>. CD4+ T hücreleri CD40-CD40L etkileşimini kullanarak makrofaj ve monositleri aktive eder ve TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, IFN- $\gamma$  ve NO üretimini başlatır<sup>4</sup>. CD40L ayrıca dolaşımdaki monositlerin apoptotik ölümünü engelleyerek enflamasyon bölgesinde uzamış yaşamalarını sağlar<sup>4</sup>. Ayrıca APC tarafından T hücre aktivasyonu sırasında CD40-CD40L etkileşimi IL-12 üretimine neden olur<sup>4</sup>. Kısacası makrofajlar ve T hücreler arasındaki CD40-CD40L etkileşimi T1 tip yanıtın devamında ve enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol oynar<sup>4</sup>. CD40-CD40L etkileşimi ayrıca B hücrelerin aktivasyonu, farklılaşması ve immünglobulin sınıf değişiminde rol alır, T hücre yanıtını artırıcı etki sağlar<sup>4</sup>. Doğal ve kazanılmış immün yanıtın karşılıklı etkileşimi sonuçta etkili bir konak yanıtının ortaya çıkmasını sağlar<sup>4</sup>.

### Eozinofiller

Eozinofillerin en önemli görevi konağı parazitik enfeksiyondan korumaktır<sup>3</sup>. Parazitik enfeksiyonlarda paraziti kaplayan antijene özgül IgE antikorları üretilir<sup>3</sup>. Eozinofiller düşük afiniteli reseptörleri (Fc $\epsilon$ R1 / CD23) aracılığı ile IgE antikorlarına bağlanır ve aktive olurlar<sup>3</sup>. Makrofaj ve nötrofillerin aksine eozinofiller çok zayıf fagositik özelliktedirler<sup>3</sup>. Eozinofillerin sahip olduğu büyük granüller içinde majör bazik protein, eozinofilik katyonik protein, eozinofil peroksidaz ve eozinofil kaynaklı nörotoksin bulunur<sup>3</sup>. Eozinofiller aktive olunca parazitleri öldürebilen bu toksik ürünlerle beraber prostoglandin, lökotrien ve çeşitli sitokinler salgırlar<sup>3</sup>. Eozinofiller ayrıca alerjik reaksiyonların patogeneğinde önemli rol oynarlar<sup>3</sup>.

### Bazofiller ve mast hücreleri

Kanda dolaşan bazofiller ve dokulara yerleşik mast hücreleri benzer morfolojik ve fonksiyonel özellikler gösterirler<sup>3</sup>. Mast hücreleri içerdikleri enzimler ve doku dağılımı açısından en az iki farklı tipe ayrılırlar<sup>3</sup>. Bağ doku mast hücreleri hem tripsin hem de kimotripsin içerirken mukozal mast hücreleri sadece tripsin içerir<sup>3</sup>. Kutanöz mast hücreleri diğer endotelial

(pulmoner, uterin ve tonsiller) mast hücrelerine kıyasla C5a reseptörü (CD88) sergilerler<sup>3</sup>. Bu nedenle C5a tarafından mast hücrelerinin cezbedilmesi sistemik değil de kutanöz reaksiyonla sonuçlanır<sup>3</sup>. Bazofil ve mast hücreleri yüksek afiniteli IgE reseptörleri (Fc $\epsilon$ R1) taşırlar<sup>3</sup>. Mast hücreleri vücudun dış ortam ile temas ettiği sınır yerlerinde yerleşmeleri ve patojenlere direk ve indirek yanıt vermeleri nedeniyle doğal bağışık yanıtın nöbetçisi olarak nitelendirilmektedirler<sup>19</sup>. Mast hücreleri yüzeylerinde taşıdıkları TLR, kompleman ve IgE reseptörleri aracılığıyla tespit ettikleri farklı tehlike sinyalleri ve mikroorganizmalara karşılık histamin, proteaz, sitokinler, kemokinler ve lipid mediyatörleri içeren granüllerini salarlar<sup>19</sup>. Sonuçta ani doğal savunmada önemli olan kaşıntı refleksinin oluşumu, eksojen toksik peptidlerin yıkılması, vazodilatasyon, ekstrasvazyon ve enflamatuvar hücrelerin göçü gerçekleşir<sup>19</sup>. Mast hücreleri aynı zamanda dendritik hücrelerin aktivasyonu, göç etmeleri ve maturasyonu, T ve B hücrelerin aktivasyonu ve göç etmelerini sağlayarak kazanılmış bağışık yanıtın optimal düzeyde gelişmesini sağlar<sup>19</sup>.

### Doğal öldürücü hücreler

Doğal Öldürücü (NK) hücreler dolaşımdaki ve periferik lenfoid organlardaki lenfositlerin %10'unu oluşturan büyük granüler lenfositler olarak karşımıza çıkarlar<sup>1,4</sup>. Bu hücreler kendilerine özgü yüzey antijenlerine sahiptirler, ancak B ve T hücrelerine özgü immünglobulin veya T hücre reseptörleri gibi antijen reseptörleri taşımazlar<sup>1</sup>. Bu hücrelerin asıl görevi vücudu dolaşarak transforme olmuş malin ya da virüsler (sitomegalovirüs vb.), bakteriler (*Listeria monocytogenes* vb.) ya da parazitler (*Toxoplasma gondii* vb.) tarafından enfekte edilmiş herhangi bir hücre olup olmadığını aramak ve ortadan kaldırmaktır<sup>3,4</sup>. NK hücreleri ayrıca makrofajları aktive eden sitokin olan IFN- $\gamma$ 'yı da salgırlar<sup>1</sup>.

NK hücreleri hedeflerini iki farklı yöntemle tanırlar<sup>3</sup>. NK hücreleri IgG ile bağlanan Fc reseptörleri (Fc $\gamma$ R1 / CD16) taşırlar ve IgG ile kaplanmış hedef hücreleri tanıyarak öldürebilirler<sup>1,3</sup>. Biyolojik önemi hala tam olarak anlaşılmamış olan bu yöntem Antikor Aracılı Hücresel Sitotoksikite (ADCC) ismi verilmiştir<sup>3</sup>. İkinci hedefi tanıma yöntemi öldürme aktive edici ve öldürme engelleyici reseptörleri içermektedir<sup>1,3</sup>. Öldürme aktive edici reseptörler değişime uğramış çekirdekli hücreler tarafından sunulan molekülleri tanırlar<sup>3</sup>. Uyarılan NK hücreleri etkilerini iki şekilde gösterirler<sup>1</sup>. Başlangıçta perforin ve granzimleri içeren NK hücre granülleri hedef hücrelere yönelir, CD8+ sitotoksik T lenfositlerin etkisine benzer şekilde hedef hücre zarında gözenekler oluşturulur ve enzimler salgılanır<sup>1,3</sup>. Granzimler apoptotik kaspaz kaskadını aktive ederek hedef hücrenin öldürülmesini gerçekleştirir<sup>3</sup>. İkinci yöntemde NK hücrelerinin ürettiği IFN- $\gamma$  makrofajları uyararak bu hücrelerce fagosite edilen mikroorganizmaların daha etkili biçimde yok edilmesini sağlar<sup>1</sup>. NK hücrelerinin enfeksiyonlara karşı etkinlik gösterebilmeleri için makrofajların salgıladıkları sitokinlerle uyarılmaya ihtiyaçları vardır<sup>1</sup>. Makrofajların salgıladıkları IL-12 NK hücreleri uyarıcı etkiye sahiptir<sup>1</sup>. Yani makrofaj ve NK hücreler karşılıklı olarak birbirlerini etkilerler ve daha etkili antimikrobiyal yanıtın gelişmesini sağlarlar<sup>1</sup>.

NK hücreleri yüzeylerinde ayrıca öldürme engelleyici reseptörler (K1R, CD94, NKG2) de taşırlar<sup>1,3,4</sup>. Tüm nükleuslu hücreler MHC sınıf I moleküllerini sergilerler ve bu da NK hücreleri üzerindeki K1R'a bağlanarak konağın kendi hücrelerini tanımasını sağlar<sup>4</sup>. Bu tanıma NK hücrelerine olumsuz sinyal vererek aktivatör reseptörlerin başlatacağı etkinliği bloke eder ve NK hücrelerinin paralyze olmasına yol açar<sup>1,4</sup>. K1R'lar öldürme sinyalini durdurarak konağın otolizini engellerler<sup>3</sup>.



Tümör hücreleri ve virüsler sitotoksik CD8+ T hücreleri tarafından tanınmamak için sıklıkla MHC sınıf I moleküllerini azaltırlar<sup>1,3</sup>. Ancak paradoks bir şekilde bu mekanizma MHC sınıf I moleküllerinden fakir olan bu malin dönüşmüş ya da virüslerle enfekte çekirdekli hücrelerin NK hücreler tarafından tanınmasını kolaylaştırır, temas eden NK hücresi aktive olur<sup>1,3,4</sup>. Bu hücreler direk olarak perforin / granzim ya da Fas/Fas ligand bağımlı mekanizmalar veya indirek olarak sitokinlerin salınması yoluyla öldürülürler<sup>4</sup>. Bu mekanizma dendritik hücreler tarafından özgül sitotoksik T hücrelerinin uyarılması ile bile sonuçlanabilir<sup>3</sup>. NK hücreleri ayrıca hedef hücrelerin üzerindeki MHC benzeri ligandları (karsinomalarda aşırı artmış bulunan insan klasik olmayan MHC sınıf I zinciri ilişkili A ve B molekülleri [MICA ve MICB], vb.) tanıyan aktive edici reseptörlere (NKGD2, vb.) sahiptirler<sup>4</sup>.

### Keratinositler

Bir zamanlar deride sadece fiziksel bariyeri sağladığı düşünülen keratinositlerin son zamanlarda sitokin, kemokin, araziyonik asit metabolitleri, kompleman bileşenleri ve antimikrobiyal peptidlerin salgılanması aracılığıyla immün ve / veya enflamatuvar yanıtta önemli rol oynadıkları tespit edilmiştir<sup>4</sup>. Zedelenmemiş deride istirahat halinde duran keratinositler bu mediatörlerden sadece IL-1, IL-7 ve Transforme Edici Büyüme Faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi çok az bir kısmını sürekli salgırlarlar<sup>4</sup>. Epidermiste yerleşik keratinositler sitoplazmalarında büyük miktarda önceden üretilmiş ve biyolojik olarak aktif IL-1 $\alpha$  ve olgunlaşmamış IL-1 $\beta$  içerirler<sup>4</sup>. Bu intrasitoplazmik IL-1 deposunun muhtemel fonksiyonu herhangi bir epidermal hasarlanmayı takiben anında enflamatuvar ve tamir süreçlerinin başlatılmasıdır<sup>4</sup>. IL-7 ise insan derisinde T lenfositlerin yaşaması ve proliferasyonu için önemli bir lenfosit büyüme faktörüdür ve Sezary sendromunda rol aldığı ileri sürülmüştür<sup>4</sup>. TGF- $\beta$  keratinositlerin ve fibroblastların büyümesini etkilerken, langerhans hücreleri (LC)'nin gelişimi açısından önemlidir ve enflamatuvar ve immün yanıtları düzenler<sup>4</sup>. Herhangi bir epidermal hasarlanma ya da tehlike sinyali (hipoksi, travma, iyonize olmayan radyasyon, haptenler veya hızlı etkili zehirli sarmaşık katekoller, silika, LPS ve mikrobiyal toksinler gibi reaktif kimyasallar, vb.) ile pek çok sitokinin üretimi ve salınması bariz şekilde artar<sup>4</sup>. Bu olay sonucunda pek çok farklı biyolojik sonuç ortaya çıkar: enflamasyonun başlatılması (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, kemokinler), LC fenotip ve fonksiyonunun düzenlenmesi (IL-1, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-15), T hücre aktivasyonu (IL-15, IL-18), T hücre baskılanması (IL-10, TGF- $\beta$ ) ve lenfosit yanıtının Tip 1 (IL-12, IL18), tip 2 (timik stromal lenfopoietin) ya da Th17 (IL-23) yönünde farklılaşması<sup>4</sup>. Güçlü uyarıcı varlığında keratinositlerden salgılanan sitokinler dolaşıma geçerek sistemik etkilere neden olabilirler<sup>4</sup>. Şiddetli bir güneş yanığında serumda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri bariz olarak sistemik akut faz proteinlerinin üretimi, ateş ve lökositoz gibi sistemik bulgulara neden olabilirler<sup>4</sup>. Ayrıca UV-radyasyona bağlı uyarılan sitokinlerden IL-6 ve IL-10 otoantikörlerin üretimini artırarak lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıkların alevlenmesine neden olabilirler<sup>4</sup>. Keratinositler TLR1-6 ve TLR9'u sergiledikleri için keratinositlerin rol aldığı bazı doğal bağışık yanıtlar TLR aktivasyonu yoluyla başlatılabilirler<sup>4</sup>. Bu sayede keratinositler mikrobiyal patojenleri tespit ederek kutanöz immün yanıtta ilk cevap veren hücreler olarak davranabilirler<sup>4</sup>. TLR tarafından aktivasyon sonucunda keratinositler proinflamatuvar sitokinler (IL-8, TNF- $\alpha$ ), antimikrobiyal peptidler (HBD-2 ve HBD-3) ile reaktif oksijen mediatörlerini (iNOS) üretirler<sup>4</sup>. Keratinositler üzerindeki TLR3 ve TLR9'un aktivasyonu antiviral yanıtta önemli tip I IFN (IFN- $\alpha/\beta$ ) üretimini başlatır<sup>4</sup>. Bu TLR aracılı yanıtlar toksinler, iritanlar, UV ışık, enfeksiyonlar

sırasında diğer biçim tanıma reseptörlerinin (NOD1 ve NOD2) uyarılması sonucu daha da artarak inflamazom aracılı pro-IL-1 $\beta$ 'nin aktivasyonunu sağlar<sup>4</sup>. Keratinositlerin bir diğer önemli fonksiyonu lökositlerin deriye ve deriden göçünü sağlayan kimyasal cezbedici faktörlerin üretimi ve salgılanmasıdır<sup>4</sup>. IL-17 tarafından salgılanması artırılan keratinosit kaynaklı makrofaj inflamatuvar protein 3 $\alpha$  (MIP-3 $\alpha$ ) LC öncülleri ve bazı T hücrelerinin epidermise göçünü sağlar<sup>4</sup>. Keratinositlerde sitokin reseptörlerinin varlığı ve sitokinlere yanıt verme kabiliyetinin bulunması, keratinosit fonksiyonlarının diğer immün sistem hücreleri tarafından düzenlenmesini sağlar<sup>4</sup>. Keratinositler yüzeylerinde lökositlerin uyarıcı ya da baskılayıcı sinyal iletimini sağlayan yüzey moleküllerini sergileyebilir ya da sergilemek için uyarılabilirler<sup>4</sup>. T17 sitokinleri, IL-17, IL-21 ve IL-22 keratinositlerin doğal bağışık yanıtını düzenlerler<sup>4</sup>. IL-17 ve IL-22 keratinositlerden HBD-2, katelisin ve psoriasin gibi antimikrobiyal peptidlerin salgılanmasını uyarırken, IL-21 ve IL-22 psoriaziste görülen epidermal hiperplazi ve akantoza yol açan keratinosit çoğalmasını tetikler<sup>4</sup>. Keratinositler sitokinlere ilave olarak potent enflamatuvar ve immünmodülatuar özelliklere sahip nöropeptidler, eikozanoidler ve reaktif oksijen türleri gibi pek çok faktörleri salgırlarlar<sup>4</sup>. Bu faktörler ayrıca kutanöz enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar ve yaşlanma patogenezinde rol oynar<sup>4</sup>.

Keratinositler ayrıca komplemanları ve ilgili reseptörleri üretirler<sup>4</sup>. Komplemandan koruyucu CD59 keratinositleri komplemanın yıkıcı etkisinden koruyabilirler<sup>4</sup>. CD59'un CD2 ile etkileşimi keratinositlerden IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarır<sup>4</sup>. Membran kofaktör protein (CD46) ise grup A Streptokokların M proteini ve kızamık virüsü için reseptör görevi görerek keratinositlerden proinflamatuvar sitokinlerin üretim ve salgılanmasını uyarır<sup>4</sup>.

### Kaynaklar

1. Abbas AK, Lichtman AH: Temel İmmünoloji – İmmün sistemin işlev ve bozuklukları. Çeviri Ed. Camcıoğlu Y, Deniz G. 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007;21-39.
2. Turvey SE, Broide DH: Innate immunity. J Allergy Clin Immunol 2010;125(Suppl 2):24-32.
3. Schwarz T: Immunology. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3rd edition. China, Elsevier Limited, 2012; 81-98.
4. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K: Fitzpatrick' Dermatology in General Medicine. 8th edition. USA, McGraw-Hill Companies Inc, 2012;105-499.
5. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA: The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2013;131:266-78.
6. Rupec RA, Boneberger S, Ruzicka T: What is really in control of skin immunity: lymphocytes, dendritic cells, or keratinocytes? facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:62-6.
7. Kendall AC, Nicolaou A: Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. Prog Lipid Res 2013;52:141-64.
8. Song W-C, Sarrias MR, Lambris JD: Complement and innate immunity. Immunopharmacology 2000;49:187-98.
9. Nakatsuji T, Gallo RL: Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. J Invest Dermatol 2012;132:887-95.
10. Del Rosso JQ, Gallo RL, Kircik L, Baldwin HE, Cohen D: Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? The primary role, clinical relevance, and therapeutic correlations of abnormal innate immune response in rosacea-prone skin. J Drugs Dermatol 2012;11:694-700.
11. Bauernfeind F, Hornung V: Of inflammasomes and pathogens – sensing of microbes by the inflammasome. EMBO Mol Med 2013;5: 814-26.
12. Kambe N, Nakamura Y, Saito M, Nishikomori R: The inflammasome, an innate immunity guardian, participates in skin urticarial reactions and contact hypersensitivity. Allergy International 2010;59:105-13.



13. Modlin RL: Innate immunity: ignored for decades, but not forgotten. *J Invest Dermatol* 2012;132:882-6.
14. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény L: The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* 2003;206:96-105.
15. Contassot E, Beer H-D, French LE: Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss Med Wkly* 2012;142:13590.
16. Wendy T. Watford, Masato Moriguchi, Akio Morinobu, John J. O'Shea: The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2003;14:361-8.
17. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S: Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011;11:519-31.
18. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B: Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long Pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008;28:1-13.
19. Metz M, Siebenhaar F, Maurer M: Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology* 2008;213:251-60.