

Derleme

Sepsiste İmmunoglobülin Tedavisi ile Kompleman İnhibisyonu ve Nöroproteksiyon

Evren Şentürk, Figen Esen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Son yıllarda birçok nörolojik hastalığın patogenezinde inflamasyonun önemli rol aldığı düşünülmektedir. Nöroinflamasyon; inme, travma ve infeksiyon gibi akut nörolojik olaylarda, ayrıca Alzheimer, Parkinson ve multiple skleroz gibi kronik nörodejeneratif hastalıklarda en sık görülen bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. "Nöroinflamasyon hipotezi" beyin hücrelerinin stres ve akut olaylar karşısında nöroinflamasyonu tetikleyerek, inflamasyon yanıtı ile nörodejenerasyonunu açıklar ve bize nöronal hasar mekanizması için etkili bir nöroprotektif strateji gösterir.

Başlangıçta replasman tedavisi olarak düşünülen immünoglobülinler şimdi birçok otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalıkta kullanılmaktadır. İmmünoglobülinler, kompleman aktivasyonun regülasyonun yanı sıra inflamasyon yanıtında, sitokin üretimi ve hücre adezyonunda da düzenleyici roller almaktadırlar. Bu derlemede immünoglobülin tedavisinin nöroproteksiyonda etki mekanizmalarını anlatırken, bu konuda yaptığımız son çalışmaya değineceğiz. Bulgularımız sepsiste IVIG kullanımı için rasyonel kanıt oluşturmuştur. Yaptığımız bu son çalışmada, IVIG'in sepsis sıçanlarda kan beyin-bariyerindeki hasarı azalttığını ve mortaliteyi düşürdüğünü gösterdik. İnme, travma ve sepsis gibi nöroinflamatuvar olgularda da IVIG kullanımının nöroprotektif etkisinin olduğunu, potansiyel bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Nöroproteksiyon, sepsis, immünoglobülin

SUMMARY

Neuroprotection in Sepsis by Complement Inhibition and Immunoglobulin Therapy

The importance of inflammation's role in many neurologic disease pathogenesis has increased rapidly in recent years. Neuroinflammation has been viewed as the most common phenomenon observed in the disorders of the central nervous system, either in the acute insult like infection, trauma, and stroke or in chronic neurodegenerative states like Alzheimer's disease, Parkinson' disease and multiple sclerosis. This "neuroinflammation hypothesis" further challenged the attempts to expand our understanding of neuronal injury and neurodegeneration due to the activation of the brain cells to stress and insult, and targeting neuroinflammation and the major elements of the inflammatory response has become the most effective neuroprotective strategies.

Initially introduced as a replacement therapy intravenous immunoglobulin (IVIG) is now widely used for the treatment of a number of autoimmune and systemic inflammatory diseases. Besides these medical conditions, evidence suggests that many other conditions, such as inflammatory disorders with an imbalance in the cytokine network could benefit from immunoglobulin treatment. In this review we would explain the neuroprotective effects of intravenous immunoglobulin mechanisms and the last study we have performed. We recently demonstrated that administration of IVIG to septic rats reduced the amount of BBB (blood-brain barrier) damage and eliminated mortality. We think that the neuroprotective action of IVIG in animal models of different neuroinflammatory injury like stroke, trauma and sepsis suggests a therapeutic potential that merits consideration for clinical trials in patients.

Key words: Neuroprotection, sepsis, immunoglobulin

J Turk Anaesth Int Care 2012; 40(4):184-192

Received / Alındığı Tarih: 17.02.2012

Accepted / Kabul Tarihi: 20.04.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Evren Şentürk, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çapa-Fatih-34039-İstanbul

e-posta: evresenturk2@yahoo.com

GİRİŞ

Nöroinflamasyon son yıllarda santral sinir sistemi hasarlarının mekanizmasında rol oynayan faktörlerin başında anılmaktadır. "Nöroinflamasyon hipotezi" yalnızca Alzheimer, Parkinson ve multiple skleroz gibi kronik nörodejeneratif hastalıklarda değil, inme, travma ve enfeksiyon gibi akut nörolojik olaylarda da beyin hasarında rol oynayan önemli bir mekanizmadır. ⁽¹⁾ Bu mekanizmada, daha önceleri immün yanıtta yoksun sanılan beyin hücreleri aktif rol oynamaktadırlar. Gerçekten de yapılan araştırmalar, beyin hücrelerinin stres ve akut olaylar karşısında nöroinflamasyonu tetikleyerek, inflamasyon yanıtını daha da alevlendirerek hücre hasarına, ölümüne ve dolayısıyla ortaya çıkan fonksiyonel yetersizliklere, davranışsal bozukluklara ve otonomik dengesizliklere yol açtığını göstermiştir. Bu doğrultuda, günümüzde birçok nöroprotektif (beyin koruyucu) strateji bu nöroinflamasyon yollarını tedavide hedef alan ajanları içermektedir.

İntravenöz immünoglobulinlerin sinir dokusunu ilgilendiren inflamasyon olgularının tedavisinde kullanımı yeni bir olay değildir. Her ne kadar etki mekanizmaları tek bir yol üzerinden değilse de, immünoglobulinler inflamasyon yanıtının birçok yolağında etki ederek fonksiyonlarını sürdürür. İntravenöz immünoglobulinlerin, inflamasyon yanıtında etkinlikleri öncelikle kompleman aktivasyonunun düzenlenmesidir, bunun yanı sıra hücrenin immün aktivasyonu, reseptör ekspresyonu ve dolayısıyla sitokin üretimi, aynı zamanda yapıştırıcı moleküllerin üretimi ve hücre yapışmasında da düzenleyici rolleri vardır. ⁽²⁾ Bu etkinlikleriyle immünoglobulinler her türlü dokuda olduğu gibi beyin dokusunda da lökositlerin parenkime in-

filtrasyonunu azaltır ve beyin hücrelerinin aktivasyonunu önleyerek nöronları koruyabilir. ⁽³⁾ Son dönemde yapılan hayvan çalışmalarında, immünoglobulinlerin nöroprotektif etkisi iskemik inme modelinde gösterilmiştir. ⁽⁴⁾ Biz de yakın bir tarihte septik sıçanlarda intravenöz immünoglobulin (IVIg) kullanımının beyin dokusunda oluşan hasarı azalttığını ve kan beyin bariyerinin bütünlüğünü koruduğunu gösterdik. ⁽⁵⁾ Bu derlememizde, immünoglobulinlerin akut beyin hasarında ve sepsise bağlı gelişen beyin hasarında koruyucu etkilerinden söz edilecektir.

Sepsiste Beyin Hasarı

Beyin daha önceleri immün olarak ayrıcalıklı/korunaklı bir organ olarak düşünülürdü; ancak yapılan çalışmalar beyin hücrelerinin (mikroglia, astrositler ve oligodendrositlerin) nöroinflamasyonda ve nörolojik immün aktivasyonda rol aldığını göstermiştir. ⁽⁶⁾ Bu hücreler beyinde yalnızca destek ve besleyici rol değil aynı zamanda her hangi bir stres ya da hasar durumunda inflamasyon sürecini arttıran bir yanıta da neden olabilirler. Bu yanıt genelde diğer endojen antiinflamatuvar ve nöroprotektif yanıt ile birlikte beyin homeostazını dengeler. Bu homeostazis travma, iskemi veya sepsis gibi çeşitli hastalık durumlarında bozulduğunda, kontrol edilemeyen glial aktivite ile birlikte; sitokin, kemokin ve diğer nörotoksik ajanların salınımına neden olur. Salınan bu ajanlar difüzyon yoluyla beyin daha derin dokularına geçebilir, hücre işlev bozukluğuna ve nöronal hücre kaybına neden olur. ⁽⁷⁾ Bunun sonucunda klinik tabloda işlev bozuklukları, davranış değişiklikleri, hatta nörodejenerasyon ile kalıcı kayıplar görülebilir.

Sepsiste beyin hasarının tam mekanizma-

sı bilinmemektedir. İnflamasyon ve beyin arasındaki ilişki karışık ve birbirinin yansımasıdır. Sepsiste beyin tutulumu; doğrudan sepsise bağlı, ikincil olarak da çeşitli komplikasyonlara bağlı olarak oluşur. Normal şartlarda beyin, infeksiyon ve inflamasyona karşı yanıtta önemli bir rol oynar. Beyin inflamasyon veya enfeksiyonu algıladığında üç farklı yolla ciddi bir modülatur yanıtına neden olur. Bunlar hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA), sempatik sinir sistemi ve kolinerjik antiinflamatuar yoldur.⁽⁸⁾ Böylece beyin konak yanıtını davranışsal, nöroendokrin ve otonomik düzeyde koordine eder. Bu normal yanıtın bozulduğu durumlarda ağır sepsis veya septik şokta, homeostazisteki bu değişiklikler organ işlevlerinin bozulmasına ve beyin perfüzyonunu etkilediğinden, beyinde de işlev bozukluğuna neden olur. Bununla birlikte organ yetersizliğine bağlı komplikasyonlar, örneğin karaciğer yetersizliğindeki hemodinamik ve metabolik değişiklikler, solunum yetersizliğindeki hipoksemi de, sepsisin ikincil bir darbesi olarak beyin disfonksiyonuna katkıda bulunur. Bunlardan daha önemlisi, hedef beyin hücrelerinde bu yolların aktivasyonu ile endoteldeki ve kan beyin-bariyerindeki değişikliklerin beyin hücrelerine doğrudan hasar vermesidir.⁽⁹⁾

Kan beyin-bariyerindeki hasarın, sepsisteki beyin işlev bozukluğunda temel patofizyolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir.⁽¹⁰⁾ Lipopolisakkaritler (LPS) ve proinflamatuar sitokinler, serebral endotel hücrelerini aktive ederek kan beyin-bariyerinin bütünlüğünü bozarlar, nörotoksik faktörlerin ve sitokinlerin bariyerden geçişine izin verirler. Böylelikle hedef beyin hücrelerindeki aktivasyon hücrel disfonksiyona, oksidatif stres ve apoptosise neden olabilir.^(10,11) Kan beyin-bariyerinin bozulmasında çeşitli inflama-

tuvar mediyatörler; interlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa bakteriyel patojen olmadan da neden olabilir.⁽¹²⁾ Kompleman aktivasyonu, sepsise bağlı kan beyin-bariyeri yıkımı ile ilişkilendirilmiş, geçirgenlik artışı ile santral sinir sisteminde daha fazla kompleman aktivasyonu ve nöronal hasara yol açtığı gösterilmiştir.⁽¹³⁾ Sepsise bağlı beyin hasarında immün aktivasyonu hedef almak ve kan beyin-bariyeri üzerindeki etkilerini araştırmak tedavi edici bir yol olarak düşünülmüştür. LPS'e bağlı beyin hasarında kan beyin-bariyerindeki değişiklikler ve geçirgenlik artışı in vitro olarak araştırılmış ve yeni bir farmakolojik yaklaşım planlanmıştır.⁽¹⁴⁾ Dekametazon uygulanmış endotel hücrelerinde, LPS'e bağlı hasara karşı daha dirençli oldukları gösterilmiştir. Böylece LPS'isi hedef alan bir tedavi kullanılmış; serumda LPS'leri bağlayan serum amiloid-P bileşeninin farelerde koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir.⁽¹⁵⁾ Yakın zamanda, septik ensefalopatide kompleman sisteminin aktivasyonunun hedeflenmesi ve önlenmesi, tedavide yeni bir yol olarak düşünülmüştür.⁽¹⁶⁾

İntravenöz immünoglobulinlerin inflamasyonda birçok komponenti bloke etme yeteneği olduğundan, biz de çekal ligasyon perforasyon yöntemi ile, septik ensefalopati oluşturulan sıçanlarda IVIG'in etkisini değerlendirmeyi hedefledik.⁽⁵⁾

Akut ve kronik nöroinflamatuar hastalıklarda IVIG tedavisi rölatif olarak yeni bir araştırma konusu olmuştur. IVIG'in yararlı etkisi; yalnızca nöroinflamasyona bağlı kronik olgularda değil, akut hasarın olduğu iskemi ve inme gibi durumlarda da hem yatak başı hem de klinik çalışmalarda gösterilmiştir.⁽¹⁷⁾ İmmünglobulinlerin gösterdiği bu etki birçok immünomodülatur süreci içermektedir.

Beyin hasarında IVIG tedavisi ile hedeflenen yollar

Kompleks immün yanıtta, nöroinflamasyonu immünoglobulin tedavisi ile hedef almak, immünomodülasyonda yeni bir olay değildir. Farklı inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda, nörolojik hastalıklarda örneğin kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropatide⁽¹⁸⁾, multifokal motor nöropatide⁽¹⁹⁾ ve Guillain-Barre sendromunda⁽²⁰⁾ IVIG bir tedavi yöntemi olmuştur. Alzheimer hastalarında da IVIG kullanılmıştır.⁽²¹⁾ Ayrıca akut hasarlarda örneğin, travmatik spinal kord hasarında⁽²²⁾ ve iskemik beyin hasarında da deneysel çalışmalar vardır.⁽²³⁾

Tüm bu hastalıkların tedavisinde IVIG'in kesin mekanizması çözülmemiş olsa da birçoğunda immünregülasyon mekanizması üzerinden etki yaptığı düşünülmüştür.⁽²⁴⁾ Özellikle IVIG'lerin nöronal dokudaki etkisi karmaşık gözükmetedir, bununla beraber farklı beyin hasarı modellerindeki in vivo ve in vitro çalışmalar IVIG'in nöroproteksiyon üzerindeki etkisine ışık tutmaktadır. Bu mekanizmalar; patojenik antikorların kristalize fragmanı (Fc) reseptörünün blokajı⁽²⁵⁾, Fas apoptotik yolundaki etkileri⁽²⁶⁾, kompleman komponentlerinin regülasyonu⁽²⁷⁾, sitokin sekresyonunun modülasyonu⁽²⁸⁾, lökositlerin çağrılmasının (recruitment) azaltılması⁽²⁹⁾, T hücrelerin uyarılmasının azalması ve beyin hücrelerine doğrudan etkileri⁽³⁰⁾ olarak sayılabilir. İnflamasyon hastalıklarında IVIG tedavisinin etkili olabilmesi için iki temel mekanizma vardır. İlki, IVIG'in antijen bağlayan ve antijen bağlayıcı fragmanı (Fab) üzerinden çeşitli efektör işlevlerini gösteren mekanizmadır. Bu şekilde IVIG bakteri, toksin ve diğer patojenleri elimine eder. İkinci işlevi IVIG'in farklı Fc reseptörlerine bağlanarak

bu reseptörlerin ekspresyonunu ve yanıtlarını düzenlemesidir. Özellikle kompleman aktivasyonunu, sitokin üretimini, T ve B hücre modülasyonunu sağlaması immünomodülatuar etkisinde kritik rol oynamaktadır.⁽²⁷⁻³⁰⁾ İntravenöz immünoglobulin tedavisinin bu etkileri farklı özellikteki inflamasyonda ve çeşitli hastalık durumlarında önemli rol oynar. Intravital mikroskop tekniği kullanarak, IVIG'in yüzeysel beyin damarlarında lökositlerin toplanmasına etkisi gösterilmiştir. Bu tedavi, deneysel otoimmün ensefalit modelinde, lökositlerin yapışması ve yuvarlanmasını azaltmış, hastalık şiddetinin bir belirteci olan deneysel otoimmün ensefalit skorunu düşürmüştür.⁽³⁾ İntravenöz immünoglobulinin etki mekanizması hücre yapışma molekülü üzerine doğrudan etkisi veya sitokin üretimini azaltması olarak düşünülmüştür. İnflamasyon reaksiyonunun beyin hasarına yol açabilme olasılığı, yapılan deneysel çalışmalar ile de desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada spesifik hücre yapışma molekülüne karşı antikorlar ile iskemik değişikliklere bağlı enfarkt alanı ve beyin ödemi oluşumunda azalma gözlenmiştir.⁽⁴⁾ IVIG'in endotel hücresi intersellüler adhezyon molekülü (ICAM)-1'i "down-regüle" ederek, E-selektin ve P-selektin etkileşimini hedef alarak hücre adhezyonunu önlediğine dair kanıtlar vardır.⁽²⁹⁾ IVIG'in nörolojik hastalıklar üzerine anti-inflamatuvar etki yolu, sitokin ve sitokin antagonistlerinin üretimini modülasyonudur. Yapılan çalışmalarda IVIG'in IL-1, IL-6 ve TNF- α 'ya karşı antikorları nötralize ederek, ayrıca T-hücreleri üzerine etkisi ile proinflamatuvar patojenik sitokinlerin sentezini regüle ettiği gözlenmiştir. IVIG IL-1'in doğal antagonisti olan IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1ra) üretimini selektif olarak uyarır.⁽²⁸⁾ Reseptöre bağlanabilme etkisi ile ayrıca apoptozisi uyarır. Ayrıca IVIG'in doğal anti-Fas reseptör otoanti-

korularını içerdiği ve bunların Fas ligand/ anti-Fas reseptör etkileşimini bloke ederek apopitozisi önlediği, nöronları iskemiye karşı koruduğu gösterilmiştir.⁽²⁶⁾ Buna karşın IVIG, normal B hücrelerinde olduğu gibi lenfosit ve monositlerde apopitozisi uyarır. Aktive immün hücrelerde apopitoza neden olarak proinflamatuvar yanıtın şiddetini azaltır.

Sonuç olarak, IVIG'in en belirgin nöroprotektif etkisi kompleman sistemini düzenlemesi üzerinden gerçekleşir. Çünkü oluşan infeksiyon, travma ve inme gibi akut beyin hasarlarında kompleman sisteminin etkisi büyüktür. IVIG'in kompleman sistemi ile olan etkileşiminde kompleman sisteminin zararlı fragmanları bloke edilir, aktif kompleman fragmanlarından korunularak doku hasarı önlenir ve hedef dokulara kompleman atağı önlenir.⁽³¹⁾ Aktifleşen komponentlere bağlanarak bu fragmanların hedef hücre yüzeylerinde birikimini önler. Uygun olmayan kompleman aktivasyonu ile seyreden hastalıklarda immünoglobulinlerin kompleman sistemine etkisi önemli rol oynar.

Sepsiste IVIG ile nöroproteksiyon

Uygun olmayan kompleman aktivasyonu ile ortaya çıkan hastalıklarda immünoglobulinlerin kompleman sistemindeki düzenleyici rolü IVIG'in bu kadar yaygın kullanımını açıklamaktadır.⁽³¹⁾ İntravenöz immünoglobulinlerin sepsis tedavisindeki bu tamamlayıcı rolü yıllardır üstünde durulmasına neden olmuştur. Bununla birlikte IVIG bakımından zenginleştirilmiş hiperimmün serumun sepsiste kullanılmasının yararlarını gösteren yayınlar vardır ki, bu da sepsisin patofizyolojisinde kompleman sisteminin aktivasyonun düşündürür.⁽³²⁾

İntravenöz immünoglobulin tedavisinin

nöroprotektif etkileri ilk kez geriye dönük yapılan bir çalışmada değerlendirilmiş ve gram-negatif sepsis ve organ işlev bozuklukları olan hastalarda kritik hastalık polinöropatisi sıklığı olarak incelenmiştir.⁽³³⁾ Bu çalışmada araştırmacılar, immünoglobulin M (IgM) ile zenginleştirilmiş IVIG tedavisi alan hastaların elektrofizyolojik değerlendirilmesi sırasında kritik hastalık polinöropatisi gözlemlenmemiştir. Benzer bulgular daha büyük randomize kontrollü bir çalışmada spontan solunum denemeleri için yapılmış ve IVIG tedavisi alan hastalarda daha kısa mekanik ventilasyon süresi izlenmiştir.⁽³⁴⁾ Kritik hastalık nöropatisinde motor yanıtta iyileşme, tedavi grubunda daha kısa mekanik ventilasyon ile de açıklanabilir.

İnflamasyon yanıtına bağlı beyin işlev bozukluğunda IVIG'in koruyucu etkisi nörodejeneratif hastalıklar dışında inme, iskemi reperfüzyon ve travmada da çalışılmıştır. Her ne kadar IVIG'in sepsise bağlı ensefalopatide kullanımı henüz bildirilmemişse de bu, henüz keşfedilmemiş bir alandır. Biz de çalışmamızda iki farklı IVIG preparatının deneysel bir sepsis modelinde etkisini araştırmayı hedefledik.⁽⁵⁾

Çalışmamızda, çekum ligasyonu ve perforasyon (ÇLP) ile sepsis oluşturulan sıçanlarda ticari olarak kullanılan IVIG'in kan beyin bariyerine ve sağ kalıma etkisini araştırdık. Deneysel çalışmalarda kompleman sisteminde daha fazla etkisi olduğu gösterilen IgM'den zengin immünoglobulin GAM (IgGAM) ve standart immünoglobulin G (IgG)'nin etkileri test ettik. Septik hayvanlarda mortalite % 34 iken, IgG ve IgGAM tedavisinde sırasıyla % 15 ve % 3 olarak görülmüştür. IgG ve IgGAM septik sıçanlardaki davranış bozukluğunu hafifletmiş, sıçanlar daha aktif ve sağlıklı izlenmiştir.

Sepsis oluşturulan sıçanlardaki kan beyin bariyeri yıkımı Evans Blue (EB) boyası ile makroskopik ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Evans Blue boyasının beyin dokusuna ekstrasvazasyonu IgG ve IgGAM verilen septik hayvanlarda belirgin olarak azalmıştır. Ayrıca okludin immünreaktivitesi de incelenmiştir. ÇLP grubu da dahil olmak üzere belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Bununla birlikte septik hayvanların serebral korteks ve hipokampuslarındaki damarlar incelendiğinde güçlü bir "horse radish peroksidaz" (HRP) boyaması görülmüştür. Septik hayvanların serebral korteks ve hipokampuslarındaki endotel hücrelerinin sitoplazmalarında luminal ve abluminal yüzeyde artmış HRP içeren elektron yoğun veziküller görülmüştür. Bunlar da bize artmış kan beyin-bariyeri geçirgenliğinin daha çok transendotelial yol ile olduğunu vurgulamaktadır. Bu hayvanlarda sıkı bağlantılar, ultrastrüktürel olarak incelendiğinde, normal olarak bulunmuştur ki bu da bize paraselüler yolun kan beyin-bariyeri yıkımında bozulan geçişi açıklamadığını düşündürmüştür. IgG ve IgGAM tedavisinden sonra sıçanlarda ultrastrüktürel olarak kapiller geçirgenlik artışı izlenmemiştir, böylece transselüler geçişin bu tedavi ile azaldığı gösterilmiştir. Elektron mikroskopisi bulguları da septik sıçanlarda gelişen kan beyin-bariyerindeki transselüler işlev bozukluğunun IgG ve IgGAM uygulaması ile geri çevrilebildiğini göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışmamız sepsise bağlı beyin hasarında immünoglobulinlerin nöroprotektif etkisini gösteren ilk çalışmadır. IVIG'in birçok immün yanıt yolunda düzenleyici rol alması sonucu olumlu bulgularımız şaşırtıcı değildir. IVIG'in en belirgin etkisini kompleman aktivasyonu üzerinden yaptığını düşünmekteyiz, çünkü yapılan hayvan çalışmalarında inflamasyona bağlı beyin hasarında bu yol üzerinden etkisi göste-

rilmiştir. İnme, travma ve sepsis gibi farklı nöroinflamasyon hasarı geliştirilen hayvan modellerindeki IVIG'in bu nöroprotektif etkisini insanlarda da klinik çalışma olarak değerlendirilmek gerekmektedir.

SONUÇ

Başlangıçta replasman tedavisi olarak düşünülen IVIG tedavisi şimdi birçok otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır. Tüm bu medikal durumlar haricinde sitokin ağındaki inflamatuvar bozukluklar ve dengesizliklerde, IVIG tedavisinin yarar sağlayabileceğini gösterilmiştir. Nöroinflamasyonda immünoglobulin tedavisi ile kompleks immün aktivasyonu hedeflemek yeni bir tedavi seçeneği değildir. IVIG tedavisi birçok nörolojik hastalıkta kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatide, multifokal motor nöropatide ve Gulian-Barre sendromunda kullanılmıştır. Ayrıca etkileri Alzheimer hastalığında da denenmiştir. Travmatik beyin hasarı, iskemi ve reperfüzyon hasarında da deneysel çalışmalar yapılmıştır.

Sepsiste IVIG kullanımı immün yanıtı modüle etmek ve organ işlev bozukluklarını önlemek için bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Sepsiste beyin işlev bozukluğu, sık ve ciddi bir komplikasyondur. Beyin hasarının patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasa da, kompleman kaskadının aktivasyonu, immün yanıtın oluşmasında güçlü bir kol gibi gözükmektedir ve kritik bir rol oynamaktadır. Kompleman anafilotoksini C5a'nın inhibisyonu, ÇLP ile sepsis oluşturulan hayvanlarda nöroprotektif etki göstermektedir. Bununla birlikte kompleman sisteminin tüm fragmanlarının blokajı tartışılmış ve kompleman sisteminin de birçok yönden nöron üzerine pozitif yönde etkisi gözlenmiştir. IVIG te-

davisi kompleman sisteminin hedeflenmesinde tek ilaç kullanımına göre daha az spesifik bir yöntemdir. Biz de yaptığımız bu son çalışmada, IVIG'in septik sıçanlarda kan beyin-bariyerindeki hasarı azalttığını ve mortaliteyi düşürdüğünü gösterdik. Bulgularımız sepsiste IVIG kullanımı için başka bir rasyonel kanıt oluşturmuştur. Hayvan çalışmalarında farklı nöroinflamatuvar hasarlarda; inme, travma ve sepsiste IVIG kullanımının nöroprotektif etkisinin olduğunu, klinik çalışmalarda da potansiyel bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Griffin WS, Sheng JG, Royston MC, et al. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a "cytokine cycle" in disease progression. *Brain Pathol* 1998;8:65-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.1998.tb00136.x>
2. Craft JM, Watterson DM, Van Eldik LJ. Neuroinflammation: a potential therapeutic target. *Expert Opin. Ther Targets* 2005;9:887-900. <http://dx.doi.org/10.1517/14728222.9.5.887> PMID:16185146
3. Gasque P, Pontaine M, Morgan BP. Complement expression in human brain. *J Immunol* 1995;154:4726-4733. PMID:7536777
4. Arumugam TV, Shiels IA, Woodruff TM, Granger DN, Taylor SM. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. *Shock* 2004;5:401-409. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-200405000-00002> PMID:15087815
5. Bradt BM, Kolb WP, Cooper NR. Complement dependent proinflammatory proteins of Alzheimer's disease beta-peptide. *J Exp Med* 1998;188:431-438. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.188.3.431> PMID:9687521 PMID:2212467
6. Kulkarni AP, Kellaway LA, Lahiri DK, Kotwal GJ. Neuroprotection from complement-mediated inflammatory damage. *Ann N.Y. Acad Sci* 2004;1035:147-164. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1332.010> PMID:15681806
7. Jacob A, Hensley LK, Safratowich BD, Quigg RJ, Alexander JJ. The role of complement cascade in endotoxin-induced septic encephalopathy. *Laboratory Investigation* 2007;87:1186-1194. <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.3700686> PMID:17922019
8. Arumugam TV, Tang SC, Lathia JD, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death. *PNAS* 2007;104:14104-14109. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0700506104> PMID:17715065 PMID:1955802
9. Sewell DL, Nacewicz B, Liu F et al. Complement C3 and C5 play critical roles in traumatic brain cryoinjury: blocking effects on neutrophil extravasation by C5a receptor antagonist. *J Neuroimmunol* 2004;155:55-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.06.003> PMID:15342196
10. Flierl MA, Stahel PF, Rittirsch D et al. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit Care* 2009;13:R12. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7710> PMID:19196477 PMID:2688129
11. Sapir T, Shoenfeld Y. Facing the enigma of immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;180:9-16.
12. Lapointe BM, Herx LM, Gill V, Metz LM, Kubes P. IVlg therapy in brain inflammation: etiology dependent differential effect on leukocyte recruitment. *Brain* 2004;127:2649-56. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh297> PMID:15355874
13. Esen F, Senturk E, Ergin Ozcan P, et al. Intravenous immunoglobulins prevent breakdown of the blood-brain barrier in experimental sepsis. *Crit Care* 2010;14(Suppl 1):P24(abst). <http://dx.doi.org/10.1186/cc8256> PMID:2934190
14. Skaper SD. The brain as a target for inflammatory processes and neuroprotective strategies. *Ann N.Y. Acad Sci* 2007;1122:23-34. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1403.002> PMID:18077562
15. Tracy KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853-859. <http://dx.doi.org/10.1038/nature01321> PMID:12490958
16. Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, Anne D. Science review: The brain in sepsis - culprit and victim. *Crit Care* 2005;9:37-44. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2951> PMID:15693982 PMID:1065096
17. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 2000;28:3019-3024. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200008000-00057> PMID:10966289
18. Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, Davies DC, Tighe D, Bennett ED. Faecal peritonitis causes edema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin Sci* 1999;96:461-466. <http://dx.doi.org/10.1042/CS19980327> PMID:10209077

19. Alexander JJ, Anderson AJ, Barnum SR, Stevens B, Tenner AJ. The complement cascade: Yin-Yang in neuroinflammation–neuro-protection and-degeneration. *J Neurochem* 2008;107:1169-1187.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05668.x>
PMid:18786171
20. Lossinsky AS, Shivers RR. Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood-brain barrier during inflammatory conditions. *Review Histol Histoopathol* 2004;19:535-564.
21. Gaillard PJ, de Boer AB, Breimer DD. Pharmacological investigations on LPS-induced permeability changes in the blood-brain barrier invitro. *Microvascular Research* 2003;65:24-31.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0026-2862\(02\)00009-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0026-2862(02)00009-2)
22. Vaszelka S, Urbanyi Z, Pazmany T, et al. Human serum amyloid P component attenuates the bacterial lipopolysaccharide-induced increase in blood brain barrier permeability in mice. *Neurosci Lett* 2005;352:57-60.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2003.08.028>
PMid:14615049
23. Arumugam TV, Woodruff TM, Lathia JD, Selvaraj PK, Mattson MP, Taylor SM. Neuroprotection in stroke by complement inhibition and immunoglobulin therapy. *Neuroscience* 2009;158:1074-1089.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.07.015>
PMid:18691639 PMCID:2639633
24. Misra N, Bayry J, Ephrem A, et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disorders: a mechanistic perspective. *J Neurol* 2005;252:11-16.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-1102-7>
PMid:15959666
25. Antel J, Bar-Or A. Roles of immunoglobulins and B cells in multiple sclerosis: from pathogenesis to treatment. *J Neuroimmunol* 2006;180:3-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.06.032>
PMid:16934338
26. Hughes RA, Comblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-1666.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67665-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67665-9)
27. Dodel RC, Du Y, Depboylu C, et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1472-1474.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.033399>
PMid:50411
28. Gok B, Sciubba DM, Okutan O, et al. Immunomodulation of acute experimental spinal cord injury with human immunoglobulin. *G Journal of Clinical Neuroscienc* 2009;16:549-553.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2008.04.024>
PMid:19200733
29. Arumugam TV, Selvaraj PK, Woodruff TM, Mattson MP. Targeting ischemic brain injury with intravenous immunoglobulin. *Expert Opin Ther Targets* 2008;12:19-29.
<http://dx.doi.org/10.1517/14728222.12.1.19>
PMid:18076367
30. Negi VS, Elluru S, Sibérl S, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007;27:233-245.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-007-9088-9>
PMid:17351760
31. Stangel M, Compston A. Polyclonal immunoglobulins (IVIg) modulate nitric oxide production and microglial functions invitro via Fc receptors. *Journal of Neuroimmunology* 2001;112:63-71.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728\(00\)00412-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728(00)00412-4)
32. Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol* 1998;161:3781-3790.
PMid:9759905
33. Basta M, Van Goor F, Luccioli S, et al. F(ab)-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins. *Nature Medicine* 2003;4:431-438.
<http://dx.doi.org/10.1038/nm836>
PMid:12612546
34. Crow AR, Song S, Semple JW, Freedman J, Lazarus AH. A role for IL-1 Receptor antagonist or other cytokines in the acute therapeutic effects of IVIg? *Blood* 2007;109:155-158.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-05-023796>
PMid:16954498
35. Jonas E, Dwenger A, Jonas M. Chemiluminescence response and adherence of neutrophils to cultured endothelial cells - influence of immunoglobulin. *G.J Biolumin Chemilumin* 1995;10:169-173.
<http://dx.doi.org/10.1002/bio.1170100305>
PMid:7676859
36. Toungouz M, Denys CH, De Groote D, Dupont E. In vitro inhibition of tumor necrosis factor–alpha and interleukin - 6 production by intravenous immunoglobulins. *Br J Haematol* 1995;89:698-703.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb08404.x>
37. Basta M. Ambivalent effects of immunoglobulins on the complement system: Activation versus inhibition. *Molecular Immunology* 2008;45:4073-4079.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2008.07.012>
PMid:18706699
38. Ballander BM, Singhrao SK, Ohlsson M, Mattsson P, Svensson M. Complement activation in the human brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001;18:1295-1311.
<http://dx.doi.org/10.1089/08977150152725605>
PMid:11780861
39. Kaczorowski SL, Schiding JK, Toth CA, Kochanek PM. Effect of soluble complement receptor-1 on neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:860-864.
<http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.1995.107>
40. Arumugam TV, Magnus T, Woodruff TM, Proctor LM, Shiels IA, Taylor SM. Complement medi-

- ators in ischemia-reperfusion injury. *Clin Chim Acta* 2006;374:33-45.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2006.06.010>
 PMid:16872589
41. Mocco J, Mack WJ, Ducruet AF, et al. Complement component C3 mediates inflammatory injury following focal cerebral ischemia. *Circ Res* 2006;99:209-217.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000232544.90675.42>
 PMid:16778128
 42. O'Barr SA, Caguioa J, Gruol D, et al. Neuronal expression of a functional receptor for the C5a complement activation fragment. *J Immunol* 2001;166:4154-4162.
 PMid:11238666
 43. Persson M, Pekna M, Hansson E, Rönback L. The complement derived anaphylatoxin C5a increases microglial GLT-1 expression and glutamate uptake in a TNF- α independent manner. *European Journal of Neurosciences* 2009;29:267-274.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06575.x>
 PMid:19200233
 44. Faustmann PM, Krause D, Dux R, Dermietzel R. Morphological study in the early stages of complement C5a fragment-induced experimental meningitis: activation of macrophages and astrocytes. *Acta Neuropathol* 1995;89:239-247.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00309339>
 PMid:7754744
 45. Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, et al. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest* 2002;110:101-108.
 PMid:12093893 PMCID:151030
 46. Annane D. Sepsis associated delirium: the pro and con of C5a blockade. *Critical Care* 2009;13:135.
<http://dx.doi.org/10.1186/cc7754>
 PMid:19439043 PMCID:2689478
 47. Rieben R, Roos A, Mulzert Y, Tinguely C, Gerritsen AF, Daha MR. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in-vitro and in-vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood* 1999;93:942-951.
 PMid:9920844
 48. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35:2689-2692.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000295312.13466.1C>
 PMid:18074465
 49. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997;23:1144-1149.
<http://dx.doi.org/10.1007/s001340050471>
 PMid:9434920
 50. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-2701.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000295426.37471.79>
 PMid:18074471