İmmünite Nedir ?

Dr. Orhan M. Bulay*

Organizmada, yabancı etkenlere karşı değişik reaksiyonlar oluşur. Örneğin, mikropların vücuda girmesi ile iltihabın oluşması gibi. Antijen dediğimiz maddelerin de vücuda girmesi bazı reaksiyonlara neden olmaktadır. Çok eskiden beri, mikropların antijenik özellikleri olduğu ve vücuda girdikleri zaman, antikor dediğimiz maddelerin oluşmasına neden oldukları bilinmektedir. İmmünite eskiden, antijenin organizmaya girmesi ile antikor oluşmasını kapsayan yararlı bir reaksiyon olarak düşünülürdü. Bu gün, immün reaksiyonların o kadar faydalı olup olmadıkları tartışma konusudur. Dünya Sağlık Kurulunun 1968 yılındaki, genetik ve hastalık ile ilgili raporunda[30] immünite "Antijen ile immün sistem hücreleri arasındaki ilişkiler nedeni ile oluşan olayları kapsayan bir cevaptır" şeklinde tanımlanmıştır.

Organizma çevresindeki yabancı maddelere karşı doğuştan savunma yeteneğine sahiptir. Böylece oluşan immüniteye doğumsal immünite denir. Edinsel immünite ise, kişinin doğumdan sonra bu maddelerle ikinci kez karşılaşması ile oluşan bir immünitedir.

Organizmaya antijen adını verdiğimiz, yabancı maddenin girmesi ile oluşan reaksiyonlar üç grupta toplanır.[31]

a. Afferent faz: Yabancı maddenin tanınması

b. Santral faz: İmmüno-spesifik maddenin sentezi ile ilgili biyokimyasal olaylar

c. Efferent faz: İmmünolojik maddenin oluşmasından sonra meydana gelen immün reaksiyonlarla ilgili mekanizmalar

Antijen ve Organizmada Gördüğü İşlem

Organizmaya bir antijen girdiği zaman lenfositlerle karşılaştığında, her hangi bir antikorun oluşmadığı dikkati çeker. Oysa, antijen önce makrofaj larla karşılaşır ve sonra lenfositlere rastlarsa, bir kaç saat gibi bir sürede antikor oluştuğu görülür.[1, 9, 11]

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Profesörü.

Antijen organizmaya girdiği zaman üç türlü olay görülür. Antijen solübl ise, ekstrasellüler sıvıya geçer ve her hangi bir immün reaksiyon oluşmaz. Zamanla ekstrasellüler sıvıda katabolize edilerek sonunda atılır. İkinci olay, lökositler tarafından antijenin fagosite edilmesidir. Antijen ayni zamanda retikülo-endotelyal-sistem tarafından da fagosite edilebilir. Böylece antijen fagositoz olayı ile ortadan kaldırılır. Üçüncü olay, antijenin % 5 oranındaki kısmının aylarca kalarak, hücre zarına bağlanmak yolu ile immün reaksiyonlara neden olmasıdır.[29]

Organizmaya antijen girdiği zaman önce makrofajlarla karşılaşır.[28] Daha sonra da lenfositler bu makrofaj ile temas temin ederler.[11] Böylece makrofajlar antijen hakkındaki bilgiyi lenfositlere geçirir. Bilgi geçişinin bir tür RNA ile olduğu ileri sürülmüştür.[29] Makrofaj kültürlerinde, lenfositlerin, antijenik sitümülasyonlara zayıf cevap verdikleri, ancak makrofajlarla karşılaştıktan sonra daha kuvvetli cevap verdikleri gözlenmiştir.[28] Antijen, lenfoid dokuda, retikülo-endotel-hücreler tarafından yakalanarak hücre membranına bağlanır. Bu bağlanma hücre yüzeyindeki antikorlar yolu ile olur. Antijen retikülo-endotel-hücreler tarafından yakalandıktan sonra o bölgeye lenfositler gelmeye başlar. Lenfositler antijeni bağlayabilirler veya pinositozla, sitoplazma içine alabilirler. Böylece lenfosit tarafından alınan antijen sadece lenfositi bloke eder ve her hangi bir immün cevap oluşturmaz.[12, 15]

İmmün Cevapta Rolü Olan Hücreler

İmmün sistemi oluşturan hücreler ,mezankimal kökenli, ilkel kemik iliği ana hücrelerinden (Stem hücreler) gelişir.[26] Bu ana hücreler vitellus kesesinin duvarında, kan gölcüklerinde ilk kez görülmeye başlarlar ve sonra karaciğer ve kemik iliğinde de yerleşirler. Embriyogenezisin ikinci yarısında da timusu kolonize ederler.[18] Ana hücreler, eritrositlerin, lökositlerin ve lenfositlerin oluşmasında başlıca rolü oynarlar. Timusa gelen ana hücreler orada bölünerek lenfositleri yaparlar ve timus korteksini oluştururlar.[25] İmmün cevapta rolü olan hücreler:

1. İmmünolojik konpetan hücreler (Hücresel immünitede başlıca rolü oynarlar ve antikor yaparlar)

2. Antijeni yakalayan ve onu değişikliğe uğratan hücreler

İmmünolojk konpetan hücreler gurubunda bulunan hücreler: a) Lenfositler, b) İmmünoblastlar, c) Plazma hücreleridir. Antijeni yakalayan ve değişikliğe uğratan hücreler retikulum hücreleri ve makrofaj lardır.[8]

Antijeni tanıyan hücrelerin immüno-konpetan hücreler oldukları anlaşılmıştır. Kemik iligi stem hücrelerinin antijenik sitümülasyona cevap vermedikleri ve antijeni tanımadıkları tesbit edilmiştir. Timus kökenli hücrelerin (T Lenfositleri), yani lenfositlerin antijeni tanıma yetenekleri vardır. T lenfositleri periferik lenfoid organların (Lenf düğümleri, dalak ve tonsiller gibi) parakortikal denen kısımlarında (Bu bölgelere timusa bağlı sahalar da denir) lokalize olurlar.[25] T hücreleri antijeni tanıma yeteneğine sahiptirler ve bu hücrelere "Bellek hücreleri" adı da verilir. Bursa kökenli lenfositler (B lenfositleri) ayni şekilde her hangi bir antijene karşı görevlendirilebilirler.[10] Timusun içinde lenfositler antijene cevap vermedikleri halde, periferik lenfoid organlarda, lenfositler antijenle reaksiyon verirler. O halde antijen iki sistem lenfositleri tarafından tanınmakta ve duyar lenfositlerle, plazma hücreleri oluşmaktadır.[5, 10] Antijeni tanıyan veya antijene reaksiyon veren hücreler, reseptör bölgelerinde antikorları nasıl senteze ettikleri genetik olarak planlanmıştır.[30] Yani her antijene göre, özel antikor yapımı için bir gen görevlendirilmiştir. Bu genler, o antijenle karşılaşmış lenfositte bulunur.[30] Antijende, kendisi ile daha önce temas etmiş lenfositi tercih eder. Bu son durum Burnet'in clonal selection teorisine de uymaktadır.[4] Antijen ile karşılaşan lenfosit immünoblast haline döner. İmmünoblast lenfositten biraz daha büyük, nukleusu blast hücresının niteliğini gösteren bir lenfosittir. Lenfositlerin önemli görevlerinden bir tanesi immünolojik bellektir.

İmmünolojik Bellek

İnsanda, daha önce karşılaşılan bir antijenin, yirmi yıl sonra ayni antijenin organizmaya girmesi halinde tanındığı gösterilmiştir. Lenfositlerin bir kısmı kısa yaşamlı, on gün kadar, diğerleri ise uzun yaşamlıdırlar[16]. T hücrelerinin B hücrelerinden daha uzun yaşamlı oldukları tesbit edilmiştir. Kısa yaşamlı lenfositler antijenle tamaslarından sonra, o antijene karşı nasıl bir antikor yapılacağını kendilerinden sonraki lenfositlere[15] gecirme yeteneğindedirler. Böylece o antijene karşı clonlar oluşmaktadır. Bu clonların oluştuğu, organizmanın yani antijenle ikinci kez karşılaşması halinde daha şiddetli bir reaksiyonun elde edilmesi ile bağdaşır. Antijeni tanıyan lenfositler, immünoblast, onlarda immün reksiyonu oluşturacak, küçük lenfositler haline dönerler. Bu lenfositlerin bir kısmı efektör, bir kısmıda bellek hücreleri oluştururlar.

İmmün Cevabın İkili Oluşu

Antijen organizmaya girdiği zaman birbirinden farklı iki immün reaksiyon oluşur.

1. Antikorların oluşması, kana ve vücud sıvılarına geçmesi. Buna hümoral immünite de denir. Antikorların görevleri, bakteri toksinlerini nötralize etmek ve bakterilerin yüzeylerini örtmek yolu ile bakterilerin makrofajlar tarafından alınmasını kolaylaştırmaktır.[9]

2. Duyar lenfositlerin oluşması. Buna hücresel immünite de denir. Aşırı duyarlık, gref reaksiyonu ve otoimmün reaksiyonlar bu gurupta incelenir.[2, 3]

Küçük Lenfositlerin Rolü

Radyoizotoplarla yapılan çalışmalar, lenfositlerin gerek hümoral ve gerekse hücresel immünitedeki rollerini ortaya koymuştur. Lenfositler, kanda, lenf sıvısında, lenf düğümü, duktus torasikus ve dalakta bulunurlar. Bu sayılan yerlerdeki lenfositlerin tamamına lenfosit havuzu denir. Bu havuzdaki lenfositlerin miktarı immün reaksiyonda büyük rol oynar. Sıçanların duktus torasikuslarına kanül koymak yolu ile lenfosit havuzunu boşaltmak olanağı vardır. Bu sıçanlara tetanoz toksoidi veya koyun eritrositleri antijen olarak enjekte edilecek olursa, antikorların meydana gelmediği ve bu hayvanların yapılan deri greflerini atamadıkları görülür. Bu hayvanın immün yeteneği, bir başka hayvandan alınacak lenfositlerle onarılabilir. Bu deney lenfositlerin immün cevaptaki rollerini gösterir.[5, 24, 26]

Daha önce her hangi bir antijenle karşılaşmamış yani immünolojik olarak virjin bir sıçana primer cevap geçirmiş bir sıçanın lenfositleri enjekte edilecek olursa, ikinci kez ayni antijenle karşılaşma halinde, bu sıçanda yüksek oranda antikorların oluştuğu dikkati çeker. Bu, lenfositlerin antijenle ilk karşılaşmadaki hatırayı taşıdıklarını gösterir.[9, 22]

Lenfositlerin, organizmada, iki kaynağı vardır. Bunlardan biri timus diğeri bursa Fabriciustur.

Timus

Timus, epitel hücreleri ve retiküler hücrelerden yapılmış arada bol miktarda lenfositleri kapsayan bir organdır. Timusun kendisindeki lenfositler yüksek oranda mitoz gösterirler. Ancak mitoz sıklığı, timustan çıkan lenfosit miktarı ile orantılı değildir– Gerek insandaki timusla ilgili anomaliler gerekse neonatal devrede, deney hayvanlarında timusun çıkarılması, bu organın immün mekanizmadaki rolünü göstermiştir.[19, 20] Timusun çıkarılması ile dolanan lenfositlerin miktarı azalır ve buna bağlı olarak da gref reaksiyonu ortadan kalkar, bir kısım antijenlere karşı antikor cevabı azalır ve westing sendromu denilen bir hastalık tablosu ortaya çıkar.[13,21] Yukarda tanımlanan tablo "Thymosin" denen timus kökenli hormonun verilmesi ile düzeltilebilir.[14]

Adült fareler, röntgen ışınları ile ışınlanırsa, lenfositlerin bölünme kabiliyetleri ortadan kalkar ve immünolojik cevap da kaybolur. Kemik iliği hücrelerinin verilmesi ile immünolojik yetenek temin edilebilir. Röntgen ışınları ile ışınlanmış hayvanda timektomi yapılırsa, immün yateneğin tamamen kırıldığı dikkati çeker. Bunun nedeni, kemik iliği ana hücrelerinin (Stem celler) timusa gelmeleri ve orada lenfositleri oluşturmalarıdır.[23, 27] Timus kaldırıldığına göre, lenfositler immün konpetans kazanamıyacaklar, yani şartlanamıyacaklardır. Böylece immün konpetan lenfositlerin miktarı azalmış olacaktır. Diğer lenfoid organlarda da lenfositler oluşursada bunlar immün konpetans yeteneğine sahip değildirler.

Fabricius bursası

Fabricius bursası kuş türü hayvanlarda bulunur. İnsanda da ekivalanı barsak mukozası olarak gösterilmiştir.[7, 19] Bursa da timus gibi endodermden gelişen, lenfoid bir organdır. Cloacaya yakın yerleşmiştir. Bursanın da görevi immün yetenekte lenfosit yapmaktır. Bursa kökenli lenfositlerin görevlerini tanımak için bursektomi ve irradiasyon denenmiştir.[10] Bazı hallerde de testosteron verilmesi bursektomi gibi etki etmektedir.[19] Bursektomize hayvanlarda, agammaglobulin sentezinin ve antijenik sitümülasyonlara karşı da antikor yapımının azaldığı gözlenmiştir.[10] Buna karşılık, deri grefleri atılmıştır. Yani hücresel immün mekanizmada her hangi bir değişiklik olmamıştır.

İki değişik lenfosit ve immün reaksiyonlardaki fonksiyonları

Timus ve bursa gibi lenfoid organlar santral lenfoid organları lenf düğümleri, dalak ve tonsil gibi organlar da periferik lenfoid organları oluştururlar. Periferik lenfoid organlar, santral lenfoid organlarda oluşan lenfositlerin lokalize oldukları organlardır. Santral lenfoid organlarda oluşan lenfositler de görev bakımından farklar gösterirler. Böylece, yukarda değinildiği gibi immün reaksiyonlarda iki yönlü bir görüntü oluşmaktadır.[13, 26, 27]

Neonatal timektomiden sonra ,periferik lenfoid organların parakortikal bölgeleri denen kısımlarında lenfosit azalması olur. Yani T lenfositlerinin lenf düğümlerinde kortekse yakın, nodül lenfatisilerin çevresi, dalakta da arterioller çevresinde azaldıkları dikkati çeker. Bu parakortikal sahalara timusa bağlı sahalarda denir. Deri grefi yapıldığı veya, pikril klorid gibi maddeler enjekte edildiği zaman, hücresel immün cevabın bir göstergesi olarak parakortikal sahalarda dikkati çeker bir lenfosit proliferasyonu olur. Oysa folliküllerde, her hangi bir değişiklik görülmez. Buna karşılık pnömokok polisakkariti gibi timusta her hangi

bir antijenik etkiye sahip olmayan antijenler enjekte edlidiği zaman, jerminal merkezlerin genişledikleri ve yeni nodüli lenfatisilerin oluştukları gözlenir. Ayrıca medüller kordonlar arasında plazma hücrelerinin, kontrollara göre arttığı izlenir. Oysa timusa bağlı sahaların, bu antijenik sitümülasyonla etkilendiğini gösterecek her hangi bir bulgu yoktur.[5, 5, 1, 13, 17, 28]

Yukarda tanımlanan her iki sistemle ilgili lenfositlerin, T ve B hücrelerinin organizmada işbirliği halinde bulundukları ortaya konmuştur.[2] B hücreleri letal olarak ışınlanmış deney hayvanlarına enjekte edildiği zaman, bazı antijenlere karşı antikor oluştuğu halde, timus ve kemik iliği karışımlarının birlikte verilmesi halinde tam bir immünolojik cevap alınmaktadır.[2] Hümoral bir cevaba neden olan antijen organizmaya girdiği zaman timus kökenli lenfositler bölünmeye başlar. Ancak bursa kökenli hücrelerin de T hücrelerini harekete geçirmede görevli olduğu ortaya konmuştur. Bu konuda değişik düşünceler ileri sürülmüştür. Bunlardan biri, antijenin tanınması ve immünolojik bellek, uzun yaşamlı timus kökenli lenfositlerle ilgilidir.[27] Bu T hücreleri, hücresel ve hümoral cevaplar için bir bilgi deposu görevi görürler. Yani T hücreleri B hücrelerine yardım ederler. B hücreleri immüno-blast ve plazma hücreleri halinde, bir antijen karşısında özellikle farklılaşabilirler. Bu B hücreleri de bellek hücre görevi yapabilirler. Ancak T hücreleri, B hücreleri ile birlikte çalışan makrofajlara antijenleri takdım etmekle yükümlüdürler. Oysa, immünolojik bellek konusunda ki bu düşünceler ve T yardımcı hücrelerinin görevi henüz ortaya konmamıştır.[27, 28, 29]

KAYNAKLAR

1. Argyris, B.: Role of macrophages in immunological maturation. J. Exp. Med. **128:** 459, 1968.
2. Axelrda, M. A.: Suppression of delayed hypersenstivity by antigen and antibody. Is a common precursor cell responsability for both delayed hypersensitivity and antibody formation? Immunology, **15:** 195, 1968.
3. Brent. L. and Medavwar, P. B.: Cellular immunity and the homograft reaction. Brit. Med. Bull. **13:** 55, 1967.
4. Burnet, F. M.: Cellular immunology. London and New York, Cambridge University Press, 1969.
5. Davies, A. J. S., Lecuhars, E. and Wallis, V.: The failure of thymusderived cells to produce antibody. Transplantation, **5:** 222, 1967.
6. The mitotic response of thymus derived)cells to antigenic stimulus, Transplantation:, **4:** 438, 1966.
7. Fichtelius, K. E., Finstad, J. and Good R. A.: Bursa equivalets of bursaless vertebrate. Lab. Invest. **19:** 339, 1968.
8. Fishman, M. and Adler, F. L.: Antibody)formation initiated in vitro, II. Antibody synthesis in X-irradiated recipients of diffusion chambers containing nucleic acid derived from macrophages incubated sith antigen. J. Exp. Med. **117:** 595, 1963.

9. Frei, P. C. et al.: Phagocytosis of the antigen, a crucial step in the induction of the primary response. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. **53:** 20, 1965.
10. Glick, B., Chang, T. S. and Jaap, R. The bursa of Fabricius and antibody production. Poult. Sci. **35:** 224, 1956.
11. Hersh, E. M. and Harris, J. E.: Macrophage-lymphocyte interaction in the antigen induced blastogenic response of human peripheral blood leucocytes. J. Immun. **100:** 1184, 1968.
12. Huber, H., Douglas, S. D. and Fudenberg, H.: The IgG receptor: an immunological marker for the characterization of mononuclear cells. Immunology, **17:** 7, 1969.
13. Humphrey, J. H.: Cell-mediated immunity-general perspectives. Brit. Med. Bull. **23:** 93, 1967.
14. Law, W., Trainin, N., Levey, R. H.: Humoral th,mic factor in mice; further)eviden ce. Science, **143:** 1049, 1964.
15. Mc Farland, W. and Heilman, D. H.: Lymphocyte foot appendage: its role in lymphocyte function and in immunological reactions. Nature, **205:** 887, 1965.
16. Mc Farland, W., Heilman, D. H. and Moorhead, J. F.: Functional anatomy of the lymphocyte in immunological reactions in vitro. J. Exp. Med. **124:** 851, 1966.
17. Mc Intire, R. R. et al.: Pathogenesis of the post-natal thymectomy, wasting syndrome. Nature, **204:** 151, 1964.
18. Metcalf, D.: The thymus: itsx role in the ummune responses, leukemia development and carcinogenesis. Recent Results in Cancer Reseacrh. Vol. 6, Berlin, Springer, 1966.
19. Miescher, P. A. and Muller-Eberhard, H. S.: Textbook of immunopathology, Vol. Ive II., Grune and Stratton, New York, London, 1967.
20. Miller, J. F. A. P.: Immunological function of the thymus. Lancet, **2:** 748, 1961.
21. İmmunity and thymus, Lancet, **1:** 43, 1963.
22. Mitchell, J. and Nossal, G. J. V.: Mechanism of induction of immunological tolerance. I. Localization of tolerance-inducing antigen. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. **44:** 211, 1966.
23. Mitchell, G. I. and Miller, J. F. A. P.: Cell to cell interaciton in the immune response. II. The source of hemolysin-forming cells in irradiated mice given bone marrow and thymus or thoracic duct lymphocytes. J. Exp. Med. **128:** 821, 1968.
24. Nossal, G. J. V.: Mechanisms of antibody produciton. Ann. Rev. Med. **18:** 81, 1967.
25. Parrot, D. M. V., De Sousa, M. A. B. and East, J.: Thymus-dependent areas in the lymphoid organs of neonatally thymectomized mice. J. Exp. Med. **123:** 191, 1966.
26. Roitt, M., Greaves, M. F., and Torrigiani, C.: The cellular basis of immunological responses; a synthesis of some current views. Lancet, **2:** 367, 1969.
27. Schlossman, S. F.: The immune response; some unifying concepts. New Eng. J. Med. **277:** 1355, 1967.
28. Scheonberg, M. D., Muhah, V. and Moore, R. D.: Cytoplasmic interaciton between macrophages and lymphocyitic cells in antibody synthesis. Science, **143:** 964, 1964.
29. Unanue, E. R. and Cerrotini, J. C.: The immunogenecity of antigen bound to the plasma membrane of macrophages. J. Exp. Med. **131:** 711, 1970.
30. W. H. O. Scientific Groups: Report, genetics of the ummine response. W. H. O. technical report series. No: 402, 28, 1968.
31. W. H. O. Scientific Group: Report, Factors regulating the immune respons.e W. H. O. technical report series. No: 448, 7, 1970.