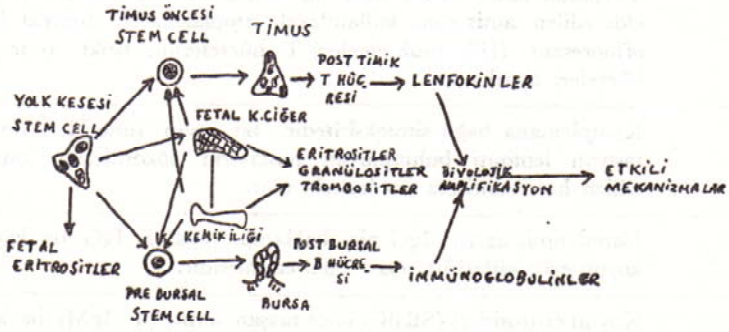
İmmün Mekanizmada Lenfositlerin Rolü*

Dr. A. İzzet Berkel**

Hernekadar lenfositler iki asır önce tarif edilmişse de, immünolojide yeri ve önemi ancak 1960 larda belli olabilmiştir. İnsanda immünitenin timik ve bursal sistemlerle idare edildiği anlaşıldıktan sonra (Şekil 1), hücresel immüniteden timus ve periferik lenfoid organlar (lenf düğümleri, dalak, Peyer plâkları) ve bunlardaki lenfositlerin sorumlu olduğu gerçeği ortaya çıkmıştır. Vücutta çeşitli dokularda dağılmış olan lenfositler, morfolojik olarak büyük, orta ve küçük olmak üzere sınıflandırılır. Ancak



T ve B HÜCRESİ SİSTEMLERİNİN GELİŞİMİ

Şekil 1

lenfosit fonksiyonları ile morfoloji birbirine her zaman paralellik göstermemektedir. Büyük ve orta boy lenfositler genellikle lenf düğümlerinin germinal merkezlerinde bulunurlar.[1,2] Burada mitoz ve farklılaşmayla ufak lenfositlere dönüşürler. Son 2 yılda hızla gelişen laboratuar teknolojisi bize lenfosit subpopülasyonlarını tanıma imkânını vermiştir. Dolaşımdaki lenfositlerin yaklaşık olarak 1/5 i dış mebranlarında immünog-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü çalışmalarından.

** Aynı Fakülte Pediatri Profesörü ve Klinik İmmünoloji Laboratuar Şefi.

lobulin taşırlar, bunlara mIg denir. Bu hücreler bursadan gelişirler ve *B cell* yahut *B hücreleri* adını alırlar. Periferik lenfositlerin 3/5 ü koyun eritrositleriyle spontan olarak rozet teşkil ederler. Bunlar timustan gelişmiş *T hücreleri* veya *T cells* dir. Son çalışmalar lenfositlerin B ve T hücreleri özellikleri göstermeyen başka subpopülasyonları bulunduğunu telkin etmektedir.[3] Tablo I lenfositleri tanımlamadaki işaretleme (marker) sistemlerini özelemektedir. Buna göre T hücreleri şu testlerden biriyle tanımlanır: 1- Koyun eritrositleriyle spontan rozet teşkil ederler. 2- Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hücrelerine karşı hazırlanmış antiseruma karşı sitoplazmik fluoresans gösterirler (HTLA). 3- Timositlere karşı elde edilen anti-T sera (bu antisera insan beyniyle veya mIg taşımayan, lenfositi bulunan hasta lenfositleriyle de hazırlanabilir) ile kompleman bulunan ortamda ölürler. Bu, sitotoksisite testidir.

TABLO I

Lenfosit Subpopülasyon İşaret (Marker) Leri

E	Direkt olarak koyun eritrositleri (SRBC) ile elde edilen rozetler.
HTLA	Tavşanda insan (akut lenfoblastik lösemi) ALL hücrelerine karşı elde edilen antiserum kullanılarak sitoplazmanın indirekt immünofluoresans (IF). muhtemelen T hücrelerini, belki ayrıca diğer hücreleri ayırd eder.
ANTİ-T	Komplemana bağlı sitotoksisitedir. bu insan timositleri veya mIg taşıyan lenfositi bulunmayan hastaların lökositlerine karşı elde edilen heteroantisera yardımıyla olur.
FcR	İşaretlenmiş agrege IgG nin bağlanışı veya 7S IgG ile kaplanmış koyun eritrositleri ile rozet teşkil edilmesidir.
C3R	Koyun eritrositleri (SRBC) önce tavşan antikoru (IgM) ile kaplanır ve sonra insan komplemanı ile kaplanırlar. kompleman hücreler test lenfositleriyle inkübe edilirler. bunlar non-T veya non-B lenfosit olabilir veya bunların biri veya her ikisine uyabilirler. daima HTLA negatiftirler.
mIg	B hücrelerini gösterir. hücre membranının γ, α, μ, λ ve k ya karşı elde edilen antisera ile direkt IF eder.

B hücrelerini tanımlayan testler şunlardır

1. Lenfosit yüzeyine işaretlenmiş agrege IgG bağlanışı veya 7S IgG ile kaplanmış koyun eritrositleri ile rozet teşkil ederler. Buna Fc-R- veya Fc receptörü aktivitesi de denir.

2. Heterolog antisera ile fluoresans veya sitotoksisite gösterirler.

3. Koyun eritrositleri önce tavşan antikoru yani IgM ve sonra insan komplemanı ile kaplanırsa test lenfositleriyle inkübasyondan sonra rozet teşkil ederler. Buna C_3R veya kompleman reseptör assay veya CRL denir. Bunlar daima HTLA negatiftir.

5. Lenfosit membranları, fluoresceinle işaretlenmiş anti M, veya K antiserumlarıyla inkübasyondan sanra direkt immünofluoresans gösterirler. Buna m-Ig denir.

Bu genel girişten sonra, bugünkü konuşmamızın konusu olan küçük lenfositlere geçiyoruz. Küçük lenfosit, immünolojik bakımdan kompetan hücre veya memory cell diye de adlandırılan, 8 mikron çapında, sitoplazması çok az ve endoplazmik retikulumu olmayan bir hücredir. Protein senteziyle ilgili strüktürleri yoktur ve başka hücrelere bölünebileceğini gösterir bulgulara sahip değildir. Ufak lenfositler timus, lenf düğümleri, dalak ve Peyer plâklarının başlıca hücre tipi olup, periferik kanda, kemik iliğinde ve barsak duvarındaki fokülsler boyunca da mevcuttur. Küçük lenfositlerin idare ettiği hücresel immünite başlıca şu olayları kapsamaktadır (Tablo II).

TABLO II

Hücresel İmmünite ile İlgili Olaylar

1. Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları (deri testleri)
2. Homograftin atılımı
3. Bazı virüsler, mantarlar, protozoalar ve tüberküloz basiline karşı bağışıklık
4. Blastik transformasyon
5. Graft versus host reaksiyonu
6. Tümörlere karşı direnç
7. Otoimmünite

Yukarıdaki olayların, dolayısiyle lenfosit fonksiyonlarının son yıllarda gelişen doku kültürü, radyoizotop ve operativ tekniklerden sonra daha etraflı incelenmesi kabil olmuştur.

Küçük lenfositlerin menşei kemik iligindeki stem cell'dir. Auerbach timustaki lenfoid hücrelerin epitelden gelişiğini gösterdi.[4] Başlangıç stimülusu mezankim epitelinden gelmektedir. Hormonal bir etkiyle olgunlaşmadan sonra lenfositler periferik lenfoid organlara göçederler, burada timusa bağlı bölgelerdeki lenfosit topluluklarını yaparlar. Lenf düğümünde parakortikal bölge, postkapiller venüller etrafındaki saha, dalakta sentral arterioller etrafı timusa bağlı bölgelerdir. Timik aplazili, kombine immün yetmezlik gösteren ve ataksi telenjiektazili hastalarda

bu bölgelerde ufak lenfosit bulunmamaktadır veya çok azalmıştır. Neonatal timektomi farelerde timusa bağlı bu bölgelerde lenfosit deplesyonuna sebep olur.

Lenfositler kana ana lenfatik damarlar yoluyla girer ve duktus torasikus küçük lenfositlerin en yoğun olduğu yerdir. Duktus torasikusta yapılan deneysel fistülle sıçanlarda lenfosit deplesyonu husule getirilmiştir. Bu yolla elde edilen lenfositler tritiated thymidine ile işaretlenip hayvana verildiğinde, işaretli lenfositlerin % 80 inin duktus torasikus lenfinde belirdiği müşahede edilmiştir. Deneyler, alıcı sıçanda yeni lenfosit yapımı olmadığını, kan lenfositlerindeki yüksek turnover'ın kandan lenfe olan devamlı resirkülasyondan ileri geldiğini ispatlamıştır.[2] Sıçanda dolaşan lenfositlerin yarısı, tekrar dolaşan havuzcuk (recirculating pool) lenfositleridir.[5] Zerk edilen lenfositler lenf düğümlerinin orta ve derin kortikal bölgelerinde, Peyer plâklarında, dalağın sentral arteriolü etrafında ve kanda bulunduğu halde, timusta görülmemiştir. Kemik iliğinde rastlanan birkaç işaretli lenfosit de kan ile kontaminasyona bağlanmıştır. Radioktif çalışmalar lenfositlerin kandan lenfe post kapiller venüller yoluyla geçtiğini, lenf düğümü içine de orta ve derin kortikal bölgelerden girdiğini göstermiştir. Elektron mikroskopisinde lenfositlerin sitoplazmayı katederek endotelden geçtiği anlaşıldı.[6] Sonra lenfositler lenf kanallarına girer, en sonunda da duktus torasikusa geçerler.

Glikosidaz ve tripsin gibi enzimler lenfosit yüzeyindeki esas tanıma kısımlarını değiştirerek aktif transport mekanizmalarını etkilerler. Glikosidaz normal migrasyonu önler,[7] tripsinle muamele lenf düğümlerine gidişi bozar, fakat dalağa olan göçe engel olmaz.[8]

Radyoaktif çalışmalarla küçük lenfositlerin hayat süresinin uzun olduğu, bunların yıllarca yaşayabileceği anlaşılmıştır. Bu derece uzun ömürlü hücreler, immünolojik hafıza ve informasyonun saklanması için ideal hücrelerdir.[5, 9]

Paneldeki arkadaşlarım Tablo II deki konuların genellikle hemen hepsine değineceklerinden, bun burada sadece lenfositlerin blastik transformasyonu ve bunun klinik tatbikatından bahsedeceğim.

Lenfositlerin bir diğer özelliği de bir immünojen veya antijenle karşılaştıklarında blasta dönüşmeleridir. Bu olaya blastik transformasyon denir ve in vitro olarak lenfosit fonksiyonlarını ölçen kıymetli bir test olarak kullanılmaktadır. Bugün en sık kullanılan metod, lenfositlerin in vitro olarak phaseolus vulgaris ekstresi yani phytohemagglutinin (PHA) ile stimülasyonudur.[10, 11] Değişik hayvanlarda dalak, duktus torasikus, lenf düğümü ve timus lenfositleri aynı cevabı gösterirler. Küçük lenfosit-

lerin PHA dışında allogeneik lenfositler ve önceden karşılaştıkları değişik antijenlerle de in vitro olarak uyarımı kabil olmaktadır.[12] PHA'e olan cevap için şahsın önceden bu madde ile karşılaşmasına lüzum yoktur. Sellüler immünitesi sağlam her şahsın lenfositleri PHA ile transformasyon yapar. Bu cevap intra uterin hayatın. 10 haftasından sonra timus ve 14. haftasından sonra dalaktaki lenfositlerde başlamaktadır.[13] İmmünolo jik yönden sağlam bir şahsın lenfositleri üzerinde PHA'i tanıyan reseptörler bulunduğu ve PHA ye karşılaşınca küçük lenfositlerin dönüştüğü gözlenmiştir.

PHA ile stimüle hücrelerin nükleusu büyük olup, ince bir kromatin ağı, bir veya birkaç nükleolüsü vardır. Stipolazma bol, bazofilik olup, parlak perinükleer saha ihtiva eder. PHA ile transformasyon gösteren hücrede endoplazmik retikulum azdır, mitokondriler boldur, golgi cihazı iyi gelişmiştir. Bu hücreler, graft versus host reaksiyonu gösteren hayvanların lenfoid dokusundaki blastlara benzerlik göterirler.[14]

Radyoaktif prekürsörlar kullanarak PHA e in vitro cevap veren lenfositlerin çeşitli metobolik değişikliklere uğradığı gösterildi. Bu esnada RNA, protein ve DNA sentez edilir.[12] RNA sentezi erken safhada olmakta, sonra DNA sentezi başlamaktadır. PHA in ufak lenfositler üzerindeki etki mekanizması üzerine farklı görüşler vardır.[15] PHA antijeniktir. Bazıları lenfositlerin PHA'e in vitro cevabının immünolojik olduğunu söyler. Bu görüşe PHA'e cevapta scpisifik antijenler, g. v. h. deki hücreler ve host versus graft ve kontakt sensitivite reaksiyonlarındaki hücrelerin benzeri, blastı andırır hücrelerin mevcudiyeti sebep olmuştur. PHA blast hücreleri de gamma globulin sentez eder.[16] PHA cevabının immünolojik oluşuna bir itiraz da, fetüs ve yenidoğan lenfositlerini in vitro olarak PHA'e cevap verişidir. cevap antijenin konakçı tarafından önceden tanınmasına bağlı değildir.[13,17-19]

Yapılan çalışmalar PHA ile yeni hücre teşekkülünün 3 veya 4 üncü günde maksimum olduğunu (% 60-90 oranında blast) göstermiştir.[12] Blastik transformasyonun değerlendirilmesi 3 yolla yapılır:

1. Yaymalardaki yüzde blast sayısını bulma ve bunu stimüle edilmemiş lenfositlerdeki değerle karşılaştırma. 2) Otoradyografi. 3) Yeni DNA yapımını izotopla ölçme. 2 ve 3. metodlarda izotoplar kullanılmaktadır. İzotoplar içinde genellikle tritiated thymidine en sık kullanılanıdır. Bu metodların en hassas ve güveniliri, izotopla DNA yapımını ölçmedir. Zira morfolojik analiz subjektiftir ve transforme olan hücreleri büyük lenfositler ve makrofajlardan ayırmak bazan güçtür. İzotopla yapılan değerlendirme, genellikle stimülasyon indeksi (S. I) olarak ifade edilir. Bu antijenle ve antijensiz olan uyarımlarda dakikada elde edilen sayı-

ların biribirine oranıdır ve çok defa muayyen birim lenfosit, meselâ 1 x 10^6 hücre üzerinden ifade edilir. PHA ile olan cevapta 15 veya 20 den büyük, antijenlerle olan da ise 2 den büyük S. I i lenfositlerin in vitro cevabını gösterir.

Küçük lenfositler önceden karşılaştıkları antijene tekrar rastlayınca üzerlerindeki bu antijene spesifik reseptörler yoluyla stimüle olarak blasta dönüşürler. Antijenlerle olan bu cevap genellikle PHA ile olandan daha düşüktür. Zira spesifik reseptör taşıyan lenfosit sayısı PHA'e cevap veren lenfosit sayısından daha azdır. Pratikte PPD,[20] Candida,[21] difteri ve tetanoz toksoidleri,[22] tifo aşısı,[22] E. Coli antijenliri,[23] Vaccinia,[22] polio,[24] kızamık,[25] antijen-antikor kompleksleri,[26] streptokok proteinleri ve SKSD,[27] KLH (keyhole limpet hemocyanine),[28] histoplasmin,[33] ve diğerlerinin lenfosit transformasyonuna sebep oldukları bildirilmiştir. PHA ve spesifik antijenlere ilâve olarak non spesifik şekilde bazı maddeler de lenfosit transformasyonunu stimüle etmektedir. Pokeweed mitojeni insan lenfositlerinde in vitro olarak transformasyon husule getirir.[24] Antilenfositik serum (ALS) konsentrasyonuna bağlı olarak lenfosit transformasyonunu stimüle edebilir veya antijene olan in vitro cevabı baskılar.[35]

Küçük lenfositler allogeneik lenfositlerle karşılaşınca da transformasyon yaparlar.[36, 37] Bu, karşılaşılan lenfositle aralarındaki histokompatibilite farkına göre değişen şiddette olur. Yani histokompatibilite farkı fazla ise blast sayısı fazladır. Histokompatibilite farkı az ise stimülasyon da o derece az olacaktır. HL-A bakımından aynı olan tek yumurta ikizlerinin lenfositleri arasındaki uyarım çok minimalidir. Bu şekilde iki ayrı kişinin lenfositleri doku kültürlerinde karşılaştırılarak, alınan cevabın derecesine göre şahıslar arasındaki histokompatibilite farkı incelenebilir. Bu test mikst lökosit kültürü denmektedir ve transplantasyonda HL-A uygunluğunu teyid için sıklıkla kullanılmaktadır. Mikst lökosit kültürlerinde hangi şahsın lenfositinin diğerini uyardığı ve hangisinin bu uyarıma cevap verdiğini anlamak için, lenfositler kültürden önce mitomycin C ile inkübe edilmektedir. Bu madde ile lenfositin uyarma kabiliyetini değişmemekte fakat cevap verme (uyarılma) yeteneği kaybolmaktadır. Tek yönlü mikst lenfosit kültürü olarak adlandırılan bu in vitro test klinikte çok kullanılmaktadır.[38]

Lenfositler antijenlerle karşılaşıp blastik transformasyon yaparken, ortama bazı maddeler de salgılarlar. Lenfosit mediatörleri olarak adlandırılan bu maddelerin bir kısmı izole edilebilmiş ve fonksiyonları araştırılmıştır.[39] Tablo III de lenfosit mediatörleri Tablo IV de bazılarının özellikleri özetlenmektedir.

TABLO III

Lenfositler Tarafından Yapılan Biyolojik Olarak Aktif Maddeler

1. Makrofajlara etkili mediatörler
   a) Migrasyon inhibisyon faktörü (M. İ. F.)
   b) Makrofaj aktive eden faktör (M. İ. F den farklı değildir.)
   c) Makrofaj agrege eden faktör (MİF in aynısı)
   d) Makrofajların peritondan kaybolmasına etkili faktör (MİF in aynısı)
   e) Makrofajlar için kemotaktik faktör.
   f) Antijene ihtiyaç gösteren (antijen dependent) MİF.
2. Nötrofiller için kemotaktik faktör
   Eozinofiller için kemotaktik faktör*
   Lenfositler için kemotaktik faktör.
3. Sitotoksik faktörler-lenfotoksinler
4. Çoğalmayı inhibe eden faktörler
   a) Klon inhibe eden faktör
   b) Proliferasyonu inhibe eden faktör
5. Deri reaktif faktörü
6. Blastojenik veya mitojenik faktör
7. Interferon
8. İmmünoglobulin
9. Transfer faktör**

* Mevcut olması için antijen-antikor kompleksi gereklidir.
** Sensitize hücrelerden ekstrakte edilebilir.

TABLO IV

Çeşitli Mediatörlerin Mukayesesi

Mediatör		Kobayda*		İnsanda
	MIF	Lenfotoksin+	Kemotaktik F.++	MIF**
60° de 30 dakika ısıtılmaya	Stabil	Hassas	Stabil	Stabil
Sefadeks Gel filtrasyonu***	35.000-55.000	35.000-55.000 25.000	35.000-55.000 150.000	25.000
Elektroforez	Prealbumin	Albumin	Albumin	Albumin
Cesium Chloride	Proteinden	Protein	Protein	Protein
P 25 de izopiknik santrifüj	Daha Kesif	Gibi	Gibi	Gibi
Chymotrypsin	Hassas	Hassas	-	Hasas
Neuraminidase	Hassas	Dirençli	Dirençli	Dirençli

\+ Fare lenfotoksin hücreleriyle denenmiştir
++ Makrofajlar için kemotaktik faktör
* DCB-BGG ye hassas kobay lenfositleri
** SKSD tarafından stimüle edilen insan lenfositleri
*** Peak aktivite-yaklaşık mol. ağ.

Lenfositlerin in vitro cevapları çeşitli hastalıklarda tetkik edilmiştir (Tablo V). Kronik lenfatik lösemili hastaların lenfositlerinin PHA cevabı normal kimselerdekinden az olmaktadır.[40] Bunlarda lenfosit popülasyonu iki çeşit olup, bir kısmı PHA'e 5-7. günler arasında gecikmiş bir cevap göstermektedir.[41] PHA'e olan in vitro lenfosit cevabı Hodgkinli hastaların pek çoğunda önemli bir şekilde azalmıştır.[42] Genellikle transformasyondaki azalma gecikmiş hipersensitivite cevabındaki kayıpla paralel gitmektedir. Hischhorn ve arkadaşları sarkoidozisli hastalarda PHA ile stimüle edilmiş lenfosit cevabının deprese olduğunu gösterdiler[43] Ayrıca spontan transformasyon oranının yüksekliğine ve kültürün sekizinci günü Kveim antijenine cevaba dikkati çektiler. Sjögren sendromunda da lenfosit transformasyonundaki azalma gecikmiş hipersensitivite ile bağlılık göstermektedir.[44] Lepromatöz lepralı hastalarda lenfosit blastik transformasyonu azalmıştır.[45]

TABLO V

Klinikte Lenfositlerin Antijenlere in Vitro Cevabı

PHA'e Olan Cevabın Azaldığı Haller	Spesifik Bir Antijene Cevabın Azalışı	Spesifik Bir Antijene Özel Bazı Hallerde Cevap
Kronik Lenfatik Lösemi (CLL)	Aktif Tüberküloz*	Subakut Sklerozan Lökoansefalit (Kızamık Virüsü)
Hodgkin Hastalığı	Kronik Histoplazmosis*	
Sarkoidosis	Kızamık (PPD)	Bilier Siroz (Otolog Karaciğer)
Sjögren Sendromu		
Lepromatöz Lepra		Kronik Aktif Hepatit
Konjenital Rubella		
Enfeksiyöz Hepatit		
Bilier Siroz		Ekzama (Süt Ç.-Otolog Deri Homogenatı)
Kombine İmmün Yetmezlik		Sistemik Lupus Eritematozus (Nükleoprotein)
Di George Sendromu		
Ataksi-Telenjiektazi		
Kartilaj-Saç Hipoplazisi		Pernisiyöz Anemi ve Hipogamma-Globulinemi (İntrinsik Faktör)
Kronik Granulomatoz Hastalık**		
Kseroderma Pigmentosum*		Kist Hidatik (Ekinokok Antijeni)
		Kronik Karaciğer Hastalıkları

* Serum faktörüne bağlı inhibisyon

** Dr. Berkel - neşredilmemiş müşahedeler.

Çeşitli enfeksiyon hastalıklarında in vitro lenfosit cevabı çalışıldı. Aktif tüberkülozlu hastalarda inhibe edici spesifik bir plazma faktörüne bağlı olarak tüberkülinle lenfoblastik transformasyonda tesbit edildi.[46]

Son bir çalışmada, histoplazmin mevcutken yapılan kültürlerde kronik histoplazmosisli hasta lenfositlerinin akut histoplazmozisliler ve histoplazmin pozitif donorlarınkinden daha düşük tritiated thymidine bağlanması yaptığı bildirildi.[29] PHA'e cevap normaldi. Burada gene lenfosit cevabını baskılayan bir serum faktörü vardı. Konjenital rubella sendromlu bebeklerin lenfositleri PHA ile in vitro olarak stimülasyona cevap vermemiştir.[47] Bazı bebeklerde daha sonra iyileşme devresinde normal bir cevap elde edilmiştir. Bazı araştırıcılar ise konjenital rubella sendromunda PHA'e olan lenfosit cevabında bir azalma bulmadılar.[48]

Klinik kızamık esnasında lenfositlerin PPD ye olan in vitro cevabı suprese olur, fakat PHA cevabı bozulmamaktadır.[49] Canlı kızamık virüsüyle aşılanmayı takiben in vitro lenfosit cevabı hafif bir düşme gösterir.[50] Infeksiyöz hepatitli hastaların lenfositlerinin PHA'e cevabı azalmıştır.[51, 52]

Subakut sklerozan lökoansefalitli iki hastada kızamık virüsüne bariz bir lenfosit cevabı müşahede edildi.[25] Bilier sirozlu hastaların çoğunda PHA ile olan lenfosit transformasyonu düşüktür.[53] Primer bilier siroz ve kronik aktif hepatitli hastaların lenfositleri otolog karaciğer homojenatına karşı transformasyon gösterdiler.[54] Ekzamalı süt çocuklarının lenfositleri otolog deriyle yapılan in vitro çalışmalarda stimülasyon göstermişlerdi.[55] Nükleopoteinler, sistemik lupus eritematosuslu hastaların lenfositlerine transformasyon yaptırırlar.[56]

Swiss tip agammaglobulinemili hastaların lenfositleri in vitro olarak PHA'e cevap vermezler.[57] Bruton tipi agammaglobulinemili hastaların lenfositleri PHA'e normal şekilde cevap vermektedir.[19, 58] Konjenital timus aplazili (Di George sendromu) hastaların periferik kan lenfositleri ile PHA'e olan cevap düşüktür.[59] Ataksi telenjiektazili hastaların çoğun-

TABLO VI

Lenfositlerin PHA'e in Vitro Cevabını Azaltan Sebebepler

1. Çeşitli hastalıklar
2. İmmün yetmezlik hastalıkları
3. Üremi
4. Anestezi
5. Cerrahi müdahaleler
6. İlâçlar (Antikanserözler, kortikosteroideler, chloro, salisilat, vb. lar)
7. Röntgen şuaları
8. A. L. S.
9. Plazmadaki inhibitörler

da in vitro lenfosit transformasyonu anormaldir.[60] Bu hastalarda homolog plazma lenfositlerin PHA'e cevabını baskılar. Bu hastaların plazmasında bir inhibitör bulunduğu rapor edilmiştir.[61]

In vitro lenfosit transformasyonunu suprese eden haller (Tablo VI). arasında üremi, anestezi, cerrahi müdahaleler de sayılabilir. Gene bazı ilâçlar (antikanseröz, kortikosteroid, chloramphenicol, salisilatlar, vs.) da lenfosit transformasyonunu negatif yönde etkilemektedirler.[19] Sifilizli hastaların plazmasında PHA'e cevabı inhibe ettiği bildirilmiştir.[62]

KAYNAKLAR

1. Meuwissen, H. J., Stutman, O. and Good, R. A.: Functions of the lymphocytes. Seminars Hemat. **6:** 28, 1969.
2. Gowans, J. L. and Mc Gregor, D. D.: The immunological activities of lymphocytes. Prog. Allergy. **9:** 1, 1965.
3. Gatti, R. A. and M. Seligmann: The Primary Immunodeficiency diseases. Classification, pathogenesis and Treatment (in print. Turkish J. Pediat. Oct. 1973).
4. Auerbach, R.: Experimental analysis of mouse thymus and spleen morphogenesis. in Good, R. A. and Gabrielsen, A. E. (eds): The thymus in Immunobiology. New York. Hoeber Medical Division. Harper and Row Publishers. 1964.
5. Gowans J. L.: Life span, recirculation and transformation of lymphocytes. Intern. Rev. Exptl. Path. **5:** 1, 1967.
6. Hersh, E. M. and Harris, J. E.: Macrophage-lymphocyte interaction in the antigen induced blastogenic response to human peripheral blood lymphocyte. J. Immunol. **100:** 1184, 1968.
7. Gesner, P. M. and Ginsburg, V.: Effect of glycosidases on the fate of transfused lymphocytes. Proc. Nat. Acad. Sci. **52:** 750, 1964.
8. Woodruff, J. and Gesner, B. M.: Lymphocytes: Circulation altered by trypsin. Science. **161:** 176, 1968.
9. Bucton, K. E., Court-Brown, W. H. and Smith, P. G.: Lymphocyte survival in men treated with X rays for ankylosing spondylitis. Nature. **214:** 470, 1967.
10. Hungerford, D. A., Donnely, A. J., Nowell, P. C. and Peck, S.: The chromosome constitution of a human phenotypic intersex. Amer. J. Human Genetics. **11:** 215, 1959.
11. Nowell, P. C.: Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. Cancer Res. **20:** 462, 1960.
12. Ling, N. R.: Lymphocyte stimulation. Amsterdam. North-Holland Publishing Co. 1968.
13. August, C. S., Berkel, A. İ., Driscoll, S. and Merler, E.: Onset of lymphocyte function in the developing human fetus. Pediatric Research **5:** 539, 1971.
14. Zucher-Franklin, D.: The ultrastructure of lymphocytes. Semaine hemat. **6:** 4, 1969.
15. Naspitz, C. K. and Richter, M.: The action of phytohemagglutinin in vivo and in vitro a Review. Prog. Allergy. **12:** 1, 1968.

16. Ripps, C. S. and Hirschhorn, K.: The production of immunoglobulins by human peripheral blood leukocytes in vitro. Clin, and Exper. Immunol. **2:** 377, 1967.

17. Kay, H. E. M., Wolfendale, M. M. and Flayfair, J. H. L.: Thymocytes and phytohemagglutinin, Lancet **2:** 804, 1966.

18. Leikin, S., Mochir-Fatemi, F. and Park, K.: Blast transformation of lymphocytes from newborn human infants. J. Pediat. **72:** 510, 1968.

19. Berkel, A. I.: Bağışıklık yetmezliği hastalıklarında in vitro lenfosit çalışmaları. Çocuk Sağ. ve Hast. Dergisi. **13:** 229, 1970.

20. Schrek, R.: Cell transformation and mitosis produced in vitro by tuberculin purified protein derivative in human blood cells. Amer. Rev. Resp. Dis. **87:** 734, 1963.

21. Shanon, D. C., Johnson, G., Rosen, F. S. anr Austen, F.: Cellular reactivity to Candida albicans antigens. New Eng. J. Med. **275:** 690, 1966.

22. Elves, M. W., Roath, S. and Israels, M. C. G.: The response of lymphocytes to antigen challenge in vitro. Lancet **1:** 806, 1963.

23. Brody, J. I., Oski, F. A. and Wallach, E. E.: Neonatal lymphocyte reactivity as an indicator of intrauterine bacterial contact. Lancet **1:** 1396, 1968.

24. Lycette, R. R. and Permain, G. E.: Further observations on antigen induced Mitosis. Lancet **2:** 386, 1963.

25. Sanders, M. et al: Cellular and humoral immune responses to measles in subacute sclerosing pan-encephalitis. Lancet **1:** 72, 1969.

26. Oppenheim, J. J.: Immunological relevance of antigen and antigen-antibody complex induced lymphocyte transformation. Ann. Allergy **27:** 305, 1969.

27. Hirschhorn, K. et al: The action of streptolysin S on peripheral lymphocytes of normal subjects and patients with acute rheumatic fever. Proc.Nat Acad. Sc. **52:** 1151, 1964.

28. Baram, P. and Condoulis, W. V.: The in vitro transfer of delayed hypersensitivity to rhesus lymphocytes with transfer factor prepared from keyhole limpet hemocyanin sensitive rhesus peripheral white blood cells. Fed. Proc. **28:** 629, 1969.

29. Newberry, W. M. Jr. et al.: Immunology of the mycoses I. Depressed lymphocyte transformation in chronic histoplasmosis. J. Immunol. **100:** 436, 1968.

30. Zweiman, B. et al.: Coccidiodin delayed hypersensitivity skin test and in vitro lymphocyte reactivities. J. Immunol. **102:** 1284, 1969.

31. Stulbarg, M. and Schlossman, S. F.: The specificity of antigen induced thymidine-2 C14 incorporation into lymph node cells from sensitized animals. J. Immunol. **101:** 764, 1968.

32. Richter, M. et al.: The in vitro blastogenic response of lymphocytes of ragweed-sensitive individuals. J. Allergy. **41:** 140, 1968.

33. Gelfand, E. W., Berkel, A. I., Godwin, H. A., Rocklin, R. E., David, J. R. and Rosen, F. S.: Pernicious anemia, hypogammaglobulinemia and altered lymphocyte reactivity: A family study– Clin. Exp. Immunol. **11:** 187, 1972.

34. Chessin, L. N. et al.: Studies on human peripheral blood lymphocytes in vitro II. Morphological and biochemical studies on the transformation of lymphocytes by pokeweed mitogen. J. Exp. Med. **124:** 873, 1966.

35. Eijsvoogel, V. P. et al.: The stimulating an supressive properties of anti-lymphocyte serum (ALS) on lymphocyte transformation in vitro. Transplant. Proc. **1:** 408, 1969

36. Bach, F. and Hirschhorn, K.: Lymphocyte interaction. A potential histocompatibility test in vitro. Science **143:** 813, 1964.

37. Bain, B. and Lowenstein, L.: Genetic studies on the mixed leukocyte reaction. Science. **145:** 1315, 1964.

38. Bach, F. H. and Voynow, N. K.: One-way stimulation in mixed leukocyte cultures. Science. **153:** 545, 1966.

39. David, J. R.: Lymphocyte mediators and cellular hypersensitivity. New Eng. J. Med. **288:** 143, 1973.

40. Schrek, R.: Effect of phytohemagglutinin on lymphocytes from patients with chronic lymphocytic leukemia. Arch. Path. **83:** 58, 1967.

41. Havemann, K. and Rubin, A. D.: The delayed response of chronic lymphocytic leukemia lymphocytes to phytohemagglutinin in vitro. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **127:** 668, 1968.

42. Herch, E. M. and Oppenheim, J. J.: Impaired in vitro lymphocyte transformation in Hodgkin's Disease. New Eng. J. Med. **273:** 1006, 1965.

43. Hirschhorn, K. et al.: In vitro studies of lymphocytes from patients with sarcoidosis and lymphoproliferative diseases. Lancet **2:** 842, 1964.

44. Leventhal, B. J.: Impaired lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity in Sjögren's syndrome. J. Clin. Invest. **46:** 1338, 1967.

45. Waldorf, D. S. et al.: Impaired delayed hypersensitivity in patients with lepromatous leprosy. Lancet **2:** 773, 1966.

46. Heilman, H. D. and Mc Farlan, W.: Inhibition of tuberculin induced mitogenesis in cultures of lymphocytes from tuberculous donors. Internat Arch. Allergy. **30:** 58, 1966.

47. Olson, G. B., South, M. A. and Good, R. A.: Phytohemagglutinin unresponsiveness of lymphocytes from babies with congenital rubella. Nature **214:** 695, 1967.

48. Simons, M. J. and Fitzgerald, M. G.: Rubella virus and human lymphocyte culture. Lancet **2:** 937, 1968.

49. Smithwick, E. and Berkovich, S.: In vitro supression of the lymphocyte response to tuberculin by live measles virus. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **123:** 276, 1966.

50. Fireman, P. Friday, G. and Kumate, J.: Effects of measles vaccine on immunologic responsiveness. Pediatrics. **43:** 264, 1969.

51. Mella, B. and Lang, D. J.: Leukocyte mitosis: Supression in vitro associated with acute infectious hepatitis. Science. **155:** 80, 1966.

52. Willems, Th. C., Melnick, J. L. and Rawls, W. E.: Viral inhibition of the phytohemagglutinin response of human lymphocytes and application to viral hepatitis. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **160:** 652, 1969.

53. Fox, R. E. et al.: Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis. Lancet **1:** 959, 1969.

54. Tobias, H., Safran, A. P. and Schaffner, F.: Lymphocyte stimulation and chronic liver disease. Lancet **1:** 193, 1967.

55. Hashem, N. et al.: Infantile eczema. Evidence of auto immunity to human skin. Lancet **2:** 269, 1963.

56. Patrucco, A., Rothfield, N. F. and Hirschhorn, K.: The response of cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus to DNA. Arthritis and Rheumat. **10:** 32, 1967.

57. Hitzig, W. H., Kay, H. E. M., Cottier, H.: Familial lymphopenial with agammaglobulinemia. Lancet **2**: 151, 1965.

58. Cooperband, S. R., Rosen, F. S. and Kibrick, S.: Studies on the in vitro behavior of agammaglobulinemic lymphocytes. J. Clin. Invest. **47**: 836, 1968.

59. Lischner, H. W., Punnett, H. H. and Di George, A. M.: Lymphocytes in congenital absence of the thymus. Nature **214**: 580, 1967.

60. Oppenheim, J. J. et al.: Impaired in vitro lympocyte transformation on in patients with ataxia-telangiectasia. Brit. Med. J. **11**: 330, 1966.

61. Mc Farlin, D. E. and Oppenheim, J. J.: Impaired lymphocyte transformation in ataxia-telangiectasia in part due to a plasma inhibitory factor. J. Immunol. **103**: 1212, 1969.

62. Levine, G. M., Turk, J. L., Wright, D. J. M. and Grimble, A. G. S.: Reduced lymphocyte transformation due to a plasma factor in patients with active syphilis. Lancet **2**: 246, 1969.