

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI



LİPOPOLİSAKKARİT (LPS) İLE ANTİJENİK
UYARIM SONRASI SIÇAN HEPATİK
MAKROFAJ FENOTİPLERİNİN
BELİRLENMESİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
NİDA ÇAYLAN
2019

ONAY SAYFASI



Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Enver OZAN



Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Dürrin Özlem DABAK



Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İbrahim Enver OZAN



Prof. Dr. Mehmet Göl



Prof. Dr. Dürrin Özlem Dabak



.....

.....

.....

.....



ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Nida ÇAYLAN

Tarih 19/07/2019

İmza

Prof. Dr. Dürrin Özlem DABAK

Danışman

Anabilim Dalı

ELAZIĞ

İTHAF SAYFASI

Sevgili Aileme ...



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince tecrübelerinden faydalandığım, değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Dürrin Özlem DABAK’a,

Eğitimim süresince beni yönlendiren, iyi niyetleriyle her zaman destek olan ve her an bilgi birikimlerinden faydalandığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri sayın Prof. Dr. İbrahim Enver OZAN’a, Prof. Dr. Leyla CANPOLAT KOYUTÜRK’e, Prof. Dr. Neriman ÇOLAKOĞLU’na, Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU’na, Arş. Gör. Nalan KAYA’ya, Arş. Gör. Dr. Merve KAVAK BALGETİR’e, Arş. Gör. Dr. Sena ÖZCAN YILDIRIM’a,

Tezime sağladığı finansmandan ötürü Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP) ’ne,

Son olarak yaşamım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen canım aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	I
ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
İTHAF SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1. Karaciğer	3
3.1.1.Karaciğer Embriyolojisi	3
3.1.2. Karaciğer Anatomisi	4
3.1.3. Karaciğerin Histolojisi	7
3.1.3.1. Karaciğerin Yapısal Organizasyonu	7
3.1.3.1.1. Parankim	7
3.1.3.1.2. Bağ Dokusu Stroma	11
3.1.3.1.3.Sinüzoidal Kapillerler (Sinüzoidler)	11
3.1.3.1.4. Perisinüzoidal Aralıklar (Disse Aralıkları)	12
3.1.3.2. Safra Kesesi	13
3.1.4. Karaciğerin Fizyolojisi	14
3.1.4.1. Karaciğerin Metabolik Fonksiyonları	14
3.1.4.1.1. Karbonhidrat Metabolizması	14
3.1.4.1.2. Yağ Metabolizması	15
3.1.4.1.3. Protein Metabolizması	15
3.1.4.2. Karaciğerin Diğer Metabolik Fonksiyonları	16
3.1.4.2.1. Vitaminlerin Depo Edilmesi	16
3.1.4.2.2. Karaciğerin Demiri Ferritin Şeklinde Depolaması	16

3.1.4.2.3. Kan Pıhtılaşması ile Karaciğerin İlişkisi	16
3.1.4.2.4. İlaçların, Hormonların ve Diğer Maddelerin Karaciğer Tarafından Uzaklaştırılması	17
3.1.4.2.5. Bağışıklık ve Fagositoz	17
3.2. Lipopolisakkarit (LPS)	17
3.3. İmmün Sistem	20
3.3.1. İmmün Sistem Organları	21
3.3.1.1. Primer Lenfoid Organlar	21
3.3.1.1.1. Kemik İliği	21
3.3.1.1.2. Timus	21
3.3.1.2. Sekonder Lenfoid Organlar	22
3.3.1.2.1. Lenf Düğümleri	22
3.3.1.2.2. Dalak	23
3.3.1.2.3. Mukoza İle İlişkili Lenfoid Doku (MALT)	23
3.3.1.2.4. Deri İle İlişkili Lenfoid Doku (SALT)	24
3.3.2. İmmün Sistem Hücreleri	24
3.3.2.1. Makrofajlar	24
3.3.2.1.1. Hepatik Makrofajlar ve Makrofaj Polarizasyonu	29
3.3.2.1.2. Kupffer Hücreleri	36
3.3.2.2. Lenfositler	38
3.3.2.2.1. B Lenfositler	39
3.3.2.2.2. T Lenfositler	40
3.3.2.2.2.1. Yardımcı T hücreleri	41
3.3.2.2.2.2. Sitotoksik T lenfositleri	42
3.3.2.2.2.3. Düzenleyici (Regülatör T hücreleri)	42
3.3.2.2.2.4. γ/δ T lenfositleri	43
3.3.2.2.3. Natural Killer Hücreleri - Doğal Öldürücü Hücreler (NK)	43
3.3.2.2.4. Natural Killer T Hücreleri (NKT)	43
3.3.2.2.5. CD Belirteçleri	44
3.3.2.3. Antijen Sunan Hücreler (ASH)	44
3.3.2.4. Dendritik Hücreler	45
3.3.2.5. Granülositler	46

3.3.2.6. Mast Hücreleri	48
3.3.3. Sitokinler	49
3.3.4. Antijen ve İmmunojen	51
3.3.5. Majör Doku Uygunluk Kompleksi (MHC)	51
3.3.6. İmmün Yanıt Tipleri	52
3.3.6.1. Doğal (Özgül Olmayan) İmmünite	52
3.3.6.2. Edinsel (Kazanılmış) İmmünite	52
3.3.6.2.1. Hücresel İmmünite	54
3.3.6.2.2. Humoral İmmünite	54
3.3.7. İmmünolojik Tolerans Ve Otoimmünite	54
4. GEREÇ VE YÖNTEM	55
4.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri	55
4.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	56
4.3. Örneklerin Alınması	56
4.4. Histolojik Değerlendirme	56
4.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	57
4.6. İstatistiksel Analiz	58
5. BULGULAR	59
5.1. Işık Mikroskobu Bulguları	59
5.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	62
5.2.1. CD68 İmmünreaktivitesi	62
5.2.2. CD204 İmmünreaktivitesi	65
5.2.3. CD163 İmmünreaktivitesi	67
6. TARTIŞMA	71
7. KAYNAKLAR	76
8. ÖZGEÇMİŞ	88

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Makrofaj histogenezisinin genel kavramları	25
Tablo 2. Mononükleer fagositik sistem hücrelerinin dağılımı ve ana işlevleri	29
Tablo 3. Mast hücrelerinden salınan büyük mediatörler	49
Tablo 4. Ana işlevlerine göre gruplandırılan sitokinler	50
Tablo 5. Doğal ve edinsel immün yanıtların özellikleri	53
Tablo 6. Deney hayvanlarına verilen sıçan yeminin terkiibi	55
Tablo 7. Histolojik takip serileri	57
Tablo 8. Tüm gruplara ait CD68, CD204 ve CD163 immünreaktivitesi histoskoru	70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğerin anatomik görünümü	7
Şekil 2. Karaciğer lobülleri	9
Şekil 3. Karaciğer asinüsü ve zonlar	10
Şekil 4. Karaciğerdeki kan ve safra akış yönleri	14
Şekil 5: Septik şok	18
Şekil 6. T ve B lenfositlerinin karakteristik bazı yüzey reseptörleri	41
Şekil 7. Kontrol-24 grubunda vena sentralis (★), hepatositler (→), sinüzoidler (↑) ve Kupffer hücreleri (↓) normal yapıda gözlenmekte H &E.	59
Şekil 8. Kontrol-48 grubunda vena sentralis (★), hepatositler (→), sinüzoidler (↑) ve Kupffer hücreleri (↓) normal yapıda gözlenmekte H &E.	60
Şekil 9. LPS-24 grubunda sinüzoidal dilatasyon (↑) ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (↓) izlenmekte H &E.	60
Şekil 10. LPS-24 grubunda hiperemi (→) izlenmekte H &E.	61
Şekil 11. LPS-48 grubunda hiperemi (→) ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (↓) gözlenmekte H &E.	61
Şekil 12. LPS-48 grubunda hiperemi (→) izlenmekte.	62
Şekil 13. Kontrol-24 grubunda CD68 immünreaktivitesi (→).	63
Şekil 14. Kontrol-48 grubunda CD68 immünreaktivitesi (→).	63
Şekil 15. LPS-24 grubunda CD68 immünreaktivitesi (→).	64
Şekil 16. LPS-48 grubunda CD68 immünreaktivitesi (→).	64
Şekil 17. Kontrol-24 grubunda CD204 immünreaktivitesi (→).	65
Şekil 18. Kontrol-48 grubunda CD204 immünreaktivitesi (→).	66
Şekil 19. LPS-24 grubunda CD204 immünreaktivitesi (→).	66
Şekil 20. LPS-48 grubunda CD204 immünreaktivitesi (→).	67
Şekil 21. Kontrol-24 grubunda CD163 immünreaktivitesi (→).	68
Şekil 22. Kontrol-48 grubunda CD163 immünreaktivitesi (→).	68
Şekil 23. LPS-24 grubunda CD163 immünreaktivitesi (→).	69
Şekil 24. LPS-48 grubunda CD163 immünreaktivitesi (→).	69

KISALTMALAR LİSTESİ

AEC	: 3-Amino-9-etilkarbazol
AGER	: Granülsüz endoplazmik retikulum
ASH	: Antijen sunan hücreler
C14	: Karbon-14
C4	: Kompleman -4
CD	: Farklılaşma kümesi
CFU-M	: Koloni oluşturan birim monosit
CLR	: C tipi lektin reseptörleri
CRP	: Akut faz proteinleri
CTL	: Sitotoksik T lenfositleri
DH	: Dendritik hücre
ECF	: Eozinofil kemotaktik faktör
FasL	: Fas ligandı
Fcε	: Fragment crystallizable epsilon
FDH	: Foliküler dendritik hücre
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GAGaz	: Glukozaminoglikan enzimi
GALT	: Bağırsak ile ilişkili lenfoid doku
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
GER	: Granüllü endoplazmik retikulum
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
H&E	: Hemotoksilen Eozin
HLA	: İnsan lökosit antijenleri
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
iNOS	: Uyarılabilir nitrik oksit sentaz
KDO	: 2-keto-3-deoksioktanoik asit
LBP	: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
LFA	: Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen

LOS	: Lipooligosakarit
LPS	: Lipopolisakkarit
M2a	: Makrofaj 2 a
M2b	: Makrofaj 2 b
M2c	: Makrofaj 2 c
M2d	: Makrofaj 2 d
MALT	: Mukoza ile ilişkili lenfoid doku
MBP	: Majör bazik protein
M-CSF	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MHC	: Doku uygunluk kompleksi
MPO	: Miyeloperoksidaz
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NK	: Doğal öldürücü hücre
NKT	: Doğal öldürücü T hücreleri
NLR	: NOD benzeri reseptörler
NO	: Nitrik oksit
O-antijeni	: Oligosakkarit antijeni
O-polisakarit	: Oligosakkarit polisakkariti
PAMP	: Patojen ilişkili moleküler
PBS	: Fosfat tamponlu salin
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
RBP	: Retinol bağlanma proteini
RNA	: Ribonükleik asit
RLR	: RIG –I benzeri reseptörler
SALT	: Deri ile ilişkili lenfoid doku
TAM	: Tümörle ilişkili makrofajlar
TCR	: T hücresi reseptörü
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
Th	: T yardımcı hücre
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktörü
Tregs	: Düzenleyici T hücreleri

UV : Ultraviyole
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü



1. ÖZET

Bu çalışma sıçanlara LPS ile uygulanan antijenik uyarım sonrası karaciğerde M1/M2 makrofaj fenotiplerinin immünohistokimyasal yöntemlerle belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmada 24 adet Spraque-Dawley cinsi 10 haftalık erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 6 adet olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı. Grup I: Kontrol-24 saat grubu, Grup II: Kontrol-48 saat grubu, Grup III: LPS-24 saat grubu. Grup IV: LPS-48 saat grubu. Grup I: Bu gruptaki sıçanlara 1 ml saline intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı ve hayvanlar 24 saat sonra anestezi altında dekapite edildi. Grup II: Bu gruptaki sıçanlara 1 ml saline i.p olarak uygulandı ve hayvanlar 48 saat sonra anestezi altında dekapite edildi. Grup III: LPS-24 saat grubundaki sıçanlara 5 mg/kg LPS (1 ml saline içerisinde) i.p olarak uygulandı ve 24 saat sonra hayvanlar anestezi altında dekapite edildi. Grup IV: LPS-48 saat grubundaki sıçanlara 5mg/kg LPS (1 ml saline içerisinde) i.p olarak uygulandı ve 48 saat sonra hayvanlar anestezi altında dekapite edilerek çalışma sonlandırıldı. Elde edilen karaciğer doku örneklerinde histopatolojik incelemeler yapıldı. Işık mikroskobu düzeyinde LPS-24 grubunda sinüzoidal dilatasyon, hiperemi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlendi. LPS-48 grubunda ise hiperemi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Kontrol gruplarıyla kıyaslandığında LPS-24 ve LPS-48 gruplarında CD68 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış ($p<0,001$) bulundu. LPS-24 grubuyla kıyaslandığında ise CD68 immünreaktivitesi, LPS-48 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak izlendi ($p<0,001$). LPS- 24 grubunda CD204 ve CD163 immünreaktivitesi açısından herhangi bir değişiklik izlenmezken, LPS-48 grubunda CD204 ve CD163 immünreaktivitesi artmış olarak izlendi fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuç olarak LPS ile antijenik uyarım sonrası sıçan hepatik makrofaj fenotipinin M1 polarizasyonu yönünde arttığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antijen, LPS, Karaciğer, Makrofaj, Sıçan

2. ABSTRACT

THE DETERMINATION OF RAT HEPATIC MACROPHAGE PHENOTYPES AFTER ANTIGENIC STIMULATION WITH LIPOPOLYSACCHARIDE (LPS)

This study was performed to investigate the M1/M2 macrophage phenotypes in the rat liver after antigenic stimulation by LPS. Twenty-four Spraque-Dawley male rats were used in the study. The rats were randomly divided into 4 groups; Group I: Control-24 hour group, Group II: Control-48 hour group, Group III: LPS-24 hour group. Group IV: LPS-48 hour group. Group I: 1 ml saline was administered intraperitoneally (i.p) to rats in this group and animals were decapitated under anesthesia after 24 hours. Group II: The rats in this group were administered 1 ml of saline i.p and the animals were decapitated 48 hours later under anesthesia. Group III: LPS-24 hour rats were administered i.p. 5 mg / kg LPS (in 1 ml saline) and the animals were decapitated under anesthesia after 24 hours. Group IV: 5 mg / kg LPS (in 1 ml saline) was administered i.p to rats in the LPS-48 hours group and the animals were decapitated under anesthesia after 48 hours. Histopathological examinations were performed on the liver tissue samples obtained. Sinusoidal dilatation, hyperemia and inflammatory cell infiltration were observed in LPS-24 group at the light microscopic level. Hyperemia and inflammatory cell infiltration were observed in LPS-48 group. CD68 immunoreactivity was significantly increased in LPS-24 and LPS-48 groups compared to control groups ($p < 0.001$). CD68 immunoreactivity was significantly increased in the LPS-48 group compared to the LPS-24 group ($p < 0.001$). There was no change in CD204 and CD163 immunoreactivity in the LPS-24 group. CD204 and CD163 immunoreactivity were increased in the LPS-48 group, but this increase was not statistically significant. As a result, after hepatic antigenic stimulation with LPS, rat hepatic macrophage phenotype increased in the direction of M1 polarization.

Keywords: Antigen, LPS, Liver, Macrophage, Rat

3. GİRİŞ

3.1. Karaciğer

3.1.1. Karaciğer Embriyolojisi

Embriyonik gelişimin ikinci haftasında bilaminar germ diski embriyoblastın epiblast ve hipoblast hücrelerine farklılaşmasıyla oluşur. Üçüncü haftada bilaminar germ diskinin trilaminar germ diskine dönüşümü gerçekleşmektedir. Bu süreç gastrulasyon olarak adlandırılır; tüm organ ve dokuların gelişeceği üç germ yaprağı; endoderm, mezoderm ve ektoderm şekillenir (1).

Dördüncü hafta başında; karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları ön bağırsağın kaudalinden ventral yönde beliren ve dışa doğru gelişen hepatik divertikül olarak adlandırılan çıkıntıdan gelişir. Son çalışmalar, pankreas ventral tomurcuğunun ve hepatik divertikülün embriyonik endoderme ait iki farklı hücre topluluğundan geliştiğini ortaya koymaktadır (2-5). Gelişmekte olan ve fibroblast büyüme faktörü (FGF-1, FGF-2, FGF-8) salgılayan kardiyak mezoderm, bipotent hücreleri etkileyerek septum transversumu çevreleyen mezoderm içerisine doğru, ön bağırsak endoderminden bir çıkıntı şeklinde gelişimine başlayan hepatik divertikül oluşumunu uyarır. Başlangıçta septum transversuma doğru uzanan hepatik divertikül gelişimine devam eder ve bir süre sonra septum transversumun sınırları içine sığamayacak boyuta erişen karaciğer karın boşluğuna doğru taşmaya başlar. Septum transversumun mezodermi diyafram oluşumunda rol alır ve karaciğer ile diyaframın anatomik ilişkisini açıklar (5, 6, 7). Hepatik divertikülden gelişen karaciğer tomurcuğu hepatoblastları içermektedir. Hepatoblastlar hem karaciğerin parankimini oluşturan hepatositlere hem de safra kanalikülünü döşeyen safra epitelyal hücreleri olan kolanjiyositlere farklılaşma özelliğindedirler (8). Asıl karaciğer taslağı, hepatik divertikülün daha geniş olan

kraniyal parçasıdır ve kaudal küçük kısmından ise safra kesesi gelişir. İntrahepatik safra kanallarını döşeyen epitel hücrelerini ve ağ şeklinde yayılan hepatosit kordonlarını çoğalan endodermal hücreler oluşturur. Primordiyal hepatik sinüzoidleri, birbiri ile anastomozlar oluşturacak şekilde bir ağ yapan hepatik kordonların arasındaki endotelle döşeli boşluklar meydana getirir. Hepatositler ve karaciğerde safra kanalını çevreleyen kübik epitel endodermden; Kupffer hücreleri, hematopoietik hücreler, sinüzoidleri çevreleyen endotelial hücreler ve bağ dokusu içerisindeki fibroblastlar mezodermden köken alır (5, 7). Beşinci haftadan onuncu haftaya kadar üst abdominal kavitenin büyük bir kısmını kaplayan karaciğer hızla büyür. Karaciğerin fonksiyonel segmentasyonunu ve gelişimini belirleyen oksijen miktarı umbilikal venden gelir. Sağ ve sol loblar başlangıçta aynı büyüklükte iken sağ lob, kısa zamanda daha büyük olur (5). Karaciğere parlak, kırmızı renk veren hematopoez altıncı haftada başlar. Gebeliğin son iki ayına kadar giderek azalan hemopoietik işlev hücre adası şeklinde kalır. Karaciğer, dokuzuncu haftada fetüsün toplam ağırlığının yaklaşık %10'unu oluşturur. Karaciğer hücreleri, safra üretimine on ikinci haftada başlar (3, 5).

Safra kesesi, hepatik divertikülün küçük kaudal parçasından oluşurken sistik kanal ise divertikülün sapından oluşur. Safra kanalı (Koledok kanalı), sistik ve hepatik kanalları duodenuma bağlayan kordondan gelişir. Mekonyuma koyu yeşil bir renk veren safra, on üçüncü haftadan sonra kanaldan geçerek duodenuma girer (4, 5).

3.1.2. Karaciğer Anatomisi

Vücudumuzun en büyük organı olup; yetişkinde 1,5-2 kg ile vücut ağırlığının %2'si, yeni doğanlarda ise %5'i kadardır ve hayati önem taşıyan yaygın bir damar ağına sahiptir (2, 9, 10, 11, 12). Karın boşluğunun üst tarafında, diyaframın hemen altında kaburga kemikleri tarafından korunur (2, 10, 11, 13). Karaciğer, periton ile kaplı

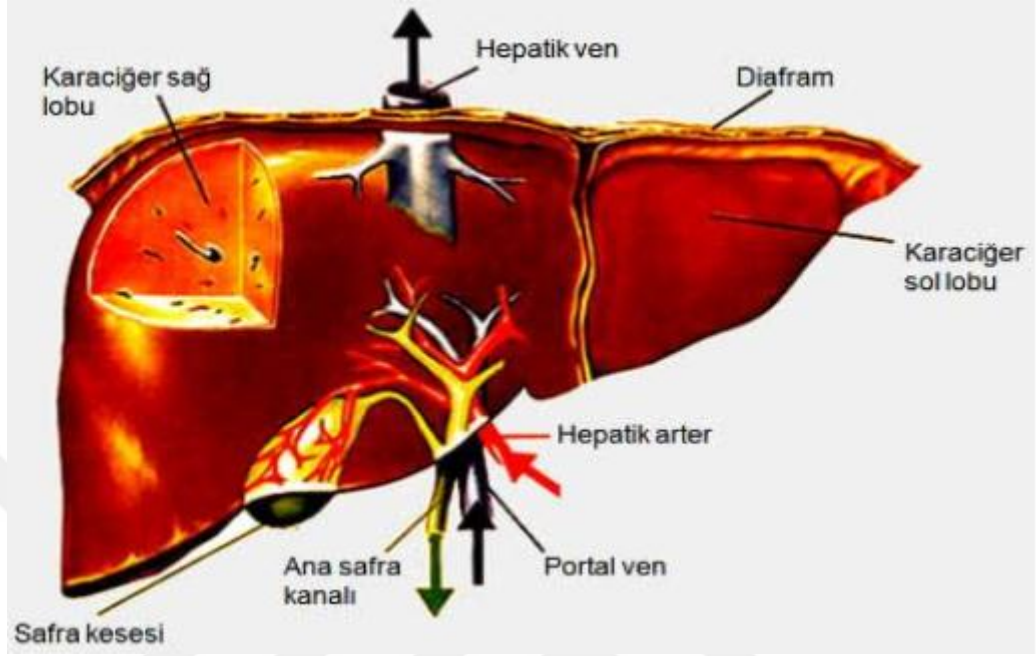
kollajen ve elastik lif içeren bir kapsül (Glisson kapsülü) ile çevrenmiştir (14). Karaciğer elastikiyeti az olan, darbe ve travmaların etkisiyle yırtılabilen ve çok damarlı olması nedeniyle, yaralanmaları ciddi kanamalara yol açabilen, koyu kırmızı-kahverengi görünümde olan bir organdır (9, 15). Karaciğerin; üst yüzü diyafram ile komşu olan facies diaphragmatica ve alt yüzü karın organları ile komşu olan facies visceralis olarak adlandırılan iki yüzü vardır. Facies diaphragmatica diafragmanın alt yüzüne uyacak şekilde düzgün satırlı, konveks (kubbe) şeklinde olan üst, ön, sağ ve arka bölümlere ayrılır. Recessus subphrenicus, diafragmanın alt yüzü ile facies diaphragmatica'nın ön bölümü arasında, sağ tarafta aşağı arkada diafragma, böbrek ve böbrek üstü bezi ile karaciğer arasında recessus hepatorenalis oluşur. Facies diaphragmatica'da, diafragma ile doğrudan temas halindeki peritonla sarılı olmayan alana area nuda denir. Facies visceralis karaciğerin karın organları ile komşuluk yapan, aşağı arkaya sola bakan yüzüdür (11).

Karaciğer; altı bağ aracılığıyla diafragmanın alt yüzüne ve karın ön duvarına tutunur. Peritonun oluşturduğu bağlar 5 tane olup; ligamentum coronarium hepatis, ligamentum hepatorenale, ligamentum triangulare dextrum, ligamentum falciforme hepatis, ligamentum triangulare sinistrumdur (9, 16, 17). Ligamentum falciforme, omentum minus (ligamentum hepatogastricum, ligamentum hepatoduodenale), ligamentum coronarium ve uzantıları olan ligamentum triangulare dextrum et sinistrum karaciğer bağlarını oluşturmaktadır. Karaciğerin diafragmatik yüzü ile diafragma ve karın ön duvarı arasında orak şeklinde ve vertikal olarak uzanan Ligamentum falciformedir. Serbest alt kenarında, sol umbilikal venin bir kalıntısı olan ligamentum teres hepatis yer alır. Ön ve arka olmak üzere iki yaprak şeklinde oluşan ligamentum coronarium karaciğeri saran visseral peritonun, frontal plan boyunca diafragmanın alt

yüzüne atlaması sonucu oluşur. Ligamentum coronarium'un sol uzantısı ligamentum triangulare sinistrum olarak karaciğerin sol lobunu, sağ uzantısı ligamentum triangulare dextrum olarak karaciğerin sağ lobunu diafragmanın alt yüzüne bağlar. Ligamentum hepatogastricum ve ligamentum hepatoduodenale olarak iki bölümü olan periton oluşumlu omentum minus ise karaciğeri mide ve duodenuma bağlar. Sağ hipokondriumu dolduran karaciğer, sol lobu ile epigastriumu çaprazlayarak sol hipokondriuma girer ve midklavikuler hatta kadar uzanır (11). Karaciğer dört loptan oluşur ve bu loblar; sol lob (lobus hepaticus sinister), sağ lob (lobus hepaticus dekster), dörtgen lob (lobus quadratus) ve kuyruklu lob (lobus caudatus)'dur (10, 18). Sağ lob, sol loba kıyasla daha büyük olup arkada vena cava inferior ile ligamentum venosum arasında yerleşen kaudat lob ve önde safra kesesi ile ligamentum teres arasında quadrat lobları yer almaktadır (19).

Sağ ve sol loblar; safra drenajı ve kanlanma yönünden bağımsızdır. Lobus dexter karaciğerin en büyük lobudur. Lobüller ise karaciğerin fonksiyonel birimi olup, insan karaciğerinde 50.000-100.000 arasında lobüller vardır (11). Karaciğer hepatik venlerindeki ve hepatik sinuslardaki kan ile birlikte karaciğerin normal kan volümü 450 mililitre yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin yüzde 10'u kadar olup kendi kan damarlarında büyük miktarlarda kan depolayabilen ve genişleyebilen bir organdır (12). Vücuttaki diğer organlar yalnız arteriyel sistemden kan alırken, karaciğer hem arteria hepatica hem de vena portadan kan alır (10). Karaciğere, gelen kanın %20'si oksijen zengin kanı getiren aortun devamı olan çölyak arterinin bir dalı, yani hepatik arterdir. Karaciğere gelen kanın %80' ini oluşturan hepatik portal ven ise bütün gastrointestinal sistemden toplanan, besin ve metabolitler bakımından zengin olan

venöz kanı getirir. Hepatik ven; karaciğerden toplanan kanı inferior vena kavaya direne eden damardır (20, 21). (Şekil 1).



Şekil 1. Karaciğerin anatomik görünümü (20).

3.1.3. Karaciğerin Histolojisi

Karaciğer hayati önem taşıyan, yetişkindeki ortalama ağırlığı yaklaşık 1500 gram olan vücudun en ağır ve yaygın damar ağına sahip iç organıdır. Sindirim kanalının hem endokrin hem de ekzokrin işleve sahip yardımcı bezidir (2). Karaciğer; sentezlediği bazı maddeleri albumin, globulinler, lipoproteinler, protrombin ve fibrinojen gibi proteinleri doğrudan kana vermesi ile endokrin, ürettiği safrayı, safra kanalları yoluyla duodenuma boşaltması nedeniyle ekzokrin bez niteliği taşımaktadır (8, 22).

3.1.3.1. Karaciğerin Yapısal Organizasyonu

3.1.3.1.1. Parankim

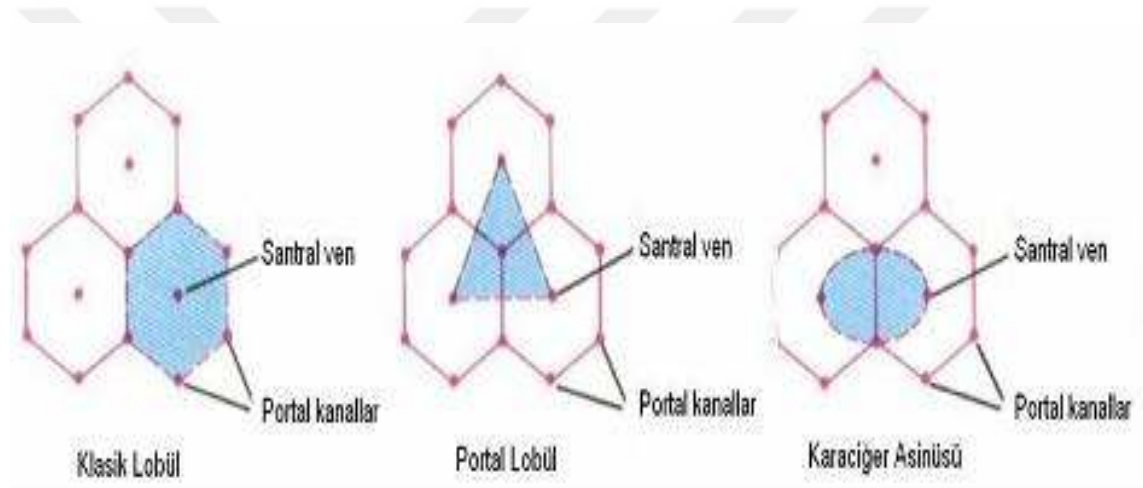
Yetişkinlerdeki; hücresel plakların bir labirenti şeklinde dizilmiş olan hepatositlerden meydana gelen parankim yapısı karaciğer dokusunun yaklaşık %80'ini

oluşturur. Bir binanın duvarlarını andıran tabakaların ağını içeren birbirleriyle bağlantılı, bir iki hücre kalınlığında olan hücrelerdir. Dıştan organı saran Glisson kapsülünü de meydana getiren bağ dokusunun hassas destekleyici çevresini oluşturan stroma ise geriye kalan %20'lik kısımdır. Glisson kapsülü, fibröz bağ dokusundan meydana gelmektedir. 70-100 µm kalınlığında olup karaciğerin direkt olarak diyaframa ve diğer organlara temas ettiği yerler dışında, visseral periton ile örtülüdür. Bu seröz kılıf patojenlerin ve zararlı maddelerin girişini önlemeye yardımcı olur. Karaciğere dışarıdan destek vererek, organın şeklinin korunmasını sağlar. Karaciğer parankiminin organizasyonu ile ilgili üç önemli karaciğer lobül modeli vardır (2). Bunlar; klasik lobül, portal lobül ve karaciğer asinüsüdür.

Klasik lobül; Klasik hepatik lobül 1 mm çapında ve 2 mm uzunluğunda altı kenarlı bir prizma şekline sahip hücrelerdir. Sinüzoidlerin açıldığı büyük bir venül olan terminal hepatik venül (santral ven) lobülün merkezinde bulunur. Altıgenin köşelerinde hepatik arter, portal ven ve safra kanalının meydana getirdiği portal alanlar vardır. Portal alanların kenarlarında, bağ dokusu yapısındaki stroma ile hepatositlerin arasında karaciğerde lenfin kaynaklandığı yerlerden biri olan periportal aralık (Mall aralığı) bulunur. Portal triadlar az miktarda interlobüler bağ dokusuyla çevrili olup, her bir lobülün köşelerinde yerleşik olan etrafı hepatosit plaklarla sınırlandırılmış portal yol adı verilen yerlerde bulunur (2, 13, 23).

Portal lobül; Dış kenarları bir portal triada en yakın üç santral ven arasında çizilen sanal çizgiler arasındaki alandır. Bu çizgiler kabaca üç klasik karaciğer lobülünün safra kanalına drene olan safrayı üreten kısımlarını içeren üçgen doku bloklarını tanımlarlar (23).

Karaciğer asinüsü; Oval-elmas şekline sahip, karaciğer parankiminin portal venin uç dallarından hepatik arterden beslenerek oluşan yapılarıdır. Karaciğer asinüsleri daha küçük olup, çoğu hastalıkta metabolik ve patolojik değişiklikler bu yapılar üzerinden açıklanmaktadır. Bir karaciğer asinüsünün uzun eksen, iki santral ven arasında kısa eksene en yakın sanal bir çizgi iken kısa eksen; iki klasik karaciğer lobülünün sınırları arasında uzanır. Asinüste bulunan hepatositler eliptik zonlar olup, kısa eksenin etrafında yer alan ve aynı merkezden dışa doğru yerleşime sahip konsantrik yapılardır (2). (Şekil 2).

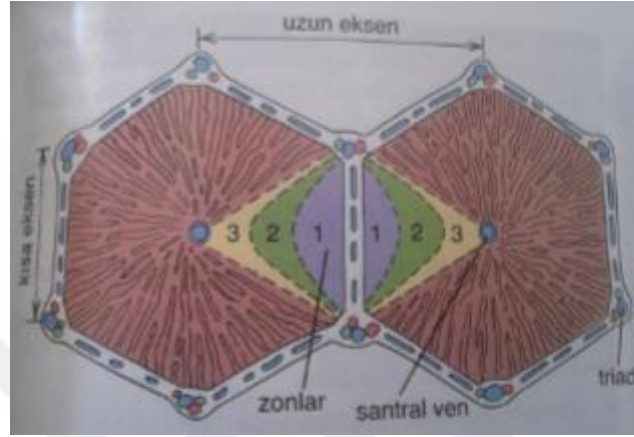


Şekil 2. Karaciğer lobülleri (23).

Zone 1 (Birinci Bölge) hepatik arteriyole en yakın olan periportal hepatositler asinüsteki bu bölgeyi oluşturur. Bu bölge kandaki oksijenin ve besin maddelerinin ilk alındığı yer olup, protein sentezi gibi oksidatif metabolizma gerektiren işlevlerin kolaylıkla yerine getirildiği kısımdır. Yüksek miktarda glikojen ve lipid depolayan bu kısım kan ile birlikte gelen toksinlerden daha fazla ve ilk anda etkilenirler (2, 13, 24). (Şekil 3).

Zone 2 (İkinci bölge) ise birinci ve üçüncü bölgeleri arasında yer alır. Zone 3 (Üçüncü bölge) ise; hepatositlerin merkezi venin yanında bulunduğu en az oksijen ve

besinin alındığı, yağ birikiminin ilk görülmeye başlandığı, iskemik nekroza uğrayan, ilaç ve alkol detoksifikasyon alanıdır. Klasik karaciğer lobülü ile karaciğer asinüsü; lobüllenmenin birbirleriyle çelişmekten çok birbirlerini tamamlayan kavramlardır (2, 13). (Şekil 3).



Şekil 3. Karaciğer asinüsü ve zonlar (23).

Hepatositler yaklaşık 20-30 μm çapında polihedral parankim hücreler olup, karaciğer sinüzoidlerinin arasında düzensiz tabakalar şeklinde sıralanmıştır. Genellikle merkezde yerleşik tek çekirdeğe sahiplerdir. Hepatosit hücrelerinin yaklaşık % 20 kadarı iki çekirdekli olup çok çekirdekli hücrelere de sıklıkla rastlanmaktadır. Bir ya da daha fazla sayıda çekirdekleri olup, ribozomal RNA yapımında görev alırlar. Bir karaciğer epitel hücresinin üç işlevsel yüzeyi vardır: Kanaliküler yüzey iki komşu hepatositin birbirine bakan yan yüzlerindeki oluklardan safra kanaliküllerinden meydana gelir. Disse aralığına bakan mikrovilluslarla kaplı bir sinüzoidal emilim işlevli yüzey ve iki komşu hücrenin birbirlerine temas eden yüzeyinde bulunan tutunma işlevine sahip bir yüzey bulunur (2). Hepatosit sitoplazması işlevsel durumuna bağlı olarak ince yapı ve organel/inklüzyon içeriğine göre belirgin farklılıklar gösterir. Kaba endoplazmik retikulum çok sayıda olup protein sentezinde görev alırken, düz endoplazmik retikulum ise düşük yoğunluklu lipoprotein küreciklerini içerek

sitoplazmaya homojen olarak dağılmıştır. Bu organel biyotransformasyon, ilaç detoksifikasyonu, glikojenin glikoza çevrilmesi, kolesterol yapımı görevlerini yürüten enzimleri içerir (2, 13). Bu enzimler; antikonvülsanlar, barbitüratlar, antihistaminikler, steroidler, diğer ilaçların oksidasyonu, metilasyonu ve bağlanmasıyla sorumludur. Hepatositlerde çok sayıda peroksizom bulunur. Golgi kompleksi ise safra kanallıklarına ve çekirdeğe komşu olarak yerleşik olup hem plazma proteinlerinin hem de safra elemanlarının sentezinde görev alır (13). Hepatosit sitoplazması içerisinde özel histokimyasal yöntemlerle tanınabilen lizozomlar heterojen bir dağılım gösterirler. Herbir hepatositte yaklaşık 2000 civarında mitokondri bulunur (25). Hepatositler karaciğerin 1/3'lük kısmı zarar gördüğünde ya da çıkarıldığında çoğalan ve karaciğeri normal boyutuna ulaştırabilecek rejenarasyonu gerçekleştiren uzun süreli bir yaşam süresine sahiptir (26).

3.1.3.1.2. Bağ Dokusu Stroma

Küçük lenfatik damarlar portal triadın üç bileşenine en uç dallarına kadar eşlik eder. Bağ dokusu stroması portal yol olarakta bilinmekte olup bunların etrafını kuşatır (2). Karaciğer bağ dokusu bölmeleri ile yaklaşık 1 milimetre bulan, 1 mm çapında ve 1-2 mm uzunluğunda karaciğer lobüllerine ayrılır. Stroma içerisinde; lenfatik damarlar, kan damarları, sinirler ve safra kanalları da bulunur (27).

3.1.3.1.3. Sinüzoidal Kapillerler (Sinüzoidler)

Karaciğer sinüzoidleri kılcal damarlardan daha geniş ve düzensiz bir yapıya sahip olup ortalama çapları 9-15 µm arasındadır. Duvarları son derece ince olup aralarında Kupffer hücrelerinin bulunduğu yassılaştırmış yaklaşık 2 µm arasında boşluğun olduğu endotel hücreleri bulunur. Endotel hücrelerinde; 100 nm çapında, diyaframsız ve

geçirgen pencereler bulunur. Endotel hücrelerinin lümene doğru oval şekilli ve koyu görünümlü çekirdekleri vardır. Sinüzoidler madde değişiminin sağlanabilmesi için son derece geçirgen yapılar olup, hücreler arasında yer alan boşluklarda ve endoteldeki pencerelerde plazma proteinlerinin geçişi sağlanırken, kan hücreleri ve trombositler bu aralıklardan geçemez (2).

3.1.3.1.4. Perisinüzoidal Aralıklar (Disse Aralıkları)

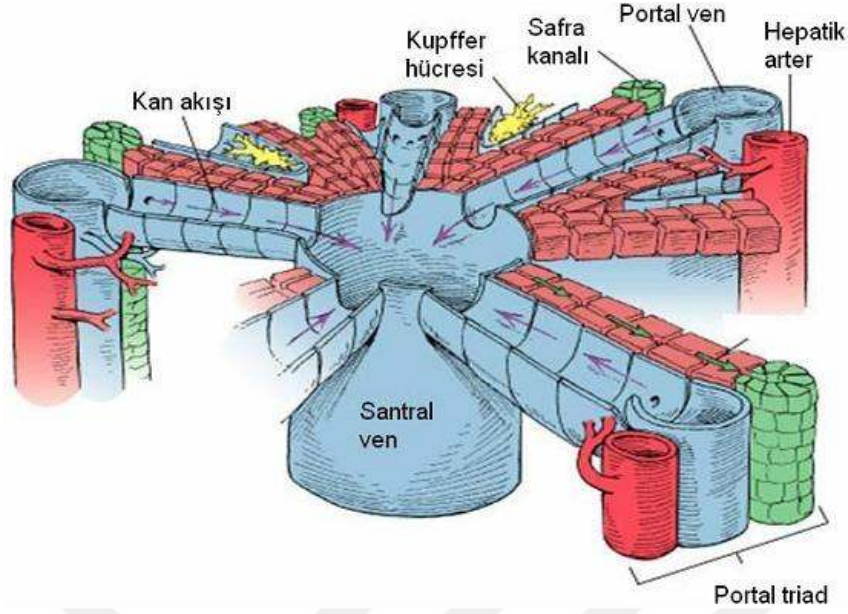
Perisinüzoidal aralık, kan ve karaciğer hücreleri arasında materyallerin değişim alanı olup hepatositler ile sinüzoid endoteli arasında bulunur (27). Sinüzoidal lümenindeki plazma, endotel hücrelerindeki pencereler ve hücreler arasındaki boşluklar yoluyla Disse aralığıyla iletişim kurar. Bu şekilde hepatositler plazmayla doğrudan temas sağlar. Hepatositlerle kan arasındaki madde değişim oranını ve yüzey alanını arttıran mikrovilluslar, Disse aralığına doğru uzanır. Mezenkim kökenli hücreler olan hepatik stellat hücreleri olarak da bilinen İto hücreleri disse aralığında bulunur. İto hücreleri A vitamini depolayan yağ içeriğine sahip hücrelerdir (2). İto hücrelerinden A vitamini retinol olarak salınır ve retinol bağlanma proteinine (RBP) bağlanarak karaciğerden retinaya taşınır. Retinaya taşınan bu hücreler opsin proteinine bağlanarak görme pigmenti olan rodopsini meydana getirir (23). Disse aralığında yerleşmiş hepatik stellat hücreleri sitokin ve büyüme faktörü sentezi ve sekresyonu yapabilen; oksidatif stres ve TGF- β hepatik stellat hücreleri aktive eden karaciğer fibrozisindeki hücre dışı matriks ve kollajen sentezinden sorumlu özelleşmiş hücrelerdir (28, 29).

Siroz, kronik inflamasyon gibi belirli patolojik şartlarda İto hücreleri lipid ve A vitamini depolama kabiliyetlerini kaybederek miyofibroblast hücrelerine benzer karakteristikleri olan hücrelere dönüşürler. Bu hücreler hepatik fibrojeneziste rol

oyunarak Tip I ve Tip III kollajeni sentezleyerek perisinüzoidal aralıklarda depolayıp karaciğer fibrozunda oluşumunu sağlarlar (23, 27).

3.1.3.2. Safra Kesesi

Safra kesesi, karaciğerin inferior yüzündeki bir fossada yer alan içi boş ve armutsu şekle sahip bir organdır. Uzunluğu yaklaşık 10 cm, çapı ise 3-5 cm'dir. Yaklaşık 50 ml kapasiteye sahip, kolayca genişleyebilir. Safra kesesi, suyla elektrolitleri emerek safrayı daha yoğun hale getirip, sindirim arası dönemde salgılanan safra salgısını depo eder (2). Günlük safra salgısı 500 milimetredir (10). Safra kanalikülleri, yaklaşık 1 µm çapında ilk ve en küçük safra geçiş yollarıdır. Birbirine komşu iki hepatositin zarlarının arasındaki hücreler arası boşluk veya kanaldır (2). Hepatosit boyunca dallanmalar yapan karmaşık bir kanal ağı oluşturan safra kanalikülleri portal alanlarda sonlanırlar. Safra bu nedenle kanın tersi yönünde yani lobülün merkezinden çevresine doğru ilerler. Safra kanalikülü kolanjiosit denilen kübik epitel hücrelerinden oluşan Hering kanallarının içine girer. Kısa safra kanalları, portal alanda kübik ya da prizmatik kolanjiositlerle ve belirgin bir bağ doku kılıfıyla çevrili safra kanalcıklarıyla birleşir. Birleşen bu kanallar genişleyip birleşerek karaciğerden ayrılan sağ ve sol hepatik kanalları oluştururlar (13) (Şekil 4).



Şekil 4. Karaci erdeki kan ve safra akış yönleri (30).

3.1.4. Karaciğerin Fizyolojisi

Karaciğer hücreleri çok yüksek bir metabolizma hızına sahiptir. Vücudun diğer bölgelerine taşınacak birçok maddeler sentez edilir, işlenir ve diğer metabolik fonksiyonlar yürütülür (12).

3.1.4.1. Karaciğerin Metabolik Fonksiyonları

3.1.4.1.1. Karbonhidrat Metabolizması

Karaciğerin; büyük miktarlarda glikojen depolama, galaktoz ve fruktozu glikoza çevirme, glikoneojenez, karbonhidrat metabolizmasını ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulması gibi fonksiyonları vardır. Kandaki glikoz konsantrasyonunun devamı için karaciğer önemlidir. Karaciğerin glikoz tamponlama fonksiyonunda kandaki glikozun fazlası karaciğerde glikojen şeklinde depo edilir ve glikoz konsantrasyonu düştüğü zaman karaciğer tekrardan glikojeni parçalayarak enerji

gereksinimini karşılamak üzere glikozu kana vererek kan glikozunun normal kalmasını sağlar (12, 18).

3.1.4.1.2. Yağ Metabolizması

Yağ metabolizmasının özęün fonksiyonlarının arasında; vücuda enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu, fosfolipid ve lipoprotein sentezi, karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi bulunmaktadır. Büyük miktarda kolesterol yapımı ve olasılıkla diğer steroidlere ve ester şekillerine dönüşümü de karaciğerde olur (12, 31). Kolesterolün sentezi karaciğerde yapıldıktan sonra yaklaşık yüzde 80'i safra tuzlarına çevrilerek safraya salgılanır. Geri kalanı ise vücudun tüm doku hücrelerine lipoproteinler içinde kanla taşınırlar. Fosfolipitlerde aynı şekilde sentez edilerek taşınırlar. Karaciğerde büyük ölçüde yağ sentezi vücuttaki karbonhidrat ve proteinlerden gerçekleşir. Yağ karaciğerde sentezi yapıldıktan sonra, lipoproteinler içinde yağ dokusuna taşınarak depo edilir (12).

3.1.4.1.3. Protein Metabolizması

Protein metabolizmasının başlıca fonksiyonları; amino asitlerin deaminasyonu, üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması, metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleridir. Amino asitlerin, enerji için kullanılmadan ya da karbonhidrat veya yağlara çevrilmeden önce deaminasyonu gerekir. Karaciğerin, vücut sıvılarından amonyağı uzaklaştırması üre oluşumuyla gerçekleşir. Plazma proteinlerinin çoğu karaciğer hücrelerinde sentezlenirken gamma globulinler plazma hücrelerinde üretilir (32, 33). Plazma proteinlerinin yapım hızı günde maksimum 15-50 gram olup, bu plazma proteinlerinin

yarısı kaybolrsa bile 1-2 hafta içerisinde karaciğer tarafından tekrardan yerine konulur (12).

3.1.4.2. Karaciğerin Diğer Metabolik Fonksiyonları

3.1.4.2.1. Vitaminlerin Depo Edilmesi

İyi bir vitamin depo kaynağı olan karaciğer; en fazla A vitaminini depo ederek hastaları tedavi etmede önemli bir rol oynamaktadır. A vitamininin yanında ayrıca D vitamini ve B12 vitamini de depo edilir. A vitamini eksikliğini on ay gibi uzun bir süre önlemeye yetecek kadar, D vitamini eksikliğini üç ya da dört ay önleyecek kadar, B12 vitaminini ise en az bir yıl yetecek kadar depo eder (12). A ve B vitaminleri mast hücrelerinde üretilen heparin için önemli depo alanı olarak görev yapar (31, 34).

3.1.4.2.2. Karaciğerin Demiri Ferritin Şeklinde Depolaması

Karaciğerde apoferritin proteini bol miktarda bulunup, demirle az ya da çok miktarlarda birleşebilme özelliğine sahiptir. Vücut sıvılarında demir miktarı arttığı zaman, apoferritinle birleşerek ferritini oluşturur ve gerektiğinde başka bir yerde kullanılmak üzere hepatik hücrelerde saklanır ya da ferritinin büyük bir kısmı karaciğerde depo edilir (12).

3.1.4.2.3. Kan Pıhtılaşması ile Karaciğerin İlişkisi

Karaciğerde koagülasyon işleminde kullanılan maddeler olan; fibrinojen, protrombin, akselerator globülin, diğer pıhtılaşma faktörleri (FV, FVII, FIX ve FX) ve birçok diğer önemli koagülasyon faktörleri üretilir. Karaciğerde protrombin, faktör FVII, FIX ve FX'un oluşumundaki metabolik olaylar K vitaminini gerektirir. K vitamini eksikliğinde kanın pıhtılaşması durur (10, 12).

3.1.4.2.4. İlaçların, Hormonların ve Diğer Maddelerin Karaciğer Tarafından Uzaklaştırılması

Karaciğer vücut için zararlı olan ampicilin, penisilin, sulfonamid ve eritromisin gibi çeşitli ilaçları zehirsizleştirerek (detoksifikasyon); oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla inaktive ederek safra ile vücuttan uzaklaştırır (3, 12, 31). İç salgı bezlerinden salgılanan östrojen, kortizol, aldosteron gibi tüm steroid hormonlar ve tiroksin de karaciğer tarafından ya kimyasal olarak değiştirilir ya da atılır (12).

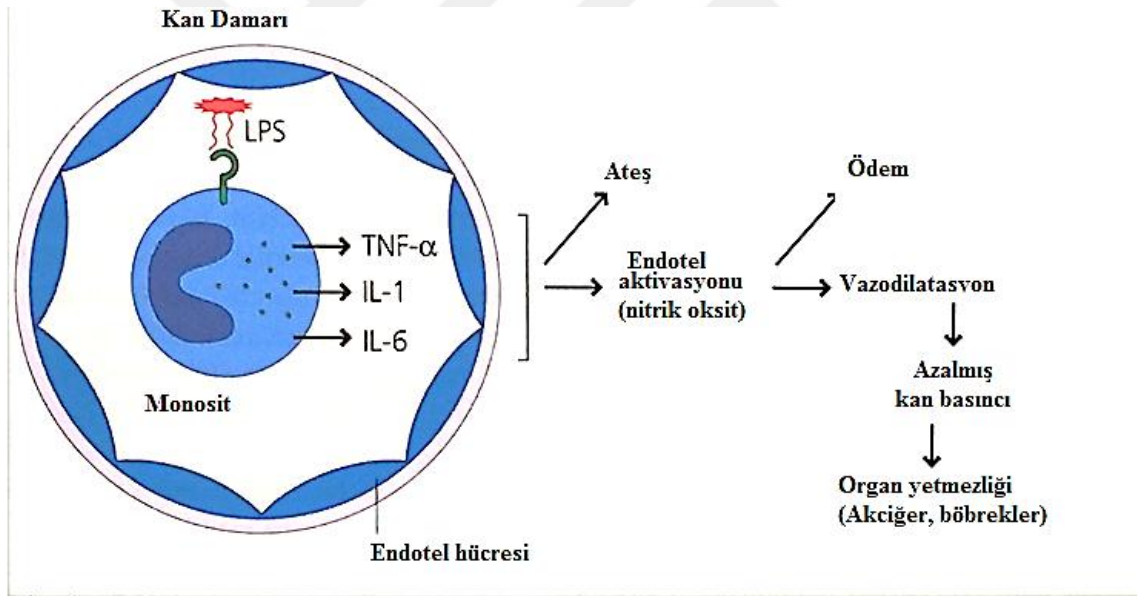
3.1.4.2.5. Bağışıklık ve Fagositoz

Karaciğerdeki makrofajlar olan Kupffer hücreleri, kandaki mikroorganizmaları sinüzoidler içinde fagosit eder ve bağışıklık sisteminde görev alır. Karaciğer, vücutta zararlı maddelerin girmesini önleyen ve onları temizleyen büyük bir filtre olarak da görev alır (10).

3.2. Lipopolisakkarit (LPS)

Ateş, granülositoz, trombositopeni ve kan basıncındaki düşme, gram negatif bakterilerin neden olduğu sistemik infeksiyonların genel bulgularıdır. İnfeksiyonun şiddetli olduğu hastalarda septik şok gelişerek ölümle sonuçlanabildiği bilinmektedir (35). Gram negatif bakterilerin yol açtığı sistemik infeksiyonlarda gelişen patofizyolojik değişikliklerin çoğu bakteri hücre yapısında bulunan endotoksin etkileri sonucu oluşur (36). LPS, gram negatif bakterilerin hücre duvarının dış zarına özgü yapısal bir bileşeni olup insanlar ve hayvanlar için toksik etki gösteren gram negatif bakterilerin endotoksini olarak isimlendirilir (37-41). Kompleks glikolipidlerden oluşan LPS, üç bölümden meydana gelir. Bunlar Lipit A, Kor ve Polisakkarit kısımlarıdır (37, 38).

Lipit A; uzun zincirli yağ asitlerine tutunmuş, fosfor bağları taşıyan glikozamin disakkarit ünitelerinden oluşmuştur (38). Molekülün yüksek hidrofobik ve endotoksik olan aktif ve kompleks parçasıdır (37, 42). Lipit A'da hidroksil gruplarının, sıradışı β -hidroksi yağ asitleri (β -hidroksimiristik asit (C14), miristomiristik asit ve laromiristik asit gibi) ile esterleştiği bir glukozamin disakkariden oluşmaktadır. Miristik asit molekülünün diğer uygun bölgelerine hidroksil grupları ile bağlanan ilave yağ asitleri ise bakteri türlerine göre farklılık gösterir (37, 38). LPS veya lipit A formları, memeli organizmalarında çok sayıda fizyolojik immün sistemi uyarıcı etkiyi tetikler. Yüksek dozlarda verilmesi ateş, septik şok, damar hasarı, hemoraji gibi patolojik reaksiyonlara yol açarak ölüme neden olabilir (37, 43, 44) (Şekil 5).



Şekil 5: Septik şok (43).

Kor kısım ise tüm gram-negatif bakterilerde benzerlik gösteren polisakkarit kısmıdır. Polisakkarit kısım; kora bağlanan lineer trisakkarit, dallı tetrasakkarit ya da pentasakkarit yapısında tekrarlayan ünitelerden oluşur. Polisakkarit türe özgüdür ve bakterinin özgül O (somatik antijen) polisakkarit yan zincirini oluşturur (37, 38). Kor polisakkaridi; LPS'nin lipit A kısmına kovalent olarak bağlanan iç ve dış kor

kısımlarından oluşmaktadır. İç kısım lipit A'ya proksimaldir ve 8 karbonlu şeker olan 3-deoksi-D-mannooktulosonat (önceden 2-keto-3-deoksioktanoik asit (KDO) olarak adlandırılan) kısımdan oluşurken; dış kısım ise heksosaminler, 7 karbonlu şeker olan heptoz gibi şekerden oluşarak bakteri yüzeyinde uzanır (37, 42). Kor polisakkarit yapısı türler arasında çeşitlilik gösterir (37, 45). Kor polisakkariti ilave şekerler (glukoz, galaktoz, N-asetil galaktosamin ve N-asetil glukozamin) ve heksoz şekerlerinden oluşur (37, 46). Kor polisakkaridine tutunan O'ya özgül yan zincirler spesifik olabilir ve bu nedenle O-zinciri sıklıkla O-antijeni olarak da adlandırılır (37). O-polisakkarit bölgesi immün sistem tarafından tanınır ve kompleman aktivasyonunda rol oynar (42). LPS iki değerlikli katyonlara nonkovalent bağlarla bağlı ve negatif yüklü olması sebebiyle hidrofobik moleküllerin geçmesine engel olur. Dış membranın büyük hidrofobik moleküllere geçirgen hale gelebilmesi ise iki değerlikli katyonlar, şelasyon yapan maddelerle gerçekleştirilir (38).

İki glikoprotein içeren LPS için çok sayıda memeli reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar LPS bağlayıcı protein (LBP) ve CD14'tür. CD14, LPS-LBP kompleksine bağlanır ve sinyal transdüksiyonundan sorumlu bir transmembran Toll benzeri reseptörle (TLR) etkileşime girer (47). Farelerde; LPS, hepatik makrofajlar tarafından patojen tanıma reseptör molekülü TLR4 içeren bir membran kompleksi vasıtasıyla tanınır (48). TLR4 gram negatif bakteriyel LPS için spesifik bir reseptördür (43, 49). Hepatositler tarafından üretilen LPS bağlayıcı proteinler daha sonra bağlanır ve Toll benzeri reseptör 4'ü aktive eden zar glikoprotein CD14'e LPS'yi sunar (48).

Gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsis semptom ve bulguların çoğu immün sisteminin LPS ile aşırı uyarılmasına ikincil olarak gelişir. Özellikle tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve IL-6 gibi LPS aracılığı ile aşırı

salgılanan sitokinler ve bazı inflamasyon yapıcı mediatörler bazı patofizyolojik değişikliklerin açığa çıkmasında önemli rol oynarlar (43, 50, 51). LPS'ye maruz kalma, makrofajlardan veya etkilenen bölgedeki diğer hücrelerden TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indükleyebilir (52, 53).

Mukozal patojenler sıklıkla O polisakkaritlerden yoksundur. Bunun yerine, bir veya daha fazla mono veya oligosakarit dalı uzayan, tanınabilir bir iç çekirdek içeren lipooligosakkaritler (LOS'ler) üretirler. Bu uzantılar serolojik özgüllüğü belirler (54, 55). LOS, lipit A ve KDO içeren bir oligosakarit kora sahiptir (37, 56). Bu moleküller endotoksin gibi genel toksisite ve pirojenite dahil olmak üzere biyolojik aktivite gösterirlerken, benzersiz bir özellik olarak, B hücre mitojenitesi ve poliklonal B hücre aktivasyonunu indükleme yeteneğine sahiptirler (37).

3.3. İmmün Sistem

Vücudun kendisini enfeksiyon ve yabancı maddelere karşı savunma ve koruma yeteneğine immünite (bağışıklık) denir (57). Canlının bu amaca yönelik olarak, immün sistemi kullanarak reaksiyon oluşturmaya immün yanıt adı verilir (57, 58). İmmün yanıtın ortaya çıkmasında büyük bir uyum içerisinde rol alan organ ve dokular, hücreler ve moleküller immün sistemi meydana getirir. İmmün sistem; bakteri, virüs gibi mikroorganizmalara karşı savaşmasının yanı sıra tümör hücrelerine karşı da etkilidir (57). Bağışıklık sistemi aynı zamanda en küçük mikroorganizmadan çok hücreli parazitlere kadar birçok enfeksiyöz ajana karşı bağışıklık ve savunma sağlar (13). İmmün yanıt enfeksiyonu temizlemeyi ve iyileşmeyi sağlamanın yanı sıra, yabancı antijenlere karşı düzenli olarak özellikle de viral enfeksiyonlarda olduğu gibi bazı hastalıklarda klinik semptomlara katkıda bulunur (57, 59).

3.3.1. İmmün Sistem Organları

İmmün sistem organları ya da lenfoid organlar, immün yanıtta rol oynayan organlardır (57). Histolojik olarak sistem vücudun her dokusunda yerleşmiş olan çeşitli lökositlerden, kan ve lenfatik dolaşımla birbirine bağlı lenfoid organlardan oluşur (13).

3.3.1.1 Primer Lenfoid Organlar

Lenfositler ilk önce primer lenfoid organlarda oluşurlar. Bu organlar lenfositlerin gelişimlerinin yanı sıra aynı zamanda farklılaşarak olgunlaştığı organlardır. Primer lenfoid organlar başlıca kemik iliği ve timustur (13, 57, 59).

3.3.1.1.1. Kemik İliği

Kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücreleri farklılaşarak çok çeşitli kan hücrelerini oluşturmaktadır (57). Uzun kemiklerin medulla kanallarında ve süngerimsi kemiklerin küçük boşluklarında bulunur (13). Aktif kemik iliği kan ve hematopoetik hücrelerin çokluğu nedeniyle rengi kırmızı olan kırmızı kemik iliği ve inaktif kemik iliği ise yağ hücreleriyle dolu olduğundan sarı kemik iliği olarak adlandırılır (13, 23). Sarı ilik hemotopoetik değildir; fakat gerektiğinde vücudun ihtiyacına göre kan yapma potansiyeline sahiptir (13, 60). Kök hücreleri ve tüm hemotopoetik hücrelerin yanı sıra, makrofajlar, stromal hücreler, bağ dokusu hücreleri ve adipositler de kemik iliğinde yerleşim gösterirler (57).

3.3.1.1.2. Timus

Üst mediastinumda lokalize olmuş lenfoepitelyal bir organdır (23). İki loblu ve lobların her biri korteks ve medulla kısımlarından oluşan lobüllere ayrılmış olan bir lenfoid organdır. Timusda, kemik iliğinden göç eden T lenfositleri gelişerek olgun T

lenfositlerine dönüşürler (61, 62). Timus korteksinde büyük bir T lenfoblast (timosit) popülasyonu vardır. Timositlerde, timus korteksinde iki aşamalı seçim sürecine dayalı sıkı bir kalite kontrolü başlar ve sonuçta tam olarak işlevsel olan ancak kendi antijenlerini taşıyan MHC'leri tanımayan T hücre reseptörlerine sahip olgun T hücreleri seçilir. Her öncül T lenfosit için seçim işlevi kortekste başlar medullada biter. Timustan dolaşıma geçmesi otoimmüniteye neden olabilecek kendi antijenlerini içeren MHC'lere bağlanan T hücreleri ise apoptozise gider ve makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortadan kaldırılır (13). Olgun T lenfositleri medullaya doğru göç eder, timusu terk ederek dolaşım sistemine katılır ve sekonder lenfoid organlara dağılırlar (60).

3.3.1.2. Sekonder Lenfoid Organlar

Lenfositlerin antijenlerle karşılaştığı ve antijenik uyarılara yanıt verdiği lenfoid organlardır (57, 59).

3.3.1.2.1. Lenf Düğümleri

Lenf düğümleri doku boşluklarına giren ve fagositik hücreler tarafından yakalanan antijenlerin taşındığı, hapsedildiği ve özgül immün yanıtın oluştuğu, küçük kapsüllü olan, oval böbrek veya fasulye şeklinde yapılardır (13, 43, 57). Genelde boyutları 1 mm'den 2 cm'e kadar değişebilir ve lenfatik damarlar boyunca tüm vücutta dağılmış halde bulunurlar (13, 23). Lenf düğümlerinin parankiması korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Korteks ise dış ve iç korteks olmak üzere ikiye ayrılır (23). B hücreleri lenf düğümlerinde kortekste foliküller ve germinal merkezlerde makrofajlar ve dendritik hücreler ile birlikte bulunurken, T hücreleri parakortikal ve interfoliküler bölgelerde dendritik hücreler ile birlikte yerleşmişlerdir. Kortekste B hücrelerinin antijenle karşılaşma polifere olması sonucunda germinal merkezler içeren çok sayıda

sekonder lenf folikülleri oluşur (57). Antijen ile uyarım sonrası germinal merkezlerde B lenfositleri antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmek üzere farklılaşmaya başlar. Olgun plazma hücreleri medulla kordonlarına göç ederek sentezledikleri spesifik antikorları salgırlar (23). Lenf düğümleri, mikroorganizmaların yanı sıra tümör hücrelerinin yayılmalarına karşı da organizmayı savunan, ardı ardına dizilmiş bir dizi lenf süzgeci gibidir (13).

3.3.1.2.2. Dalak

Dalak karının sol üst kısmında lokalize olmuş vücudun en büyük sekonder lenfoid organıdır. Kan ile gelen antijenlere karşı aktif immün yanıt dalakta oluşmaktadır. Ayrıca yaşlı, hasarlı ve parçalanmış eritrositlerin mekanik filtrasyonu dalakta gerçekleşmektedir (63). Dalak, kırmızı ve beyaz pulpadan oluşmuştur. Bunlardan beyaz pulpa; periarteriyel lenfatik kılıf, lenf folikülleri ve marjinal bölge olmak üzere, lenfoid yapılardan oluşmuştur. Beyaz pulpa T ve B lenfositlerinin çoğaldığı ve plazma hücreleri tarafından antikor üretilen diffüz ve nodüler lenfoid dokuyu içerir. Dalağın kırmızı pulpası ise dalak kordonları (Billroth kordonları) ile desteklenmiş birbirine bağlı sinüzoidlerin meydana getirdiği ağdan oluşur (23, 60).

3.3.1.2.3. Mukoza İle İlişkili Lenfoid Doku (MALT)

İnsan ve kemiricilerde, T ve B hücre alanlarını içeren lenfoid yapılar özelleşmiş submukozal alanlarda gözlenebilir (64). MALT, solunum yolu (adenoidler, tonsiller), sindirim yolu (Peyer plakları, apendiks, bağırsak), bağırsak mukozasında bulunan lenfositler (Bağırsak ile ilişkili lenfoid doku; GALT) ve ürogenital yol lenfoid dokuları bölgelerinden oluşur (57, 61, 62). MALT, mukozal yüzeylerden giren antijenlere karşı immün yanıtın oluştuğu yerdir. Bu bölgede bulunan B hücreleri plazma hücrelerine

dönüşerek, antijenlerle karşılaştığında IgA sentezini yaparak, antijenlere karşı koruma sağlar (57). MALT’da yer alan bağışıklık hücrelerinin çoğu bağ doku içerisinde diffüz bir şekilde dağılmış olarak bulunurlar (13, 57).

3.3.1.2.4. Deri İle İlişkili Lenfoid Doku (SALT)

1980’lerde deri ile ilişkili olarak çalışan immünologlar, inflamatuvar şartlar altında derideki T hücreleri ve dendritik hücrelerin açığa çıkmasıyla ilişkili çalışmalara dayanarak deri ilişkili lenfoid doku (SALT) terimini ileri sürdüler (65). SALT, deride; dendritik hücreler, kalıcı doku makrofajları, T hücreleri, mast hücreleri ve doğal bağışıklık sistemi hücrelerini içeren hücreler aracılığıyla immün yanıtın olduğu lenfatik sistemin önemli bir komponentidir (66).

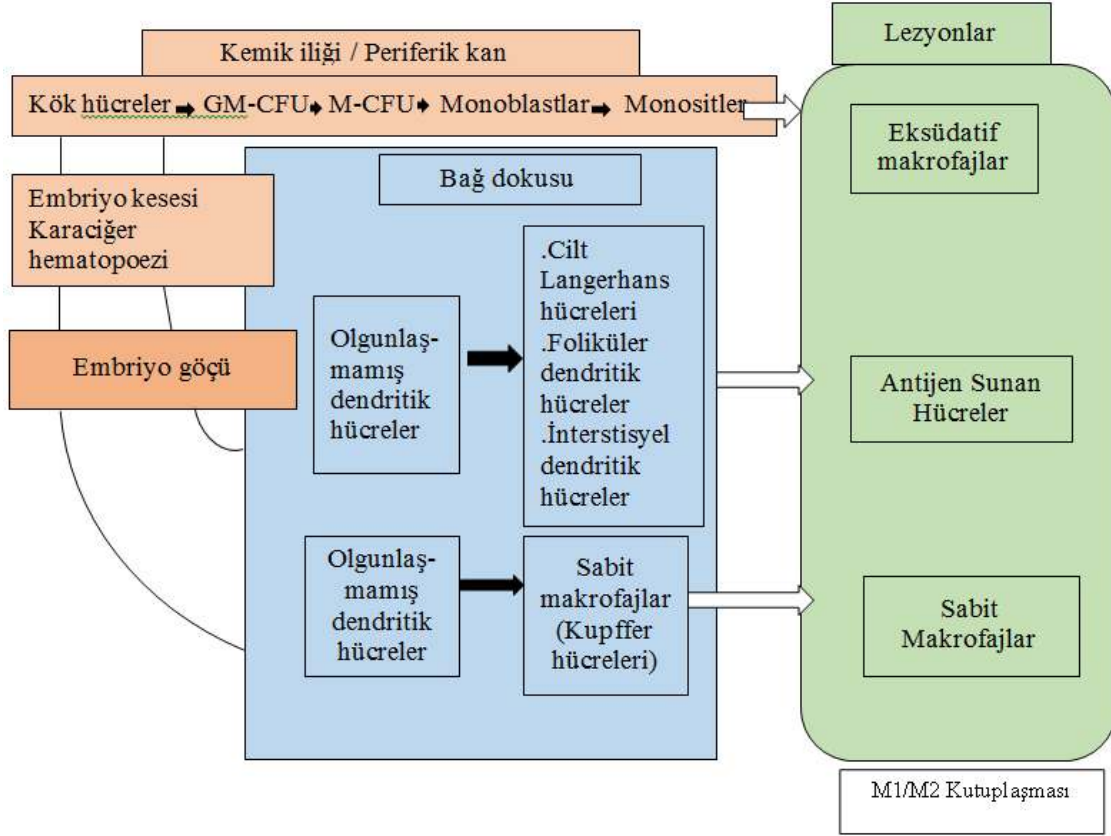
3.3.2. İmmün Sistem Hücreleri

3.3.2.1. Makrofajlar

Makrofajlar ilk olarak fagositik hücre aktivitesini tanımlayan Metchnikoff tarafından 19. yüzyılın sonlarında keşfedilmiştir (67, 68, 69). Doğuştan gelen hücresel bağışıklığın babası kabul edilen Elie Metchnikoff, 1882’de makrofajları; deniz yıldızında bulunan fagositik hücreler olarak keşfetmiş ve 1908’de Nobel Ödülü’nü kazanmıştır (70, 71). 1968’de Van Furth ve Cohn, makrofajların büyük popülasyonlarının kan monositlerinden elde edildiğini göstermişlerdir (72). Makrofajlar, kemik iliğinden köken alan monositlerden farklılaşan fagositik hücrelerdir (23, 59, 60). Kanda monosit adı verilen farklılaşmasını tamamlamamış hücreler dokulara yerleştiklerinde makrofajlara olgunlaşmaktadır (59). Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) makrofaj farklılaşmasının düzenlenmesi ve proliferasyonunu sağlar (60,

73, 74). Koloni oluşturan birim monosit (CFU-M) mitozu kolaylaştırarak makrofajları oluşturmaları için monositleri farklılaştırır (60) (Tablo 1).

Tablo 1. Makrofaj histogenezisinin genel kavramları (75).



Makrofajlar, vücudun hemen hemen tüm dokularında bulunan oldukça heterojen bir hücre topluluğudur (76). Çapları 10-30 µm arasında olup girintili ya da böbrek şeklinde nukleusları bulunur (13, 23). Makrofajların sitoplazmasında büyük bir golgi aygıtı, GER, mitokondriyonlar, salgı vezikülleri ve çok sayıda lizozomlar gibi organeller bulunur (13, 23). Bu hücreler mononükleer fagositik sistemin üyeleridir ve yüzeylerinde yardımcı CD4⁺ T lenfositleri ile etkileşmelerine olanak sağlayan MHC II olarak bilinen spesifik proteinlere sahiptirler. Antijenleri fagosit ederler, onları epitop olarak bilinen küçük antijenik parçalara ayırarak MHC I ve MHC II moleküllerini kullanıp, epitopları hücre yüzeylerine yerleştirerek T lenfositlerine sunarlar. Bu şekilde

yardımcı CD4⁺ T lenfositlere antijen sundukları için antijen sunan hücreler (ASH) olarak adlandırılmaktadırlar (23, 60, 77). İyi gelişmiş fagositoz yetenekleri ile tanımlanan makrofajlar; protein liflerinin çevirimi, ölü hücrelerin, doku atıklarının ve diğer tanecikli materyalin ortadan kaldırılmasını sağlarlar (13). Makrofajların yüzey sitoplazmik uzantılara ve lizozomlara sahip olması özel fagositik yeteneklerinin en büyük belirtisidir. GER, AGER ve golgi aygıtı fagositik ve sindirim fonksiyonları dışında salgı fonksiyonları ile ilgili protein sentezlenmesinde de görev alır (23). Makrofajlar doku hasarına ya da enfeksiyonuna cevap olarak, immün kompleksler, kompleman ve lenfositlerden gelen sinyallerle aktive edilir. Bu şekilde sitokinlerin, kemokinlerin ve diğer inflamatuvar moleküllerin üretiminde bir artış meydana gelir (23, 78). Makrofaj tarafından salıverilen salgı ürünleri arasında immün yanıt ve inflamasyonla ilişkili çeşitli maddeler yer almaktadır (23). Makrofajlar çeşitli iltihaplanma bölgelerinde; doku debridmanı, onarım, hücre öldürülmesi, miyofibroblastların toplanması ve aktive edilmesi, fizyolojik olarak fibrozisin spontan geri kazanımının düzenlenmesi ve yara iyileşmesinde belirgin bir şekilde yer alırlar (79, 80). Makrofajlar, yaralanma veya enfeksiyondan sonra hızla oluşan endojen uyarıcılara da yanıt verirler (81). Yaralanma durumundan iki gün sonra yaraya yoğun bir şekilde sızarak fagositik aktiviteyi arttıırırlar (79). İltihaplanma ve konakçı savunmasında merkezi bir rol oynarlar. Doğal immünitinin temel bir bileşeni olmakla birlikte, edinsel immünite dahil olmak üzere hemen hemen tüm immün yanıtları başlatır ve yönlendirirler (82, 83, 84).

Klasik olarak aktive edilmiş makrofajlar, Th-1 sitokin IFN- γ ve TLR-4 sinyalini aktive eden bakteriyel LPS gibi mikrobiyal tetikleyicilere cevap olarak gelişir (85, 86, 87). Hem maternal hem de fetal kaynaklı makrofajlar gebeliğin her aşamasında önemli

bir rol oynar. Bu hücreler, uterin bağ dokularının ve kan damarlarının yeniden yapılandırılması, implantasyonun düzenlenmesi, fetal antijenlere karşı immün tolerans, komşu lökositlerin immünomodülasyonu ve bölünmenin başlatılması gibi başarılı hamilelik için gerekli olan çeşitli işlemleri destekler (88, 89).

Nötral proteazlar ve GAGazların (GAG'ları parçalayan enzimler) salıverilmesiyle makrofajların bağ dokusu içine göç etmeleri sağlanır (23). Bağ dokusunda, monositler makrofaja dönüşümle birlikte hücre boyutunda, protein sentezinde, golgi kompleksi ve lizozom sayısında artış meydana gelir (13). Vücudun genel çöpçüsü olan makrofajlar, bir dokuya yerleşebilir ya da bir organdan lenfoid dokulara serbestçe göç edebilirler. Makrofajlar hem nonspesifik hem de antijen spesifik immün yanıtlarda önemli fonksiyonlara sahiptirler (90).

Mononükleer fagositik sistem hücreleri olarak adlandırılan makrofajlar, kemikte osteoklastlar, merkezi sinir sisteminde mikroglial hücreler, bağ dokularında histiyositler, karaciğerde Kupffer hücreleri, deride Langerhans hücreleri, akciğerde alveolar makrofajlar olarak farklı isimler alırlar (13, 60, 76). Bu hücrelerin hepsi monositlerden köken alan hücreler olup dokularda aylarca yaşayabilirler (13). Makrofajlar uyarıldıklarında ya da büyük yabancı cisimlerle karşılaştıklarında yabancı cisimleri çevreleyerek fagosite etmek için çok nükleuslu hücre oluşturmak üzere kaynaşırlar. Bu çok nükleuslu hücrelere yabancı cisim dev hücreleri (Langhans hücreleri) adı verilir (23, 60).

Solunum yolu enfeksiyonuna karşı savunmada kilit rol oynayan akciğer makrofajları, fagositik, antijen işleme ve immünomodülatör işlevi olan heterojen bir hücre ailesidir (91). Diğer doku makrofajları gibi, alveolar makrofajlar da çok aktif bir

plazma membranına sahiptir. Alveolusta önemli pro ve anti-inflamatuar role sahip olan alveolar makrofajlar, aktif sitokin ve lökotrien üreticileridir (92, 93).

Langerhans hücreleri epiderminin en dış katmanı olan stratum corneumda bulunurlar (94). Ciltte spesifik olarak bulunan Langerhans hücreleri herhangi bir antijenle karşılaşmadığı zaman yerleşik düzenleyici T hücrelerinin (Tregs) aktivasyonunu kolaylaştırır (95, 96). Bununla birlikte tehlikeli durumlarda Langerhans hücreleri, antijeni tanıyarak epidermal keratinositlerle birlikte hızlı bir şekilde antimikrobiyal tepkilere katılarak doğal immün yanıtın başlamasında görev alırlar (95, 97, 98).

Merkezi sinir sisteminin yerleşik immün hücreleri olan mikroglia hücreleri, gelişim, yetişkinlik ve yaşlanma durumunda merkezi sinir sistemi homeostazında önemli bir rol oynarlar (99). Bununla birlikte; nörogenez, aksonal büyüme, angiogenez, oligodendrogenez, remiyelinizasyonda sinaptogenez dahil nörolojik iyileşme ile ilgili süreçlerde merkezi sinir sisteminde koruyucu rol üstlendikleri görülmektedir (100, 101).

Osteal makrofajlar olarak adlandırılan kemikteki yerleşik doku makrofajları, son zamanlarda osteoklasttan farklı olan miyeloid hücreler olarak sınıflandırılmıştır. Osteal makrofajlar osteoblastlara hemen bitişik yerleşir, kemik oluşumunu düzenler ve iskelet homeostazında çeşitli roller oynarlar (102).

Mononükleer fagositik sistem hücreleri arasında bulunan dendritik hücreler parmak benzeri çıkıntılara sahip olan, nazofarenksin submukozasında trakea ve bronş ağacında cildin Langerhans hücrelerine benzeyen ağ yapısına sahip hücrelerdir. Son derece verimli antijen sunan bu hücreler fagositoz yönünden zayıftır. Dendritik hücreler, makrofajlarla birlikte antijenleri T lenfositlerine sunma gibi önemli bir görevi paylaşırlar (103, 104) (Tablo 2).

Tablo 2. Mononükleer fagositik sistem hücrelerinin dağılımı ve ana işlevleri (13).

Hücre tipi	Esas Konumu	Esas Görevi
Monosit	Kan	Makrofajların öncülü
Makrofaj	Bağ dokusu, lenfoid organlar, akciğerler, kemik iliği	İnflamasyona (savunma) katılan sitokinlerin, kemotaktik faktörlerin ve diğer moleküllerin üretimi, antijenlerin hazırlama ve sunma
Kupffer hücresi	Karaciğer (perisinüzoidal)	Makrofaj ile aynı
Mikroglia hücresi	Merkezi sinir sistemi	Makrofaj ile aynı
Langerhans hücresi	Derinin epidermisi	Antijen hazırlama ve sunma
Dendritik hücre	Lenf düğümleri, dalak	Antijen hazırlama ve sunma
Osteoklast (birçok makrofajın birleşmesi ile oluşur)	Kemik	Kemik matrkisin sindirilmesi
Çok çekirdekli dev hücre (birçok birleşmiş makrofaj)	Çeşitli patolojik durumlardaki bağ dokusunda	Yabancı maddelerin ayrılması ve sindirilmesi

3.3.2.1.1. Hepatik Makrofajlar ve Makrofaj Polarizasyonu

Karaciğer, bağırsak mikrobiyotasından endotoksinlere ve dolaşımdaki antijenlere yüksek oranda maruz kalan, özellikle makrofajlar gibi doğal immün hücrelerden zengin ve aynı zamanda bu lenfoid hücreler için merkezi konumda olan immünolojik bir organdır (105). Hepatik sinüzoidler, duvarlarındaki ikinci bir hücre tipi olan stellat sinüzoidal makrofaj ya da Kupffer hücresinin damar döşemesinin normal bir parçası olmasıyla diğer sinüzoidlerden ayrılır ve farklılık gösterirler (23). Karaciğerde, yerleşik makrofajlar olan Kupffer hücrelerin yanı sıra, karaciğer dendritik hücreleri gibi çeşitli farklı özelleşmiş immün hücreler de yer almaktadır. Antijen sunumu yapabilme yeteneğine sahip bu hücrelerin her biri sitokin ve kemokin üretimi de yaparlar. Bu nedenle karaciğer immün cevaplarının başlatılması ve şekillendirilmesinde kilit rol oynamaktadırlar. Ortalama insan karaciğeri, doğal ve kazanılmış immün sistemlerin sırasıyla geleneksel ve geleneksel olmayan lenfosit alt gruplarının yaklaşık 10^{10} kadarını içerir ve karaciğerde dolaşan lenfositler, antijenlerle yakın temas halindedir. Sinüzoidal endotel pencere ve bazal membrandan yoksun olduğundan dolaşan lenfositler doğrudan hepatositlerle de temas edebilirler (106). Son yıllarda insan karaciğerinde

yapılan bir çalışmada, B hücreleri, geleneksel ve konvansiyonel olmayan T hücreleri, doğal öldürücü hücreler, farklı intrahepatik monosit/makrofaj hücreleri gibi çeşitli ve çok sayıda bağışıklık hücrelerinden oluşan karaciğer immün mikroçevresinin bir haritası ortaya çıkarılmıştır (107). Moleküler tehlike sinyalleri, Toll benzeri reseptör sinyalleri veya inflamazomlar gibi korunmuş mekanizmaların aktivasyonu karaciğerde inflamatuvar yanıtları başlatır. Hepatik stellat ve Kupffer hücrelerinin inflamatuvar aktivasyonu; nötrofillerin, monositlerin, doğal öldürücü ve doğal öldürücü T hücrelerinin kemokin aracılı infiltrasyonu ile sonuçlanır. İntrahepatik immün yanıtın nihai sonucu, makrofajların ve dendritik hücrelerin fonksiyonel çeşitliliğine, ayrıca pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar T hücre popülasyonları arasındaki dengeye bağlıdır (105). Solid bir organ olan karaciğer aynı zamanda en fazla yerleşik doku makrofaj popülasyonuna da sahiptir ve bu makrofajlar, karaciğerin immünolojik nöbetçileri olarak tanımlanmıştır (108, 109, 110). Metabolik ve immün fonksiyonlar için bu kadar önemli olmasına rağmen, insan karaciğeri ve onun immün mikroçevresini oluşturan hücreler hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu konuda MacParland ve arkadaşlarının (107) karaciğerdeki yerleşik hücrelerin yeni özelliklerini ortaya çıkaran ve insan hepatik immün mikroçevresini sergileyen çalışması büyük bir değer taşımaktadır. Bu çalışmada, moleküler düzeyde ilk kez insan karaciğer hücrelerinin bir haritası oluşturularak, inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan iki farklı karaciğer makrofaj grubu belirlenmiştir. Araştırmacılar, insan karaciğer hücrelerinin her birinin gen ekspresyon profillerini incelemiş, flow sitometri ve immünohistokimyasal yöntemleri de kullanarak karaciğerde hepatositler, hepatik stellat hücreler (İto hücreleri), endotel hücreleri, kolanjiyositler, intrahepatik monosit/makrofaj hücreleri, B hücreleri, T hücreleri ve doğal öldürücü benzeri hücreler gibi bağışıklık hücrelerini de içeren çeşitli hücrelerden

oluşan 20 ayrı hücre popülasyonunu ortaya çıkarmışlardır. Yaptıkları çalışmanın intrahepatik monositler ve makrofajlarla ilgili anahtar bulgusu; insan karaciğer makrofaj popülasyonlarının öncelikle proinflamatuvar ve immüno-regulator olmak üzere iki farklı fenotipe ayrıldığını belirgin bir şekilde göstermiş olmalarıdır. İnsan karaciğerinde intrahepatik CD68 pozitif makrofajların iki farklı popülasyonu belirlenmiştir. Birinci CD68 pozitif makrofaj popülasyonu inflamatuvar makrofajları temsil etmekte ve ikinci CD68 pozitif makrofaj popülasyonun ise tolerojenik fonksiyona sahip olduğu bildirilmektedir. Bu bulgular, karaciğer hastalıklarının oluşumunda ve ilerlemesinde intrahepatik monosit ve makrofaj alt kümelerinin rolünü incelemek için bir referans noktası olma niteliğindedir (107). Makrofajlarla ilgili olarak son zamanlarda yeni bir kavram olan M1/M2 makrofaj polarizasyonu önerilmiştir. CD68 pozitif hepatik makrofajlar M1, CD163 ve CD204 pozitif hepatik makrofajlar M2 olarak bildirilmiştir (75). Makrofaj polarizasyonu, makrofajların uzayda ve zamanda belirli bir noktada nasıl aktive edildiğini belirtir. Polarizasyon sabit değildir, çünkü makrofajlar mikroplardan, normal ve hasarlı doku ortamından gelenler gibi çoklu sinyalleri entegre etmek için yeterince plastisite gösterirler. Bir başka deyişle makrofajlar oldukça plastiktir ve tepkilerini şekillendirmek için mikroplar, tehlike sinyalleri gibi çoklu sinyallerden etkilenirler (111, 112, 113). Örneğin yaralanma ve doku hasarından sonra makrofajlar her fazda fenotipik ve fonksiyonel değişikliklere uğrar ve bu fonksiyonel plastisite etkili yara iyileşmesi ve doku onarımına yol açar (114). Makrofajın M1/M2 polarizasyonu oldukça dinamik bir süreçtir ve polarize makrofajların fenotipi fizyolojik ve patolojik koşullar altında tersine çevrilebilir (115, 116). Makrofajlar işlevlerini, interferon- γ , transforming growth faktör- β and interleukin-4, -10, -13 gibi sitokin karışımlarının etkisi ile klasik M1 ve alternatif M2 makrofajlara dönüşerek değiştirebilirler (117).

Genel olarak üç yol makrofaj polarizasyonunu kontrol eder: Epigenetik ve makrofaj canlılığını uzatan ya da kısaltan hücre hayatta kalma yolları, doku mikroçevresi ve son olarak mikroorganizmaların ürünleri ile inflamasyonda salgılanan sitokinler gibi dış faktörler (112). Monosit kaynaklı makrofajların IFN- γ aracılığı ile M1 hücrelerine veya IL-4 aracılığı ile M2 hücrelerine farklılaşabileceğini gösteren hücre kültürü deneylerine dayanarak, geleneksel olarak makrofaj fonksiyonları, inflamatuvar M1 veya anti-inflamatuvar M2 olarak belirlenmiştir (112, 118). Aslında bağışıklık sistemimizin hastalığı önlemek ya da tedavi etmek gibi basit bir amacı vardır. M1 ve M2 tip makrofajlar ise iki önemli ama zıt aktiviteyi gerçekleştirmektedir. Doku içerisinde M1 ve M2 makrofajlar belirli oranlarda bulunurlar. Makrofajlar, farklı işlevlerin gerçekleştirilmesi için iki ayrı yoldan etkin kılınırlar. Bunlar klasik ve alternatif yollardır. Klasik makrofaj etkinleşmesi TLR'ler üzerinden, doğal ve edinsel bağışık yanıtlarda üretilen IFN- γ gibi bir sitokin uyarısı ile tetiklenir. Klasik yoldan etkinleşen ve M1 olarak adlandırılan bu makrofajlar mikroorganizmaları harap eder ve inflamasyonu tetiklerler. M1 makrofajlar IFN- γ ile indüklenerek yüksek oranda fagositoz yaparlar, hücrelerde proliferasyonu inhibe ederler ve doku hasarına yol açarlar. Alternatif makrofaj etkinleşmesi ise güçlü TLR uyarıların olmadığı koşulda, IL-4 ve IL-13 gibi sitokinlerin uyarısı ile ortaya çıkar. M2 makrofajları IL-4 tarafından indüklenir ve IL-10 ve TGF- β 1 salgılayarak hücre proliferasyonunu ve doku tamirini artırarak daha çok fibrozisde rol oynarlar. M2 makrofajların doku onarımı ve inflamasyonun denetlenmesinde daha önemli bir role sahip oldukları belirlenmiştir (59, 75, 84). M1 makrofajlar, sitotoksik faktörlerin yanı sıra proinflamatuvar sitokinleri ve aracıları salgılar. M1 makrofajlar tarafından üretilen faktörler, doku hasarından sonra konak savunmasının önemli bir bileşenidir, ancak konakçı dokularda sitotoksik faktörler

üretmek büyük hasarlara neden olabilirler. M1 makrofajlar, süperoksit anyonları, oksijen radikalleri ve nitrojen radikalleri üretmek doku tahribatına neden olurlar (119). M1 makrofajlar yüksek oranda TNF- α , IL-12, IL-23 gibi sitokinlerini üretir (120). Doku hasarından sonra makrofajlar tarafından üretilen IL-4, M2 makrofajların indüksiyonu ve aktivasyonu için önemli bir faktör olarak kabul edilir. M2 makrofajlar tarafından üretilen IL-10, IL-12 ve TGF- β , anti-inflamasyona ve onarıcı fibrozise yol açan hücre dışı matriks birikimine katkıda bulunur (119, 121, 122). Karmaşık fonksiyonlardan dolayı, M2 makrofajlar konak için her zaman yararlı değildir. Aktive edilmiş M2 makrofajlar tarafından üretilen yüksek IL-10 seviyeleri, M1 makrofaj fonksiyonlarını azaltarak konakta enfeksiyona neden olmayı kolaylaştırabilir (123). M2 makrofajlar başlıca dört grupta sınıflandırılmıştır:

M2a: IL-4 ve IL-13 ile aktive edilen makrofajlar

M2b: İmmün kompleksler, LPS, TLR, IL-1 reseptör antagonisti ile aktive edilen makrofajlar

M2c: Glukokortikoidler, TGF- β , IL-10 tarafından aktive edilen makrofajlar

M2d: IL-6 ve adenozin tarafından aktive edilen makrofajlar. M2d makrofajlar yüksek seviyelerde VEGF, IL-10 ve iNOS eksprese ederler (124-128).

Th₁ ve Th₂ sınıflamasına benzer olarak makrofaj polarizasyonunun M1 ve M2 şeklinde isimlendirilmesi, M1 ve M2 makrofajlarının sırasıyla Th₁ ve Th₂ cevaplarını uyandırmasıyla ilişkilidir. Th₁ ve Th₂ ürünleri (örneğin, IFN- γ , IL-4) de sırasıyla M1 ve M2 aktivitesini düzenler. Sonuçta ve aslında M1 ve M2 sıklıkla karakteristik bağışıklık yanıtlarını ve hastalık patolojilerini oluşturmak üzere uyum içerisinde çalışmaktadır (78, 84). Patolojik koşullarda ortaya çıkan makrofajların türevlerinin ve fonksiyonlarının tanınması zor bir olaydır. Patolojik olarak, Langerhans tipi dev

hücreler IFN- γ ile indüklenebilirken, yabancı cisim tipi dev hücreler IL-4 tarafından oluşturulabilir, ilki fonksiyonel olarak Th₁ reaksiyonu ile ilişkilidir ve ikincisi Th₂ reaksiyonu olarak kabul edilir (129, 130). M1 veya M2 makrofaj kriterlerine tam olarak uymayan tümörle ilişkili makrofajların (TAM'lar) belirlenmesi ile birlikte M1/M2 polarizasyon sınıflandırması aslında makrofaj popülasyonlarının spektrumunu yeterince açıklayamayan bir yaklaşım olarak düşünülebilir (131). Gerçi overin tümör ilişkili makrofajları, M2d makrofajlarına benzer fenotipik ve fonksiyonel özelliklere sahiptir, ancak TAM'ların, M1 ve M2 makrofajlardan farklı bir transkripsiyonel profil sergilediği bilinmektedir (132, 133). TAM'lar, her iki türün de özelliklerini paylaşan, ancak genel olarak gelişimsel süreçlerde yer alan makrofajlara daha fazla benzerlik gösteren birçok ayrı popülasyondan oluşmaktadır (134, 135). Tümör mikroçevresindeki makrofajların iki yönlü rolü iyi bilinmektedir ve bu onların hem yapısal hem de işlevsel değişimlerine bağlıdır. M1 ve M2 makrofajlar, sırasıyla, tümör büyümesinin inhibe edilmesi ve ilerlemesi ile ilişkilidir. M1 makrofajlar tümör büyümesini inhibe ederken, M2 makrofajlar anjiyogenez, invazyon ve metastaz gibi tümör progresyonunu artırıcı etkinlik gösterirler. Tümör ilişkili makrofajların tümörlerin gelişmesine destek olma etkileri M2 tip makrofajlara benzerlik göstermektedir. M1 tipine kayan makrofajlar antitümoral etkinlik gösterme yeteneğine sahipken, TAM'lara kayan makrofajlar ise kötü klinik gidişat ve sonuçlarla ilişkilidir (117, 136, 137). İnsan kanserlerinde özellikle M2 onarım tipi makrofajlar baskındır ve yaraların iyileşmesine yardımcı oldukları gibi tümörlerin büyümesini de aktif olarak uyaran büyümeyi teşvik eden moleküller üretmektedirler. Bununla birlikte, M2 onarım tipi makrofajların M1 öldürücü tipe kayması kanser büyümesini yavaşlatabilir veya durdurabilir. M1 öldürücü tipin doğrudan aktivitesinin yanı sıra bu makrofajların Th₁ tipi sitotoksik T hücrelerini ve

diğer efektör hücreleri uyarma kabiliyetleri de kansere karşı olan etkilerini arttırmaktadır. Makrofaj yanıtları ayrıca kanser duyarlılığını da öngörebilir; M2 onarım tipi makrofajlara oranla M1 öldürücü tip makrofajları yüksek olan bireylerin kansere daha az eğilimli olacağı açıktır. Başarılı bir kanser immünoterapisi, makrofajların tümörlerin büyümesinde veya gerilemesinde önemli bir rol oynadığının farkına varılmasıyla gerçeğe dönüşmüştür. Bu bilgiler ışığında, gelecekte, makrofaj bazlı immünoterapinin, kemoterapi veya ameliyattan daha doğal, etkili, daha az toksik ve sakatlayıcı yollarla kanser ve diğer hastalıkların iyileştirilmesine yardımcı olacağı öngörülmektedir (138).

M1 tipi makrofajlarda nitrik oksit (NO) sentezi yapılırken, M2 tipi makrofajlar ornitin üretmektedir. Özellikle inflamatuvar durumlarda M1/M2 oranı NO ya da ornitin üretiminden hangisinin baskın olacağı ile belirlenmektedir ve böylelikle de makrofajlar büyük ölçüde plastisiteye sahiptir. Hangisinin hangi fenotipe dönüşeceği konusunda farklı hücresel yanıtlar rol oynamaktadır. Örneğin, M2 makrofaj populasyonu NO üreten M1 makrofaj popülasyonuna dönüştüğünde tekrar M2'ye geri dönemeyebilmektedir. Aslında NO makrofajlara da toksik bir bileşendir. TGF- β , M2 fenotipini sürdürmede önemli bir sitokindir, çünkü nitrik oksit üretimini durdurur. Doku onarımı, tercihen proliferasyonu teşvik eden ornitin üreten M2 makrofajlar tarafından gerçekleştirilirken, savaş ve öldürme hücre çoğalmasını önleyen NO üreten M1 makrofajlar aracılığı ile gerçekleşir. Dikkat çekici bir şekilde, bu “Savaş” (NO) veya “Onar” (Ornitin) aktivitelerinden öncelikle sorumlu olan moleküller, hem argininden, hem de birbirlerini düzenleyen enzimatik yollardan (iNOS ve arginaz) oluşur. Arjinin iNOS tarafından nitrik okside dönüştürülür ve M1 makrofajın öldürme işlevinde kullanılır. Arjinin, Arjinaz 1 tarafından kollajen üretimi ve hücre proliferasyonu için

gerekli maddeler olan prolin ve poliaminlere çevrilir ve M2 makrofaj işlevlerinde kullanılır (84, 117).

3.3.2.1.2. Kupffer Hücreleri

Kupffer hücreleri, doğal bağışıklık sisteminin diğer hücreleri olan doğal öldürücü, doğal öldürücü T hücreleri ve dendritik hücreler gibi sinüzoid içerisinde bulunur. Kupffer hücrelerinin karaciğerde parankimal ve parankimal olmayan hücrelere yakın yerleşimi, bu hücrelerin hem sağlıklı hem de hastalıkta hepatik fonksiyonu düzenleme yeteneğinin artmasını sağlar (139).

Karaciğer yerleşik makrofajları olan Kupffer hücreleri, vücuttaki en büyük sabit makrofaj grubunu temsil eder ve karaciğerdeki parankimal olmayan hücrelerin yaklaşık % 20- 25'ini oluşturur. Doğal immün sistemin kritik bileşeni olarak Kupffer hücreleri, çeşitli endojen ve eksojen uyarılarla aktive edilebilir ve komşu parankimal ve parankimal olmayan hücrelerin fenotipini ve fonksiyonunu düzenlemede önemli bir rol oynarlar (140, 141). Bu hücreler ilk olarak 1876'da Karl Wilhelm von Kupffer tarafından altın klorid tekniği yöntemi kullanılarak gösterilmiş ve “Sternzelle” yani yıldız hücreleri olarak adlandırılmıştır (142). Kupffer hücreleri, embriyonik gelişim sırasında memelilerde vitellus kesesinden gelişmektedir (143). Kupffer hücreleri, karaciğer sinüzoidlerinin lümeni içinde lokalize olurlar (144). Bu hücreler, alveoler, splenik ve periton makrofajları da dahil olmak üzere tüm doku makrofajlarının yaklaşık % 80'ini ve karaciğer hücrelerinin yaklaşık % 10'unu oluşturan, vücuttaki en büyük makrofaj popülasyonunu temsil eden ve karaciğerde yerleşik olarak bulunan makrofajlardır (145).

Kupffer hücreleri bakterileri, virüsleri, tümör hücrelerini ve parazitleri yok ederler (2, 26). Bu hücrelerin çekirdekleri yuvarlak olup çok sayıda filopoda (yalancı

ince ayakcıklar) ve endositik veziküle sahiptirler. Sitoplazmalarında lizozom, kırmızı kan hücresi parçacıkları, sindirilen diğer maddeler bulunur (2). Fizyolojik koşullar altında, bu hücrelerin demir, bilirubin ve kolesterolün fonksiyonel metabolizmasına aracılık ettiği gösterilmiştir. Kupffer hücreleri hem ve demiri yeniden kullanmak ya da ferritin komplekslerinde depolamak için açığa çıkarır (13, 146, 147). Metabolizmadaki rollerinin dışında, Kupffer hücrelerinin asıl görevleri; eritrositleri, apoptotik hücreleri, hemoglobin-haptoglobin komplekslerini, bakterileri, atık ürünleri veya karaciğer sinüzoidlerinden geçen diğer antijenleri tespit ederek, fagositoz aracılığıyla ortadan kaldırmalarıdır (148, 149). Oponinler; immünoglobulinler ve tamamlayıcı proteinler gibi, Kupffer hücreleri üzerindeki membran reseptörlerine bağlanarak fagositozu başlatır (150).

Kupffer hücreleri, karaciğerde, doku bütünlüğünün korunmasında ve büyük ölçüde doku homeostazinin sağlanmasında sensör işlevi görürler. Karaciğerde immünolojik toleransın sürdürülmesinde ve homeostaz sırasında anti-inflamatuvar bir mikro ortam sağlanmasında önemli bir rol oynarlar (151). Kararlı sabit koşullar altında; Kupffer hücrelerinin partikülle ilişkili antijenlerin toleransının başlamasında, portal venöz ve karaciğer transplant toleransında önemli rolleri vardır (149, 152, 153, 154). Kupffer hücreleri, immün duyuşal reseptörleri, özellikle de TLR eksprese ettiğinden, karaciğerin doğal immün savunmasına çok önemli katkıda bulunurlar (155). TNF kaynaklı hepatosit apoptozuna karşı koruyucu bir etki gösteren Kupffer hücreleri sadece T hücreleri ile değil, aynı zamanda karaciğerdeki birçok hücresel bileşenle de etkileşime girebilir (156, 157, 158). Ayrıca birçok hayvan modelinde karaciğer hasarı ve onarımında fibrozisin rezolüsyona da katkıda bulundukları bildirilmiştir (159, 160). Karaciğer fibrozisi durumunda, Kupffer hücrelerinin TNF- α ve özellikle hücre dışı

matriks proteini üreten karaciğer stellat hücrelerinin aktivasyonunu tetikleyen monosit kemoatraktan proteini gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler ürettiği öne sürülmüştür. Hücre dışı matriks proteini, özellikle tip 1 kollajen üretir ve daha sonra hepatik hasara katkıda bulunur (161, 162). Karmaşık mikro ortam faktörleri arasında, Kupffer hücreleri veya yerleşik hepatik makrofajlar, karaciğer fibrozu gelişiminde iltihaplanmayı modüle etmede önemli bir fonksiyon taşır (163, 164). İlaça bağlı karaciğer hasarında, alkolik ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere karaciğerdeki kronik inflamasyona katkıda bulunabilirler (165, 166). Ayrıca, viral hepatit transgenik bir fare modelinde Kupffer hücrelerinin tükenmesinin, nekrotik hepatositlerin varlığının artmasına neden olduğu belirlenmiştir (160). CRP gibi akut faz proteinleri, Kupffer hücrelerini Fcγ reseptörü II aracılığıyla uyarır ve onların fagositik aktivitelerini artırır (167). TLR4 ligand LPS ile temas ettiğinde Kupffer hücreleri, hepatositlerde akut faz proteinlerinin üretimini tetiklediği bilinen proinflamatuvar sitokin IL-6'yı üretmektedir (168, 169). Kupffer hücreleri ayrıca kararlı durum koşulları altında CD4 ve CD8 T hücreleri için antijen sunan hücreler olarak da işlev görür, ancak koruyucu bağışıklık sağlamaz (170, 171, 172). Kupffer hücreleri, gastrointestinal kanaldaki mikrobiyal atıklar, portal ven yoluyla karaciğere taşınan bağırsak bakterileri ve bakteriyel endotoksinlerle ilk temas eden karaciğerdeki bağışıklık hücreleridir (144).

3.3.2.2. Lenfositler

Lenfositler edinsel bağışıklığın düzenlenmesini ve gerçekleşmesini sağlayan hücrelerdir. Erişkinlerde tüm lenfositlerin kök hücreleri kırmızı kemik iliğinde yer alır; fakat major lenfoid serilere ait hücreler iki farklı primer lenfoid organda olgunlaşarak işlev kazanırlar. Yani B lenfosit olacak hücreler kemik iliğinde kalır ve farklılaşır. T lenfositlerin öncülleri ise timusa taşınırlar. Lenfositler sürekli olarak vücutta, bağ

dokuda, kanda ve lenfte dolaşan, lenfoid organlarda çok kalmayan hücrelerdir. Lenfositlerin; belirgin bazofilik çekirdekleri ve küçük sitoplazmaları bulunur (13). Vücutta lenfositler fonksiyonel olarak aşağıdaki hücrelere ayrılmaktadırlar; B lenfositler, T lenfositler, Doğal öldürücü hücreler ve Doğal öldürücü T hücreler (23, 57).

3.3.2.2.1. B Lenfositler

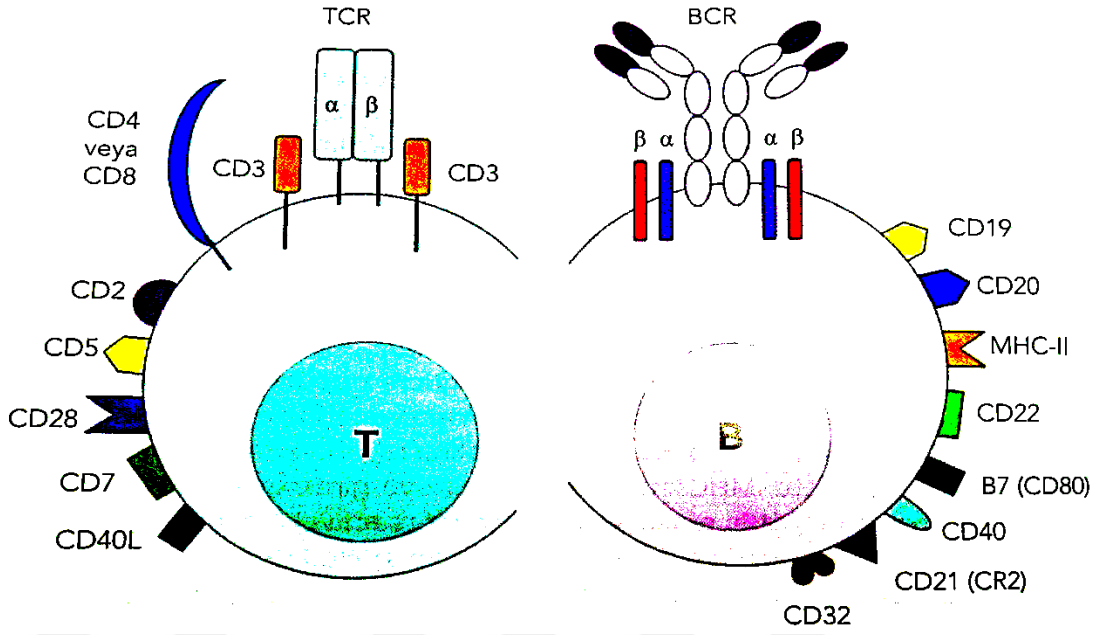
B lenfositler, kemik iliğinden köken alan ve kemik iliğinde immünokompetan hücrelere olgunlaşan hücrelerdir. Hümmoral immün yanıtta sorumludurlar (60). Kanatlılarda ilk kez tanımlandıkları yer alan Bursa fabricius'ta immün yetenek kazanırlar (23). Özgöl B lenfositler plazma hücrelerine farklılaşırlar. Antijen uyarımı sonrası sekonder lenf foliküllerindeki germinal merkezlerde aktif B lenfositleri aşırı ve çok hızlı biçimde çoğalmaya başlarlar. Böylelikle antijenle karşılaştıklarında aktive olan B lenfositleri antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşerek humoral immün yanıtı başlatırlar. Bazı yeni yapılanmış B hücreleri ise uzun ömürlü bellek B hücreleri olarak kalırlar. Edinsel bağışıklığın temel özelliği olan uzun ömürlü bellek B lenfositlerin oluşumu sayesinde aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında çok hızlı bir yanıt verilir (13, 57, 60). B lenfositlerine özel CD belirteçleri CD9, CD19, CD20 ve CD24'tür (23). Birçok B hücresi tipi vardır; B-1 ve B-2 en çok bulunan B hücre formlarıdır. B-2 B hücreleri vücudun her yerinde bulunan sayıca en fazla olan hücrelerdir. Kemik iliğinde üretilmeleri ve aktif olmaları için T hücreleri ile etkileşmeleri gerekir. B-1 B hücreleri, solunum ve sindirim sistemlerinde sınırlı olan ve sayıca çok az olan B hücreleridir. Doğal ve edinsel immün sistemler arasında geçiş yaparlar (60). B-1 B lenfosit popölasyonu hücre yüzeyinde CD5 molekölü taşıır (173). B lenfositler aynı zamanda

antijen sunan hücrelerdir ve aktif olduklarında doğal öldürücü hücre aktivasyonunu indüklemek için IL-12 salgırlar (60).

3.3.2.2.2. T Lenfositler

T lenfositleri kan lenfositlerinin yaklaşık % 75 'ini oluşturan uzun ömürlü lenfositlerdir. Yüzeylerinde α ve β zincirleri adı verilen iki glikoproteinden oluşmuş T hücre reseptörleri TCR'ler bulunur. TCR'ler sadece protein antijenleri tanır (13, 60, 63). T hücrelerinin en önemli yüzey belirteçleri şunlardır:

1. Antijeni tanıyan reseptör (TCR) ve sinyal iletim sistemi (CD3) kompleksi
2. MHC molekülleriyle ilişkiyi sağlayan CD4 veya CD8 ko-reseptörleri
3. T lenfositlerinin diğer hücreler ile ilişkiye girmesini, T hücre aktivasyonunu, hücreler arası etkileşimin güçlendirilmesini ya da hedef hücrenin öldürülmesini kolaylaştıran yardımcı proteinler (CD45RA, CD28, CD40L, FasL gibi)
4. T hücrelerinin ASH veya hedef hücreler ile ilişkiye girmesini sağlayan ve aktivasyonu başlatan adezyon molekülleri (LFA-1, CD2 gibi)
5. T hücre aktivasyonu yapan ve fonksiyonlarını düzenleyen sitokinlerin bağlanması için sitokin reseptörleri (IL-2R gibi) (57) (Şekil 6).



Şekil 6. T ve B lenfositlerinin karakteristik bazı yüzey reseptörleri (57).

T hücrelerinin çeşitli farklı tipleri ayırt edilmektedir.

3.3.2.2.1. Yardımcı T hücreleri

Karakteristik yüzey belirteci CD4 molekülüdür. MHC sınıf II moleküllerine ve sunduğu peptidlere bağlanan CD4 adı verilen ortak reseptör ve TCR ile özellik kazanır. Bağlanma ile aktive olunca, yardımcı T hücreleri, B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını uyarır, fagositik olmaları için makrofajları aktive eden, sitotoksik T lenfositlerini (CTL'ler) aktive eden ve inflamatuvar reaksiyonun birçok kısmını indükleyen sitokinleri üreterek bağışıklık yanıtına yardım ederler (13). Farklı tipteki yardımcı T hücreleri salgıladıkları sitokinler ve indükledikleri yanıt tipleri ile tanınırlar. Hücrel immün yanıtta sorumlu olan Th₁ hücreleri, IL-12 ve IFN- γ uyarımıyla gelişip aktive olur ve IL-2, IFN- γ ve TNF- α salgılamaları ile karakterize edilirler. Lokal inflamatuvar reaksiyonları ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını attırır. Th₂ hücreleri humoral immün yanıtta sorumlu olup, IL-2 ve IL-4 uyarımıyla aktive olur ve sistemik yanıtı destekleyen IL-4, IL-5 ve IL-6, IL-10, IL-13 gibi sitokinleri salgılar. Th₂

tarafından salgılanan bu sitokinler B hücrelerinin farklılaşmasını uyarır ve Th₂ yanıtı inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişimini sınırlandırabilir. Otoimmünitenin patogenezesinden sorumlu olan ve inflamatuvar yanıtta da rol oynayan Th₁₇ hücreleri antibakteriyal yanıtların güçlendirilmesinde ve mantarlara karşı etkili hücrelerdir. Th₁₇ hücreleri IL-6, dönüştürücü büyüme faktörü –beta (TGF- β) ve IL-23 tarafından uyarılır. IL-17, IL-21 ve TNF- α gibi sitokinler üretirler (57).

3.3.2.2.2.2. Sitotoksik T lenfositleri

CD8 ortak reseptörle yabancı hücrelerin üzerindeki özgül antijenlere veya MHC sınıf I molekülleri ile sunulan virüsle enfekte olmuş hücrelere bağlanırlar. Ayrıca öldürücü T hücreleri olarak adlandırılan CD8⁺ hücreler antijen kaynağı hücreye bağlanarak onları apoptozu tetikleyen perforin ve granzimleri salgılayarak ortadan kaldırırlar ve bu olaya hücre sel bağışıklık denir (13, 23, 60, 63). Sitotoksik CD8⁺ hücreler ayrıca tümör immünolojisinde ve allograftların reddinde de önemli bir rol oynarlar (23).

3.3.2.2.2.3. Düzenleyici (Regülatör T hücreleri)

Önceden süpresör veya baskılayıcı olarak adlandırılan Treg hücreleri, immün yanıtın baskılanması ve kontrol edilmesinde rol oynarlar. Treg hücrelerinin doğal ve indüklenabilir olmak üzere iki tipi vardır. Treg hücreleri IL-2 ve TGF- β uyarımı ile oluşur ve salgıladıkları sitokinlerle Th₁ ve Th₂ hücrelerini inhibe ederek immün yanıtları düzenlerler. Çoğu CD4 (CD4⁺ CD25⁺) bir kısmı ise CD8 (CD8⁺ CD25⁺) eksprese etmektedir. Treg hücreleri vücudun kendi antijenlerine (otoimmün) cevapların gelişmesini önledikleri kadar zararsız antijenlere karşıda cevap oluşumunu önleyerek immünolojik toleransı oluştururlar (13, 23, 57, 60).

3.3.2.2.2.4. γ/δ T lenfositleri

T hücre reseptörleri α ve β zincirleri yerine γ ve δ zincirlerini içeren küçük bir lenfosit alt popülasyonudur. Bu hücreler epidermis ve mukozal epitele göç ederek intraepitelyal konuma geçerler ve sekonder lenf organlarını yeniden dolaşmazlar. Bu hücreler intraepitelyal lenfositler olarak bilinir (13, 23).

3.3.2.2.3. Natural Killer Hücreleri - Doğal Öldürücü Hücreler (NK)

Doğal immünitinin elemanı olan öldürücü hücreler, kemik iliği kökenli, büyük granüllü lenfositlerdir (63, 174). T ve B lenfositlerin yüzey belirteçlerine sahip değildir; fakat tümör hücrelerine karşı sitotoksik aktivite sergileyebilirler (13, 60). Patojenler ve tümörlere karşı spontan litik aktivite gösteren NK hücreleri periferik kan lenfositlerinin % 5-15'ini oluşturur ve karaciğer, peritoneal kavite, plasenta gibi periferik dokularda bulunur (13, 60, 174). B ve T lenfositlerinden daha geniş olan NK hücreleri böbrek şekilli bir çekirdekçiğe sahiptir ve sitoplazmik granüllere sahip olduklarından ışık mikroskopunda kolaylıkla görülebilir ve geniş granüler lenfositler olarak adlandırılırlar. Spesifik markırları CD16, CD56 ve CD94'tür. Antiviral ajan olan IFN- γ salgırlar (23). NK hücreleri, hedef hücre ile direkt temas ederek granüllerinde bulunan perforin ve granzimler gibi sitotoksik proteinleri salgılaması ve hücredeki apoptotik yolları indüklemesi sonucu hücrenin öldürülmesi olayını gerçekleştirir (13, 43, 57).

3.3.2.2.4. Natural Killer T Hücreleri (NKT)

NK ile T hücreleri arasında özel bir T hücre alt grubu olan hücrelerdir. İmmünolojik yeterliliklerini kazanmak için timusa gitmek zorundadırlar. CD4 eksprese edebilen bu hücrelerin çoğunda CD4 ve CD8 molekülleri ($CD4^+ CD8^-$)

bulunmamaktadır. NKT hücrelerinin reseptörleri plazma membranlarında sınırlı çeşitlilikte bulunan TCR'dir. ASH tarafından CD1 molekülü ile sunulan glikolipit antijenleri (mikobakterilerde bulunur) tanımları nedeniyle farklıdır. Aktive olan NKT hücreleri yüksek düzeyde IL-4, IL-10 ve IFN- γ üretir ve salar. Böylece enfeksiyona karşı ilk oluşan yanıtlara destek olurlar (57, 60).

3.3.2.2.5. CD Belirteçleri

Morfolojik olarak lenfositlerin çoğu birbirine benzediğinden dolayı ışık ve elektron mikroskopuyla ayrılması zor olup çeşitli yüzey proteinleri (cluster of differentiation-CD belirteçleri) gibi immünohistokimyasal yöntemlerle T ve B hücreleri olarak ayırılır (13). İmmün sistemin pek çok hücre tipinde gösterilen ve CD veya farklılaşma kümesine göre isimlendirilen hücre yüzey molekülleridir (59).

3.3.2.3. Antijen Sunan Hücreler (ASH)

Çok özelleşmiş hücre grubu olan antijen sunan hücreler, lenf organlarındaki tüm makrofaj tiplerini ve özelleşmiş dendritik hücreleri kapsayan mononükleer fagosit sistemin bir kısmıdır (13). Dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri antijen sunumundaki özelleşmeleri sebebiyle profesyonel antijen sunan hücreler olarak bilinir (175). Yine antijen sunan hücreler içerisinde karaciğerdeki perisinüzoidal makrofajlar olan kupffer hücreleri, epidermisteki langerhans hücreleri, dalak ve lenf düğümlerindeki dendritik hücreler de sayılabilir (23). ASH'ler; fagositoz, makropinositoz ve reseptöre bağımlı endositoz mekanizmaları ile içlerine aldıkları antijeni parçalar ve MHC molekülleri ile birleştirerek eksprese ederler. Hücre yüzeyinde eksprese edilen bu 'MHC+Antijenik peptid' kompleksi T hücre reseptörleri tarafından tanınarak T hücre aktivasyonu gerçekleşir (57).

3.3.2.4. Dendritik Hücreler

Dallanmış (dendritik) yapıları ve dikenimsi çıkıntıları nedeniyle bu şekilde adlandırılan dendritik hücre (DH)'ler, eksprese ettikleri yüzey belirteçlerine, immün yanıtta işlevlerine, gelişim kökenlerine, anatomik yerleşimlerine ve göç etme özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Buna göre DH'ler dört temel gruba ayrılabilir:

- a) Miyeloid DH (CD11c⁺ CD11b^{+/-})
- b) Plazmasitoid DH (CD11c⁻ CD123⁺)
- c) Epidermal DH (Langerhans hücreleri; CD11c⁺ CD11b⁺)
- d) Monosit kökenli DH (CD11b⁺ CD14⁺)

Dendritik hücrelerin en önemli ortak özelliği, MHC sınıf II (HLA-DR) moleküllerini yüksek düzeyde eksprese etmeleri ve T lenfositlerine antijen sunmalarıdır (57). Lenf düğümlerinde dendritik hücreler parakorteks bölgesi gibi genellikle T lenfositlerden zengin alanlarda lokalize olmuşlardır (23). Tamamen farklı özellik gösteren foliküler dendritik hücre (FDH)'ler ise seonder lenfoid organlarda B hücrelerinden zengin foliküllerde yerleşik olarak bulunur ve MHC-II molekülü içermezler (57). Foliküler dendritik hücreler germinal merkezlerdeki B lenfositler arasına uzanan ince dallanan sitoplazmik uzantılara sahiptirler. (23). Foliküler dendritik hücreler germinal merkez çevresinin hücresel komponentinin önemli bir bileşenidir ve germinal merkez hücrelerinin proliferasyonu açısından anahtar hücre olarak bilinmektedir (176). B lenfositler tüm ikincil lenfoid dokularda, dağınık foliküler dendritik hücrelerle etkileşim halindedir. FDH'ler mezenkimal kökenli olup uzun filamentöz yapılara sahiptir. FDH hücrelerinin yüzeyleri kompleman proteinleri ve immünoglobulin Fc bölgeleri için reseptöre bağlı antijen-antikor kompleksi ile kaplıdır (13).

3.3.2.5. Granülositler

İki ya da daha fazla loblu çekirdek yapısına sahip olan granülositler sitoplazmik granüllerinin boyanma paternine göre; nötrofiller (polimorfonükleer lökositler; PMNL), eozinofiller ve bazofiller olmak üzere üç gruba ayrılırlar (13, 57). G-CSF'nin etkisiyle nötrofil farklılaşması, M-CSF'nin etkisiyle monosit ve makrofaj farklılaşması, IL-5'in etkisiyle ise eozinofil farklılaşması oluşur (177). Granülositlerin karakteristik yüzey belirteçleri CD15 taşıyan hücrelerdir (57). İleri düzeyde farklılaşan granülositlerin; yaşam süreleri sadece birkaç gün olup enerji gereksinimleri düşük olduğundan metabolizmaları glikolize dayalıdır ve mitokondri sayıları oldukça azdır (13).

Nötrofiller; kanda en fazla bulunan lökositler olup, tüm lökositlerin %50-%70'ini oluşturur (13, 57). Nötrofiller; kan yaymalarında 12-15 µm çapında olup, 2-5 lob içeren çekirdeğe sahip olan hücrelerdir (13, 60). Nötrofillerin sitoplazmalarında; mikroorganizmaların bozulup yutulmasında ve öldürülmesinde rol alan sitoplazmik granüller bulunur. Bunlardan azurofilik (primer) granüller; proteazları (elastaz, katepsin G vb.) ve miyeperoksidaz (MPO), lizozim, defensinler gibi antibakteriyal proteinleri içerir. Spesifik ikincil granüller ise; kolejenaz, lizozim, NADPH oksidaz gibi maddeleri içerir. (13, 57). Enfeksiyon bölgesine ilk giden hücreler olan nötrofiller, fagositoza başlamadan önce bakterileri kemotaksi ile takip ederek yabancı maddeleri tanımlamaya çalışırken, yabancı organizmaları ve diğer enfeksiyöz ajanları tanıyabilen ve bağlayabilen çeşitli reseptörlere de sahiptirler (13, 23, 57, 60). Bu ajanların bazıları nötrofillere yüzeylerinde herhangi bir değişiklik gerekmeden doğrudan bağlanırken diğerleri ise nötrofile bağlanabilmek için opsonize edilir (23). Fagositoz, antijen nötrofil tarafından tanındığında ve antijene bağlandığında başlar. Nötrofillerin genişletilmiş pseudopodları antijeni içine çeker ve fagozom oluşturur. Spesifik ve azurofilik granüller

fagozom zarı ile kaynaşır ve azurofilik granüllerin lizozomal hidrolazları yabancı maddeyi sindirir. Nötrofillerin hücre içi sindiriminden sonra hücre içinde kalan atıklar ekzositoz yoluyla dışarı atılır (23). Nötrofiller ayrıca; kemokinler, sitokinler denilen polipeptidleri salgılayarak glikojeni de içerirler. Yaşam süreleri kısa olup, kandaki yarı ömürleri 6-8 saattir. Bağ dokusunda 1-4 gün yaşadıktan sonra apoptozla ölürlər (13).

Bazofiller; kemik iliğinde gelişen, olgunlaşan ve kandaki lökositlerin %1'den azını oluşturan granülositlerdir (13). Bazofillerin çapı 12-15 µm'dir. Çekirdekleri iki düzensiz loba bölünmüş, sitoplazmaları ise iki tip granül içerir. Bunlardan spesifik granüller; histamin, heparin, heparin sülfat, lökotrienler, IL-4, Eozinofil Kemotaktik Faktör (ECF) ve IL-13 gibi çeşitli maddeleri içerir (13, 23, 177). Azurofilik granülositler bazofillerin lizozomlarıdır ve diğer lökositlerdekilere benzer olan çeşitli lizozomal asit hidrolazlarını içerirler (23). Bazofil ve mast hücrelerinin ikisi de immünoglobulin E için yüzey reseptörlerine sahip olup bazofil plazma zarlarında bu antikorlar için çok sayıda yüksek affiniteli Fc reseptörleri bulunur (13, 23).

Eozinofiller; kemik iliğindeki hemotopoetik progenitör hücrelerden köken alırlar, kemik iliğinde gelişirler ve olgunlaşırlar (23, 63). Kemik iliğinden serbest bırakıldıktan sonra, periferik kanda dolaşırlar ve daha sonra bağ dokusuna taşınırlar (23). Eozinofillerin çekirdekleri iki loblu olup sitoplazmaları ise büyük, uzun spesifik granüller ve azurofilik granüller içerir (13, 23). Spesifik granüller; histaminaz, arilsülfataz, kollajenaz ve katepsinler ile argininden zengin, diğer enzimler ve toksinlerle birlikte parazitik solucanlar ya da helmintleri öldüren Majör Bazik Protein (MBP) içerir (13, 23). Lizozomal asit hidrolazların bulunduğu, parazitlerin yok edildiği ve antijen-antikor komplekslerinin hidrolizisinde işlev gören diğer hidrolitik enzimlerin bulunduğu yer ise azurofilik granüllerdir (23). Olgun eozinofiller farklı tiplerde

tamamlayıcı reseptörleri eksprese eder ve Fc γ reseptörleri (CD16 ve CD32) ile Fc ϵ reseptörlerini bulundurlar (177). Astım hastalarının akciğer dokusunda olduğu gibi alerjisi ve bağırsaklarında paraziter infeksiyonu olan kişilerin kan örneklerinde eozinofil sayısı genellikle yüksektir (13, 23).

Alerjik reaksiyon bölgelerinde bazofiller ve mast hücreleri tarafından salınan ECF vasıtasıyla eozinofiller alerjik inflamasyon bölgelerine çekilirler. Çekilen eozinofiller histamin gibi enzimleri salarak alerjik reaksiyonu oluşturur (23, 60).

3.3.2.6. Mast Hücreleri

Kemik iliğindeki miyeloid kök hücreden köken alan hücreler olup, dolaşımda progenitör hücreler olarak bulunurlar; olgunlaşmaları ve farklılaşmaları ise dokuda gerçekleşir (60, 178). Mast hücreleri vücudun dış ortamla ilişkide bulunduğu yerlerde örneğin; deri, solunum sistemi, sindirim sisteminde fazla sayıdadır. Mast hücreleri derideki ve mezenterlerdeki küçük kan damarlarının yanında (perivasküler mast hücreleri), sindirim, solunum kanallarını döşeyen dokuda (mukozal mast hücreleri) bulunup bu alanlarda gözcü rol oynayan ve dokulardaki yarı ömürleri aylarla ölçülen uzun ömürlü hücrelerdir (13, 179, 180, 181). Mast hücreleri 7-20 μ m çapında, merkezde yer alan yuvarlak nukleuslu, yüzeyleri katlantılı olan hücrelerdir (13, 60). Sitoplazmaları kaba yoğun boyanan metakromatik granüllerle doludur. Bu nedenle mast hücrelerinin boyutları sitoplazmasında bulunan granüllerin sayı ve yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Bu granüller elektron yoğun ve heterojendir, çapları 0.3-2.0 μ m büyüklüğündedir (13, 60, 182, 183).

Mast hücreleri; travma, parazit, allerjen, bakteri, UV gibi değişik uyaranlar ile aktivite olup birçok biyoaktif maddenin salgılanmasında etkinlik göstererek fizyolojik ve patolojik süreçlere katılırlar (13, 184, 185). Tip 1 hipersensivite reaksiyonlarında

yani alerjik reaksiyonlarda anahtar bir rol oynarlar (43, 63). Mast hücrelerinin yüzeyinde IgE antikorlarının yüksek affinite ile bağlandığı FcεR reseptörleri bulunur. Alerjik reaksiyonlarda rol oynayan IgE antikorlarının bu yüzey reseptörlerine bağlanması sonucunda mast hücrelerinin granülleri boşalır (57). (Tablo 3).

Tablo 3. Mast hücrelerinden salınan büyük mediatörler (60).

Madde	Hücre içi kaynak	Etkisi
Primer mediatörler		
Histamin	Granüller	Damar genişletici; damar geçirgenliğini artırır, bronşiyal düz kasların kasılmasına neden olur, mukus yapımını artırır.
Heparin	Granüller	Antikoagulan; histamini inaktive eder.
Eozinofil kemotaktik faktörler	Granüller	Eozinofilleri inflamasyon bölgesine çeker.
Nötrofil kemotaktik faktörler	Granüller	Nötrofilleri inflamasyon bölgesine çeker.
Aril sülfat	Granüller	Lökotrien C4'ü inaktive eder, inflamatuvar yanıtı sınırlar.
Kondroidin sülfat	Granüller	Histamini bağlar ve inaktive eder.
Nötral proteazlar	Granüller	Kompleman aktivasyonu için protein ayrılması; inflamatuvar cevabı artırır.
Sekonder mediatörler		
Prostaglandin D2'nunu	Membran lipidi	Bronşiyal düz kasların kasılmasına neden olur; mukus sekresyo-arttırır; damar daraltır.
Lökotrien C4,D4,E4	Membran lipidi	Damar genişletici; damar geçirgenliğini artırır; bronşiyal düz kasların kasılmasına neden olur.
Bradikininler	Membran lipidi	Damar geçirgenliğine neden olur; ağrı duyusundan sorumludur.
Tromboksan A2	Membran lipidi	Platlet agregasyonuna neden olur; damar daraltır.
Platlet aktive edici faktör	Fosfolipaz A2 ile etkinleşir	Nötrofil ve eozinofilleri çeker; damar geçirgenliğine neden olur; bronşiyal düz kaslar kasılır.

3.3.3. Sitokinler

Sitokin sözcüğü İlk kez Stanley Cohen tarafından 1974'de adlandırıldı; Dudley Dumonde tarafından ise 1969'da 'lenfokin' olarak tanımlandı (186). Sitokinler hem doğal hem de edinsel immünitede rol oynayan düşük molekül ağırlıklı farklı bir grup peptid ve glikoproteinlerdir. Lenfoid organlarda, infeksiyon ve doku hasarı bölgelerindeki inflamasyon sırasında, bağışıklık sistemi hücreleri savunma önlemi

almak için birbirleri ile sitokinler aracılığı ile iletişim kurarlar (13). İmmün cevabın düzenlenmesinin yanı sıra, doku tamiri ve yeniden yapılanması, hücre büyümesi ve değişimi, hücreler arasında kimyasal haberleşmenin sağlanmasında da rol oynarlar. Sitokinler, makrofajlar ve T hücresi gibi bağışıklık sistemi hücrelerine sinyal verirken, aynı zamanda makrofajların enfeksiyon bölgesine gitmelerini sağlayarak patojenlerle savaşmasına yol açarlar (187-191). Sitokinler; otokrin, parakrin ve daha nadir olarakta uzaktaki hücreler üzerine etkili olabilirler. Üretildikten sonra hedef hücre yüzeyinde bulunan kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak fonksiyon gösterirler. Fonksiyonlarına göre sitokinler;

Doğal immüniteyi düzenleyen (IL-1, IL-6, IL-12, IFN- α/β , IFN- γ , TNF- α), edinsel immüniteyi düzenleyen (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ), hematopoezi düzenleyen (IL-3, IL-7, IL-15, GM-CSF) olarak gruplandırılabilirler (57). (Tablo 4).

Tablo 4. Ana işlevlerine göre gruplandırılan sitokinler (13).

Sitokin ^a	Ana işlevleri
GM-CSF, M-CSF	Kemik iliğindeki lökosit öncül hücrelerinin çoğalma ve farklılaşma faktörleridir.
TNF- α , TGF- β , IL-1	İnflamasyon ve ateşin uyarılması
IL-12	T lenfositlerin ve NK hücrelerinin çoğalmasının uyarılması
IL-2, IL-4	Yardımcı T lenfositlere ve B lenfositlere ait büyüme faktörleridir.
IL-5	Eozinofil proliferasyonu, farklılaşması ve etkinleştirilmesi
Interferon- γ , IL-4	Makrofajların etkinleştirilmesi
IL-10	Makrofajların ve özgül edinsel bağışıklık yanıtlarının engellenmesi
Interferon- α , Interferon- β	Antiviral etkinlik
IL-8	Nötrofiller ve T lenfositler için kemokin

^aGM-CSF, granülosit –makrofaj koloni uyarıcı faktörler; IL, İnterlökin; M-CSF, makrofaj koloni uyarıcı faktör; TGF, dönüştürücü büyüme faktörü; TNF, tümör nekroz faktörü

3.3.4. Antijen ve İmmünojen

Antijenler; antikor oluşumunu uyaran ve özgül immün yanıtın ürünleri olan maddelerdir. İmmünojen ise tek başına özgül humoral ve hücreyel immün yanıt oluşturma yeteneğinde olan maddeleri ifade eder. Dolayısıyla bir maddenin immün sistemi tek başına uyarma ve özgül immün yanıt oluşturma özelliği immünojenitedir. En iyi immünojenler protein molekülleridir (57). Antijeniteyi belirleyen özellikler; organizmaya yabancılık, molekül büyüklüğü, molekülün kimyasal yapısı ve fiziksel özelliği, epitop veya determinant gruplara lenfosit reseptörlerinin ulaşılabilirliği, antijen molekülünün elektrik yüküdür. Bunların dışında enjeksiyon yapılan canlının genetik özelliği, konağa antijenin giriş yolu, dozu ve aralıkları, bağışıklığı ölçen yöntemin duyarlılığı immün yanıtı belirlemede önemli faktörlerdendir (43, 57, 59).

3.3.5. Majör Doku Uygunluk Kompleksi (MHC)

Major doku uygunluk kompleksi (MHC) tüm omurgalılarda bulunan ve birbiri ile ilişkili olan bir gen topluluğudur. MHC genleri hücrelerin yüzeyinde bulunan kendi/yabancı antijenlerin ayırımında rol oynayan, immün yanıt düzenlenmesini kontrol eden antijenleri kodlamaktadır. İlk olarak lökositlerde tanımlandığından insan lökosit antijenleri (HLA) olarak da bilinmektedir. MHC gen bölgesi insanda 6. kromozomda, farede ise 17. kromozomda yer almaktadır. MHC genleri sınıf I, sınıf II ve sınıf III olmak üzere üç bölgede yer alır (57). Sınıf I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerde, ancak sınıf II molekülleri temel olarak dendritik hücre gibi profesyonel antijen sunucu hücreler, makrofaj ve B lenfositlerinin yüzeyinde sergilenir (59). MHC sınıf III genleri, kompleman komponentleri, TNF- α gibi immün fonksiyonları olan salgısal proteinleri kodlar (57).

3.3.6. İmmün Yanıt Tipleri

İmmün sistemin antijenlere karşı yanıtı, beraberce fonksiyon gösteren ve integrasyon halinde olan doğal/özüöl olmayan (innate) ve edinsel /kazanılmış (adaptive) immün yanıt mekanizmaları ile sağlanır.

3.3.6.1. Doğal (Özüöl Olmayan) İmmünite

Yabancı bir antijene karşı vücudun ilk cevabını doğal immünite oluşturur (23, 57, 60). Hızlı olup, ancak spesifik olmayan bir şekilde harekete geçer ve immünolojik hafıza yoktur. Doğal immünitenin ana unsurları makrofajlar, NK hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, kompleman proteinleri, TLR'lerdir. TLR'ler istilacıların yüzey bileşenlerini tanımayı ve onlara bağlanmayı sağlar (13, 23). TLR'ler insanda doğal immün sistem özel hücrelerinin hücre membranlarında veya endozom membranlarında bulunan integral proteinler olan on reseptörden oluşan bir ailedir. TLR'ler; patojen-ilişkili moleküler özellikler (PAMP'ler) olarak bilinen patojenlerde bulunan tekrar eden moleküler özellikleri tanımaktadırlar. Örneğin TLR-4 gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritlerini tanıırken, TLR-2 gram pozitif bakterilerin peptidoglikanlarını tanıır (60). Deri, gastrointestinal, solunum ve ürogenital sistemlerin muköz zarları gibi fiziksel bariyerlerde doğal immünitenin temel bileşenlerindendir. Bu fiziksel bariyerler konağı enfeksiyonlardan ve mikroorganizmaların penetrasyonundan korur (13, 23). Doğal immünite birçok enfeksiyonu kontrol altına alıp, kazanılmış bağışıklık aktiflenmeden önce etkisiz hale getirmeyi başarabilir (59, 192, 193).

3.3.6.2. Edinsel (Kazanılmış) İmmünite

Edinsel bağışıklık mikroorganizmalarla karşılaşarak yavaş yavaş edinilmiş çok özgün bir bağışıklıktır. Spesifik bir immün cevap oluşturur ve doğal bağışıklıktan farklı

olarak hafıza hücreleri mevcuttur. Hafıza hücreleri aracılığıyla istilacı yine ortaya çıkarsa daha hızlı ve etkili bir şekilde cevap verilmesi sağlanmış olur. Edinsel bağışıklık hücreleri olan T lenfositler, B lenfositler ve ASH'ler birbirleriyle sitokinler ve hücre yüzey belirteçlerini kullanarak haberleşirler (13, 60). Kazanılmış immün cevap süresince spesifik T ve B lenfositler, istilacı mikroorganizmaları tahrip etmek üzere aktive olurlar. Hücresel immün cevap ve humoral immün cevap olmak üzere spesifik savunmanın iki tipi ayırt edilir. (23). (Tablo 5)

Tablo 5. Doğal ve edinsel immün yanıtların özellikleri (57).

Özellik	Doğal	Edinsel
Yabancı/kendi ayrımı, yabancıya karşı reaksiyon	Var	Var
Koruma	Doğumdan itibaren genel koruma	Belirli bir patojen ile karşılaştıktan sonra özgül koruma
Yanıtın gelişme süresi	Hızlı (0-12 saat)	Yavaş (3-4 gün)
Özgüllük	Yok (Farklı antijenlere karşı aynı yanıt)	Var (Belirli bir antijene karşı özgül yanıt)
Yabancıyı tanıyan moleküller	Kalıp tanıyan reseptörler (TLR, NLR, RLR, CLR)	T hücre reseptörü, B hücre reseptörü, antikolar
Reseptör repertuarı	Sınırlı (Genel mikrobiyal yapıları tanıyan reseptörler)	Geniş (Mikrobiyal olan ve olmayan her bir antijeni özgül olarak tanıyan reseptörler)
Hücreler	Dendritik hücreler* makrofajlar *, nötrofiller, mast hücreleri, bazofiller, NK hücreleri	T ve B lenfositleri
Çözünür moleküller	Makrofaj kaynaklı sitokinler (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN-a/b, vb)	Lenfosit kaynaklı sitokinler (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-g, vb)
Dolaşımdaki etkin moleküller	Kompleman, akut faz reaktanları	Antikolar
İmmünolojik bellek	Yok (Aynı etkenle tekrar karşılaşmada aynı yanıt)	Var (Aynı etkenle tekrar karşılaşmada daha hızlı ve etkin yanıt)

*Bu hücreler antijen sunma özelliğinde olup, T hücrelerini uyarak doğal yanıtı özgül yanıtı geçişte köprü rolü oynar.

3.3.6.2.1. Hücresel İmmünite

Hücresel bağışıklık; viral, fungal, mikrobakteriyal enfeksiyonlara ve tümör hücrelerine karşı savunmada önemli rol oynayan bağışıklıktır. Konakçı hücreye bulaşan saldıran ve tahrip eden virüs, yabancı moleküller T lenfositleri tarafından etkisiz hale getirilir (23, 59). Doku ve kan arasında dolaşan T lenfositleri belirli bir bölgede yerleşmezler. Antijenle ilk karşılaşmalarından sonra duyarlı hale gelirler (194).

3.3.6.2.2. Humoral İmmünite

Bakteri, virüs ve tümör hücrelerinin yabancı proteinlerine karşı antikor üretilerek yapılan bağışıklıktır. Bu antikorlar B lenfositlerinin plazma hücrelerine dönüşmesi ile üretilir (23, 59, 194).

3.3.7. İmmünolojik Tolerans Ve Otoimmünite

Öz antijenlere yanıtızsızlık immünolojik tolerans olarak adlandırılır ve antijen ile karşılaşan lenfositlerin yanıt vermemesi olarak tanımlanabilir. İmmünolojik tolerans, kemik iliği ve timus gibi primer lenfoid organlarda henüz gelişmekte olan lenfositlerin bu antijenlerle tanışması ile merkezi olabileceği gibi, olgun lenfositlerin periferik organlarda öz antijenlerle karşılaşmasının sonucu da periferik tolerans şeklinde oluşabilmektedir. Öz (otolog) antijenlere karşı immün yanıt ise otoimmünite olarak tanımlanmaktadır. Otoimmünite gelişimindeki başlıca etmenler genetik yatkınlık ve enfeksiyonlar gibi çevresel tetikleyicilerdir. Birçok gen otoimmün hastalığa yatkınlığa neden olmakla birlikte en önemli genler MHC genleridir. Enfeksiyonlar ise öze yönelik lenfositleri etkin kılabilir ve otoimmün hastalık gelişimine yol açabilirler (57, 59).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 31.01.2018 tarih ve 2018/02 Sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜDAM) biriminde ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji laboratuvarında yapıldı. Bu çalışma TF.18.62 nolu Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) projesi ile desteklenmiştir.

4.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri

Deneysel çalışmada kullanılan 24 adet 10 haftalık erişkin Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar, FÜDAM biriminden temin edildi. Hayvanlar FÜDAM hayvan laboratuvarında bulundukları ortamın sıcaklığı 22–25°C arasında sabit tutularak 12 saat aydınlık (07:00-19:00) ve 12 saat (19:00- 07:00) karanlıkta takip edildi. Sıçanlar özel olarak yaptırılan kafeslerde beslendi ve her gün altları temizlendi. Tüm hayvanlara aynı standart sıçan yemi verilerek ad libitum su ve yiyecek alımları sağlandı. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Hayvan yemleri Elazığ Yem Sanayi A.Ş. Yem Fabrikası'nda hazırlandı. Yemlerin terkibi Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Deney hayvanlarına verilen sıçan yeminin terkibi

Sıçan Yeminin Terkibi	%
Buğday	15
Mısır	10
Arpa	27
Kepek	8
Soya	29,4
Balık Unu	8
Tuz	0,6
Kavimix VM 23-Z*	0,2
Methionin	0,2
DCP **	1,6

* 1 gramında: 4800 IU A, 960 IU D₃, 12 mg E, 0,8 mg K₃, 0,8 mg B₁, 2,4 mg B₂, 1,2 mg B₆, 0,006 mg B₁₂ vitaminleri, 16 mg Nicotin amid, 3,2 mg Cal. D. Panth. 0,32 mg Folic acid, 0,02 mg D-Biotin, 50 mg Cholin Chloride, 20 mg Zinc Bacitracin, 32 mg Mn, 16 mg Fe, 24 mg Zn, 2 mg Cu, 0,8 mg I, 0,2 mg Co, 0,06 mg Se, 4 mg Antioksidan ve 200 mg Ca. ** % 18 fosfor, % 25 kalsiyum, % 0,2 flor'dan oluşur.

4.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Ağırlıkları 200-220 gr arasında değişen 10 haftalık 24 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar her grupta 6 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı;

Grup I: Kontrol-24 saat grubu (n:6); 1 ml saline intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı ve 24 saat sonra dekapite edildi.

Grup II: Kontrol-48 saat grubu (n:6); 1 ml saline i.p olarak uygulandı ve 48 saat sonra dekapite edildi.

Grup III: LPS-24 saat grubu (n:6); 5mg/kg LPS (Escherichia coli 026:B6, Sigma, USA) (1ml saline içerisinde) i.p olarak uygulandı ve 24 saat sonra dekapite edildi.

Grup IV: LPS-48 saat grubu (n:6); 5mg/kg LPS (1ml saline içerisinde) i.p olarak uygulandı ve 48 saat sonra dekapite edildi.

4.3. Örneklerin Alınması

Tüm gruptaki sıçanlar deney sonunda tartıldıktan sonra, xylazine (10mg/kg) + ketamin (75mg/kg) i.p uygulanarak anestezi altında abdominal vena cavadan kan örnekleri alındıktan sonra dekapite edildiler. Dekapitasyonun ardından sıçanların karaciğer dokuları hızla çıkarıldı. Tüm grupta ait karaciğer dokuları histolojik çalışma için % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi.

4.4. Histolojik Değerlendirme

Her gruptan alınan karaciğer dokuları, % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra musluk suyunda yıkandı. Yıkanan dokular rutin histolojik takip serilerinden geçirildi (Tablo 7). Daha sonra dokular parafin bloklara gömüldü. Bu

parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyandı.

Tablo 7: Histolojik takip serileri

Sıra	İşlem	Süresi
1	%70 Alkol	2 saat
2	%80 Alkol	1,5 saat
3	%96 Alkol I	30 dakika
4	%96 Alkol II	30 dakika
5	%100 Alkol I	30 dakika
6	%100 Alkol II	30 dakika
7	Alkol + Xylol	15 dakika
8	Xylol I	15 dakika
9	Xylol II	15 dakika
10	Yumuşak parafin + Xylol	45 dakika
11	Yumuşak parafin	1 saat
12	Yumuşak parafin + Sert parafin	1,5 saat
13	Sert parafin	3 saat
14	Gömme	

4.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 7+5 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solusyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block , TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanan dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilue edilen primer antikorlar; CD68, CD204, CD163 (YID1080, YID 3530, YID 0991, ylbiont, China) ile 60 dakika nemli ortamda

oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, Sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solusyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Herbir preparatta 40'lık büyütmede rastgele 10 alanda immünpozitif hücreler sayıldı. İstatistiksel analizleri yapıldı.

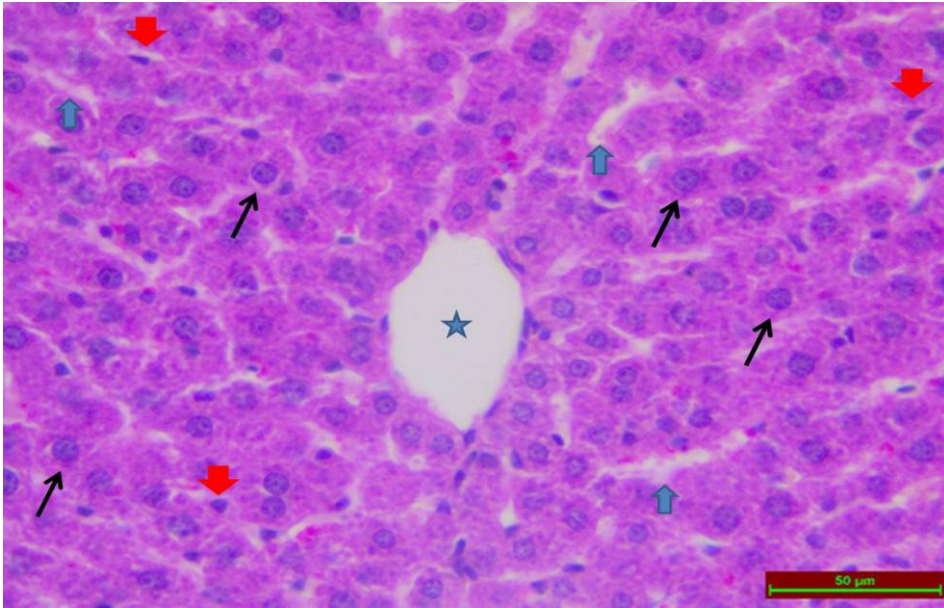
4.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve Posthoc Tukey testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

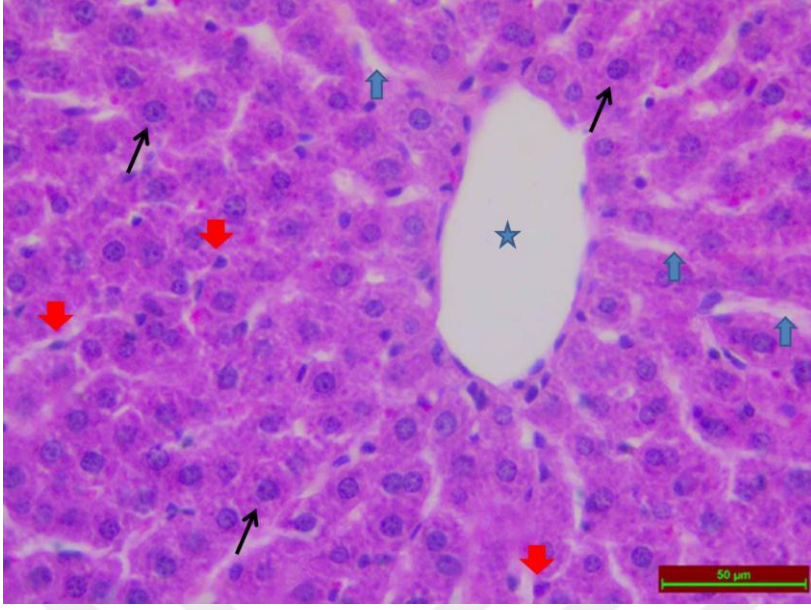
5. BULGULAR

5.1. Işıık Mikroskobu Bulguları

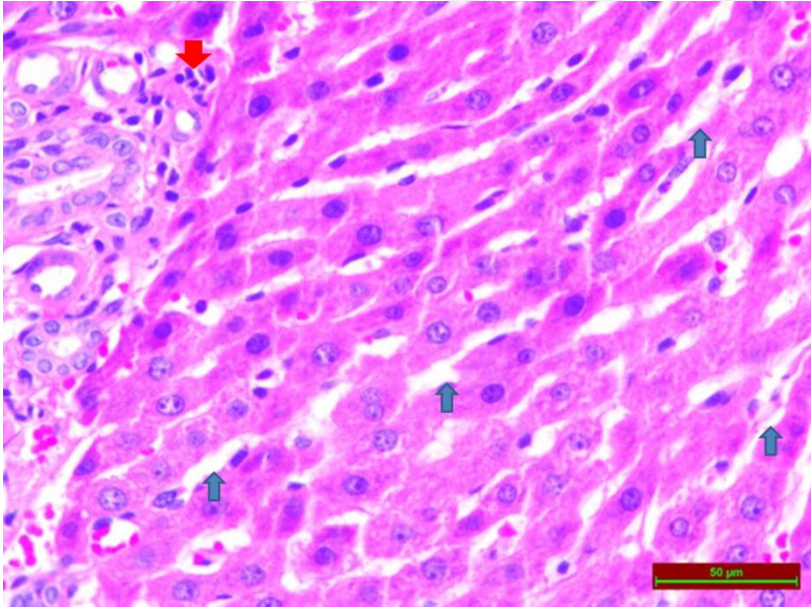
Kontrol-24 ve Kontrol-48 gruplarına ait karaciğer dokularının ışıık mikroskobu altında incelenmesi sonucu iki gruba ait doku örneklerinin birbirine benzer olduğu ve hepatosit kordonlarının normal yapıda olduğu gözlemlendi. Merkezinde vena sentralis olan klasik karaciğer lobülü yapıları düzgün bir şekilde izlendi (Şekil 7, 8). Sinüzoidlerin normal genişlikte olduğu ve ara ara sinüzoidler içerisinde Kupffer hücreleri gözlemlendi (Şekil 7, 8). LPS-24 grubunda sinüzoidal dilatasyon, hiperemi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi (Şekil 9, 10). LPS-48 grubunda ise bazı alanlarda LPS-24 grubuna oranla daha belirgin olarak hiperemi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlendi (Şekil 11, 12).



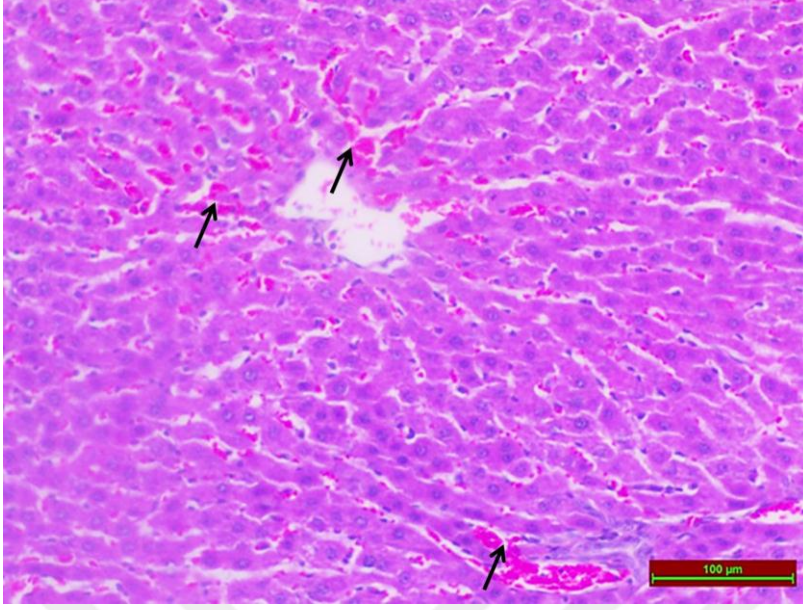
Şekil 7. Kontrol-24 grubunda vena sentralis (★), hepatositler (→), sinüzoidler (↑) ve Kupffer hücreleri (↓) normal yapıda gözlenmekte H &E.



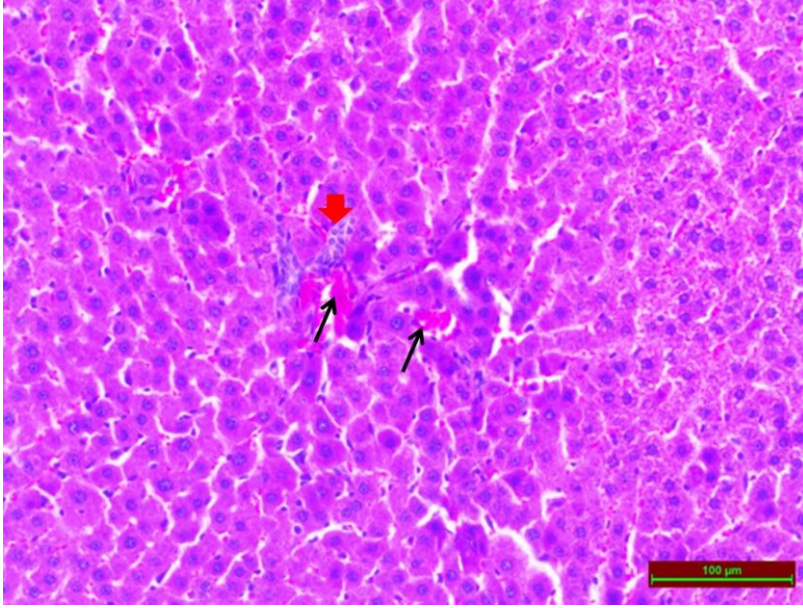
Şekil 8. Kontrol-48 grubunda vena sentralis (★), hepatositler (→), sinüzoidler (↑) ve Kupffer hücreleri (↓) normal yapıda gözlenmekte H &E.



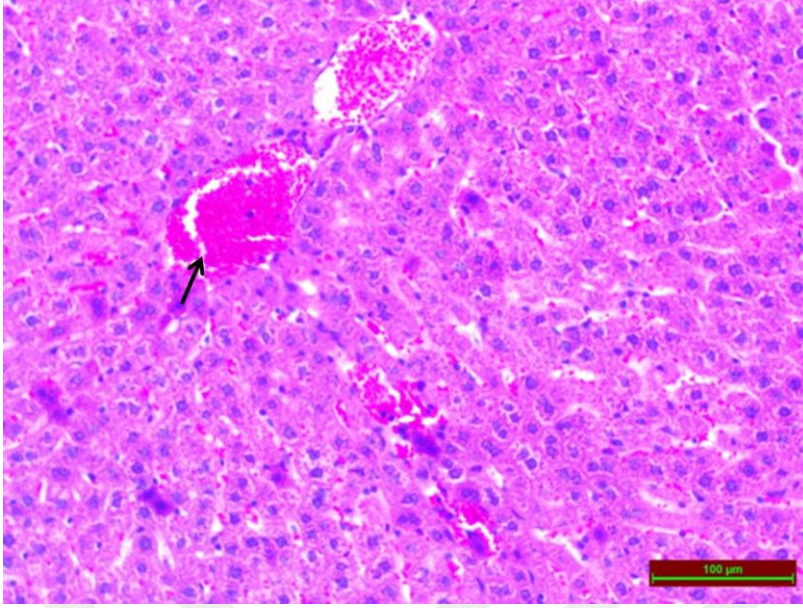
Şekil 9. LPS-24 grubunda sinüzoidal dilatasyon (↑) ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (↓) izlenmekte H &E.



Şekil 10. LPS-24 grubunda hiperemi (→) izlenmekte H &E.



Şekil 11. LPS-48 grubunda hiperemi (→) ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (↓) gözlenmekte H &E.



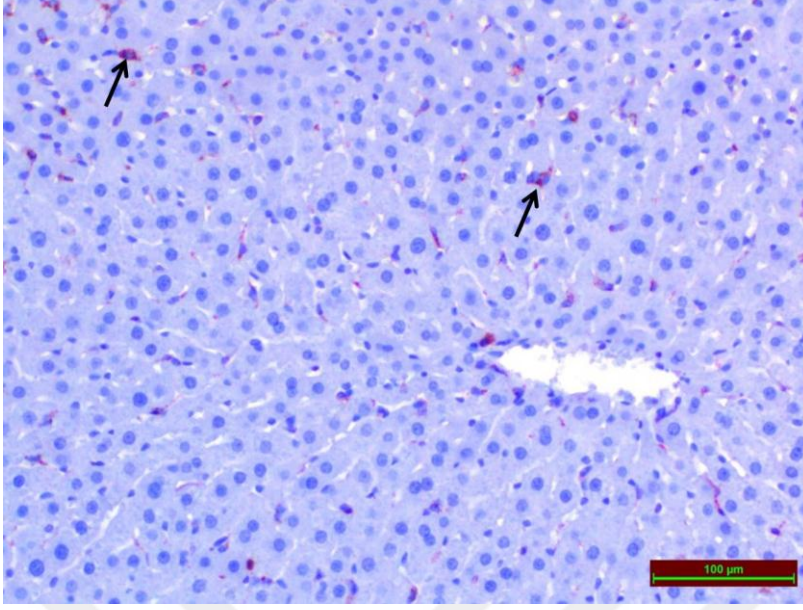
Şekil 12. LPS-48 grubunda hiperemi (→) izlenmekte.

5.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

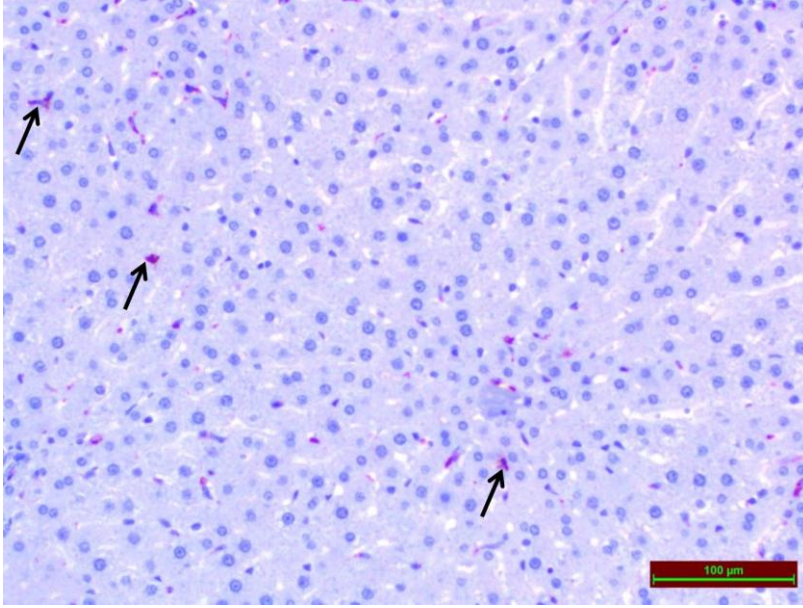
5.2.1. CD68 İmmünreaktivitesi

CD68 immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; CD68 immünreaktivitesi karaciğer dokusunda sinüzoidal hücrelerde (siyah ok) gözlemlendi.

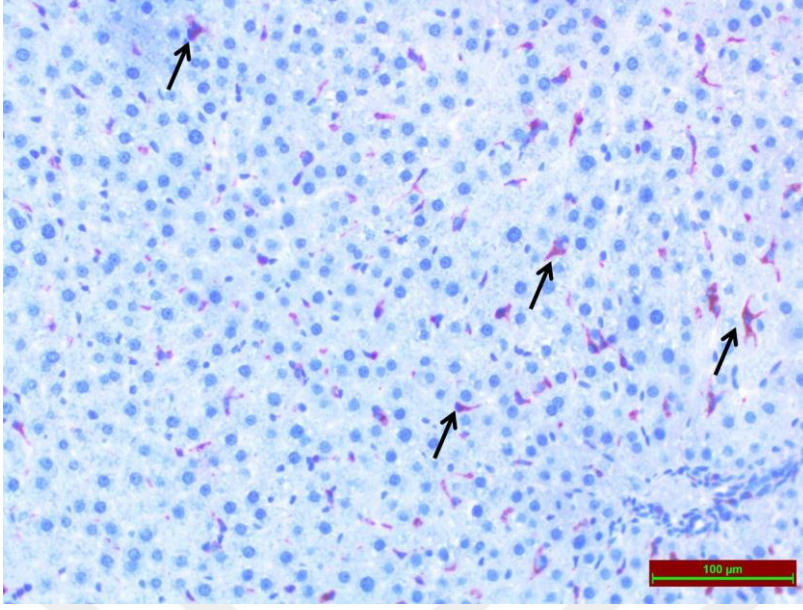
Karaciğer dokusunda CD68 immünreaktivitesi; Kontrol-24 (Şekil 13) ve Kontrol-48 (Şekil 14) gruplarında benzerdi ($p < 0,972$). Kontrol gruplarıyla kıyaslandığında LPS-24 (Şekil 15) ($p < 0,001$) ve LPS-48 (Şekil 16) ($p < 0,001$) gruplarında CD68 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış bulundu. LPS-24 grubuyla kıyaslandığında ise CD68 immünreaktivitesi, LPS-48 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak izlendi ($p < 0,001$). Tablo 8.



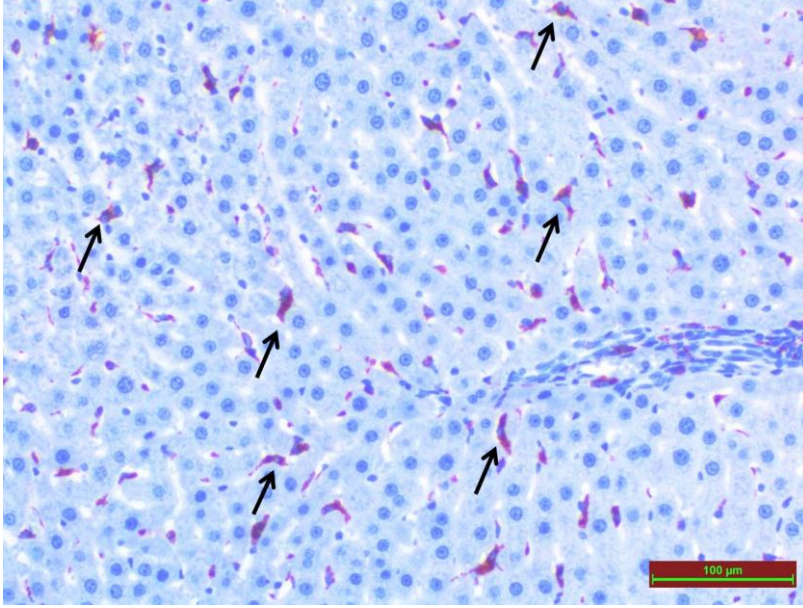
Şekil 13. Kontrol-24 grubunda CD68 immünreaktivitesi (→).



Şekil 14. Kontrol-48 grubunda CD68 immünreaktivitesi (→).



Şekil 15. LPS-24 grubunda CD68 immünreaktivitesi (→).

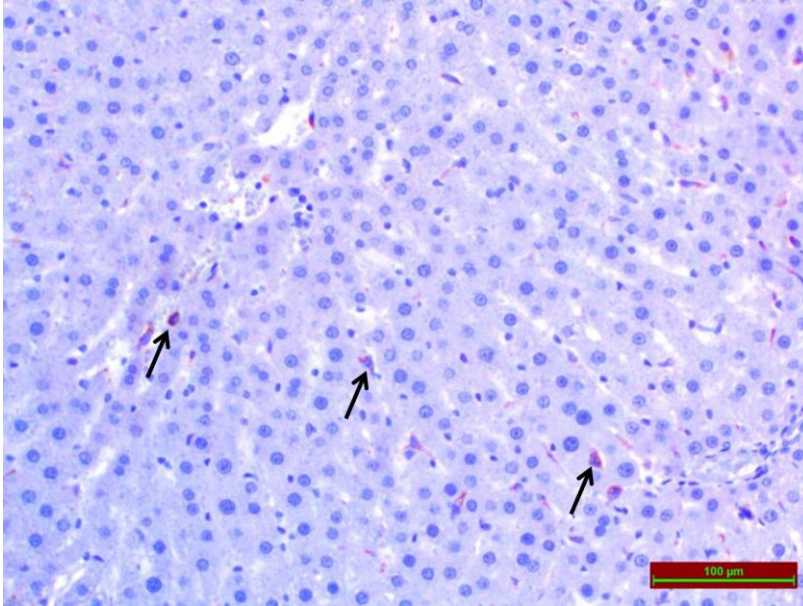


Şekil 16. LPS-48 grubunda CD68 immünreaktivitesi (→).

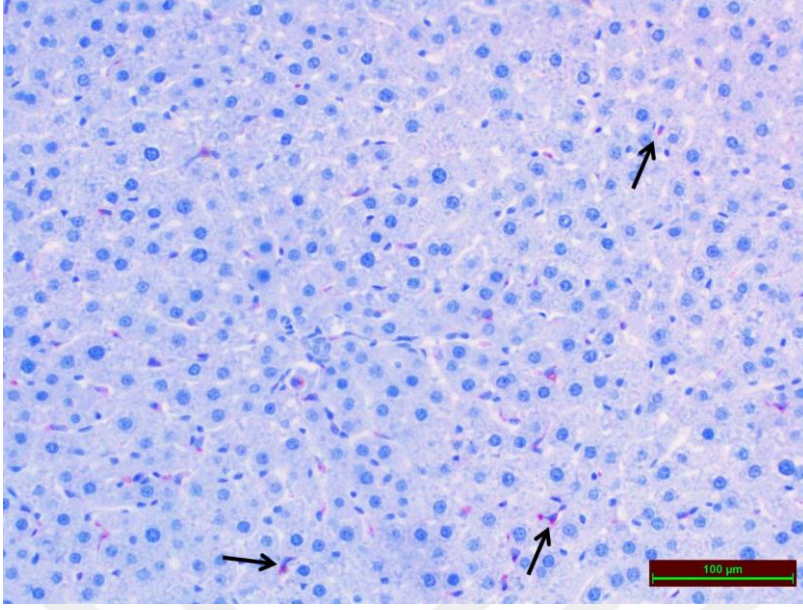
5.2.2. CD204 İmmünreaktivitesi

CD204 immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; CD204 immünreaktivitesi karaciğer dokusunda sinüzoidal hücrelerde (siyah ok) gözlemlendi.

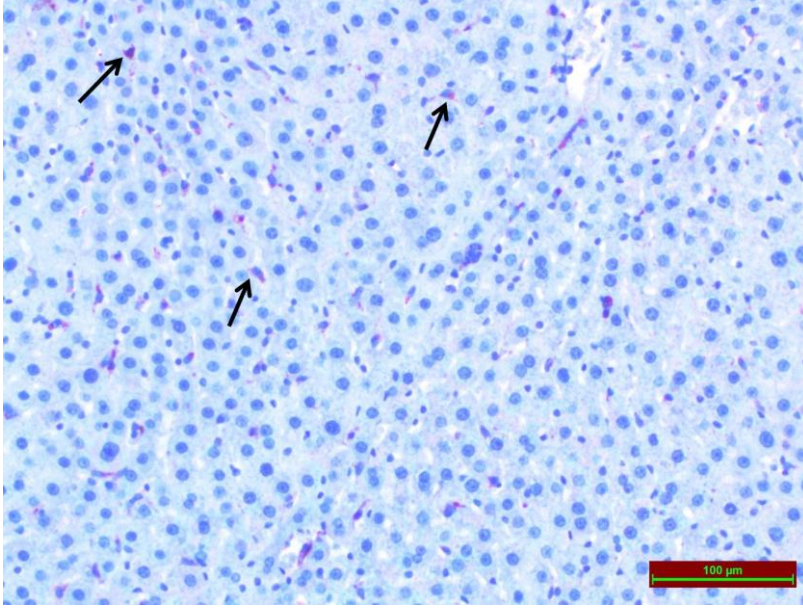
Karaciğer dokusunda CD204 immünreaktivitesi; Kontrol-24 (Şekil 17) ve Kontrol-48 (Şekil 18) gruplarında benzerdi ($p<0,994$). Kontrol gruplarıyla kıyaslandığında LPS-24 (Şekil 19) grubunda CD204 immünreaktivitesi açısından herhangi bir değişiklik izlenmezken ($p<1,000$), LPS-48 (Şekil 20) grubunda CD204 immünreaktivitesinde artış izlendi fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,394$). LPS-24 grubuyla kıyaslandığında ise CD204 immünreaktivitesi LPS-48 grubunda artmış olarak izlendi fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,375$) Tablo 8.



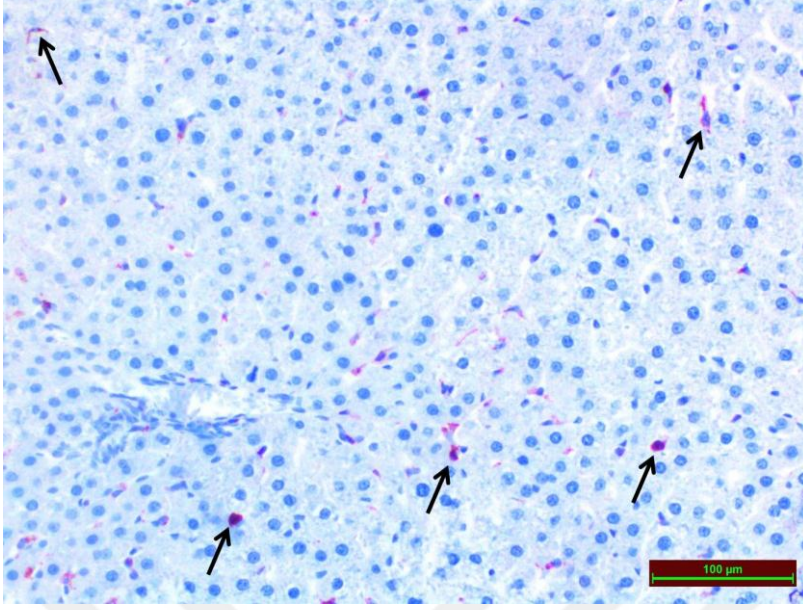
Şekil 17. Kontrol-24 grubunda CD204 immünreaktivitesi (→).



Şekil 18. Kontrol-48 grubunda CD204 immünreaktivitesi (→).



Şekil 19. LPS-24 grubunda CD204 immünreaktivitesi (→).

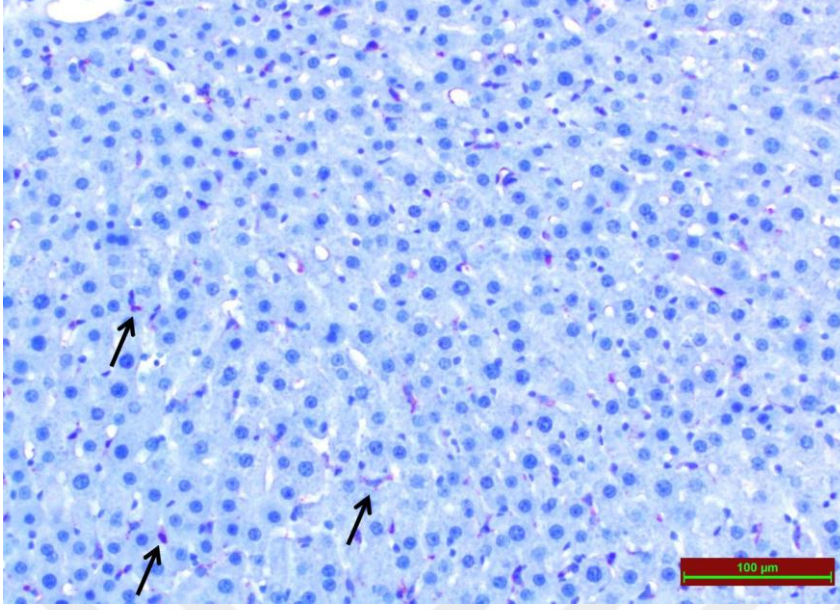


Şekil 20. LPS-48 grubunda CD204 immünreaktivitesi (→).

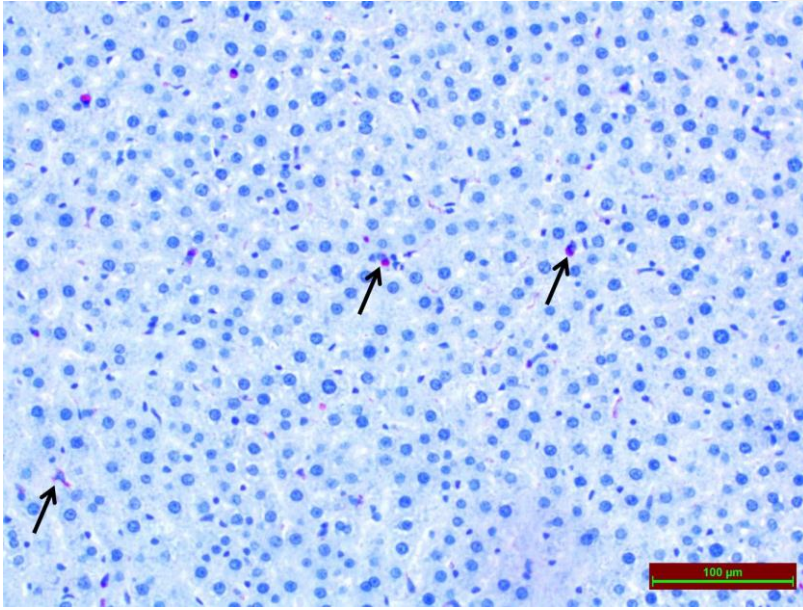
5.2.3. CD163 İmmünreaktivitesi

CD163 immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; CD163 immünreaktivitesi karaciğer dokusunda sinüzoidal hücrelerde (siyah ok) gözlemlendi.

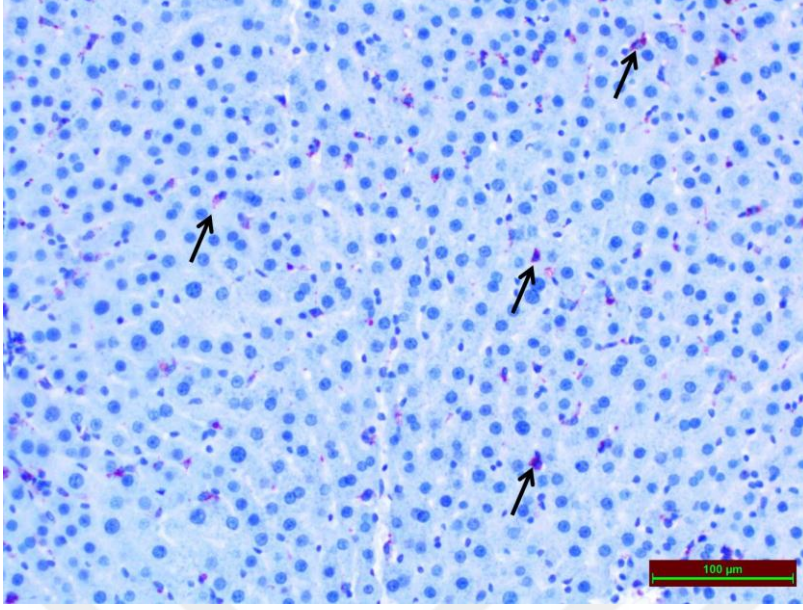
Karaciğer dokusunda CD163 immünreaktivitesi; Kontrol-24 (Şekil 21) ve Kontrol-48 (Şekil 22) gruplarında benzerdi ($p < 0,998$). Kontrol gruplarıyla kıyaslandığında LPS-24 (Şekil 23) grubunda CD163 immünreaktivitesi açısından herhangi bir değişiklik izlenmezken ($p < 0,993$), LPS-48 (Şekil 24) grubunda CD163 immünreaktivitesinde artış izlendi fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0,056$). LPS-24 grubuyla kıyaslandığında ise CD163 immünreaktivitesi LPS-48 grubunda artmış olarak izlendi fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0,206$) Tablo 8.



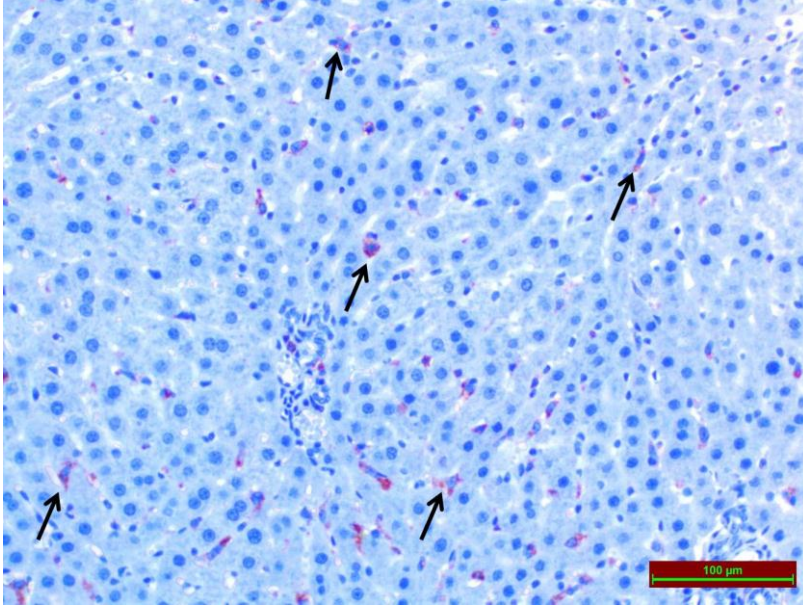
Şekil 21. Kontrol-24 grubunda CD163 immünreaktivitesi (→).



Şekil 22. Kontrol-48 grubunda CD163 immünreaktivitesi (→).



Şekil 23. LPS-24 grubunda CD163 immünreaktivitesi (→).



Şekil 24. LPS-48 grubunda CD163 immünreaktivitesi (→).

Tablo 8. Tüm gruplara ait CD68, CD204 ve CD163 immünreaktivitesi histoskoru

	CD68	CD204	CD163
Kontrol-24	13,54±3,57	9,54±3,56	10,08±1,83
Kontrol-48	14,12±4,15	9,20±1,28	10,25±4,24
LPS-24	36,62±4,39 ^a	9,50±1,10	10,62±2,66
LPS-48	44,08±6,05 ^{ab}	11,58±8,02	12,41±3,33

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

^b LPS-24 grubu ile karşılaştırıldığında, (p<0.05).

6. TARTIŞMA

Makrofaj olarak adlandırılan ve fagositoz yapan hücreler, vücutta çeşitli dokulara dağılmış olarak bulunurlar (195). Makrofajlar doğal immunité, inflamasyon ve konakçı savunmasında çok önemli rollere sahip hücrelerdir (196). Bilindiği gibi aynı zamanda antijen sunma yetenekleri de olan makrofajlar doğal immün sistemin bir unsurudur fakat doğal ve edinsel immün sistemler arasında adeta bir köprü görevi yaparlar (117). Karaciğerin, yabancı antijenlere karşı immünolojik tolerans dahil birçok fonksiyona sahip hayati bir organ olması nedeniyle, karaciğer hastalıkları ciddi oranda ölüme yol açabilen çok önemli sağlık sorunlarıdır (197). Karaciğer parankimal hepatositler ve parankimal olmayan hücrelerden oluşur; parankimal olmayan hücreler arasında endotel hücreleri, karaciğer makrofaj hücreleri olan Kupffer hücreleri, pit hücreleri (karaciğerle ilişkili doğal öldürücü hücreler), hepatik stellat hücreleri (Ito hücreleri veya perisinusoidal hücreler) ve kolanjiyositler vardır (198). Bu hücrelerden karaciğer makrofajları homeostazisin sağlanmasında önemli roller üstlenmektedirler (75, 196, 199).

Son yıllarda, hepatogenezis sırasında iki türlü karaciğer makrofaj gelişimi bildirilmiştir. Prenatal dönemde karaciğer makrofajlarının büyük çoğunluğu vitellus kesesinden köken alan CD68 pozitif makrofajlar olup, bu hücreler çok yüksek düzeyde fagositik aktiviteye sahiptir. Bu dönemde karaciğerde CD163 ve CD204 pozitif olan hücreler çok azdır. Doğumdan sonra ise CD68 pozitif makrofajlar derece derece azalırken CD163 pozitif Kupffer hücreleri artar. Karaciğer makrofajlarının gelişimindeki bu köken farklılıkları hepatik makrofajların farklı fonksiyonlara sahip olması nedeniyle önemlidir (75).

Karaciğer makrofajları, hepatik mikroçevreden köken alan ve özellikleri mikroçevre koşullarından oldukça etkilenen, uyarılara kolaylıkla adapte olabilen, değişken hücrelerdir. Patolojik lezyonlarda ortaya çıkan makrofajlar, patolojinin aşamalarına veya dokulara bağlı olarak karmaşık durumlara sahip olabilirler. Klasik olarak aktive edilen M1 makrofajlar ve alternatif olarak aktive edilen M2 makrofajlar olarak ayrılan iki ayrı makrofaj polarizasyon fenotipi bulunmaktadır (119, 121, 163, 199). Son yıllarda M1/M2 makrofaj polarizasyonu olarak adlandırılan bu yeni makrofaj polarizasyon konsepti önemli kabul edilmektedir (75, 112, 200). M1 makrofajlar; CD68

pozitif olup, esas olarak IFN- γ ile uyarılırlar ve yüksek oranda fagositoz yeteneği ve sitotoksositeye sahiptirler. M2 tip makrofajlar ise CD163 pozitif ve CD204 pozitif olup temel olarak IL-4 tarafından uyarılırlar ve onarıcı fibrozisde görev yaparlar (75).

Endotoksinler organizmada ateş, şok ve ölüm gibi ciddi durumlara neden olabilirler (38). Tehlikeli endotoksinlerden olan LPS'lerin ortadan kaldırılması karaciğerde esas olarak Kupffer hücreleri aracılığı ile olur (201). TLR'lerin aktivasyonunun, proinflamatuvar aktivasyonu indükleyen M1 polarize makrofaj cevabını uyardıklarını bildirmiştir (202). Karaciğer makrofajları olan Kupffer hücreleri portal kandaki bağırsak kökenli bakteriyel LPS gibi çeşitli zararlı ajanlara cevap vermede önemli bir rol oynarlar. Gram negatif bakterilerin bir bileşeni olan LPS, konakçıdaki inflamatuvar yanıtta güçlü bir sitokin aracılığını indükleyen, güçlü bir endotoksindir. LPS, TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınması için TLR4 sinyal yoluyla Kupffer hücrelerini aktive eder (203, 204, 205). LPS, karaciğere nötrofillerin birikimine yol açar ve ardından inflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu uyararak inflamasyonu başlatır. TLR4'ün uyarılmasının hücresel hiperaktivasyona ve nötrofillerin karaciğerin dar kılcal damarlarında birikmesine neden olduğuna inanılmaktadır (206). Taurinin, LPS kaynaklı karaciğer hasarı ve mekanizmaları üzerindeki koruyucu etkisini araştırmak amacıyla ratlarda yapılan bir çalışmada, intraperitoneal LPS uygulamasının ışık mikroskobu düzeyinde inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (207). Çalışmamızda da bu bulgulara paralel bir şekilde LPS uyarımı sonrası sıçan karaciğerinde, ışık mikroskobu düzeyinde hiperemi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiştir.

Doğal immün sistem, spesifik tanıma mekanizmaları kullanarak istilacı mikrobiyal patojenlere karşı konak savunmasını başlatır. LPS, gram negatif bakterilerin ana virülans faktörüdür. Son on yılda, memeli fagositlerinde LPS tanıma ve sinyalleşmenin aydınlatılmasında büyük bir ilerleme kaydedilmiştir. Mevcut modele göre, LPS'nin tanınması, LPS bağlayıcı protein, CD14'ün membran bağlı veya çözünür formları ve yakın zamanda tanımlanmış olan TLR4 MD-2 arasındaki işbirliği etkileşimi ile başlatılır. LPS'nin tanınması, IL-1'in sinyal yoluna oldukça homolog olan hücre içi bir sinyal yolunun hızlı aktivasyonuna yol açar, bu da proinflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur. Bu aktivasyon çoğu durumda zararlı ve hatta konakçı için ölümcül sitokinlerin aşırı üretilmesine yol açabilir. TLR4'ün LPS ile aktivasyonu,

kesinlikle LPS reseptörü tarafından ligand tanınmasına katkıda bulunan salgılanmış bir glikoprotein olan MD-2'nin varlığına bağlıdır (208, 209).

Çalışmamızda LPS uyarımı sonrası sıçan karaciğerinde CD68 pozitif M1 makrofajların kontrol gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. Üstelik LPS-24 grubuyla kıyaslandığında CD68 immünreaktivitesi LPS-48 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak izlendi. Bu belirgin ve devam eden artış muhtemelen, TLR 4 sinyal yoluyla yüksek oranda fagositoz yeteneği ve sitotoksositeye sahip CD68 pozitif M1 makrofaj hücrelerinin aktive edilmesi sonucunda gerçekleşmektedir. Böylelikle tehlikeli bir endotoksin olan LPS'nin ortadan kaldırılması ve doku savunması kolaylaşacaktır.

Femurdan alınan fare kemik iliği hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada immünohistokimyasal boyama, indüklenmemiş makrofajların M1 ve M2 profiline sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, LPS uygulanmasının ardından çalışmamızdakine benzer bir şekilde LPS'nin, tercihen makrofajları M1 proinflamatuvar makrofajlara polarize edebileceği hipotezini destekleyen daha yüksek bir M1/M2 oranı belirlenmiştir. LPS'nin in vitro fare kültürlerine uygulanması sonucunda M1 makrofajları, LPS uygulamasından sonra diferansiyel olarak eksprese edilir ve makrofajların M1 makrofajlarına polarizasyonuna neden olur. İndüklenmemiş makrofajlar düşük M1 ve M2 profili gösterir, ancak LPS ile indüklenme gerçekleştiğinde makrofajlar yüksek bir M1/M2 oranı gösterir. Bu çalışmanın bulguları LPS ile indüklenme sonrasında M1 makrofajların sayıca arttığı çalışmamıza oldukça yüksek oranında benzerlik göstermektedir (210). M1 benzeri makrofajlar inflamatuvar yanıtların erken aşamalarında daha baskınken, M2 benzeri makrofajların, kronik inflamasyon süreci ile daha sık ilişkili olduğu bildirilmiştir (211-213). M1 makrofajların, genellikle hücre içi patojenler ile birlikte *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella* infeksiyonlarına karşı dirençten sorumlu olduğu düşünülmektedir (214, 215). Akut inflamasyon için yeni tedavilerin etkisi araştırıldığında, LPS ile oluşturulan sistemik inflamasyonun en iyi model olduğu belirlenmiştir (216). Bu nedenle, çalışmamızda LPS ile oluşturulan sistemik inflamasyonda karaciğerde M1/M2 makrofaj polarizasyonunu belirleyerek immünohistokimyasal yöntemlerle ortaya koymayı amaçladık.

Geleneksel olarak makrofajlar, yüzey marker fenotipleri veya hücresel fonksiyonları tarafından belirlenen inflamatuvar veya immüno-regülasyon özelliklerine dayanılarak sınıflandırılırlar. İyi karakterize edilmiş monoklonal antikorlar genetiği değiştirilmiş fare ve insan doku örneklerini analiz etmek için güçlü bir yöntem olmakla birlikte, makrofaj fenotipik farklılıklarının önemi ve mekanizmalarının tüm potansiyellerini belirlemek henüz tam anlamıyla gerçekleştirilememiştir (107, 217, 218). İmmünohistokimyasal boyama, hücre fenotiplerinin, hücre reseptörlerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin yanı sıra enzim indüksiyonu gibi fonksiyonel hücre değişikliklerinin tanımlanmasında yenilikler getirmiştir (219). Sekiz sınıfa ayrılan çöpçü reseptörler pek çok modifiye endojen ve ekzojen ligandı tanımakta ve bunların bağışıklık sistemi üzerine olan etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. CD68 monositler ve makrofajların yüzeyinde bulunan çöpçü reseptör ailesi üyesi hücre yüzey molekülüdür (220, 221). Yüzey glikoprotein CD163, çöpçü reseptör sistein bakımından zengin B grubu (SRCR-B) ailesinin bir üyesidir ve insan CD163'ün hemoglobin-haptogloblin kompleksleri için temizleyici bir reseptör görevi gördüğü ve bunun toksin içermeyen hemoglobinin dolaşım ve dokulardan temizlenmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (222, 223). Hemoglobin çöpçü reseptörü olan CD163, patolojik lezyonlarda aktive edilmiş makrofajlarla ekspres edilir; artan CD163 ekspresyonu, fagositoz ve inflamatuvar faktörlerin üretimi ile de ilişkilidir (224, 225, 226). CD204, ana işlevi modifiye edilmiş düşük yoğunluklu lipoprotein gibi hedef ligandları ortadan kaldırmak olan makrofaj reseptörüdür (227, 228).

Yapılan bir çalışmada alfa naftil izotiyosiyanat ile oluşturulan kolestatik sıçan karaciğer lezyonlarında makrofaj immüno-fenotiplerinin farklı dağılım ve kinetik gösterdiği belirlenmiştir. CD163 pozitif makrofajların erken dönemde arttığı, CD204 ve CD68 pozitif makrofajların ise deney süresince devamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir (229). Fasciola hepatica enfeksiyonlu sığır karaciğerinde yapılan bir çalışmada ise fibrotik karaciğerlerde kontrol karaciğerlerine oranla CD68 ve CD163 immüno-pozitif makrofajlar artmış ve CD204 immüno-pozitif makrofajlar azalmış olarak tespit edilmiştir (230). Fagositoz ve inflamatuvar mediatörlerin üretimi de dahil olmak üzere ana aktiviteleri yüzey reseptörleri tarafından kontrol edilen makrofajlar, normal doku dışında iltihaplanma, enfeksiyon, ateroskleroz ve kanser gibi çeşitli patolojik durumlarda da önemli rol oynarlar (222, 223). Heterojenitenin, makrofajların en önemli

özelliklerinden biri olduğu bildirilmiştir. Farklı hastalıklarda, makrofajlar farklı fenotiplere polarize olabilirler. Örneğin çoğu tümörlerde, makrofajların M2 fenotipine polarize olduğu düşünülmektedir (120). Buna karşılık enfeksiyon hastalıklarında hepatik makrofajların, akut veya kronik karaciğer hasarının patogeneğinde merkezi bir konuma sahip oldukları belirlenmiştir. Hepatik makrofajların fonksiyonel anormallikleri, kimyasallarla indüklenen hepatotoksisiteyi de etkilemektedir. Bu durum karaciğer makrofajlarını ilke olarak özellikle kronik inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere birçok karaciğer hastalığı için makrofaj bazlı yeni tedaviler geliştirilmesi açısından çekici bir hedef haline getirmektedir. Fakat karaciğer makrofajlarının farklı gruplarının, farklı fonksiyonları yerine getiren değişik fenotipler sergilemekte olduğu bilinmektedir. Ancak tüm bilinenlere rağmen, karaciğer makrofajlarının işlevlerine dayanan değerlendirme sistemi henüz tam olarak oluşturulamamıştır. Makrofaj temelli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine rehberlik etmek üzere, karaciğer makrofajlarını daha iyi anlayabilmek için bu konuda çok daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (75, 196, 200, 231).

Sonuç olarak, bu çalışma LPS uyarımı sonrası 24 ve 48. saatlerde sıçan karaciğerinde in vivo olarak M1 ve M2 makrofajların immünohistokimyasal dağılımını ortaya çıkarmıştır. LPS uyarımı sonrası 24 ve 48. saatlerde sıçan karaciğerinde in vivo olarak M1 polarizasyonu yönünde bir artışla CD68 immünreaktivitesinin; kontrol gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık M2 polarizasyonunu belirleyen CD204 ve CD163 immünreaktivitesinin; kontrol gruplarıyla kıyaslandığında LPS-24 grubunda herhangi bir değişiklik izlenmezken LPS-48 grubunda bir artış belirlenmiş fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Lipopolisakkarit ile antijenik uyarım sonrası sıçan hepatik makrofaj fenotiplerinin yüksek oranda fagositoz yeteneği ve sitotoksisiteye sahip olan M1 polarizasyonu yönünde arttığı belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda elde edilen bilgilerin, deneysel olarak oluşturulan sıçan karaciğeri lezyonlarının incelenmesi açısından da yararlı olabileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. In: Başaklar AC, (Çev. Edit.). 11. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2010: 400.
2. Ovalle WK, Nahrney PC. Netter Temel Histoloji. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P, (Çev. Edit.). Ankara: Güneş Kitabevi, 2009.
3. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi, Ankara, 2003: 309.
4. Ünal G. Hayvan Embriyolojisi, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2007: 119-120.
5. Moore KL, Persaud T.V.N. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Dalçık H, Yıldırım M, (Çev. Edit.). 2.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2009.
6. Başaklar C. Medikal Embriyoloji, 6. Baskı, Ankara, 1993: 230-231.
7. Dudek RW. BRS: Embriyoloji. İrez T, Erkan M, (Çev. Edit), İstanbul: Medikal Yayıncılık, 1.Baskı, 2016.
8. Samancı T, Gökçimen A. Moleküler Yönleriyle Karaciğer Gelişimi. Türkiye Klinikleri J Intern Med 2019;4(1):32-42.
9. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 4 Baskı. Ankara: Güneş Kitabevleri. 2006.
10. Köylü H. Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2014.
11. Yıldırım M. Resimli Sistematik Anatomi. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2013.
12. Hall JE, Guyton AC. Medical Physiology Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H. (Çev Edit.). 10. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.
13. Mescher AL. Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas. Solakoğlu S, Erdoğan A, Mutlu HS, (Çev. Edit). Ankara: 14. Baskı, Güneş Kitabevi, 2019.
14. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Demir R (Çev. Edit.), Ankara, Palme Yayıncılık, 2009; 459-469.
15. Kuyucu Y. Sindirim Sistemi Anatomisi. Erzurum, 1980: 41-45.
16. Standring S. Gray's anatomy.(Fortieth edition).London, UK: Livingstone Elsevier. 2008.
17. Moore KL, Agur AMR. Temel klinik anatomi. 2.Baskı. A. Elhan, (Çev. Edit) Ankara: Güneş Kitabevleri. (2006).
18. Solomon E.P. İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş. Çeviri: Süzen, L. B, Birol Basın Yayın Dağıtım Ve Ticaret Ltd. Şti. 2. Baskı, İstanbul. 1999: 218-222.
19. Yüceler Z, Kantarcı M, Kızrak Y. Karaciğer Anatomisi ve Segmentasyonu. Türkiye Klinikleri Journal of Radiology Special Topics. 2013;6(2):8-13.
20. Netter and Frank H. Atlas of Human Anatomy. Elsevier Health Sciences. 2010: 277-279.
21. Carola R, Harley JP, Noback CR. Human Anatomy and Physiology. 1992: McGraw-Hill College. 604-608.
22. Eşrefoğlu M. Özel histoloji. Medipres yayıncılık Ltd. Şti. 2009: 106-120.
23. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas: With Cell and Molecular Biology. Lippincott Williams & Wilkins. 2014: 628-643.
24. Paulsen DF. Histology & Cell Biology. Lange Medical Books/McGrawHill. 2000: 206- 210.

25. Fawcett D, Bloom JR. Fawcett's concise histology. Arnold, London. 2002: 207-213.
26. Öber A, İzzetoğlu GT. Histoloji.1.Baskı, Ankara: Nobel Basımevi, 2006.
27. Sodeman's Pathologic Physiology, Mechanism's of disease. Cilt II. Bölüm 4. 1986: 178-190.
28. Washington K, Wright K, Shyr Y. et al. Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. Hum Pathol 2000;31:822-828.
29. Baldus S.E, Zırbes T.K, Weidner I.C, Flucke U, Dittmar E. et al. Comparative quantitative analysis of macrophage populations defined by CD68 and carbohydrate antigens in normal and pathologically altered human liver tissue. Analytical Cellular Pathology 1998; 16: 141-150.
30. Ge ZD, Zhang DX, Chen YF, Yi FX, Zou AP, Campbell WB, Li PL. Cyclic ADP-ribose contributes to contraction and Ca²⁺ release by M1 muscarinic receptor activation in coronary arterial smooth muscle. J Vasc Res 2003; 40: 28-36.
31. Petorak İ. Medikal Embriyoloji, Osman Aykaç Matbaası, İstanbul, 1984: 200-202.
32. Jungueria CL, Carneiro J, Kelley RO, Basic Histology.Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahıskalı B, (Çev.Edit.). Barış Kitabevi, İstanbul, 1998: 317-322.
33. Richard Harvey, Denise Ferrier, Lippincott Biyokimya. Engin Ulukaya (Çeviren). 5. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2015.
34. Hatiboğlu TM. Anatomi ve Fizyoloji, Hatiboğlu Yayınları. 7. Baskı, Ankara, 1989: 173-175.
35. Aybay C, İmir T, Gülsayın HC, Kayhan B. Raw 264.7 Makrofaj hücrelerinden lipopolisakkarid aracılığı ile nitrik oksid salgılanmasına Monofosforil Lipid A'nın etkisi. Flora 1997;2:120-126.
36. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. Lancet 1991; 338:732-6.
37. Procop GW, Church DL, Hall GS, et.al. Koneman's Color Atlas and Textbook Of Diagnostic Microbiology. Başustaoğlu A, Us D,(Çeviren) 7.baskı, Ankara: Hipokrat Yayınevi. 2017.
38. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999.
39. Abu-Amer Y, Ross FP, Edwards J, Teitelbaum SL, Lipopolysaccharide-stimulated osteoclastogenesis is mediated by tumor necrosis factor via its P55 receptor. The Journal of Clinical Investigation, 1997; 100(6): 1557–1565.
40. Steven S, Dib M, Roohani S, Kashani F, Munzel T, Daiber A. Time response of oxidative/nitrosative stress and inflammation in LPS-induced endotoxaemia a comparative study of mice and rats. International Journal of Molecular Sciences 2017; 18(10): 2176.
41. Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. Nat Rev Immunol 2003; 3: 169–176.
42. Joiner KA, Grossman N, Schmetz M, Leive L, C3 binds preferentially to long-chain lipopolysaccharide during alternative pathway activation by Salmonella Montevideo. J. Immunol. 1986; 136: 710–715.
43. MacPherson GG, Austyn JM. Exploring Immunology Concepts and Evidence. Weinheim: Wiley Blackwell, 2012.
44. Raetz CR1, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. Annu Rev Biochem. 2002; 71: 635-700.
45. Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, Ulmer AJ, Holst O, Brade H. The chemical structure of bacterial endotoxin in relation to bioactivity. Immunobiology 199;187: 169–190.

46. Brade H, Brade L, Nano FE. Chemical and serological investigations on the genus-specific lipopolysaccharide epitope of Chlamydia, PNAS 1987; 84: 2508–2512.
47. Nanji AA. Role of Kupffer cells in alcoholic hepatitis. Alcohol 2002; 27: 13-15.
48. Krasity BC, Troll J, Weiss JP, et al. LBP/BPI proteins and their relatives: conservation over evolution and roles in mutualism. Biochem Soc Transac 2011; 39 1039 – 1044.
49. Lorenz E. TLR2 and TLR4 expression during bacterial infections. Curr Pharm Des 2006; 12: 4185-4193.
50. Beutler B, Cerami A, The biology of cachectin/TNF- α primary mediator of the host response. Ann Rev immunol 1989;7: 625-55.
51. Waage A, Steinshamn S. Cytokine mediators of septic infections in the normal and granulocytopenic host. Eur J Haematol 1993; 50: 243-9.
52. Yucel G, Zhao Z, El-Battrawy I. et al. Lipopolysaccharides induced inflammatory responses and electrophysiological dysfunctions in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. Scientific Reports. 2017; 7: 2935.
53. Hong S. Yu, JW. Prolonged exposure of lipopolysaccharide induces NLRP3-independent maturation and secretion of interleukin (IL)-1 β in macrophages. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2017, 28(1):115-121.
54. Kuvat N. Haemophilus Influenzae suşlarında antibiyotik direnci ve direncin moleküler analizi. Doktora tezi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, 2011.
55. Griffiss JM, Schneider H. Endotoxin in Health and Disease. Brade H, Opal SM, Vogel SN. Morrison, DC, (eds). Marcel Dekker, Inc.; New York, Basel: 1999: 179-194.
56. Erridge C. Microbes and Infection 2002; 4: 837–851.
57. Us AD. Temel İmmünoloji ve Seroloji. Ankara, Hipokrat Kitabevi, 2016.
58. Alagbe O, Evans DL, Miller AH. Nervous, endocrine, and immune system interactions in psychiatry. Yudofsky SC, Hales RE, (Eds.), Neuropsychiatry and the Behavioral Neurosciences (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing: 2008; 93-133.
59. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Temel İmmünoloji İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları. Camcıoğlu Y, Deniz G, (Çev. Edit.), 4. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2015.
60. Gartner LP, Hiatt JL. Hücre Biyolojisi ve Histoloji. Hürdağ C. (Çev. Edit.). 7. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2016.
61. Peter J. Delves D. Ivan M. The İmmune System. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 37–49.
62. Fike DJ. Cells and tissues of the immune system. Sheehan C (ed.) Clinical Immunology Principles and Laboratory Diagnosis. 2nd. Ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers , 1997.
63. Lamps LW. Diagnostic Pathology Normal Histology. First Edition, Altona :Amirsys, 2013.
64. Brandtzaeg P, Pabst R. Let's go mucosal: communication on slippery ground. Trends Immunol 2004; 25: 570-7.
65. Toews GB, Bergstresser PR, Streilein JW. Langerhans cells: sentinels of skin associated lymphoid tissue. J Invest Dermatol 1980;75:78-82.
66. Ono S, Kabashima K, Novel Insights into the of İmmune cells in skin and inducible skin associated lymphoid tissue (iSALT) Allergo J Int 2015; 24 170-179.
67. Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptive immune systems. Cell. 2006; 124:815–822.

68. Tauber AI. Metchnikoff and the phagocytosis theory. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003; 4:897–901.
69. Metchnikoff E. *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*. Paris, Masson. 1892.
70. Kaufmann SH. Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff. *Nat Immunol.* 2008; 9(7): 705 – 12.
71. Gordon S. Elie Metchnikoff: father of natural immunity. *Eur J Immunol.* 2008;38(12):3257–64.
72. Van FR, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J Exp Med.* 1968; 128:415–435.
73. Hamilton JA. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 533–544.
74. Hume DA, MacDonald KP. Therapeutic applications of macrophage colony-stimulating factor-1 (CSF-1) and antagonists of CSF-1 receptor (CSF-1R) signaling. *Blood.* 2012; 119:1810–1820.
75. Yamate J, Izawa T, Kuwamura M. Histopathological Analysis of Rat Hepatotoxicity Based on Macrophage Functions: in Particular, an Analysis for Thioacetamide-induced Hepatic Lesions. *Food Safety* 2016;4(3): 61–73.
76. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5:953–964.
77. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, (et.al.) *Medical Microbiology*. Fourth Edition St. Louis: Mosby,2002.
78. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol* 2000; 164(12): 6166–73.
79. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am. J. Pathol.* 1975; 78: 71–100.
80. Diez-RG, Lang RA. Macrophages induce apoptosis in normal cells in vivo. *Development.* 1997; 124: 3633–3638.
81. Gordon S. The macrophage: past, present and future. *Eur. J. Immunol* 2007; 37:9–17.
82. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.* 2010; 32(5): 593–604.
83. Mills CD, Ley K. M1 and M2 macrophages: the chicken and the egg of immunity. *J innate Immun* 2014; 6: 716–26.
84. Mills CD. M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease. *Crit Rev Immunol* 2012; 32: 463–88.
85. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 23–35.
86. Dalton DK, Pitts MS, Keshav S, Figari IS, Bradley A, Stewart TA. Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon-gamma genes. *Science* 1993; 259: 1739–1742.
87. Ehrt S, Schnappinger D, Bekiranov S, Drenkow J, Shi S, et al. Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and *Mycobacterium tuberculosis*: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocyte oxidase. *J Exp Med* 2001; 194: 1123–1140.
88. Nagamatsu T, Schust DJ. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface. *Reprod Sci* 2010; 17(3): 209–18.

89. Shynlova O, Nedd RT, Li Y, Dorogin A, Lye SJ. Myometrial immune cells contribute to term parturition, preterm labour and post-partum involution in mice. *J Cell Mol Med* 2013; 17(1): 90–102.
90. Katılmış H, Songu M, Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, *J Med Updates* 2012; 2(1): 31-42.
91. Gordon SB, Read RC, Macrophage defences against respiratory tract infections. *Br Med Bull.* 2002; 61: 45-61.
92. Thepen T, Van RN, Kraal G. Alveolar macrophage elimination in vivo is associated with an increase in pulmonary immune response in mice. *J Exp Med* 1989; 170: 499–509.
93. Blumenthal RL, Campbell DE, Hwang P, DeKruyff RH, Frankel LR, Umetsu DT. Human alveolar macrophages induce functional inactivation in antigen-specific CD4 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 258–64.
94. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med* 2009; 206(13): 2937–46.
95. Seneschal J, Clark RA, Gehad A, Baecher-Allan CM, Kupper TS. Human epidermal Langerhans cells maintain immune homeostasis in skin by activating skin resident regulatory T cells. *Immunity* 2012; 36(5):873–84.
96. Van der Aar AM, Picavet DI, Muller FJ, de Boer L, et al. Langerhans cells favor skin flora tolerance through limited presentation of bacterial antigens and induction of regulatory T cells. *J Invest Dermatol* 2013; 133(5):1240–9.
97. Polak ME, Newell L, Taraban VY, Pickard C, Healy E, Friedmann PS, et al. CD70-CD27 interaction augments CD8+ T-cell activation by human epidermal langerhans cells *J Invest* 2012; 132(6):1636–44.
98. Klechevsky E, Morita R, Liu M, Cao Y, Coquery S, Thompson-Snipes L, et al. Functional specializations of human epidermal Langerhans cells and CD14+ dermal dendritic cells. *Immunity* 2008; 29(3):497–510.
99. Perry VH, Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol* 2013 Sep;35(5):601-12.
100. Lo E.H. Degeneration and repair in central nervous system disease. *Nat. Med.* 2010;16:1205–1209.
101. Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: Active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat. Neurosci.* 2007, 10, 1387–1394.
102. Sinder BP, Pettit AR, McCauley LK. Macrophages: Their Emerging Roles in Bone. *J Bone Miner Res* 2015;30(12):2140-9.
103. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp KJ. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 742–80.
104. Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 621-67.
105. Heymann F. and Tacke F. Immunology in the liver from homeostasis to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(2):88-110.
106. Racanelli V., Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43: 54–62.

107. MacParland SA, Liu JC, Ma XZ, Innes BT, Bartczak AM, Gage BK, Manuel J, Khuu N et al. Single cell RNA sequencing of ndhuman liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations. *Nature Communications*. 2018; 22, 9(1):4383.
108. Robinson MW, Harmon C. O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell. Mol. Immunol*. 2016; 13: 267–276.
109. Alazawi W, Knolle PA. Interfering with Kupffer cell replenishment: New insights into liver injury. *J.Hepatol* 2018;68(4):635-637.
110. Ginhou F, Guilliams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity* 2016; 44: 439–449.
111. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2018; 233(9): 6425–6440.
112. Murray PJ. Macrophage polarization. *Ann Rev Physiol* 2017; 79: 541–566.
113. Lavin Y, Winter D, Blecher GR, David E, Keren-Shaul H, Merad M, et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell* 2014; 159: 1312–1326.
114. Novak ML, Koh TJ. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair. *Am. J. Pathol*. 2013; 183: 1352–1363.
115. Saccani A, Schioppa T, Porta C, Biswas SK, Nebuloni M, Vago L, et al. p50 nuclear factor-kappa B overexpression in tumor-associated macrophages inhibits M1 inflammatory responses and antitumor resistance. *Cancer Res* 2006; 66(23):11432–40.
116. Guiducci C, Vicari AP, Sangaletti S, Trinchieri G, Colombo MP. Redirecting in vivo elicited tumor infiltrating macrophages and dendritic cells towards tumor rejection. *Cancer Res* 2005; 65(8): 3437–46.
117. Bulut V. Tümör Mikroçevresinde Makrofaj Plastisitesi. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2017; 10(2): 124-9.
118. Baeck C, Wei X, Bartneck M, Fech V, Heymann F, Gassler N, et al. Pharmacological inhibition of the chemokine C-C motif chemokine ligand 2 (monocyte chemoattractant protein 1) accelerates liver fibrosis regression by suppressing Ly-6C(+) macrophage infiltration in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1060–1072.
119. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*. 2008; 13: 453–461.
120. Hao NB, Lu MH, Fan YH, Cao YL, Zhang ZR, Yang SM. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clin Dev Immunol* 2012; 1-11.
121. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*. 2002; 23: 549–555.
122. Kreider T, Anthony RM, Urban JF Jr, Gause WC. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr Opin Immunol*. 2007; 19: 448–453.
123. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 958–969.
124. Mantovani A. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677- 686.

125. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines, *Immunity*. 2014; 41(2): 339–340
126. Ferrante CJ, Pinhal-Enfield G, Elson G, Cronstein BN, Hasko G, Outram S, Leibovich SJ. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor alpha (IL-4R α) signaling. *Inflammation*. 2013; 36(4): 921–931.
127. Röszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation. *Mediators Inflamm*. 2015: 816460.
128. Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677-686.
129. Zimmerli SC, Hauser C. Langerhans cells and lymph node dendritic cells express the tight junction component claudin-1. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 2381–2390.
130. Fischer UB, Jacovetty EL, Medeiros RB, et al. MHC class II deprivation impairs CD4 T cell motility and responsiveness to antigen-bearing dendritic cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 7181–7186.
131. Qian B, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010; 141(1): 39–51.
132. Duluc D. Tumor-associated leukemia inhibitory factor and IL-6 skew monocyte differentiation into tumor-associated macrophage-like cells. *Blood* 2007; 110: 4319-4330.
133. Biswas SK. A distinct and unique transcriptional program expressed by tumor-associated macrophages (defective NF-kappaB and enhanced IRF-3/STAT1 activation). *Blood* 2006; 107, 843-861.
134. Ojalvo LS, King W, Cox D, Pollard JW. High-density gene expression analysis of tumor-associated macrophages from mouse mammary tumors. *The American Journal of Pathology*. 2009; 174:1048–1064.
135. Ojalvo LS, Whittaker CA, Condeelis JS, Pollard JW. Gene expression analysis of macrophages that facilitate tumor invasion supports a role for Wnt-signaling in mediating their activity in primary mammary tumors. *J Immunol*. 2010; 184:702–712.
136. Wijesundera KK, Izawa T, Tennakoon AH, et al. M1-/M2-macrophages contribute to the development of GST-P-positive preneoplastic lesions in chemically-induced rat cirrhosis. *Exp Toxicol Pathol*. 2015; 67: 467–475.
137. Sica A, Larghi P, Mancino A, et al. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin Cancer Biol*. 2008; 18: 349–355.
138. Mills CD, Lenz LL, Harris RA. A Breakthrough: Macrophage-directed cancer immunotherapy. *BioMedical Cancer Res*. 2016; 1; 76(3): 513–516.
139. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10: 753–766.
140. Bouwens L, Baekeland M, De Zanger R, Wisse, E. Quantitation, tissue distribution and proliferation kinetics of Kupffer cells in normal rat liver. *Hepatology* 1986; 6: 718–722.
141. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol*. 2013; 3: 785–797.
142. Kupffer C. Ueber Sternzellen der Leber. *Archiv für mikroskopische Anatomie*. 1876;12:353–358.

143. Takahashi K, Yamamura F, Naito M. Differentiation, maturation, and proliferation of macrophages in the mouse yolk sac: a light-microscopic, enzyme-cytochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *J Leukoc Biol.* 1989; 45(2): 87–96.
144. Fox ES, Thomas P, Broitman SA. Comparative studies of endotoxin uptake by isolated rat Kupffer and peritoneal cells. *Infect Immun.* 1987; 55(12): 2962–6.
145. Biozziand G, Stiffel C. The physio pathology of the reticulo endothelial cells of the liver and spleen. *Progressin Liver Diseases*, 1965; 2: 166.
146. Theurl M, Theurl I, Hochegger K, Obrist P, Subramaniam N, van Rooijen N. Weiss, Kupffer cells modulate iron homeostasis in mice via regulation of hepcidin expression, *J. Mol. Med. (Berl)* 2008; 86: 825–835.
147. Wang Y, Van Der Tuin S, Tjeerdema N, Van Dam AD, Rensen SS, Hendrikx T, Plasma cholesteryl ester transfer protein is predominantly derived from Kupffer cells, *Hepatology* 2015; 62: 1710–1722.
148. Paschos KA. , Majeed A.W, Bird N.C. Role of Kupffer cells in the outgrowth of colorectal cancer liver metastases, *Hepatol. Res.* 2010; 40: 83–94.
149. Heymann F, Peusquens J, Ludwig-Portugall I, Kohlhepp M, Ergen P, et al. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells, *Hepatology* 2015; 62: 279–291.
150. Moghimi SM, Simberg D. Complement activation turnover on surfaces of nanoparticles. *Nano Today.* 2017; 15: 8–10.
151. Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol* 2013; 14: 996–1006
152. Chen GS, Qi HZ. Effect of Kupffer cells on immune tolerance in liver transplantation. *Asian Pac J Trop Med.*2012; 5 (12:) 970-972.
153. Sato K, Yabuki K, Haba T, Maekawa T. Role of Kupffer cells in the induction of tolerance after liver transplantation, *J. Surg. Res.* 1996; 63: 433–438.
154. Ju C, McCoy JP, Chung CJ, Graf MLM, Pohl LR. Tolerogenic role of Kupffer cells in allergic reactions, *Chem. Res. Toxicol.* 2003; 16: 1514–1519.
155. Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: an organ with predominant innate immunity. *Hepatology* Baltimore, 2008; 47: 729–736.
156. Elsegood CL, Chan CW, Degli-Esposti MA, Wikstrom ME, et al. Kupffer cell-monocyte communication is essential for initiating murine liver progenitor cell-mediated liver regeneration. *Hepatology* 2015; 62: 1272– 1284.
157. Seki E, De MS, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007; 13: 1324–1332.
158. Osawa Y, Seki E, Adachi M, Suetsugu A, Ito H, Moriwaki H, Seishima M, Nagaki M. Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice. *Hepatology* 2010; 51: 237-245.
159. Chavez E, Alcantar LK, Moreno MG, Muriel P. Gadolinium Chloride Inhibits the Spontaneous Resolution of Fibrosis in CCL(4)-Induced Cirrhosis. *Toxicol Mech Methods.* 2006; 16: 507–513.
160. Sitia G, Iannaccone M, Aiolfi R, et al. Kupffer cells hasten resolution of liver immunopathology in mouse models of viral hepatitis. *PLoS Pathog.* 2011; 7(6): e1002061.
161. Gehring S, Dickson EM, Martin MES, et al. Kupffer cells abrogate cholestatic liver injury in mice. *Gastroenterology* 2006;130: 810–822.

162. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247–2250.
163. Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest* 2005; 115: 56–65.
164. Kendall TJ, Hennedige S, Aucott RL, et al. p75 neurotrophin receptor signaling regulates hepatic myofibroblast proliferation and apoptosis in recovery from rodent liver fibrosis. *Hepatology* 2009; 49: 901–910.
165. Chiang DJ, Pritchard MT, Nagy LE. Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 300: 697–702.
166. Nagy LE. New insights into the role of the innate immune response in the development of alcoholic liver disease. *Expt Biol Med*. 2003; 228: 882–890.
167. Inatsu A, Kinoshita M, Nakashima H, et al. Novel mechanism of C-reactive protein for enhancing mouse liver innate immunity. *Hepatology*. 2009; 49(6): 2044–2054.
168. Knolle PA, Loser E, Protzer U, Duchmann R, Schmitt E, zum Buschenfelde KH, Rose-John S, Gerken G. Regulation of endotoxin-induced IL-6 production in liver sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells by IL-10. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:555–561.
169. Baumann H, Gauldie J The acute phase response. *Immunol Today*. 1994;15:74–80.
170. Ebrahimkhani MR, Mohar I, Crispe IN Cross-presentation of antigen by diverse subsets of murine liver cells. *Hepatology*, 2011; 54: 1379–1387.
171. Klein I, Cornejo JC, Polakos NK, John B, Wuensch SA, Topham DJ, Pierce RH, Crispe IN. Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood* 2007; 110: 4077–4085.
172. Lohse AW, Knolle PA, Bilo K, Uhrig A, Waldmann C, Ibe M, Schmitt E, Gerken G, Meyer Zum Buschenfelde KH. Antigen-presenting function and B7 expression of murine sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells. *Gastroenterology* 1996; 110:1175– 1181.
173. Ulivieri C, Valensin S, Majolini MB, Mathews RJ, Normal B-1 cell development by defective BCR signaling in Lkc^{-/-} mice. *Eur J Immunol*, 2003; 33: 441-445.
174. Deniz G. NK ve NKT Hücreler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(43):18-25.
175. Mann ER, Li X İntestinal antigen –presenting cells in mucosal immune homeostasis: crosstalk between dendritic cells, macrophages and B-cells. *World J Gastroenterol*. 2014; 7; 20(29): 9653-64.
176. Park CS, Yoon SO, Armitage RJ, Choi YS. Follicular dendritic cells produce IL-15 that enhances germinal center B cell proliferation in membrane –bound form. *J Immunol*. 2004; 173(11): 6676-6683.
177. Knowles DM, In Hematopoietic System and Hematopoiesis: Neoplastic Hematopathology. Second Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
178. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation. *Respiratory medicine*. 2012;106:9-14.
179. Özkorkmaz GE. Mast Hücreleri. *AKÜ Fen Bilimleri Dergisi* 2019; 02: 87-101.
180. Maurice W. van der Heijden, Hanneke P.M. van der Kleij, Martin Röcken, Redegeld. FA: Mast cells. Skin immune system (SIS): cutaneous immunology and clinical immunodermatology. In: Bos JD, editor. 3rd ed, CRC Press 2005;237-63.
181. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nature Reviews Immunology* 2004;4:787-99.

182. Cross PC, Mercer KL. Cell and Tissue Ultrastructure: a Functional perspective, 3rd Ed, Freeman and Company, USA, 1998.
183. Fiori MG, Petrelli L, Zanoni R, Paro M, Nunzi MG, Intraepithelial mast cells in the urinary bladder of rats with chemically induced diabetes. *Int. J. Diab. Metab*, 1994; 2(2).
184. Harvima IT, Nilsson G. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Dermato-venereologica* 2011; 91: 644-650.
185. Maurer M, Theoharides T, Granstein RD, Bischoff SC, Bienenstock J, Henz B, et al. What is the physiological function of mast cells? *Experimental Dermatology* 2003;12: 886-910.
186. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86: 515-81.
187. Fijen JW, Jones CR, Kobold AC et al. Leukocyte activation and cytokine production during experimental human endotoxemia. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 89-95.
188. Akdiş M, Burgler S, Crameri R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunology*, 2011; 127(3): 703-717.
189. Andus T, Bauer J, Gerok, . Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 1991; 13: 364-375.
190. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. Interleukins. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical. Science*, 1998; 18,77-84.
191. Garra A. Interleukins and immune system II. *Lancet* 1989; 8638: 1003-1005.
192. Male D, Champion B, Cooke A, Owen M.(ed.) The Immune System. In *Advanced Immunology*. 2nd Ed. London, Gower Med Publ 1991.
193. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:197-216.
194. Saroj PV, Jha KK. An overview on immunomodulation. *J Adv Scient Res*. 2012; 3(1): 07-12.
195. Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 643-675.
196. Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Cellular and Molecular Immunology*. 2016; 13 (3): 316-327.
197. Guan YS, He Q. A current update on the rule of alternative and complementary medicine in the treatment of liver diseases. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:321234.
198. Bouwens L. Proliferation and phenotypic expression of non-parenchymal liver cells. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:46-51.
199. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J Hepatol*. 2017; 66 (6): 1300-1312.
200. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Reports*. 2014; 6: 13.
201. Hamano T, Tong V, Mutai M, Hayashi M, Tanaka E. Kupffer cell-mediated cytotoxicity induced by lipopolysaccharide 0111:B4 is greater in dogs than in rats and monkeys. *J Toxicol Sci Feb* 2002; 27: 1-9.
202. Krieg AM. Therapeutic potential of toll-like receptor 9 activation, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006; 5; 6: 471-484.

203. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, Williams TW Jr, Young EJ. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med.* 1987;147:1895–1906.
204. Lichtman SN, Wang J, Lemasters JJ. Lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha release from cultured rat Kupffer cells: sequence of intracellular signaling pathways. *J Leukoc Biol.* 1998; 64: 368–372.
205. Chensue SW, Terebuh PD, Remick DG, Scales WE, Kunkel SL. In vivo biologic and immunohistochemical analysis of interleukin-1 alpha, beta and tumor necrosis factor during experimental endotoxemia. Kinetics, Kupffer cell expression, and glucocorticoid effects. *Am J Pathol* 1991;138:395–402.
206. McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, Kimata K and Kubes P: Kupffer cells and activation of endothelial TLR4 coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: 797–G806.
207. Liu Y, Li F, Zhang L, Wu J, Wang Y, Yu H. Taurine alleviates lipopolysaccharide-induced liver injury by anti-inflammation and antioxidants in rats. *Mol Med Rep.* 2017; 16(5):6512-6517.
208. Heumann D, Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin Chim Acta* 2002; 323 (1-2): 59-72.
209. Triantafilou M, Brandenburg K, Kusumoto S, Koichi Fukase K, Mackı A et al. Combinational clustering of receptors following stimulation by bacterial products determines lipopolysaccharide responses. *Biochem. J.* 2004; 381, 527–536.
210. Rao AJ, Gibon E, Ma T, Yao Z, Smith RL, Goodman SB. M1 and M2 Macrophage Polarization in vitro with exposure to LPS and IL-4. Poster No. 1917. Annual Meeting. ORS 2012.
211. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.* 2012; 122; 787–795.
212. Murray PJ, Wynn TA. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization. *J. Leukoc. Biol* 2011; 89; 557-563.
213. Benoit M, Desnues B, Mege JL. Macrophage polarization in bacterial infections, *The Journal of Immunology.* 2008;181; 6: 3733–3739.
214. Shaughnessy LM, Swanson JA. The role of the activated macrophage in clearing *Listeria monocytogenes* infection. *Front Biosci.* 2010; 12: 2683–2692.
215. Jouanguy E, Doffinger R, Dupuis S, Pallier A, Altare F, Casanova JL. IL-12 and IFN-gamma in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men. *Curr Opin Immunol.* 1999; 11(3): 346–351.
216. Seemann S, Zohles F, Lupp A. Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation. *J Biomed Sci.* 2017; 24(1): 60.
217. Mills CD, Thomas AC, Lenz LL, Munder M. Macrophage: SHIP of Immunity. *Front Immunol.* 2014;5:620.
218. Gordon S, Plüddemann A, Estrada FM. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. *Immunol. Rev.* 2014; 262: 36–55.
219. Hall WC, Rojko JL. The use of immunohistochemistry for evaluating the liver. *Toxicol Pathol* 1996; 24:4–12.
220. Çetinkaya A, Yılmaz E. Çöpçü reseptörler: özellikleri ve hastalık ilişkileri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2009; 40 (3):145-150.

221. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. In *Immunity of Microbes: Cellular and Molecular Immunology*. Eighth Edition, Philadelphia: Elsevier Sounders, 2015.
222. Law SK, Micklem KJ, Shaw JM, Zhang XP, Dong Y, Willis AC, Mason DY. A new macrophage differentiation antigen which is a member of the scavenger receptor superfamily. *Eur. J. Immunol.* 1993; 23: 2320–2325.
223. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SKA, Moestrup SK. Identification of haemoglobin scavenger receptor. *Nature* 2001; 409: 198–201.
224. Polfliet MM, Fabrick BO, Daniels, WP, Dijkstra CD, van den Berg TK. The rat macrophage scavenger receptor CD163: Expression, regulation and role in inflammatory mediator production. *Immunobiology* 2006; 211: 419–25.
225. Yamate J, Ishimine S, Izawa T, Kumagai D, Kuwamura M. Macrophage populations and expressions of regulatory proinflammatory factors in the rat meninx under lipopolysaccharide treatment in vivo and in vitro. *Histol Histopathol* 2009; 24: 13–24.
226. Zizzo G, Hilliard BA, Monestier M, Cohen PL. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires M2c polarization and MerTK induction. *J Immunol* 2012; 189: 3508–20.
227. Platt N, Haworth R, Darley L. The many roles of the class A macrophage scavenger receptor. *Int. Rev Cytol* 2002; 212:1–40.
228. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, et al. The multiple roles of macrophage scavenger receptors (MSR) in vivo: resistance to atherosclerosis and susceptibility to infection in MSR knockout mice. *J. Atheroscler Thromb.* 1997; 4: 1–11.
229. Golbar HM, Izawa T, Yano R, Ichikawa C, Sawamoto O, Kuwamura M, Lamarre J, Yamate J. Immunohistochemical characterization of macrophages and myofibroblasts in α -Naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced bile duct injury and subsequent fibrogenesis in rats. *Toxicol Pathol.* 2011; 39 (5): 795-808.
230. Golbar HM, Izawa T, Juniantito V, Ichikawa C, Tanaka M, Kuwamura M, Yamate J. Immunohistochemical characterization of macrophages and myofibroblasts in fibrotic liver lesions due to *Fasciola* infection in cattle. *J Vet Med Sci* 2013; 31; 75(7): 857-65.
231. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60: 1090–1096.

8. ÖZGEÇMİŞ

15 Temmuz 1989 yılında Elazığ'da doğdum. 2000-2003 yılları arasında İlk ve ortaokulu Aksaray Ağaçören Atatürk İlköğretim Okulunda okudum. 2006 yılında Aksaray Ağaçören Çok Programlı Lisesinden mezun oldum. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandım ve 2011 yılında bitirdim. 2015 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bölümünde yüksek lisansa başladım. Şanlıurfa ili Akçakale ilçesinde biyoloji öğretmeni olarak görev yapmaktayım.