Geç Aşırı Duyarlık Reaksiyonu (Gadr)

Dr. Süleyman Yakacıklı*

Serum antikorlarının, bazen kompleman sisteminin de yardımı ile, birçok önemli koruyucu fonksiyonlarının olduğu bu asrın başında gösterilmiştir. Bununla beraber bir grup hastalıkta hümoral antikorların konak direncini etkilemediği bilinmektedir. Tüberküloz bu hastalıklardan biridir.

Esas mekanizma yönünden anafilâksi ve Arthus fenomeninden farklı özel bir grup reaksiyon, 1920 lerde belirgin hale gelmeye başlamıştır. Bugün "Hücresel bağışıklık" adı altında toplanan reaksiyonun ana karakteri, duyarlaşmış kişiye spesifik antijenin şırıngasından sonra reaksiyonun yavaş gelişmesi ve passif transferin serumla sağlanamamasıdır.[1]

1890 da Robert Koch, bir kısmını önceden tüberküloz basili ile enfekte ettiği kobayların derisi altına canlı tüberküloz basilleri şırınga ettiği zaman enfekte olanların, olmıyanlara kıyasla, daha şiddetli enflâmatuar reaksiyon gösterdiklerini saptadı (Koch fenomeni). Öldürülmüş basil ile yapılan sonraki denemelerin aynı sonucu verişi, Koch'u bakteri ekstrelerile çalışmaya yöneltti ve tüberküloz basili kültür filtratlarının aynı şekilde etkili olduğu gösterildi. Filtrat, toksik olmıyan miktarlada, tüberkülozlu kobaylara şırınga edildiği zaman 8-10 saat sonra enflâmatuar bir reaksiyon elde edildiği halde tüberküloz olmıyan hayvanlarda bir reaksiyon yoktu. Bugün klinikte kullandığımız tüberkülin reaksiyonu GADR nun prototipidir ve Koch fenomeninin bir parçasıdır. Bu nedenle GADR nun keşfi şerefi Robert Koch'a aittir.[2]

Reaksiyonun anlamı uzun yıllar karanlık kalmıştır. Landsteiner ve Chase'in 1942 de bu tip aşırı duyarlığın, duyarlaşmış donörlerin canlı lenfositlerile duyar olmıyan kimselere nakledilebileceğini göstermeleri konunun aydınlığa kavuşmasında önemli bir adım olmuş ve "Hücresel immünoloji" ilminin süratle gelişmesine yol açmıştır.[3]

---

* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kürsüsü.

Bazik immünolojideki bilgilerimiz arttıkça GADR nun sadece tüberkülin reaksiyonu olmadığı ve birçok patolojik durumlar ve klinik problemlerde de rol oynadığı anlaşılmıştır. Bu noktaya "hücresel reaksiyonların komponentleri" başlığı altında ilerde değineceğiz.

Hücresel Bağışıklık ile Hümoral Bağışıklık Farkları

Antijen vücuda girdikten sonra iki tip immünolojik cevap meydana gelir. Bunlardan biri antikorların sentezi ve dolaşıma verilmesile beliren hümoral cevap diğeri de lenfositlerin duyarlaşmasile sonuçlanan hücresel cevaptır. Bu iki ana bağışıklık cevabı arasındaki önemli farklar şunlardır:[4,5]

1. Hücresel olayların başlatılabilmesi için protein veya proteine bağlı bir maddenin (hapten) duyarlaştırıcı antijen olarak rol oynaması gerekir. Aksine hümoral reaksiyonlar protein, polisakkarit ve lipit gibi heterojen yapıda antijenlerle başlatılabilir. Hatta polisakkaritler hücresel bağışıklığı meydana getiremezler.

2. Hücresel olayların meydana gelişi geçtir, en az 24 saat ister. Buna karşılık hümoral reaksiyonlar birkaç dakika (anafilâksi) veya saat (Arthus fenomeni) için de oluşur.

3. Hücresel bağışıklıkta lenfositlerle lenfositi hassas kılan antijenin reaksiyonu gerekir. Bu nedenle hücresel bağışıklığın passif transferi ancak küçük lenfositler veya onlardan açığa çıkan effektör madde ile (transfer faktör) mümkündür. Aksine hümoral bağışıklık dolaşımda mevcut antikorlar demektir. Bağışıklığın nakli serumla sağlanabilir.

4. Her iki reaksiyonun ifadesinde rol oynayan effektör maddeler de birbirinden farklıdır. Hücresel reaksiyonda lenfositlerden açığa çıkan suda eriyebilen faktörler rol oynadığı halde, hümoral reaksiyonlarda vazoaktif aminler ve kompleman rol oynamaktadır.

5. Bazı erken aşırı duyarlık reaksiyonları (anafilâksi) antihistaminlerle inhibe edilebildiği halde GADR'ı edilemez.

6. Kortikosteroitler GADR nunu inhibe edebilir. Erken reaksiyonda etkisi yoktur. Ancak uzun süre ve yüksek dozlarda kullanılırsa antikor sentezini inhibe ederek etkili olabilir.

GADR test doz antijenin enjeksiyonundan 12 saat sonra başlar. 24-48 saatte maksimuma ulaşır ve 72. saatte kaybolur– Buna karşılık Arthus fenomeni antijenin enjeksiyonundan 2 saat sonra görülür, 4-5 saatte maksimuma ulaşır ve 24 saatte kaybolur. Tüberküline karşı GADR nun histolojik özelliği enflâmatuar hücrelerin massif akümülâsyonudur. İlk 12 saatte granülositler küçük kan damarları çevresinde hâkim olduğu halde, 24. saatte lezyonda hemen münhasıran lenfositler ve

makrofajlar artar. Mononükleer hücrelerin akümülâsyonu nedenile lezyon serttir. Arthus fenomeninde lezyon, toplanan granülosit sayısının azlığı ve ödem nedenile yumuşaktır.

Yukarda ayrıntılarından bahsettiğimiz iki tip immünolojik cevapta da esas rolün lenfositler tarafından oynandığı COWANS'ın deneyleriyle gösterilmiştir. İşaretlenmiş lenfositlerin vücuttaki akibeti takip edilmiş ve lenfositlerin kandan lenf düğümlerine, dalağa, diğer dokulara ve duktus torasikus aracılığı ile tekrar kana geçtiği tespit edilmiştir. Sıçanlarda duktus torasikusa yerleştirilen bir kanülle kronik lenf drenajı ve lenfosit sayısında azalma temin edildiği zaman deney hayvanlarının antikor yapım ve gref reddi yeteneği bozulur. Bu yetenek ancak, diğer sıçandan alınan lenfositler duktus torasikustan şırınga edilerek düzeltilebilir. Duktus torasikus hücreleri 37°C de 24 saat enkübe edilerek büyük ve orta lenfositler tahrip edildikten sonra şırınga edilirse gene aynı sonuç alınabilmektedir. Demekki antijene karşı primer cevabın meydana gelişinde esas rolü küçük lenfositler oynamaktadır.[6, 7]

İmmünolojikman el değmemiş bir sıçana önceden antijenle temas ettirilmiş ikinci sıçanın küçük lenfositleri nakledilir ve bu sıçana, lenfositleri alınan deney hayvanını duyarlaştıran antijen şırınga edilirse çabuk ve yüksek titrede antikor oluşumu izlenir (sekonder cevap). O halde, küçük lenfositler antijenle ilk temasın immünolojik hafızasını da (immüno logic memory) taşımaktadırlar.[7]

Erişkin farelere röntgen ışınları uygulandığı zaman, lenfositlerin bölünebilme ve immünolojik cevap verebilme yeteneğinin kaybolduğu görülür. Bu yetenek deney hayvanlarına kemik iliği hücresi şırınga edilerek düzeltilebilir. Fakat ışınlanan bu hayvanların timusları çıkarıldığı zaman kemik iliği hücreleri aynı düzeltmeyi yapamaz. Aksine erişkin dalak ve lenf düğüm hücreleri etkili olabilir. Bu deneyler serisinin sonucu şudur: Timus kemik iliğinden gelen primitif hücrelere immünolojik yetenek (immunocompetence) kazandırmaktadır.[7]

Timusun merkezî lenfoit organ olarak, lenfositlerin olgunlaşmasındaki rolünün benzeri, kuşlarda Fabricious Bursa'sı tarafından antikor yapan hücreler üzerine ifa edilmektedir.

Bugün farklı özellikleri ve fonksiyonları olan iki tip lenfosit gösterilmiştir.[8]

1. T-lenfosit veya T hücresi, timusun etkilediği lenfosit (thymus dependent lymphocytes).

2. B-lenfosit veya B hücresi, Bursanın etkilediği lenfosit (thymus independent lymphocytes).

1. T-lenfosit: Kemik iliğindeki ana hücrelerden kökenini alır. Timus etkisile olgunluğa ulaşır. Dolaşıma girer. Spesifik antijenlerle uyarmaya cevap verir. Kendisine özgü antijeni, yüzeyindeki immünoglobüline benzer reseptörler aracılığı ile tanıdığı kabul edilmektedir. Reseptörlerin tabiatı kesinlikle bilinmemektedir ve antikor rolü oynıyan reseptörler direkt olarak gösterilememiştir. Fakat immünglobülin hafif zincirlerine karşı elde edilmiş antiserumun GADR larını inhibe edişi ve koyun eritrositlerinin fare T lenfositlerile rozet teşkili, bu tür strüktürün varlığını indirekt olarak ifade etmektedir. Antijenin tanınmasile hücre zarının aktive olduğu ve haberin içeri ulaşması ile de küçük lenfositin kompakt kromatinin lenfoblast şekline dönüştüğü tahmin edilmektedir.[7] Aynı zamanda müteakip aşırı duyarlık cevabında mediatör fonksiyonu görecek suda eriyebilen faktörler (effektör faktörler) serbest hale geçer. Lenfoblast elektron mikroskobunda, endoplazmik retikülum yüzeyinin düzlüğü ve serbest ribozomlarının sayılarının çokluğu ile karekterizedir. Dışarıya ihraç etmek üzere antikor yapmaz.

T-lenfositlerin iştirak ettiği immünolojik olaylar şunlardır:

a. GADR: Önceden geçirilmiş ve devam etmekte olan bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonların klinikte tesbiti için kullanılır. Mantoux, lepromin, candidin ve kabakulak deri testleri en tipik örneklerdir.

b. Homograf'ın (allograft) reddi.

c. Konağa karşı gref (graft versus host) reaksiyonu.

d. Virus, fungus ve bakteri gibi muayyen mikroorganizmalara karşı direnç sağlanması.

e. Malignan hücrelerin araştırılması ve tahrip edilmesi.

f. Antikor yapan hücrelerin prekürsörlerile işbirliği yapması.

T- lenfositler antikor sekresyonu yapmadıkları halde neonatal timektomiden sonra muayyen antijenlere karşı antikor teşekkülü azalmaktadır. Yani T lenfositler antikor sentezi yapmamamalarına rağmen, B-lenfositlerin B-lenfositler üzerine stimülasyonunu etkili kılan bir işbirliği halindedirler. Bu işbirliği Claman ve ark. tarafından deneysel olarak gösterilmiştir. Antijenik stimülasyona cevap vermiyecek tarzda ışınlandırılmış farelere, antijen olarak önce, koyun eritrositlerile timosit sonra koyun eritrositlerile kemik iliği hücreleri (B-hücreleri ihtiva etmektedir) şırınga edildiği zaman zayıf olan antikor yapımının, T ve B hücreleri beraber verildiğinde aşikâr derecede arttığını saptamışlardır. Bununla beraber timus ve T hücresinden yoksun olan Di George sendromunda bütün immünoglobülinlerin yapılışı ve Claman ve ark. nın farelerde izledikleri

sonuçların sıçanlar ve tavuklarda elde edilemiyişi, T ve B hücreleri işbirliği konusunun henüz araştırılmaya muhtaç yönlerinin bulunduğunu göstermektedir.[9]

2. B-lenfosit: B-lenfositler antijenik uyarı ile plâzma hücrelerine dönüşür. Olgun plâzma hücreleri aktif olarak antikor sentezi yapar ve salgılarlar. Kuşlardaki Fabricious bursasının ekivelanı, insanlarda ve diğer memelilerde kesin şekilde tarif edilememiştir. Tonsiller, apandiks, Peyer plâkları ve kemik iliğinin böyle bir fonksiyon yapabileceği düşünülmüştür. Son zamanlarda Stutman ve ark. farelerde olgun kemik iliği ve dalağın, fötüs karaciğeri ve yumurta kesesi hücrelerini immünoglobülin yapan B hücreleri haline farklılaştıran bir ortam teşkil ettiğini göstermişlerdir.

Bununla beraber iki major immünolojik cevabın periferde morfolojik gruplaşmasını tesbit etmek mümkündür. Değişik merkezî lenfoid organlarda farklılaşmaya uğrayan küçük lenfositlerin periferik lenfoid organlarda farklı dağılım bölgeleri verdır. T-lenfositler, lenf düğümlerinin parakortikal bölgelerinde ve dalak arteriyolleri çevresinde bulunurlar, Normal bir deney hayvanının derisine şimik bir madde sürülmek suretile hücresel bağışıklık cevabı oluşturulursa lenf düğümünün timüsün etkilediği bölgelerinde (parakortikal bölge) aşikar hücre proliferasyonu tesbit edilir. Aksine pnömokok polisakkariti antijenlerile antikor yapımını uyarmak kortikal lenfoid folliküllerin proliferasyonuna, germinal merkezlerin gelişimine ve plâzma hücrelerinin medüller kordona göçüne sebep olur.

Hücresel Reaksiyonların Komponentleri

İmmünolojik yetenek kazanmış küçük lenfositlerle (T-lenfositler) bu lenfositleri duyarlaştıran antijenlerin temasile başlayan olaylar 3 gruba ayrılabilir:[5]

I) Antijenin Bağlanışı

I) Antijenin Bağlanışı

II) İn vivo Reaksiyonlar

III) İn Vitro Reaksiyonlar

I. Antijenin Bağlanışı: Antijen T-lenfositlerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Reseptörlerin tabiatının kesinlikle bilinmediğine değinmiştik. Atijenle-lenfositler arasındaki reaksiyon ileri derecede spesifik olduğundan fonksiyon yönünden antikorların analoğu gibidir.

II. In Vivo Reaksiyonlar: Konağa, A) Yararlı olanlar, B) Zararlı olanlar şeklinde yazarlar konağı koruyan reaksiyonları hücresel bağışıklık, konağa zarar veren reaksiyonları da GADR olarak isimlendirmektedirler.

A. Yararlı olanlar (Hücresel bağışıklık)

a. Bakteri, virus, fungus, protozoa gibi intra sellüler ajanların sebep olduğu akut ve kronik enfeksiyon hastalıklarında meydana gelen antimikrobiyel bağışıklık.

Bazı klinik durumlarda, hücrelerin aracılık ettiği cevabın ifadesi mümkün olmaz. Bu cevap yokluğuna anerji (hücresel bağışıklığın depressiyonu) denilmektedir. Anerji şu durumlarda görülebilir:1.

1. Çok genç ve yaşlılarda
2. Bazı enfeksiyon hastalıklarının seyrinde (kızamık, lepra)
3. Lenfoproliferatif hastalıklarda (lenfomalar)
4. Sebebi bilinmeyen bazı hastalıklarda (sarkoidoz)
5. İmmünolojik yetmezlik hastalıklarında. Bu durumlarda viral ve fungal enfeksiyonlara ve malignansiye eğilim artar.
6. İmmünosüpressif ilâç alanlarda.

Bilhassa intrasellüler mikropların sebep olduğu enfeksiyon hastalıklarında, başlangıçta enfeksiyon etkenine karşı spesifik olarak, sonradan bütün antijenlere karşı tam bir anerji teessüs eder, mikrobun temizlenmesi mümkün olmaz ve hastalık bütün vücuda yayılır.

Enfeksiyon sebebile meydana gelen anerji hakkında elimizde en çok döküman bulunan örnek lepromatöz tip lepradır. Habis ve ilerleyici olan bu tipte hasta, lepra, tüberkolüz, araya giren diğer enfeksiyonlar veya amiloidozla kaybedilir. Lepra basilleri konağın makrofajları içinde uzun süre yaşar ve hücreden hücreye geçerek makrofajları öldürür. Antikor titresi yüksektir. Fakat GADR nu yoktur. Bu hastalar lepromin ve diğer antijenlere karşı anerjiktir. DNCB e karşı duyarlaştırılamazlar ve deri homogrefi 70 gün kadar kalır. Aynı durumlar dissemine koksidiyomikozda, mükokütan kandidiyaziste ve miliyer tüberkülozda görülebilir. Buna karşı tüberküloit tip leprada deri lezyonlarında çok az miktarda basil tespit edilir, antikor seviyesi düşüktür, lepromine karşı GADR u pozitiftir ve prognoz iyidir.

Son yılların çalışmalarile lepralı hastalarda anerji mekanizması kısmen aydınlığa kavuşturulmuştur. Hastaların plâzmasında, lepromin'e ekzpoze olan lenfositlerin transformasyonunu engelleyen bir "blokan faktör" tesbit edilmiştir. Hasta lenfositleri normal vasatta yıkanıp tekrar suspansiyon haline getirilerek blokan faktörlerden arıtılırlarsa lepromin'e cevap alınabilir. Benzeri sonuçlar tüberküloz, kandidiaz, sifiliz ve tümör vakalarında da saptanmıştır1.

b. Neoplâstik hücrelere karşı immünolojik denetim (tümör bağışıklığı) 1959 da Lewis Thomas, çok hücreli organizmalarda mutasyona uğrayan hücrelerin, immünolojik yetenek kazanmış lenfositler tarafından yabancı olarak tanınabileceğini ve neoplâstik bir klon teşekkül etmeden evvel onları tanzim edebileceğini ileri sürdü. Bu immonolojik düzenleme sistemi etkili bir şekilde fonksiyon yaptığı sürece memelilerde neoplâstik hastalık olmıyacağını ifade etti. Bu görüş zamanla genişletilerek Burnet tarafından immunolojik denetim olarak isimlendirildi. Bugün elimizde, gerçekten iddialı bu ifadeyi doğrulayan, deneysel deliller mevcuttur:1.

1. Timektomize hayvanlarda, antilenfosit serumu (ALS) kullanılan deney hayvanlarında ve transplântasyon nedenile immünosüpressif tedavi uygulananlarda, spontan hematolojik ve karsinomatöz tümörlerin ensidansı yüksektir.

2. Çocuklarda yüksek tümör ensidansı, bilhassa T hücrelerinin işe karıştığı doğuştan immünolojik yetmezlik hastalıklarında (Wiskott-Aldrich sendromu) görülmektedir.

3. İleri yaşlarda, yaş ilerledikçe T hücresi fonksiyonunun azalmasına bağlı olarak, tümör ensidansında tedrici bir artış vardır.

B. Zararlı olanlar (GADR nın hiperaktif belirtileri)

a. Heterolog serum proteinlerine karşı GADR.
b. Homogrefin reddi (Transplântasyon bağışıklığı).
c. Kontakt duyarlığı hastalığı (allerjik ekzema, endüstriyel dermatit).
d. Konağa karşı gref reaksiyonu (graft vs host reaction).
e. Bazı ilâç reaksiyonları.
f. Böcek sokmaları.
g. Bazı otoimmün hastalıklar.

III. In Vitro Reaksiyonlar: Duyarlaşmış lenfositin antijeni tanımasından sonra a) morfolojik b) biyoşimik ve c) biyolojik olaylar dizisi başlar.

a) Doku kültüründeki lenfositlerin morfolojik değişiklikleri, lenfositin önce blast hücre haline geçişi ve müteakiben mitozdur. Spesifik veya non-spesifik birçok madde bu değişiklikleri yapabilir. Küçük lenfositlerin immünoblast haline geçişine lenfosit transformasyonu denilmektedir. Nonspesifik mitojenler 3-7 gün içinde % 70-80 oranında, lenfositlerin duyarlı olduğu antijenler de 4-5 gün içinde % 20-35 oranında blastik transformasyona sebep olabilirler.[10]

b) Transformasyona uğrayan lenfositlerde DNA ve RNA sentezi süratlendiğinden işaretlenmiş thymidine'in hücre nükleusunda tutulmasile lenfosit transformasyonu kantitatif olarak ifade edilebilir.

Bu morfolojik ve biyoşimik değişiklikler hücresel bağışıklığın bozuk olduğu şüphelenilen durumlarda lenfositlerin fonksiyonel kapasitesini ölçmek bakımından klinik önem taşır. Kültür vasatına kortikosteroitlerin ilâvesile morfolojik transformasyon ve radioisotop tutumu önlenir.[10]

c) Duyarlaşmış lenfositin spesifik antijenle temasından sonra lenfositlerden birçok effektör faktörler (lenfokinler) açığa çıkar. Bu faktörlerin değişik biyolojik aktiviteleri gösterilmiştir. Bu aktivite in vitro hücresel immünite ile korrelasyon halindedir.[5] Effektör faktörlerin fizik ve biyolojik özellikleri Tablo I de özetlenmiştir.

TABLO I

Sellüler Bağışlıklık Effektör Faktörlerinin (Lenfokinler) Fiziksel ve Biyolojik Özellikleri.[5]

	Faktör	Özelliği	Görevi
Duyarlı Lenfosit + Spesifik Antijen	Transfer faktör	Dializabl Mol. ağır. 10.000 56° c. a dayanıksız tripsine dayanıklı	GADR iletir saat, günde belirir ay, sene devam eder
	MIF	Nondializabl Mol ağır. 35-70.000 56° dayanıklı tripsine danayanıksız	Makrofajları agglütine eder
	Lenfotoksin	Nondializabl 80-150.000 sıcağa dayanıksız	Target hücrelerini tahrip eder
	Mitojenik faktör	Mol. ağır. 25.000	Lenf. transform. Hücresel cevabı
	Kemotaktik faktör	40-60.000	Mon. ve nötr için kemotaktik
	Deri reaktif faktörü	60.000	kapiller perm. Lokalize deri reaks.
	İnterferon	25.000	Viral replikasyonu

1. *Transfer Faktör (TF)*

a) Geç aşırı duyarlığı bir diğer nonreaktif kişiye nakledebilir. TF naklile sadece alıcının deri reaksiyonu pozitifleşmekle kalmaz, alıcının lenfositlerine spesifik antijene cevap verebilme yeteneğini kazandırır. Alıcının lenfositlerile bu yetenek 3. kişiye nakledilebilir. Yani "passif transfer" TF ün naklettiği GADR birkaç saat veya gün içinde belirir ve aylar veya bir iki sene devam edebilir.

b) Lökositleri dondurmak ve eritmek suretile transfer faktörün bulunduğu eriyikler elde edilebilir.

c) TF dialize edilebilir. Bu karakterile bir kademede hücrenin makromoleküler muhtevasından ayrılabilir. Dializat lökosit ekstresinin veya canlı lenfositlerin bütün aktivite ve potansiyelini gösterir.

b) Neoplâstik hücrelere karşı immünolojik denetim (tümör bağışıklığı)

1959 da Lewis Thomas, çok hücreli organizmalarda mutasyona uğrayan hücrelerin, immünolojik yetenek kazanmış lenfositler tarafından yabancı olarak tanınabileceğini ve neoplâstik bir klon teşekkül etmeden evvel onları tanzim edebileceğini ileri sürdü. Bu immünolojik düzenleme sistemi etkili bir şekilde fonksiyon yaptığı sürece memelilerde neoplâstik hastalık olmıyacağını ifade etti. Bu görüş zamanla genişletilerek Burnet tarafından immunolojik denetim olarak isimlendirildi. Bugün elimizde, gerçekten iddialı bu ifadeyi doğrulayan, deneysel deliller mevcuttur:[1]

d) TF ün molekül ağırlığı 10.000 den küçüktür. 56°C ta dayanıksız, DNA az, RNA az ve tripsine karşı dirençlidir.

e) TF immünolojik olarak spesifiktir. Yani sadece kendisinin lenfositten açığa çıkışını sağlıyan antijenle reaksiyona girer.

2. *Makrofaj Migrasyon İnhibisyon Faktörü (MMIF) Migrasyon İnhibisyon Faktörü (MIF):*

a) Normal hayvan veya insan makrofajlarının in vitro göçünü inhibe eder. İnhibisyon olayı türe has değildir. İnsan lenfositlerinden elde edilen MIF, kobay makrofajlarının göçünü de duraklatır.

b) MIF nün molekül ağırlığı 35.000-70.000 arasındadır. 56°C lık ısıya 30 dakika dayanıklıdır. DNA az ve RNA aza dirençlidir, tripsin ve nörominidaz ile tahrip olur.

c) MIF, hasar gören bir bölgede makrofajları toplamak suretile in vivo olarak ta önem taşır.

d) Dialize edilemez, protein karakterindedir, fakat immünoglobülin değildir. Elektroforetik olarak albümin bölgesinde görülür.

3. *Lenfotoksin:* Duyarlaşmış lenfositlerden spesifik antijen ve nonspesifik uyaranların etkisile açığa çıkar. Target hücrelerinin zedelenmesinde rol oynar ve hücrelerin bölünmesini inhibe eder. Molekül ağırlığı 80.000 dır, sıcağa dayanıksızdır. Diyalize edilemez. Biyolojik rolü kesinlikle bilinmemektedir.

4. *Mitojenik Faktör:* Lenfosit transformasyonu yapar ve işaretlenmiş thymidine'nin tutuluşunu hızlandırır. TF le beraber hücresel cevabı arttırır. Molekül ağırlığı 25.000 dir.

5. *Kemotaktik Faktör:* Spesifik antijenle duyarlaşmış lenfositin reaksiyonundan, biri monositler, diğeri nötrofiller için kemotaktik iki faktör açığa çıkar. Molekül ağırlığı 40-60.000 arasında değişir.

6. *Deri Reaktif Faktörü:* Normal bir kobayın derisi içine şırınga edildiği zaman kapiller permeabilitcyi artırır ve hücre eksüdasyonunu başlatır. 3. saatte sertlik ve kırmızılık belirir. 10. saatte maksimuma ulaşır. 30. saatte de kaybolur. Histolojik tablo GADR nunda görülenin aynıdır.

7. *İnterferon:* Esasen viral enfeksiyon sonucu hücreden açığa çıkan molekül ağırlığı 25.000 civarında bir maddedir. Aynı zamanda duyarlaşmış lenfositler üzerine spesifik antijenler veya nonspesifik uyaranların etkisile de serbest hale geçer. Viral replikasyonu önler. Viral enfeksiyonların işe karıştığı hücresel cevapta bilhassa faydalıdır.

Hücresel Bağışıklıkta Diagnostik Testler

A. İn vitro ve B-in vivo testler olarak iki gruba ayrılır.

A. İn vitro testler:

a) Tanıda ilk kademe lökosit sayımı ve formül lökositlerle nötrofil ve lenfosit sayılarının tesbiti olmalıdır. Genellikle mutlak lenfosit sayımı mm^3 te 2500 ün üstündedir. mm^3 te 1500 den düşük sayımlar timus yetmezliğini düşündürebilir.

b) Migrasyon inhibisyon testi: Duyarlaştırılmış kobayın peritoneal eksuda hücreleri kapiller tüplere konulur. Tüpler doku kültürü odacıklarına yerleştirilir. Enkübasyona terkedilince makrofajların migrasyona uğradığı ve odacağın tabanında hücrelerden bir yelpaze yaptığı görülür. Eğer kültür, ortamına spesifik antijen ilâve edilirse MIF açığa çıkarak migrasyonu inhibe eder. İnhibisyon derecesi, antijen ilâvesile elde edilen migrasyon yelpaze alanının antijensiz alanın yüzdesi olarak ifade edilir. Geç aşırı duyarlığın şiddeti ile arada korrelasyon vardır.[7, 11]

Duyarlaşmış kobayın peritoneal eksudasından izole edilen saf küçük lenfositler üzerine antijen konulunca, duyar olmıyan hayvanlardan elde edilen sayıca kendilerinden 50 defa daha fazla makrofajı inhibe edebilirler. Yani makrofajlar, antijenle lenfositler arasındaki reaksiyonun nonspesifik endikatörü gibi rol oynamaktadırlar.

İnhibisyon olayının türe has olmadığına ve insan lenfositlerinden elde edilen MIF ün kobay makrofajların migrasyonunu inhibe ettiğ'ne

değinmiştik. İnsanda makrofaj inhibisyon testi için duyarlaşmış lenfositlerin spesifik antijenle birkaç gün enkübasyonu icap eder. Açığa çıkan MIF kobay marofajlarile araştırılır.

c) Lenfosit transformasyon testi: Duyarlaşmış lenfositler spesifik antijenle kültür edilirse % 20-35 hücre blâstik transformasyon gösterir. Hücreler daha büyük olup yuvarlak veya oval bir çekirdek, içinde göze çarpan 1-2 bazofil nükleol ve bazofil nongranüler sitoplazma ihtiva eder. Her kültürden muayyen hücre sayılır. Sonuç blâstik transformasyon gösteren hücrelerin total canlı hücrelere orantısı şeklinde ifade edilir. Ya da vasata ilâve edilen işaretlenmiş thymidine'in yeni sentez edilen DNA içine girişiyle değerlendirilir.[12]

Uyarılmış hücrelerden açığa çıkan mitojenik faktörün, duyarlaşmamış hücreleri de blâst formasyonuna zorlaması ve B lenfositlerinde transformasyona uğraması testin zayıf noktasını teşkil eder.

Lenfositlerde benzeri değişiklikler bazı bitkisel mitojenlerle (phytohemagglutinin PHA) de 3-7 günlük kültürlerle elde edilir. PHA nın etkisi nonspesifiktir. Spesifik antijen, duyar hücrelerin ancak bir kısmını uyardığı halde PHA nın T hücrelerinin büyük bir kısmını transformasyona uğratır. Yani PHA nın etkisi T hücre popülasyonu üzerinedir. Bu nedenle immün yetmezliğin araştırılmasında veya immünosüpressif tedavinin etkisinin kontrolünde daha değerlidir.[5, 7]

B. İn vivo testler:

a) Deri testleri: Popülasyonun % 80 den fazlası kandida albikans ve streptokinaz streptodornaza karşı geç aşırı duyarlık cevabı gösterdiğinden hücresel bağışıklığın araştırılmasında bu antijenlerden yararlanılır. Hastanın önceden tüberküloz, histoplazma veya fungus enfeksiyonu geçirdiği bilinirse bu antijenlerden de istifade edilebilir.

Eğer kişinin bu antijenlerden birisi ile önceden reaksiyon verdiği biliniyor ve sonradan bu reaktivite tesbit edilemiyorsa (anerji) zemindeki hastalığın lenfoma veya sarkoidoz olması ihtimali üzerinde durulabilir.

GADR nu PHA nin intradermal kullanılarak ta kontrol edilir. Böylece PHA nın doku kültüründe lenfositler üzerine yaptığı nonspesifik etki in vivo elde edilmeye çalışılmaktadır. Yukarda sıraladığımız antijenlerle temas edilemediği için duyarlığın sağlanamadığı vakalarda bile PHA deri testlerinden GADR nın tetkikinde yararlanılabilir.[13]

Dinitroklorobenzen (DNCB) ve dinitroflorobenzen (DNFB) gibi şimik maddelerle GADR araştırılabilir. Bu amaçla önce şimik maddelerden duyarlığı sağlıyacak konsantrasyon uygulanır. Bir hafta sonra düşük konsantrasyonlarla duyarlık kontrol edilir.

b) Allogeneik deri grefi kulanılması: İzoimmünizasyona sebep olabilecceği veya immün yetmezliği olan kişilerde gref reaksiyonunun (graft vs host reaction) hasarlarına yol açabileceği gibi sakıncalarla nadiren kullanılır.

Hücresel Bağışıklık ve TF

Hücresel bağışıklık yetmezliği bazı hastaların enfeksiyonlara ve malignansiye aşırı eğiliminin patojenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hücresel yetmezliğin düzeltilmesi üzerinde çalışılmakta ve bu amaçla yukarda değindiğimiz özellikleri nedenile TF den yararlanılmaktadır.[14]

Yüksek titrede spesifik immünoglobülinlerin mükerrer şırıngalarına rağmen lezyonların ilerlediği jeneralize vaksiniya vakaları spesifik TF le tedavi edilmiştir. Yeni aşılanmış donörlerden elde edilen kan ve lenf düğümü lökositlerinin transfüzyonu, aynı şekilde fatal seyirli enfeksiyonu dramatik şekilde durdurmuştur. Wiscott-Aldrich sendromu'na TF verilerek klinik bulgular süratle düzeltilmiş ve negatif olan deri testleri pozitifleşmiştir.[15]

Lepromalı lepra TF le tedavi edildiği zaman hastalığın yaygın anerjik fazı prognozu daha iyi olan tüberküloid lepraya dönüşmektedir.

Canlı immünokompetan hücrelerin, hücresel bağışıklığı depresse olmuş kimselere transferile ortaya çıkan konağa karşı gref reaksiyonu ve onun hasarları TF ile önlenebilir.

TF nün molekül ağırlığının düşük oluşu tedavide büyük avantaj sağlar. Müteaddit enjeksiyonlara rağmen kendisine karşı immün cevap meydana gelmez. Yalnız TF enjeksiyonu sık tekrarlandığı zaman transfer edilen geç deri reaksiyonunun şiddeti artabilir. Bu nedenle ağır intrasellüler enfeksiyonların tedavisinde TF dozuna dikkat edilmelidir.[16]

KAYNAKLAR

1. Lawrence, H. S.: Cellular immunity. İn Bach, F. H. and Good R. A. (ed.): Clinical immunobiology New York 1972.
2. Dannenberg, A. M., Jr.: Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis; Specificty, sistemic and local nature and associated macrophage enzymes. Bact. Rev. **32**: 85, 1969.
3. Chase, M. W.: Delayed sensitivity .Med. Clin. N. Amer. **49**: 1613. 1965.
4. Davis, B. D., Dulbecco, R., Eisen H. N., Wood, W. B.: Microbiology. Hoeber Medical Division, New York 1967.
5. Bellanti, J. A.: Immunology. W. B. Saunders Co. Philadelphia 1971.
6. Gowans, J. L. and McGregor, D. D.: The immunological activitics of lymphocytes, Progr. Allerg. **9**: 1, 1965.

7. Roitt, J.: Essential Immunology. Blackwell Scientific publications Oxford. 1973.
8. Good. R. A.: Structure-Function Relations in the lymphoid System. İn Bach, F. H. and Good. R. A. (ed.). Clinical immunobiology New York 1972.
9. Claman, H. N. and Mosier, D. E.: Cell-cell interactions in Antibody production. Progr. Allerg. **16:** 40, 1972.
10. Barrett, J. T.: Textbook of Immunology. The C. V. Mosby Co. St. Louis 1970.
11. David, J. R., Al-Askari, S., Lawrence, H. S. and Thomas, L.: Delayed hypersensitivity in vitro I. The specificity of inhibiton of cell migration by antijens. J. Immunol. **93:** 264, 1964.
12. Valentine, F. T and Lawrence, H. S.: Cell-mediated immunity. Advan. Intern. Med. **17:** 51, 1971.
13. Bonforte, R. J., Topilsky, M., Siltzbach, L. E., Glade, P. R.: Phytohemagglutinin skin test: A possible in vivo measure of cell mediated immunity J. of Pediatrics **81:** 775, 1972.
14. Lawrence, H. S.: Transfer factor and cellular immune deficiency disease New Eng. J. Med. **283:** 441, 1970.
15. Spitler, L. E., Levin, A. S., Stites, D. P. et al.: The Wiskott-Aldrich Syndrome: results of transfer factor therapy. J. Clin. İnvest. **51:** 3216, 1972.
16. Polmar, S. H.: Transfer-Factor Therapy of immunodeficiencies. New Eng. J. Med. **289:** 1420, 1973.