

# 9

## Amaçlarımız

Bu üniteyi tamamladıktan sonra;

- Mukozal bağışıklığın unsurlarını ve işlevini açıklayabilecek,
- Fötus ve yenidoğanlarda bağışıklığın gelişimini açıklayabilecek,
- Bakterilere karşı bağışıklığın gelişimini ve etkilerini açıklayabilecek,
- Viruslara karşı bağışıklığın gelişimini ve etkilerini açıklayabileceksiniz.

## Anahtar Kavramlar

- Mukozal savunma
- Fötal savunma
- Antibakteriyel bağışıklık
- Antiviral bağışıklık

## İçindekiler

Temel Veteriner Mikrobiyoloji  
ve İmmunoloji

Özel Bağışıklık Olayları

- GİRİŞ
- MUKOZAL BAĞIŞIKLIK
- FÖTUS VE YENİDOĞANLARDA
- BAĞIŞIKLIK
- BAKTERİLERE KARŞI BAĞIŞIKLIK
- VİRUSLARA KARŞI BAĞIŞIKLIK

# Özel Bağışıklık Olayları

## MUKOZAL BAĞIŞIKLIK

Sindirim, solunum, boşaltım ve üreme kanalları ile meme bezi ve gözün mukoz membranları vücudun dış çevreye açık yüzeyleridir. Bu nedenle, doğal koşullarda vücudun mikroorganizmalarla ve diğer antijenlerle ilk ve en çok karşılaştığı yerler mukozal yüzeylerdir. Eğer patojenler mukozal yüzeylerde yerleşme şansı bulurlarsa, gerek buralarda, gerekse vücuda girerek klinik infeksiyonlar oluşturabilirler. Patojenlerin mukozal yüzeylere yerleşmesi ve hastalık oluşturmaları, buralardaki spesifik ve nonspesifik savunma faktörleri tarafından önlenir. Mukozal savunma mekanizmaları bir çok orijinal özelliğe sahiptir ve sistemik immün yanıttan farklılıklar gösterir.

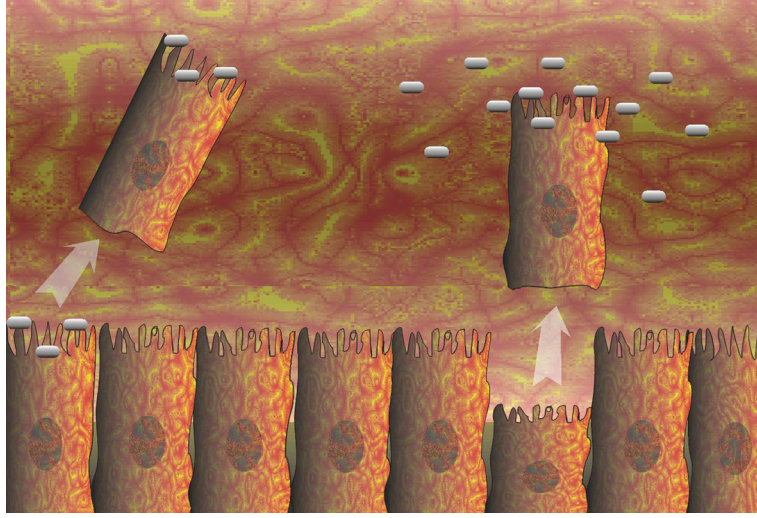
## Doğal Savunma Mekanizmaları

### Sindirim Kanalı

**Epitel bariyeri** en önemli savunma mekanizmalarından birisidir. Bağırsak epitel hücreleri aktif olarak sürekli yenilenir. Mukozal odaklarda oluşan hücreler, villuslara göçer, olgunlaşır ve buradan bağırsak boşluğuna bırakılır (Şekil 9.1). Hücre yenilenmesinin mukozal savunmaya yaptığı katkı şu şekilde açıklanır; bağırsak lumenindeki patojenler mukozaya ulaşmadan bu serbest enterositlerle karşılaşır, bunlara bağlanırlar ve birlikte dışkı ile atılırlar. Böylece bağırsak boşluğuna bırakılan hücreler bir yem gibi kullanılmış olurlar. Ayrıca, patojenlerin bağlandığı anda da mukozadaki hücreler bağırsak boşluğuna bırakılabilir. Barsağın belli aralıklarla yaptığı *peristaltik hareket*, ince bağırsaktaki mikroorganizma sayısını azaltan en önemli faktörlerden birisidir. Bu yolla, bağırsak lumeninde serbest halde bulunan veya enterositlere bağlanmış patojenler vücut dışına doğru itilir. *Mide asitliği* ağız yoluyla giren mikroorganizmaların barsağa ulaşmasını önleyen önemli bir engeldir. Düşük pH direk olarak mikrobisidal etki gösterir. Bu etki pH 3-4 arasında oldukça yüksek, pH 3'ün altında ise tamdır. Mikroorganizmalar, süt gibi mide asitliğini gideren gıdalar ile birlikte alındıklarında veya gıda kitlesinin tam sindirilemeyen orta kısmında kaldıklarında bu engeli aşarak bağırsaklara geçebilirler. *Safra asitleri* lipid kapside sahip viruslar ve bazı bağırsak patojenlerini inaktive edebilir.

Şekil 9.1

Epitel yenilenmesi ile patojenlerin mukozal hücrelerden uzaklaştırılması.



Mukoz membranların yüzeyini kaplayan *mukus tabakası* diğer fonksiyonları yanında, mikroorganizmalara karşı savunmada da önemli bir role sahiptir. Mukus, kıvam olarak çok yoğun bir maddedir; mikroorganizmalar mukus tabakasını geçerek epitel hücrelerine kolayca ulaşamaz. Ayrıca, mukusu oluşturan maddeler içinde epitel hücrelerinin bakteri reseptörlerine benzer moleküller bulunur. Bakteri bunlara bağlandığında, mukozal hücrelere bağlanamaz. Ağızdan başlamak üzere bağırsakların sonuna kadar tüm sindirim kanalında çeşitli nonspesifik *antimikrobiyal maddeler* bulunur. Bunlardan en önemli olan lizozim enzimi tükürükte ve bağırsak salgısında bulunur. Lizozim, özellikle Gram pozitif bakterileri ve bazı virüsleri nonspesifik olarak öldürür. Bağırsak mukozasındaki panet hücreleri ve makrofajlar, bakteriler için toksik olan kriptidin ve defensin grubu maddeleri bağırsak boşluğuna salgırlar. Bağırsak ve tükürük salgısında bulunan laktoperoksidaz sistemi birçok bakteri üzerinde toksik etki gösterir. Bağırsak salgısında bulunan laktoferrin, bakterilerin üremesi için gerekli serbest demiri bağlayarak etkili olur.

Sindirim kanalında onlarca farklı mikroorganizma türünden oluşan bir *mikroflora* bulunur. Bu dengeli mikroflora kendi içindeki bir mikroorganizmanın ön plana çıkmasına izin vermediği gibi, patojenlerin barsağa yerleşmesini de önler. Normal flora bakterileri, bağırsaktaki sınırlı besin kaynağı için patojenik organizmalarla yarışa girerek, bunların çoğalmalarını sınırlarlar. Bu olaya kompetatif ekskluzyon (yarışla dışlama) da denir. Ayrıca, normal flora bakterileri patojenler üzerinde toksik etki yapan çeşitli inhibitör maddeler salgılar. Normal flora bakterilerinin metabolizma ürünleri ve bununla sağlanan düşük pH patojenlerin üremesini engeller. Normal flora bağırsak peristaltliğini artırarak indirekt yolla da etki eder. Bunlara ek olarak, immun sistemin doğal gelişimi normal floranın yaptığı sürekli uyarıma bağlıdır. Bağırsak florası çeşitli nedenlerle bozulduğunda normal koşullarda hastalık oluşturmeyen etkenler bile hastalık oluşturabilir.

### Solunum Sistemi

Akciğer vücudun içi ile en yakın bağlantılı mukozal yüzeydir. Sindirim sistemindeki epitel bariyeri, mukozal enzimler, mukus ve normal mikroflora üst solunum yollarında da vardır ve benzer mekanizmalarla doğal savunmaya katkıda bulunurlar. Ancak, solunum sisteminin havayı filtre eden ek savunma mekanizmalarına gereksinimi vardır. Üst solunum sisteminin hava yolları, ince rulo tarzındaki turbinatlardan oluşmuştur ve bunlar havanın geçişi sırasında bir turbulans oluşturur. Hava turbulansı mikroorganizmaları ve yabancı partikülleri mukozal duvarlara doğru iterek mukusa yapışmalarını sağlar. Bu şekilde 10-15 µm'den büyük partiküller üst solunum yollarında tutulur. Benzer şekilde havanın bronşiollerden geçişi sırasında oluşan turbulans yabancı partikülleri bronşiyal duvarlardaki mukusa iter ve yapıştırır. Bu şekilde de 5 µm'den büyük olan partiküller tutulur. İçinde mikroplar ve partiküller biriken mukus kirpikli epitel hücrelerinin kirpik hareketleri ile taşınır ve dışarı atılır. Alveollere kadar inebilen 3-5 µm'den küçük mikroorganizmalar ise burada alveolar makrofajlar ve nötrofiller tarafından fagosit edilirler. Bu hücreler de daha sonra mukusa karışıp aynı yolla atılırlar.

### Ürogenital Sistem

Erkek genital kanalı anatomik yapısı nedeniyle savunma faktörlerine gereksinim duymaz, doğal savunma faktörleri daha çok dişi genital kanalı için gereklidir. Lizozim, laktoferrin ve laktoperoksidaz gibi enzimler ve mukus, dişi genital kanalının önemli savunma faktörleridir. Ayrıca, vagina kalıcı bir mikrofloraya sahiptir. Erişkin dişilerde, vagina duvarındaki hücreler döküldüğünde, vagina florasını oluşturan laktobasillere besin kaynağı olurlar. Laktobasiller de laktik asit üreterek ve ortamın pH'sını düşürerek, patojenlerin vaginaya yerleşmesini engellerler. Üriner sistemin ise en önemli ve başlıca savunma mekanizması idrar akışıdır. İdrarın akışı, patojenlerin alt idrar kanalından böbreğe doğru ilerlemelerini engeller. Eğer herhangi bir nedenle idrar akışı çok azalır veya durursa, idrar kanalları, hatta böbrek, infeksiyonlara duyarlı hale gelir. Ayrıca, düşük pH'lı idrar da mikroorganizmaların üremesini önleyen diğer bir faktördür. İdrar kanallarında antimikrobiyal enzimler de bulunmasına rağmen, idrarın boşalmasıyla miktarları sürekli azaldığından doğal savunmada önemleri yoktur.

### Meme Bezi

Hemen tüm meme infeksiyonları meme başı kanalından köken alır. Süt vermeyen hayvanlarda meme başı kanalı keratin ile kaplıdır ve normal koşullarda mikroorganizmaların geçişine izin vermez. Süt veren hayvanlarda ise memenin doğal savunmasını diğer mekanizmalar sağlar. Sütün memeden periyodik olarak boşalması önemli bir savunma mekanizmasıdır. Memeye girip üreyen patojenlerin çoğu sütle birlikte tekrar dışarı atılırlar. Sütte bulunan çeşitli antimikrobiyal maddeler de savunmaya yardımcı olurlar. Sütte bulunan komplement, lizozim, laktoferrin ve laktoperoksidaz gibi maddelere ortak olarak lakteninler adı verilir. Sütte bulunan nötrofiller de nonspesifik savunmada önemli bir role sahiptirler.

### Mukozal Yüzeylerdeki Lenfoid Dokular

Mikroorganizmalarla sürekli temasta olmalarından dolayı, mukozal yüzeylerde çok miktarda lenfoid doku bulunur. Mukozal yüzeylerdeki bazı lenfoid dokular, immun yanıtı gerçekleştirmek için gerekli tüm elemanlara sahiptirler. Bu dokular

arasında, farinksteki tonsiller, bağırsaktaki Peyer plakları, müstakil lenfoid düğümler, apendiks ve akciğerdeki lenfoid düğümler sayılabilir. Bağırsaktaki lenfoid foliküller, Peyer plakları ve müstakil lenfositler *GALT*, akciğerdeki bronşlarla ilişkili lenfoid doku ise *BALT* olarak nitelenir. Vücuttaki tüm mukoz membranlarda bulunan lenfoid doku ise *MALT* olarak adlandırılır. Mukozal lenfoid dokular, fonksiyonlarına göre iki kategoriye ayrılabilirler: antijenlerin işlendiği ve immun yanıtın başlatıldığı uyarıcı odaklar ve antikorların üretildiği ve hücresel bağışıklığın geliştiği efektör odaklar.

### Uyarıcı Odaklar

Lenf nodüllerinin aksine, uyarıcı lenfoid odaklar antijeni lenf dolaşımından değil, doğrudan mukoz membranların boşluğundan alır. Tüm bu lenfoid dokular, kısmen de olsa, sistemik immun sistemden bağımsız olarak çalışır. Mukozal yüzeylerde uyarılan B lenfositleri, barsağın lenfoid dokusu arasında, hatta solunum sistemi, meme ve salgı bezleri arasında dolaştığı için, bunlar mukozal immun sistemin bir parçası olarak da kabul edilirler. Bağırsak savunmasında jejunal Peyer plaklarının önemli rolü vardır. Peyer plaklarının üzeri, M hücreleri olarak adlandırılan özel epitel hücrelerini de içeren bir epitel tabakası ile kaplanmıştır. M hücreleri antijen işleyen hücrelerdir ve bağırsak boşluğundan aldıkları antijenleri doğrudan yardımcı T lenfositlerine veya intraepitelyal lenfositlere (IEL) sunarlar. Ayrıca, dendritik hücreler ve enterositler de antijen işler ve IEL'lere sunarlar.

### Efektör Odaklar

**Efektör:** Hedeflenen sonucu varan, işi bitiren.

Peyer plakları çok sayıda lenfosit içermesine karşın, IgA'nın büyük çoğunluğu mukoz membranlara yayılmış lenfoid foliküller ve tek tek bulunan plazma hücreleri tarafından üretilir. Bağırsak duvarındaki B hücreleri antijene, vücuttaki diğer B hücreleri ile aynı şekilde yanıt verirler; reseptörleri ile antijenik uyarımı alır, bölünür ve bir kısmı plazma hücresine dönüşür. Uyarılan B ve T hücrelerinin bir kısmı bölgesel lenf nodüllerine ve bağırsak lenf damarlarına geçer. Buralardan da lenf ve kan dolaşımına geçerler. Dolaşımdaki IgA sentezleyen B hücrelerinin, vücuttaki tüm mukozal yüzeylere ilgisi vardır. Dolayısıyla, antijenik uyarımı bağırsakta alan bir B hücresi sadece bağırsağın lenfoid dokusunda dağılmakla kalmaz, meme, solunum ve ürogenital sistem mukozalarına da geçer. Böylece, örneğin bağırsaktaki bir antijene karşı oluşan antikor yanıtı sonucu, bağırsakla birlikte meme, solunum ve ürogenital sistem mukozalarında da antikor üretilir. Bağırsak lenfoid dokusunun efektör kısmının önemli bir bölümü T hücreleri içerir. Ayrıca, bağırsak epitel hücrelerinin arasında ve hemen altında intraepitelyal lenfositler (IEL) bulunur. Bunlar mukozada fonksiyon görmek üzere özelleşmiş farklı bir T hücre popülasyonudur.

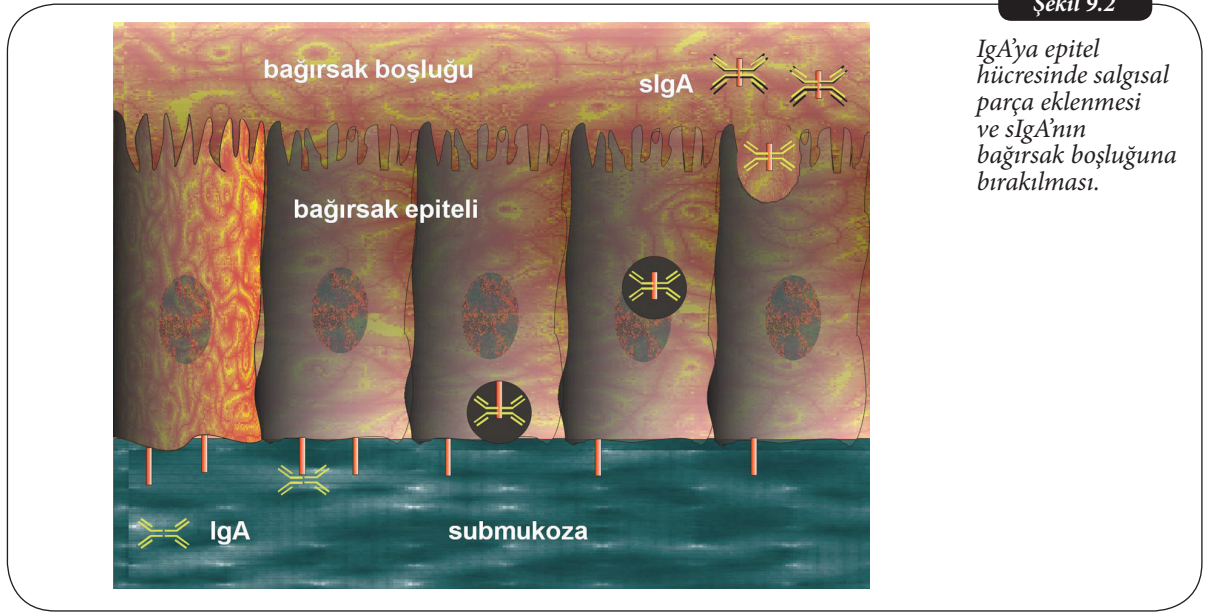
## Mukozal Yüzeylerde Humoral Bağışıklık

### İmmunglobulin A

IgA tüm mukozal salgılarda en çok bulunan immunglobulin sınıfıdır (ruminant barsağı ve memesi dışında). Tükürük, bağırsak, burun ve trahea salgıları, gözyaşı, kolostrum ve genital sekresyonlarda oldukça yüksek konsantrasyonda sIgA bulunur. Mukozal yüzeylerde IgA sentez mekanizması, immunglobulinlerin sistemik sentez mekanizmasından farklı değildir. M hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler tarafından işlenen antijenler yar-



dımcı T hücrelerine (Th2) sunulur. Aktive olan Th2 hücreler salgıladıkları sitokinlerle B lenfositlerini IgA ve IgE sentezlemek üzere uyarır. IgA, barsağın submukozasında yerleşmiş plazma hücreleri tarafından sentezlenir ve salgılanır. Bu aşamada, plazma hücrelerinden çıkan IgA dimer formundadır. Dimerik IgA, bağırsak epitel hücresinin alt yüzünden salgısal parça ile birlikte alınır ve hücrenin üst yüzünden barsağa bırakılır (Şekil 9.2).



Şekil 9.2

*IgA'ya epitel hücresinde salgısal parça eklenmesi ve sIgA'nın bağırsak boşluğuna bırakılması.*

Bağırsaktaki patojenler tarafından uyarılıp IgA üreten B hücreleri, dolaşıma geçerek diğer mukozal dokulara taşınabilirler. Buralarda yerleşen hücreler bağırsaktaki gibi antikor sentezlemeye devam ederler. Diğer bir deyişle, bağırsaktaki bir patojene karşı memede, solunum sisteminde ve ürogenital kanalda da IgA üretilir. sIgA'nın en önemli fonksiyonu nötralizasyon yoluyla bakterilerin ve virüslerin epitel hücrelerine bağlanmasını önlemektir. Epitel hücrelerine bağlanamayan patojenler vücuda zarar vermeden bağırsaktan atılırlar. Bu mekanizmaya *immun dışlama* da denir. IgA bağırsak boşluğundan başka mukoza altında ve göç geçirdiği epitel hücreleri içinde de mikroorganizmalara bağlanabilir. Mukozal yüzeylerdeki IgA yanıtının önemli bir özelliği, immunolojik belleğin gelişmemesidir. Çünkü IgA sentezleyen hücreler, mukozal lenfoid dokularda, bellek hücresi haline geçmek için gerekli uyarımları alamazlar.

### İmmunglobulin E

Patojenler IgA engelini aşarak submukozaya geçerlerse, IgE ile karşılaşılır ve IgE'nin düzenlediği immün reaksiyonlar başlar. IgE üreten hücreler, dalak ve lenf nodüllerinden çok vücut yüzeylerindeki lenfoid dokularda bulunur. IgE yoluyla savunma mekanizması IgA'dan farklıdır. Mukozal lenfoid dokularda üretilen IgE'nin çoğu, mukozadaki mast hücrelerinin yüzeyine Fc kısmı ile bağlanır. Antijen mast hücrelerinin üzerindeki IgE'ye bağlandığında, mast hücre granüllerindeki **vazoaktif** maddeler ortama boşalır. Bu vazoaktif maddeler damar geçirgenliğini artırarak, çok miktarda IgG ve yangı hücresi içeren sıvının geçişine neden olur. Böylece bölge-

**Vazoaktif:** Damar çeperinin geçirgenliğini arttıran, damara etkili olan

sel bir akut yangı tablosu gelişir. IgE tarafından düzenlenen savunma mekanizması *immun eliminasyon* olarak da nitelenir.

### İmmunglobulin G

Mukozal savunmada IgG'nin rolü daha çok ruminantlarda önemlidir. Ruminantlarda, tüm mukozal yüzeylerde yüksek düzeyde IgG bulunur. Ayrıca IgG, tüm hayvan türlerinin bronş salgılarında orta düzeyde, diğer mukozal yüzeylerinde düşük düzeyde bulunur. IgG de, fonksiyonlarını immun eliminasyon mekanizması ile yürütür. Diğer bir deyişle, eğer fonksiyon gördüğü yüzeyde komplement varsa aktive eder, fagositik hücre varsa opsonizasyon yapar, sitotoksik hücre varsa ADCC mekanizmasını başlatır.

### İmmunglobulin M

Bağırsaktaki mukozal lenfoid dokuda sentezlenen IgM epitel hücreleri vasıtasıyla mukoza boşluğuna taşınabilir. Ancak yapısı nedeniyle, IgM mukoz boşluklardaki enzimlerin etkisine çok duyarlıdır. Bu nedenle erişkinlerde IgM'nin mukozal yüzeylerde önemli bir fonksiyonu yoktur. Ancak, yenidoğanların mukoz membranlarındaki en önemli immunglobulin sınıfı IgM'dir. Bunun bir nedeni, yenidoğanların antijenlerle ilk kez karşılaşmaları ve primer immun yanıtta IgM'lerin baskın olması; diğer nedeni bağırsaktaki enzim aktivitesinin düşük olması nedeniyle IgM'nin parçalanmadan fonksiyonunu yürütebilmesidir.

### Mukozal Yüzeylerde Hücresel Bağışıklık

Mukozal yüzeylerde çeşitli hücresel savunma mekanizmaları yürütülür. Bu mekanizmaların tümünü bağırsak mukozasında görmek mümkündür. Bağırsak mukozasında en yaygın olarak bulunan ve antijenle ilk teması yapanlar, intraepitelyal lenfositlerdir. IEL'ler epitel hücreleri arasında ve altında bulunurlar. IEL'ler, M hücreleri veya epitel hücreleri tarafından işlenen antijenleri tanıdıkları gibi, hiç işlenmemiş antijenlere de TCR ile doğrudan bağlanabilirler. TCR ile antijenlere bağlandıklarında ürememelerine rağmen, çeşitli efektör fonksiyonlar yürütürler. IEL'ler bağırsak lumenindeki parazitler ve bakteriler üzerinde direkt sitotoksik etki gösterebilirler. NK hücreleri gibi ADCC mekanizmasında çalışabilirler. Bazı IEL'ler, kontrasupresör aktivite göstererek, gıda kökenli antijenlere karşı vücudun genelinde bir tolerans varken, bağırsak mukozasında bu antijenlere karşı immun yanıt oluştururlar. Mukozal dokularda ayrıca sitotoksik T lenfositleri ve NK hücreleri de bulunur. Bu hücreler sitotoksik ve ADCC gibi işlevlerini yürütürler.

SIRA SİZDE



**Gıda kökenli proteinler de vücuda yabancı antijenler olmalarına rağmen, normal koşullarda bunlara karşı neden bağışıklık oluşmaz?**

### Deride Savunma ve Bağışıklık

Deri mukozal bir organ değildir, ancak dış çevreye ve mikroorganizmalara en açık vücut yüzeyi ve en önemli fiziksel bariyerdir. Derideki savunma ve bağışıklık olayları, derinin sadece kendisini değil, aynı zamanda vücudu savunmak için gereklidir.

### Doğal Savunma Mekanizmaları

Deri histolojik yapısı nedeniyle, mikroorganizmalara ve çevresel antijenlere karşı önemli bir fiziksel engeldir. Derinin çok katlı histolojik yapısı içindeki hücre organizasyonu, normal koşullarda birçok mikroorganizmanın girişine izin vermez.

Derinin en önemli doğal savunma faktörlerinden biri, yağ asitleridir. Bunlar birçok bakteri üzerinde direkt etki yapar. Ayrıca, yağ asitleri derinin pH'sını düşürerek birçok mikroorganizmanın üremesini engeller. Deri salgılarında ayrıca bakterisidal enzimler de bulunur. Deri epidermisindeki epitel hücreleri, bağırsak mukozasında olduğu gibi sürekli yenilenir. Bu da keratinositlere bağlanabilen patojenlerin derinin alt katmanlarına geçme fırsatı bulamadan uzaklaştırılmalarını sağlar. Derinin kuruluşu da mikroorganizmaların üremesini engelleyen diğer bir mekanizmadır. Derinin yerleşik mikroflorası patojenlerin deriye yerleşmesini engeller.

### Deride Bağışıklık

Deri genel yapısı itibarıyla katı bir doku olduğundan, daha çok hücrel bağışıklık olayları ön plana çıkar. Derinin, immun yanıtta rol oynayan hücreler keratinositler, Langerhans hücreleri, intraepidermal lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleridir. Mikroorganizmalar veya diğer ekzojen antijenler, derinin doğal savunma engellerini aşıp epidermise veya dermise girdiklerinde; 1) intraepidermal lenfositler tarafından direk sitotoksik etkiye maruz kalırlar, 2) Langerhans hücreleri, keratinositler veya makrofajlar tarafından işlenirler. Keratinositler ve makrofajlar antijenleri derideki T lenfositlerine sunarken, Langerhans hücreleri lenf düğümlerine göçer ve antijenleri buradaki CD4 hücrelerine sunarlar. Böylece, deriden giren antijene karşı hem lokal immun yanıt, hem de sistemik immun yanıt oluşur. Lokal immun yanıt daha çok hücrel ağırlıklı reaksiyonları kapsarken, sistemik immun yanıtta antijene karşı antikorlar da oluşturulur. Bölgesel lenf yumrularında oluşturulan IgG ve IgM serumdan deriye geçerken, IgA sentezi deride lokal olarak gerçekleşir. IgA özellikle ter salgısında yoğun olarak bulunur. Ayrıca, belirli antijenlere karşı IgE yanıtı ön plana çıkabilir.

## FÖTUS VE YENİDOĞANLARDA BAĞIŞIKLIK

### Fötusda İmmun Sistemin Gelişimi

Memeli hayvanların fötusunda immun sistemin gelişimi belirli bir sıra izler. Hayvan fötuslarında immun sistem elemanlarının gelişim sırası aynı olmasına rağmen, gelişim zamanları türün gebelik süresine bağlıdır. Gebelik süresi kısa olan hayvanlarda, immun sistemin gelişimi daha hızlıdır, ancak doğuma kadar tüm gelişim tamamlanmayabilir. Gebelik süresi uzun olan hayvanlarda, immun sistemin gelişimi nispeten daha yavaş olmasına rağmen, doğuma kadar tüm gelişim tamamlanır. Sığır fötusunun lenfoid organları, gebelik sürelerine göre nispeten erken dönemde gelişir. Sığırların gebelik süresi 240 gün olmasına karşın, timus 40. günde farkedilebilir. Kemik iliği ve dalak 55. günde görünür. Lenf nodülleri 60. günde bulunmasına karşın, Peyer plakları 175. günde ortaya çıkar. Periferik lenfositleri 45., IgM taşıyan B hücreleri 60. ve IgG taşıyan B hücreleri 135. günlerde saptanabilir. Sığır fötusu viruslara karşı en erken 73. günden itibaren immun yanıt oluşturabilir. Çeşitli **mitojenlere** karşı 75-80. günlerde immun yanıt oluşturulabilir. Sığır fötusunun kan nötrofilleri ve monositleri gebeliğin 130. gününde ortaya çıkar. Sığır fötal serumunda 75. günden itibaren litik aktivite görülür ve 90. günde komplement düzeyi ölçülebilir hale gelir. Diğer hayvan türlerinin fötuslarında da immun sistem organ ve hücrelerinin gelişimi aynı sırayı izler.

**Mitojen:** B lenfositlerini nonspesifik olarak uyararak, çok sayıda lenfosit soyunu uyaraabilen antijen.



## Fötal Savunma Mekanizmaları

Fötüs tamamen savunmasız olmamasına karşın, infeksiyonları yenme güçleri erişkinlerden daha düşüktür. Komplement aktivitesi fötal yaşamın nispeten erken dönemlerinde ortaya çıkmasına rağmen, hiçbir zaman erişkin düzeyinde olamaz. Evcil hayvanların lökositleri fagositoz yapma yeteneğini gebeliğin son dönemlerinde tam olarak kazanırlar. Ancak, bu hücrelerin öldürme güçleri zayıftır. Fötal immün sistemin nisbi yetersizliğinin nedenleri, tam olgunlaşmaması, organize olamaması ve intrauterin yaşamda karşılaşacağı her türlü etkeni ilk kez tanıyor olmasından kaynaklanır. Ayrıca, doğuma yakın zamanlarda artan glukokortikoid düzeyleri, immün sistem hücrelerinin aktivitelerini daha da kısıtlamaktadır. Bütün bunların sonucu olarak, erişkinlerde çok hafif seyreden veya hiç görülmeyen infeksiyonlar, fötusta çok şiddetli seyredip öldürücü olabilir.

Genelde, fötal dönemde mikroorganizmalara verilen yanıt, fötusun immüno- lojik gelişim düzeyi, yani fötusun yaşı ile ilişkilidir. Fötal infeksiyonlar üç temel seyir izleyebilir. 1) Eğer fötusun immün sistemi henüz tam fonksiyonel hale gelmeden patojen bir mikroorganizma ile karşılaşır, önemli doku tahribi ve ardından ölüm gelir. Bu durum gebelin erken dönemlerinde görülür. 2) Eğer fötusun immün sistemi tam olarak gelişmeden az virulent bir mikroorganizma ile karşılaşır, immüno- lojik yanıtsızlık veya immüno- lojik tolerans gelişir. Böyle infeksiyonlar fötal yaşam boyunca, hatta ömür boyunca kalıcı olur. Fötusta kalıcı bir viral infeksiyon bulunmasına rağmen antikor yanıtı oluşmaz. Bu fötüs diğer virüs- lara karşı ve farklı virüsün antijenik tiplerine karşı immün yanıt oluşturabilir. 3) Fötusun immün sistemi geliştikten sonra bir mikroorganizmayla karşılaşır, buna karşı immün yanıt oluşturur. İnfeksiyonun bundan sonraki seyri ise erişkinlerden farklı değildir. Eğer immün sistem yeterli korumayı sağlarsa infeksiyon yenilir, eğer yeterli korumayı sağlamazsa sonuç ölüme kadar gidebilir. Çoğu bakterilere karşı fötal dönemde immün yanıt oluşmaz, bu özellik genellikle doğumdan sonra kazanılır.

## Plasental Bağışıklık Transferi

Anneden fötusa plasenta vasıtasıyla antikor geçişi, bazı türlerde fötusun ve yenidoğanların pasif savunmasına katkıda bulunur. **Maternal** antikorların fötusa geçişi plasentanın yapısı ile ilişkilidir ve sadece bazı hayvan türleri için geçerli olan bir yol değildir. Plasentanın histolojik katları ne kadar çoksa, antikor geçişi o kadar zordur. *Hemokorial plasenta* insan, diğer primatlar ve kemiricilerde bulunur. Bu plasenta tipinde anneden fötusa IgG geçer, diğer immünglobulin sınıfları geçemez. *Endoteliokorial plasenta* köpek ve kedilerde bulunan plasenta tipidir. Bu plasantasyon tipinde, maternal IgG'lerin az bir kısmı (%5-10) fötusa geçebilir. *Sindesmokorial plasenta* ruminantlarda bulunur ve anneden fötusa hiç antikor geçişi olmaz. *Epiteliokorial plasenta* atlar ve domuzların sahip olduğu plasenta tipidir ve antikor geçişine izin vermez. Kanatlılarda ise embriyoya antikor transferi memelilerden daha farklı bir yolla olur. Tavuklarda yumurta henüz ovaryumda iken, anne serumundan yumurta sarısına kolaylıkla antikor geçişi olur. Bu nedenle sarı daha sıvı fazda iken, annenin serumuna eşit düzeyde IgG'ye sahip olur. Yumurta oviduktan geçerken, salgıdaki IgM ve IgA yumurta akına karışır. Tavuk embriyosu kuluçkada iken, sarıda IgG ile akdaki IgM ve IgA'nın bir kısmı embriyoya geçer.

**Maternal:** Anneye ait, anneden gelen

## Yenidoğanlarda Bağışıklık

Gebe uterus normal koşullarda steril bir ortamdır. Büyük bir çoğunlukla, fötüs doğana kadar herhangi bir patojenle karşı karşıya gelmez. Ancak yavru doğar doğmaz, hatta doğum anında annenin dış genital kanalına geçer geçmez birçok mikroorganizmayla ilk kez karşılaşır. Gebelik süresi uzun olan hayvanların yavruları, immun sistemleri tamamen yakın bir düzeyde gelişmiş olarak doğarlar. Ancak gebelik süresi kısa olan türlerin yavrularında immun sistem henüz tam gelişmemiştir. Yenidoğan hayvanların immun sistemi gebeliğin son dönemindeki fötusun immun sisteminin bir devamıdır; doğumla birlikte yavru tüm immun kapasitesini bir anda kazanmaz. Eğer, fetal yaşam sırasında plasental bağışıklık transferi olmuşsa, bu yavruyu bir çok patojene karşı korur. Ancak, evcil türlerin çoğunda plasentadan fötusa pasif bağışıklık geçişi söz konusu değildir. Bu durumda, yenidoğanın infeksiyonlardan korunabilmesi için olası iki yol vardır; yavrunun kendi immun sisteminin çalışması ve yavruya doğumdan sonra pasif bağışıklık transferi.

## Yenidoğanlarda İmmun Sistem

Birçok hayvan türünün yavruları immun sistemleri fiziksel olarak gelişmiş şekilde doğarlar. Ancak, yenidoğanların immun sistemlerinin yetersiz kapasitede olmasının çeşitli nedenleri vardır. Bunlar arasında maternal antikorlar, maternal anti-idiotipik antikorlar, doğum anında glukokortikoid düzeyinin ve baskılayıcı T hücre aktivitesinin artması ve yavrunun patojenlerle ilk kez karşılaşması sayılabilir. Dolayısıyla, yavrular patojenlere spesifik primer immun yanıt oluşturmak durumundadırlar. Aslında, yenidoğanların çeşitli antijenlerle karşılaşması, immun sistemin olgunlaşması için gerekli bir aşamadır. Ancak primer immun yanıtın koruyucu düzeye çıkabilmesi için de en az 1-2 hafta gereklidir. Bu durumda, patojenler hastalık tablosunu hızla şiddetlendirirken, antijene spesifik immun yanıt yenidoğanı patojenlerden korumakta geç ve yetersiz kalacaktır. Spesifik bağışıklığın henüz etkili olmadığı yenidoğanlarda, savunma işi spesifik olmayan nötrofillere ve komplemente kalmaktadır. Yenidoğan buzağılar yaşamlarının ilk 10 gününde, erişkinlerden fazla düzeyde nötrofile sahiptirler. Bu hücreler, çeşitli bakterileri erişkin düzeyinde fagosite etme ve öldürme kapasitesine sahiptir, ancak kemotaktik yanıtları zayıftır. Yenidoğanlarda makrofaj aktivitesi zayıftır. Yenidoğan buzağı ve kuzularda toplam komplement aktivitesi ise erişkin düzeyinin %15-60'ı kadardır. Komplement düzeyi erişkin seviyesine buzağılarda 6 ayda ulaşır.

Spesifik bağışıklık yenidoğanları infeksiyondan hemen korumasa da çalışmaya devam eder. Doğum anında, bağışıklık sisteminin deneyimi eksiktir. Primer lenfoid organlarda geliştirilen lenfositler antijenik uyarım olmasada sekonder lenfoid organlara yerleşmişlerdir. Ancak, bunların aktive olabilmeleri için antijenlerle karşılaşmaları gerekmektedir. Doğum anında, yenidoğanların dolaşımlarındaki B lenfositlerinin sayısı erişkinlerin üçte biri kadardır. B lenfosit sayısı 20-30 günde erişkin düzeyine ulaşır. Yenidoğanlar tarafından üretilen ilk antikorlar doğumdan birkaç gün sonra kanda görülmeye başlar. Doğumdan sonra immun sistemin gelişimi ilerledikçe, yanıt verebildiği antijen sayısı da artar. Birçok hayvan türünün yavrusu doğum anında bazı antijenlere yanıt veremez. Bu durum immun sistemin gelişme düzeyi, dolayısıyla gebelik süresi ile ilişkilidir. Gebelik süresi uzun olanlarda ise yanıt verilen antijen çeşidi daha çoktur. Ayrıca, yenidoğanların antijenlere karşı yanıt vermeye başladıkları süre, antijen tipine göre değişir. Yenidoğan buzağılara doğum anında belirli antijenler verildiğinde, bunlara karşı oluşan antikorlar farklı sürelerde

ortaya çıkar. Yenidoğanlarda lokal ve hücrel bağışıklık da geç başlamaktadır. Buzağı barsağında lokal bağışıklık ilk hafta içinde ortaya çıkar. Hücrel bağışıklık erişkin düzeyine, buzağılarda 2 haftada, köpeklerde 6 hafta-6 ay arasında ulaşır.

### **Yenidoğanlara Pasif Bağışıklık Transferi**

Yenidoğan hayvanların immun sistemi tam kapasiteyle çalışmadığı ve türlerin çoğunda plasenta yoluyla antikor transferi yapılmadığı için, yenidoğanların immun sistemleri olgunlaşmaya kadar başka mekanizmalarla patojenlerden korunması gerekir. İşte bu korunma, kolostrum vasıtasıyla anneden yavruya bağışıklık transferi ile gerçekleşir.

### **Kolostrumun Yapısı ve Sentezi**

Kolostrum, veya ağız sütü, gebeliğin son birkaç haftasında meme salgılarının ve kandan geçen proteinlerin birikmesi ile oluşur. Bu yüzden, besin değeri ve bağışıklık elemanları yönünden çok zengindir. Kolostrumda bulunan antikorların çoğu anne kanından aktif olarak geçer. Kolostrum IgG yönünden çok zengindir, ayrıca daha az miktarlarda, IgA, IgM ve IgE de bulunur. İlk emzirmeden sonra kolostrumun içeriği saatler ile ifade edilebilecek kadar kısa sürede değişir ve süt niteliği kazanmaya başlar. Dolayısıyla bağışıklık elemanlarının konsantrasyonu da hızla düşer. Ruminantlar dışındaki hayvanların kolostrumlarında IgG baskın iken, sütte IgA daha yoğun hale gelir. Ruminantların gerek kolostrum gerekse sütlerindeki baskın immunglobulin sınıfı IgG1'dir. Kolostrum ayrıca, makrofaj, B ve T hücreleri de içerir. Kolostrumun her mililitresinde bu hücrelerden 2-3 milyon adet vardır.

### **Bağırsaktan Kolostrum Emilimi**

Yenidoğanların sindirim sistemindeki özel koşullar nedeniyle, emilen kolostrumdaki proteinler ve hücreler tahrip olmadan barsağa ulaşırlar. Kolostral immunglobulinler bağırsak epitel hücreleri üzerindeki yenidoğanlara özel Fc reseptörlerine (FcRn) bağlanırlar. Bağlandıktan sonra, antikorlar epitel hücrelerinin içine alınırlar ve hücrelerin lamina propriaya bakan yüzünden içeriye bırakılırlar. Antikorlar buradan lenf kanalları ve kan dolaşımına geçerler. Kolostrumla alınan hücreler ise epitel aralarından geçerek lenfoid sisteme yerleşirler. Tüm immunglobulin sınıfları bağırsaktan emilir, ancak IgA bağırsakta kalır. Bağırsağın geçirgenliği ilk emzirmeden sonraki 6 saat içinde maksimum düzeydedir ve bundan sonra hızla düşer.

### **Yenidoğanlarda Maternal Bağışıklık**

Anneden yavruya transfer edilen antikora *maternal antikor*, bu yolla sağlanan pasif bağışıklığa *maternal bağışıklık* denir. Kolostrum ile emilen antikorların yenidoğanların kanındaki seviyesi, bağırsaktan emilim işleminin özelliği nedeniyle 12-24 saat içinde maksimum düzeye çıkar. Bu antikor seviyesi erişkinlerin serum antikor düzeyine eşittir. Ayrıca maternal immun sistem hücreleri, yavrunun immun sistemi tarafından reddedilene kadar vücutta kalırlar. Dolayısıyla, bu hayvanlar birçok infeksiyona karşı pasif yolla korunmuş olurlar. Kolostrum bir taraftan yavruyu pasif olarak korurken, diğer taraftan yenidoğanın immun sistemini spesifik ve nonspesifik olarak baskılar. Kolostrum almayan yavrualarda nonspesifik antikor sentezinin, alanlara göre daha erken başladığı saptanmıştır. Spesifik baskılamada ise, eğer yavru kolostrumla aldığı bir antikora spesifik antijenle karşılaşır, bu antijene karşı immun yanıt oluşturamaz. Buradan da, yavrunun kendi antikor yanı-

tını oluşturabilmesi için, maternal antikörlerin minimal düzeye inmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, pasif maternal bağışıklıktan aktif bağışıklığa geçiş periyodu, yavrunun infeksiyonlara en duyarlı olduğu dönemlerden birisidir. Ayrıca, maternal antikora sahip yenidoğanlara uygulanan aşılarla karşı yeterli immun yanıt oluşmaz. Ancak, kolostrumun yenidoğanları korumadaki değeri tartışılmayacak kadar önemlidir. Hatta, yavrunun kolostrum alamaması sonucu ortaya çıkan hastalıklar “pasif transfer yetmezliği” denen özel bir grup oluşturur. Kolostrumdaki kadar olmasa bile, süt de IgG1 ve IgA yönünden zengindir. Yenidoğanların barsağındaki proteolitik aktivite ilk bir hafta içinde nispeten düşük olduğu için, bu süre zarfında sütle alınan IgG ve IgA bağırsaktan emilmese bile, bağırsakta kalarak yavrunun mukozal savunmasına katkıda bulunabilir.

### Pasif transfer yetmezliği hangi durumlarda ortaya çıkar?



SIRA SİZDE

## BAKTERİLERE KARŞI BAĞIŞIKLIK

Bakteriler yeryüzünde en çok türe sahip canlı grubudur. Hayvanlar bakterilerle dolu bir çevrede yaşamalarına rağmen bu organizmaların çoğu hayvanları infekte etmez. Tüm bakteri popülasyonu içinde, hayvanlara adapte olmuş bakteri türlerinin sayısı azdır. Bu bakterilerin bir kısmı zorunlu patojendir, yani hayvanı infekte ettiğinde çoğunlukla hastalığa neden olur. Hayvanlara adapte olmuş bakterilerin çoğunluğu ise, deri ve mukoz membranlar gibi vücut yüzeyinde **komensal** olarak yaşarlar. Bakteriyel hastalıkların gelişmesi, konak direnci, hasarlı dokuların varlığı, bakterinin yerleşimi ve hastalık oluşturma gücü (virulens) gibi birçok faktöre bağlıdır. Çeşitli bakteri grupları farklı virulens faktörlerine sahiptir ve farklı mekанизmalarla hastalık oluşturabilirler.

**Komensal:** Normal koşullarda konağa zarar vermeden, konakla birlikte yaşayan organizma

## Bakteri Antijenleri

Bakterilerin birçok **organeli** bulunur. Bu organellerin bazıları tüm bakteriler için ortaktır, bazı organeller ise sadece belirli bakterilerde bulunur. Ayrıca, antijenite ile direkt ilgileri vardır. Aslında, bakteri hücresinde bulunan yapısal moleküllerin ve salgıların tüme yakını antijenik özelliktedir. Bu antijenik moleküller içinde bilinen tüm kimyasal antijen grupları bulunur (protein, polisakkarid, glikoprotein, lipoprotein, glikolipid vb). Bu nedenle bir bakteri hücresi, onlarca antijenden oluşmuş bir antijen kompleksi olarak da nitelenebilir. Bakterilerin dış yüzlerindeki organellere ait olan veya salgılanan antijenleri immun sistem ile direk temas halindedir. Ancak, bakteri hücresi vücut içinde parçalandığında iç yapısında bulunan antijenler de açığa çıkar.

**Organel:** Bakteri hücresinin işlevlerini yürüten organlar, hücre organları.

Hücre duvarı tüm bakterilerde ortak olarak bulunan en önemli antijenik organeldir. Bakterilerde Gram pozitif ve Gram negatif olmak üzere iki tip hücre duvarı bulunur ve bunların kimyasal içerikleri birbirinden farklıdır. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı peptidoglikan tabakası ve bunun içine dağılmış teikoik-lipoteikoik asitten oluşmuştur. Bu yapıların kapsamında bulunan proteinler, glikoproteinler, lipoproteinler ve bazı bakterilerdeki polisakkaridler Gram pozitif bakterilerin en önemli antijenleri arasındadırlar. Gram negatif hücre duvarı antijenlerine ortak olarak “O antijeni” veya “somatik antijen” adı da verilir. Lipopolisakkarid (LPS) ve porin proteinleri başta olmak üzere fosfolipid tabakası, lipoproteinler, glikoproteinler ve polisakkaridler Gram negatif bakterilerin antijenik yapıları arasındadır. Hücre duvarına karşı oluşan immun yanıt, bakterinin opsonizasyonunu dolayısıyla fagositozunu ve komplement tarafından parçalanmasını sağlar. Ayrıca, hücre du-

varına karşı oluşan antikorlar bakterileri kümelendirerek ve nötralize ederek konak hücrelerine bağlanmalarını önler. Bazı bakterilerde hücre duvarının üstünde bir *kapsül* bulunur. Kapsül, bakterilerin önemli antijenleri arasındadır ve “K antijeni” olarak da adlandırılır. Kapsül çoğu bakterilerde polisakkarid yapısındadır. Kapsülün en önemli görevi, bakteriyi çevresel faktörlerden, özellikle de immun sistemden korumaktır. Kimyasal yapısı nedeniyle kapsül fagositozu engeller. Kapsüllü bakteriler, kolayca fagosit edilemezler ve parçalanamazlar. Ayrıca kapsül, hücre duvarının üzerini örttüğünden, somatik antijenlere karşı oluşan immun yanıtı engeller veya antikorların hücre duvarına ulaşmasını önler. Kapsüle karşı oluşan immun yanıt kapsülün opsonizasyonunu sağlar, böylece bakteri daha kolay fagosit edilir ve komplement tarafından parçalanır. Ayrıca, immun sistem kapsülü etkisiz hale getirilmiş bakterilerin hücre duvarına daha kolay ulaşır.

Bazı bakterilerde hareket organeli olarak *flagella* bulunur. Flagella, bakterinin en önemli antijenik yapılarından birisidir. Flagellin adı verilen flagella proteini kuvvetli bir antijendir ve buna “H antijeni” de denir. Flagellaya karşı oluşan immun yanıt, bakterilerin bir araya kümelenmesini (aglutinasyon) ve hareketsiz kalmalarını sağlar. Böylece, eğer flagella bir virulens faktörüysse, bakteri patojenitesini kaybeder. Bazı bakterilerde bulunan *fimbria*, sitoplazmik membrandan köken alan ve kısa kirpik şeklinde bir organeldir. Fimbria protein alt ünitelerinden oluşmuştur ve ortak olarak “pilin” adı verilen bu proteinler antijenik yapıdadır. Fimbriaya karşı oluşan immun yanıt, bakterilerin nötralize olmasına ve kümelenmesine neden olur. Antikorlar fimbrialara bağlanarak maskeleydiklerinde, bakteri önemli bir virulens faktörünü kaybeder ve hücrelere bağlanamaz.

Bakterilerin hücre duvarının altında kalan organeller *iç yapı* olarak kabul edilir. Bakterilerin iç yapısında bulunan organeller ve bunlara ait moleküller potansiyel antijen olmalarına karşın, immun sistem ile temasta olmadıklarından, koruyucu bağışıklıkta önemli bir rolleri yoktur. Bakterilerin hücre duvarı altında yer alan sitoplazmik membranda antijenik özellikteki enzimler ve lipoproteinler bulunur. Sitoplazmik membran ile çevrili sıvı haldeki bakteri sitoplazmasında ribozomlar, genetik materyal (DNA) ve sitoplazmik sıvı içine dağılmış çok çeşitli organik moleküller bulunur. Bu organellerin ve moleküllerin antijenik özellikleri genellikle zayıftır.

*Ekzotoksinler*, bazı bakteriler tarafından salgılanan çok önemli virulens faktörleridir. Ekzotoksinler büyük proteinler olduklarından antijenik güçleri genellikle çok yüksektir. Toksinlere karşı humoral immun yanıt oluşur. Genellikle IgM ve IgG sınıfından olan antitoksin antikorları toksinleri nötralize ederek etkisiz hale getirirler. Bazı bakteriyel toksinler, çok düşük konsantrasyonlarda bile yardımcı T hücrelerini nonspesifik şekilde direkt olarak uyabilirler. Bu nedenle, böyle toksinlere “süperantijenler” de denir. Bunlar immun sistemi çok etkili bir şekilde uyarmalarına karşın, bu uyarım vücudun zararınadır. Bazı bakteriler üremeleri sırasında çeşitli *enzimler* salgırlar. Klasik toksinlerden farklı olmalarına rağmen, bu enzimler konak dokuları üzerinde zararlı etki gösterebilirler. Bu maddeler genellikle hücreler arası maddeleri ve doğal savunma engellerini parçalayarak bakterilerin vücutta yayılmalarını kolaylaştırırlar. Enzimler de protein yapısındadır ve antijenik özelliğe sahiptirler. Çevre koşullarının uygun olmadığı durumlarda (yüksek ısı, gıdasızlık, üremeyi önleyen maddeler, vb) tüm organizmalar, normal koşullarda bulunmayan “stres proteinleri” üretirler. *Isı şoku proteinleri* (HSP) içlerinde en iyi bilinenlerdir. Bakterilerde üç farklı molekül ağırlıkta ısı şoku proteini; HSP90, HSP70 ve HSP60 bulunur. HSP’ler antijen sunan hücreler tarafından kolayca işlenirler ve immun



sistemde HSP'lere spesifik çok sayıda hücre bulunur. Bu nedenle, HSP'lerin antijeniteleri çok yüksektir ve anti-HSP yanıtı bakteriyel patojenlere karşı en önemli savunma mekanizmalarından birisidir.

## Doğal Savunma Mekanizmaları

Bakteriler vücut ile temas ettikleri ve mukozal yüzeylere ulaştıkları andan itibaren doğal savunma mekanizmaları ile karşılaşılır. Bu mekanizmalar, mukozal bağışıklık konusunda anlatılmıştır. Bu yüzden, burada bakterilere karşı direnci etkileyen genel faktörler ve vücuda giren bakterilere karşı etkili nonspesifik kimyasal faktörlere yer verilecektir.

### Antibakteriyel Direnci Etkileyen Genel Faktörler

Bazı türlerde bazı bakteri infeksiyonlarının hiç oluşmaması veya bazı bireylerin daha dirençli olması *genetik faktörler* ile ilişkilidir. Örneğin, bazı hücre içi bakterilere karşı relatif direnç "Nramp" geni tarafından kontrol edilir. Doğal koşullarda bir hayvan popülasyonuna giren infeksiyonlar, popülasyon üzerinde *selektif baskı* uygular. Diğer bir deyişle, ölümler sonucunda duyarlı hayvanları çoğalamazken ve sayıları azalırken, dirençli olanlar yaşar ve popülasyondaki sayıları artar. Bu tip direnç aynı zamanda *MHC tipleri* ile de ilişkilidir. İnfeksiyonlara direnci etkileyen diğer nonspesifik faktörler arasında *hormonlar* bulunur. Örneğin, östrojenlerin düşük dozları bağışıklığı uyarırken, yüksek dozdaki testosteron immun baskılayıcı etkiye sahiptir. Bu yüzden, genelde dişi hayvanlar infeksiyonlara erkeklere göre daha dirençlidirler. Stres altındaki hayvanlarda steroid düzeyinin artması infeksiyonlara direnci azaltır. *Beslenme*, infeksiyonlara dirençle ilgili diğer bir faktördür. Yetersiz beslenme bakterilere karşı duyarlılığı artırır. Ağır parazit istilası altındaki hayvanlarda gelişen negatif protein dengesi, infeksiyonlara direnci azaltır.

### Nonspesifik Kimyasal Faktörler

Dokularda, doku sıvılarında ve kanda bakterileri öldüren (bakterisidal) ve bakterileri durduran (bakteriyostatik) çeşitli maddeler bulunur. Bunların etkileri bakteri türüne spesifik değildir, ancak bazı maddeler bazı bakteri grupları üzerinde daha etkili olabilir. Bakterilere karşı etkili olan en önemli maddelerden birisi *lizozim*'dir. Lizozim, hemen tüm vücut sıvılarında, yumurta akında ve dokularda bulunur. Gram pozitif bakteriler lizozimin etkisine daha duyarlıdır. Lizozim, spesifik antikorların bulunmadığı durumlarda bir opsonin olarak da çalışabilir. *Serbest yağ asitleri* bakteri üremesini engelleyen önemli faktörlerdir. Genelde, oleik asit gibi doymamış yağ asitleri bakterisidal etki gösterirken, doymuş yağ asitleri mantar öldürücü (fungisidal) etki gösterirler. Memeli hayvanların dokularında ve hücrelerinde, lizin ve arginin yönünden zengin çeşitli *antibakteriyel peptidler* ve proteinler bulunur. Bunlar genellikle, nötrofiller ve trombositler tarafından salgılanan proteolitik enzimlerce sindirilen proteinlerden köken alırlar. Bunlardan başka çeşitli dokularda, spermin, spermidin, plakin ve defensinler gibi antibakteriyel maddeler bulunur.

Bakteri istilasını etkileyen en önemli faktörlerden biri, vücut sıvılarındaki demir düzeyidir. Birçok bakteri üremek için demire gereksinim duyar. Vücuttaki demirin çoğu, laktoferrin, transferrin ve ferritin gibi *demir bağlayan proteinler* tarafından tutulur. Bakteriyel infeksiyonlar sırasında bağırsaktan demir emilimi çok azalır, karaciğerde demir bağlayan proteinlerin üretimi artar ve vücuttaki demirin çoğu karaciğerde toplanır. Böylece, bakterilerin demir kaynakları kısıtlanmış ve üremeleri engellenmiş olur. Ancak, bazı bakteriler sahip oldukları demir bağlayan

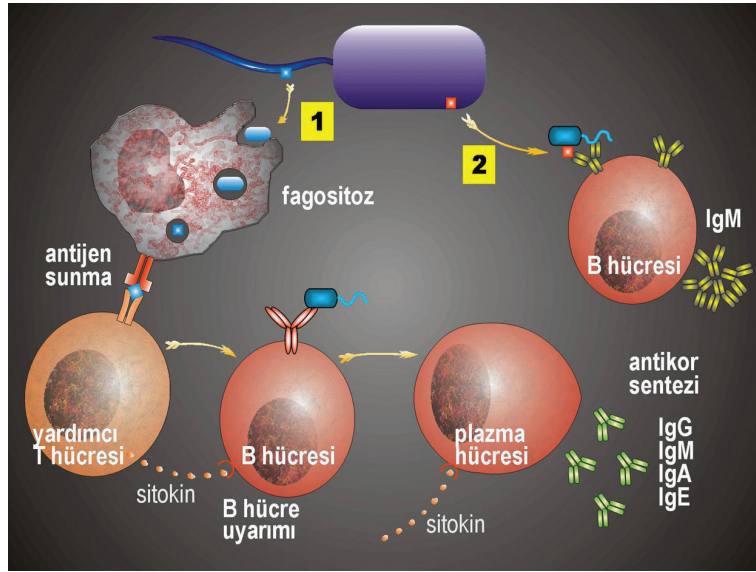
proteinler vasıtasıyla serum proteinlerindeki demiri çekebilir ve kullanabilirler. Hemolitik anemi gibi serum demir düzeylerinin arttığı hastalıklarda, hayvanlar bakteriyel infeksiyonlara daha duyarlı hale gelirler.

### İmmunolojik Savunma Mekanizmaları

Bakterilere karşı, önceki bölümlerde anlatılan temel mekanizmalarla humoral ve hücrel immun yanıt gelişebilir. Spesifik immun yanıt, çeşitli efektör mekanizmalar ile bakteriyel infeksiyonlara karşı etkili olabilir ve belirli bir bakteriye karşı bu mekanizmalardan biri veya birkaçı çalışabilir. Bu mekanizmalardan hangisinin çalışacağı, bakteri tipine ve bakteriyel infeksiyonun patogeneziğine göre değişir. Bu bakımdan, hücre dışı ve hücre içi bakterilere karşı immun yanıt ayrı başlıklar altında incelenecektir (Şekil 9.3).

Şekil 9.3

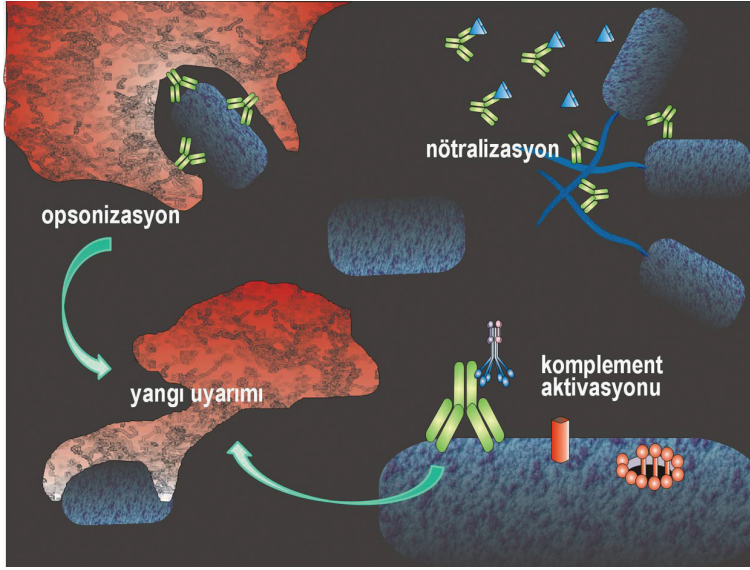
*T bağımlı (1) ve T bağımsız (2) bakteri antijenlerine karşı humoral immun yanıtın gelişimi.*



### Hücre dışı Bakterilere Karşı Bağışıklık

Hücre dışı bakterilere karşı en önemli savunma mekanizması humoral immun yanıttır. Bakteriyel hücre duvarı ve kapsülüne ait polisakkaridler T-bağımsız antijenlerdir. Böyle antijenler B hücrelerini direkt olarak uyarabilirler ve sadece IgM sınıfı antikorların üretimine neden olurlar. Bakterilerin hücre duvarındaki antijenlerin çoğu, flagellaları, fimbriaları, toksinleri ve enzimleri T bağımlı antijen özelliğindedir. Bu antijenler profesyonel antijen sunan hücreler tarafından işlendikten sonra, MHC sınıf II molekülleri ile birlikte yardımcı T lenfositlerine sunulurlar. Bu hücreler de salgıladıkları sitokinler vasıtasıyla, spesifik antikor üretimi yapması için B hücrelerini uyarırlar. Bakterilerin T-bağımlı antijenlerine karşı, başta IgG olmak üzere tüm antikor sınıfları üretilebilir. Bu antikorlar aşağıdaki mekanizmalarda görev alırlar (Şekil 9.4).

Şekil 9.4



Bakterilere karşı humoral bağışıklıkta antikorların görev aldığı mekanizmalar.

**1. Komplement aktivasyonu:** IgM ve IgG sınıfı antikorlar bakteri yüzeyine bağlandıktan sonra klasik komplement yolunu aktive edebilirler. Komplementin aktivasyonu sonucu bakteri C3b parçası ile opsonize edilebilir veya reaksiyonların son aşamasında oluşan membran atak kompleksi (MAK) bakteriyi lize edebilir. Spesifik antikorların henüz üretilmediği durumlarda sialik asit içermeyen bakteriler alternatif komplement yolunu direkt olarak aktive edebilir. Böylece opsonizasyon veya bakteri lizisi ile sonuçlanan komplement fonksiyonları gerçekleşir.

**2. Opsonizasyon:** IgM ve IgG sınıfı antikorlar bakterileri opsonize ederek fagositik hücreler tarafından yutulmalarını kolaylaştırırlar. Opsonik antikorlar kapsüllü bakterilerin kapsülüne, kapsülsüz bakterilerin hücre duvarı antijenlerine karşı oluşur. Nötrofiller ve makrofajlar antikorsuz da fagositoz yapabilmelelerine karşın, birçok patojenik bakterinin fagositozu için opsonizasyon gereklidir. Özellikle kapsüllü bakteriler fagositoza dirençlidirler, ancak opsonik antikorlar kapsülün antifagositik etkisini giderirler. Bakteriler opsonize olduktan sonra, Fc reseptörü taşıyan fagositler bunlara bağlanır ve bakteriyi kolayca yutabilir. Moleküler düzeyde IgM'nin opsonizasyon gücü, IgG'ye göre daha fazladır.

**3. Nötralizasyon:** Antikorlar tek başlarına bakterileri, toksinlerini ve enzimlerini nötralize edebilirler. Mukozal yüzeylerde nötralizasyon fonksiyonunu yürüten immunglobulin sınıfı sIgA'dır (ruminantlarda ayrıca IgG). sIgA bakteri toksinlerine bağlanarak nötralize eder; toksin konak hücresi üzerindeki spesifik reseptörüne bağlanamaz. Salgısal antikorlar, flagellaya bağlanarak bakterinin hareketsizleşmesini ve fimbriaları bloke ederek mukozal hücrelerin istilasını önler. Vücut içinde ise, bakteriyel toksinleri veya enzimleri IgM ve IgG nötralize eder. Ekzotoksin veya enzimleri yoluyla hastalık oluşturan bakteriler için hem bakteriyeye, hem de salgısal ürünlerine karşı immun yanıt oluşmalıdır.

**4. Yeni uyarımı:** Antikorlar tarafından yürütülen direkt bir mekanizma olmamasına rağmen, antikorlar vasıtasıyla gerçekleşen fagositoz ve komplement

aktivasyonu sonucunda lokal yangı da oluşabilir. Bu da yangı bölgesine daha çok bağışıklık elemanı çekilmesini sağlar.

SIRA SİZDE



**Spesifik antikorların olmadığı durumlarda fagositik hücreler bakterileri hangi yolla algılar?**

**Patogenezis:** Enfeksiyonun veya hastalığın oluşum mekanizması.

### Hücreiçi Bakterilere Karşı Bağışıklık

Hücreiçi bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda gerek **patogenezis**, gerekse immün yanıt diğer bakterilerden farklılıklar gösterir. Bunların hücre dışında bulunduğu dönemde yukarıda anlatılan efektör mekanizmalar fonksiyon görebilir ve enfeksiyon başlamadan önlenir. Ancak fagosite edilseler bile, hücrelerin içinde uzun süre yaşayabilirler. Bu şekilde hücre içine girme fırsatı bulduklarında bu mekanizmaların bir önemi kalmaz ve hücrel immün yanıt ön plana çıkar. Hücreiçi bakterilere karşı etkili olan üç temel hücrel bağışıklık mekanizması vardır.

**1. Makrofaj aktivasyonu:** Hücreiçi bakterilerin tahribini sağlayan en önemli mekanizma makrofaj aktivasyonudur. Aktive olmamış makrofajlar fagositöz yapabilmelerine karşın, hücreiçi bakteriler çeşitli yollarla makrofajlar içindeki sindirim aşamasından kurtulurlar. Bu nedenle, makrofajların bu bakterileri öldürebilmesi için aktive olması ve daha güçlü silahlarla donanması gerekir. Hücreiçi bakterilerin antijen işleyen hücreler tarafından sindirilememesi halinde, sadece ortama saldıkları eriyebilir antijenler işlenip sunulabilir. Bu antijenler, antijen işleyen hücreler tarafından MHC sınıf II molekülleri ile birlikte yardımcı T lenfositlerine sunulurlar. Bu uyarım sonucunda özellikle Th1 tipindeki yardımcı T hücreleri aktive olur. Uyarılan Th1 hücreler salgıladıkları sitokinlerle makrofajları aktive ederler. Aktive olan makrofajların sindirici enzimleri güçlenir ve böylece içlerindeki bakterileri sindirebilirler. Aktive olmuş makrofajların etkisi spesifik değildir; öldürme gücü tüm bakteriler için artar.

**2. T hücre sitotoksitesi:** Hücreiçi bakterilerin protein antijenleri sitotoksik T lenfositlerini de uyarabilir. Eğer bakteriler makrofaj içinde yaşar ve antijenlerini sitoplazma içine bırakırsa, bu antijenler işlenerek MHC sınıf I molekülleri ile birlikte hücre yüzeyinde sergilenir. MHC sınıf I molekülleri ile sunulan antijenleri sitotoksik T lenfositleri tanır. Sonuçta, sitotoksik T lenfositleri bakteri ile infekte makrofajları öldürür.

**3. NK hücre sitotoksitesi:** Hücreiçi bakteriler direk olarak veya aktive ettikleri makrofajlardan salgılanan sitokinlerle NK hücreleri uyarabilir. NK hücreler de direk olarak infekte hücreleri öldürebilirler. Veya sitokin salgılayarak makrofajları aktive edebilirler. Böylece NK hücreleri, spesifik bağışıklık oluşmadan önce, hücreiçi bakterilere karşı erken savunma hattını oluştururlar.

### Bakterilerin İmmün Yanıttan Kurtulma Yolları

Patojenik bakterilerin vücut içindeki yaşam stratejilerinin tümü immün sistemden gizlenme ve immün yanıtın efektör mekanizmalarını engelleme üzerine kurulmuştur. Bunları da sahip oldukları çeşitli özel organeller ve genetik mekanizmalarla başarırlar. Bir bakterinin immün yanıttan kurtulabilmesi, onun patojenik olduğunun göstergesidir. Bakteriler immün yanıttan çeşitli yollarla kurtulabilirler.

**1. Fagositoza direnç:** Bakterilerin fagositoza direnci, yutulmaya ve sindirilmeye direnç şeklinde olabilir. Diğer bir deyişle bakteriler fagositik hücrelerin etkisine, hücre dışında ve hücre içinde direnç gösterebilirler. Bazı bakterilerde bulunan kapsül direkt olarak fagositozu engelleyebilir. Ayrıca bakteriler, nötrofillerin

fagositozunu engelleyen maddeler salgılayabilirler, nötrofil kemotaksisini engelleyebilirler, fagositik hücreleri öldüren leukotoksin üretebilirler veya salgıladıkları protein A gibi maddeler ile opsonizasyonunu önleyebilirler.

Bazı bakteriler ise, fagositik hücreler tarafından yutulmalarına bile öldürülemezler. Bakteriler fagositik hücreler içindeki enzimatik sindirimden dört temel yolla kurtulurlar. 1) Bazı bakterilerin hücre duvarındaki parafin benzeri maddeler lizozom enzimlerinin sindirimine dirençlidir. 2) Lizozomların fagozomlar ile birleşmesini engelleyerek lizozomlardaki enzimlerin etkisinden kurtulurlar. 3) Fagozomlardan kaçarak hücre sitoplazması içinde serbest yaşarlar ve enzim etkisinden kurtulurlar. 4) Fagositik hücrelerdeki enzimatik yıkım mekanizmasını engelleyebilirler.

**2. Komplement etkisine direnç:** Bazı bakteriler, komplementin etkisine dirençlidirler. Bakterilerin komplement direnci genellikle kapsül ve hücre duvarı yapıları ile ilişkilidir. Bu nedenle komplement etkisine dirençli bakterilerin çoğu, fagositoza da dirençlidir. Bazı bakterilerin kapsülünde bulunan sialik asit C3b parçasının hücre duvarında aktive olmasını önler. Böyle bakterilerin yüzeyinde alternatif komplement yolu çalışmaz. Kapsül dışında, M proteini gibi bazı moleküller de klasik ve alternatif komplement yolunu engelleyebilirler.

**3. İmmunglobulin tahribi:** Bazı patojenik bakteriler özellikle doğrudan IgA'yı parçalayan proteolitik enzimler üretirler.

**4. Antijenik varyasyon:** Bakterilerin immün yanıt denetiminden kurtulma yollarından biri antijenik yapılarını değiştirmeleridir. Özellikle hücre dışı bakterilerde oluşan antijenik varyasyon önceden oluşmuş antikorların etkisiz kalmasına neden olur. Antijenik varyasyon hücre duvarı, fimbria ve flagella gibi yüzey antijenlerinde oluşur ve bu organelleri kodlayan genler tarafından düzenlenir. Bazı bakteriler periyodik antijenik varyasyon geçirir. Hayvanı infekte eden bir antijenik tipe karşı oluşan immün yanıt bu tipi giderirken, bakteri ikinci bir antijenik tipe geçer. Böylece, ilk tipe karşı oluşan immün yanıt ikinci tipe karşı etkisiz kalır ve ikinci antijenik tipe karşı ayrı bir immün yanıt oluşturulması gerekir. Bakteri antijenik yapısını sürekli bu şekilde değiştirerek yerleştiği yerde uzun süre kalabilir. Ayrıca, birçok bakteri türünün doğal olarak bir çok antijenik tipi mevcuttur. Bunlara serotip de denir. Bir bakteri türü içinde, bir serotipe karşı oluşan immün yanıt genellikle diğer serotiplere karşı koruma sağlamaz.

## VİRUSLARA KARŞI BAĞIŞIKLIK

Viruslar, zorunlu hücre içi yapılardır. Yapısal proteinlerini sentezleyemezler, hatta bazıları nükleik asit replikasyonunu bile gerçekleştiremez. Nükleik asitlerinin replikasyonu ve yapısal proteinlerinin sentezi için konak hücrelerinin replikasyon ve sentez mekanizmalarını kullanırlar. Bu nedenlerle, zorunlu olarak hücre içinde çoğalırlar. Bu özellikleri nedeniyle viruslar, konaklarıyla ve immün sistemle olan ilişkileri açısından diğer mikroorganizmalardan farklı bir konuma sahiptirler. Viruslar, konak immün sistemini aşma yeteneği yönünden adaptasyon geçirirken, konaklar viral infeksiyonlara direnç yönünde seleksiyona uğramışlardır. Bir virusun konak immün sistemine rağmen vücutta uzun süre kalabilmesi, genellikle patojenitesi ile zıt ilişkilidir. Virusun konağa adaptasyonunun zayıf olduğu durumlarda, viral infeksiyonlar şiddetli hastalıklar ile sonuçlanır. Örneğin, kuduz hastalığı köpek, kedi, at ve sığırlar için öldürücüdür, çünkü bunlar virusun doğal konakları değildir ve virusun adaptasyonu zayıftır. Bu tip infeksiyonda immün yanıt etkili olur. Buna karşın kuduz virusu yarasa gibi doğal konağında hastalığa neden olmadan uzun süre kalabilir, çünkü iyi adapte olmuştur.



Virus-konak adaptasyonunun daha iyi sağlandığı durumlarda, hastalık şiddetli geçebilmesine karşın ölüm oranı düşük olabilir ve virus vücutta daha uzun süre kalabilir. Bu tip infeksiyonlarda tekrarlayan hastalık ataklarına, aynı virusun farklı antijenik tipleri neden olur. Bu tip infeksiyonda immun yanıt etkili olmasına rağmen, antijenik varyantlar nedeniyle koruma değişik düzeydedir. Virusun konağa çok iyi adapte olduğu durumlarda, immun sistem virusu uzaklaştıramaz ve viruslar konakda uzun süre kalabilirler. Bu infeksiyonlar sırasında virus değişime uğrayabilir ve immun sistemden mutlaka kurtulur.

### **Virus Antijenleri**

Viruslar en basit canlı formlarıdır. Yaşamları için gerekli tüm materyalleri konak hücresinden sağladıkları için, bir hücre yapısına ve hücre organellerine sahip değildirler. Viral nükleik asidin çevresi, kapsomer adı verilen protein alt ünitelerinden oluşmuş kapsid ile çevrilidir. Bu şekildeki tam bir viral yapı virion olarak da nitelenir. Bazı viruslarda kapsidin çevresinde kısmen konak hücresinden köken alan lipoprotein, glikoprotein veya fosfolipid yapısında bir zarf bulunur. Ayrıca, zarf kapsamında nöraminidaz ve hemagglütinin aktiviteri ve virion içinde enzim aktiviteri saptanabilir. Viruslar, basit yapıları nedeniyle az sayıda antijene sahiptirler. Virusların kapsid proteinleri kuvvetli antijenlerdir. Zarfta bulunan lipoprotein ve glikoprotein gibi yapısal moleküller ile nöraminidaz ve hemagglütinin aktivitesi gösteren maddeler de antijenik özelliğe sahiptir. Virus bir hayvanın vücuduna girdiğinde virion proteinleri immun yanıtı uyartabilir. Viruslar hücre içine girdikten sonra ise, viral nükleik asit hücre genomuna integre olarak hücreye yeni proteinler sentezletir ve bunlar hücre yüzeyinde sergilenir. Bu proteinler hücre içinde sentezlenmiş olmalarına rağmen, immun sistem tarafından yabancı olarak algılanırlar ve immun yanıtı uyarırlar. Böyle antijenlere endojen antijen de denir. Virionun içinde ve dışında bulunan tüm protein epitoplarına karşı immun yanıt gelişebilir. Özetle immun sistem virus antijenleri ile 3 şekilde temas edebilir; serbest virus partikülü, hücre membranına integre viral antijen ve MHC molekülü ile sunulan viral antijen.

### **Doğal Savunma Mekanizmaları**

Virusların büyük çoğunluğu, doğal koşullarda mukoz membranlardan vücuda girer veya direkt olarak mukozal hücrelerde yerleşir. Viruslar mukozal yüzeylere ulaştıkları andan itibaren doğal savunma mekanizmaları ile karşılaşılırlar. Bu mekanizmaların çoğu mukozal bağışıklık konusunda anlatılmıştır.

### **Antiviral Direnci Etkileyen Genel Faktörler**

Viral infeksiyonlara dirençle ilişkili en önemli etken genetik faktörlerdir. Bazı hayvan türleri bazı infeksiyonlara hiç yakalanmazlar ve bu durum absöüt direnç olarak nitelenir. Bunun temel nedeni, dirençli hayvan türünün hücrelerinde virusun bağlanabileceği reseptörün olmamasıdır. Sonuçta, bu reseptörün sentezi de genetik kontrol altındadır. Ayrıca, bazı bireyler viral infeksiyonlara nispeten daha dirençli olurlar, buna da relatif direnç denir. Relatif direnç de genelde MHC tipleri ile ilişkilidir ve virusa karşı oluşturulan immun yanıtın gücünden kaynaklanır. MHC genleri tarafından kontrol edilen relatif direnç, doğal koşullarda seleksiyon ile popülasyondaki dirençli bireylerin artmasını sağlar.

Viruslara karşı nonspesifik savunma faktörlerinden en önemlisi interferonlardır. İnterferonlar virusla infekte olan hücrelerden birkaç saat içinde salgılanır, birkaç günde pik serum düzeyine ulaşır ve çeşitli mekanizmalarla virusları inhibe ederler. Tip I ve tip II olmak üzere iki temel gruba ayrılırlar. Tip I interferon grubu içinde bulunan alfa ve beta interferonlar antiviral aktivite bakımından önemlidirler. Virusla infekte olan hücrelerde, viral nükleik asitin hücre ribozomlarına bağlanması interferon sentezini başlatır. IFN-alfa ve IFN-beta, üretildikleri hücrelerde antiviral aktiviteye sahip değildirler, etkilerini çevredeki diğer hücrelerde gösterirler. İnfekte hücrelerden salgılanan interferonlar komşu hücreler üzerindeki interferon reseptörlerine bağlanırlar. İnterferona bağlanan hücreler birkaç dakika içinde yeni proteinler sentezlenmeye başlarlar. Bu proteinler çeşitli mekanizmalarla viral RNA'yı parçalayabilir, viral proteinlerin sentezini engelleyebilir, viral mRNA'nın translasyonunu önleyebilir. Bunlar ayrıca makrofaj ve NK hücrelerin antiviral aktivitelerini arttırırlar.

## İmmunolojik Savunma Mekanizmaları

### Humoral İmmun Yanıt

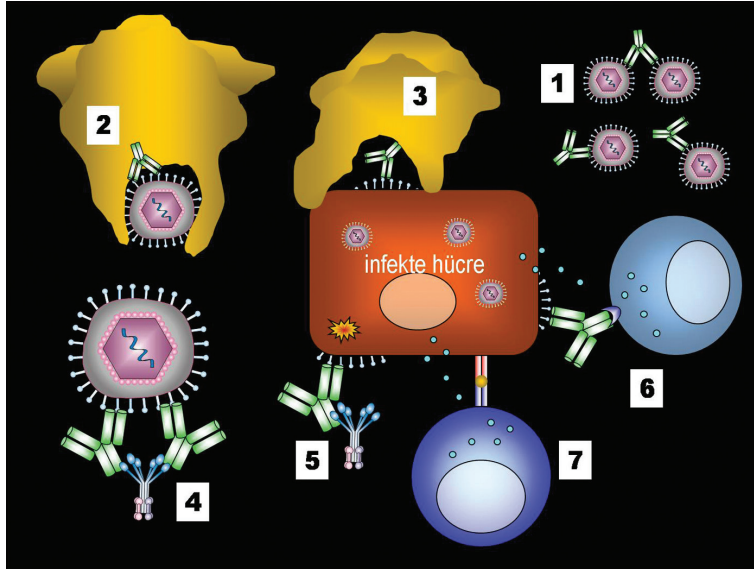
Viruslar hücreiçi patojenleri olmalarına rağmen, hücrelere ulaşabilmek için vücut içinde serbest halde bulundukları bir dönem geçirirler. Ayrıca, infekte ettikleri bir hücreden diğer bir hücreye geçerken de serbest halde bulunurlar. Ayrıca, inaktif aşılarda vücuda sokulan ölü viruslar da doğal olarak hücre dışında kalacaklardır. Bundan başka, bazı viral proteinler MHC sınıf I molekülleri olmadan da hücre membranında bulunabilir. İşte, serbest haldeki bu virionlar veya viral antijenler humoral immün yanıtı uyartabilir. Viruslara karşı oluşan humoral immün yanıtın gelişimi, diğer antijenlerden farklı değildir. Özetle, viral antijenler sitozolik yolla işlenir, MHC sınıf II molekülleri ile birlikte yardımcı T hücrelerine sunulur ve bu hücrelerin uyarımı ile B hücreleri aktive olup antikor sentezlemeye başlar.

Antikorlar özellikle, sekonder immün yanıtın erken dönemlerinde önemli rol oynarlar. Viral kapsid veya zarf proteinlerine bağlanan spesifik antikorlar, virusların hücre reseptörlerine bağlanmasını engeller. Buna virus nötralizasyonu denir. Ayrıca, antikorlar virusları kümelendirerek hücreyi infekte edecek virion sayısının azaltılmasına yardımcı olur. Viral nötralizasyonda etkili olan antikorlar, vücut içinde IgG ve IgM, mukozal yüzeylerde sIgA'dır. Bağırsak ve solunum sisteminde IgE de viruslara bağlanabilir. Nitelik açısından IgM, konsantrasyon açısından IgG en önemli nötralizan antikorlardır.

Antikorlar viral partikülleri opsonize ederek makrofajlar tarafından fagosite edilmelerini kolaylaştırabilirler. Ayrıca antikorlar komplemanı aktive ederek virusların tahribine yardımcı olabilirler. Özellikle, lipid zarfa sahip viruslar komplemant etkisine duyarlıdır ve böyle viruslar alternatif komplemant yolunu da direkt olarak aktive edebilirler. Virusların komplemant tarafından tahribine, viroliz de denir. İnfekte hücrelerin yüzeyindeki viral antijenlere karşı da antikorlar oluşabilir. Bu antikorlar, komplemant vasıtasıyla infekte hücrelerin lizisini sağlar (Şekil 9.5).

Şekil 9.5

Serbest virusa, viral antijenlere ve virusla infekte hücelere karşı humoral ve hücrel bağışıklık olayları; 1) serbest virusların nötralizasyonu, 2) virusun opsonizasyonla veya direkt fagositozu, 3) virusla infekte hücrenin fagositozu, 4) komplemant ile virus tahriri, 5) komplemant ile virusla infekte hücrenin tahriri, 6) NK hücrenin ADCC veya direkt yolla infekte hücreyi tahriri, 7) sitotoksik T hücresinin infekte hücreyi tahriri.

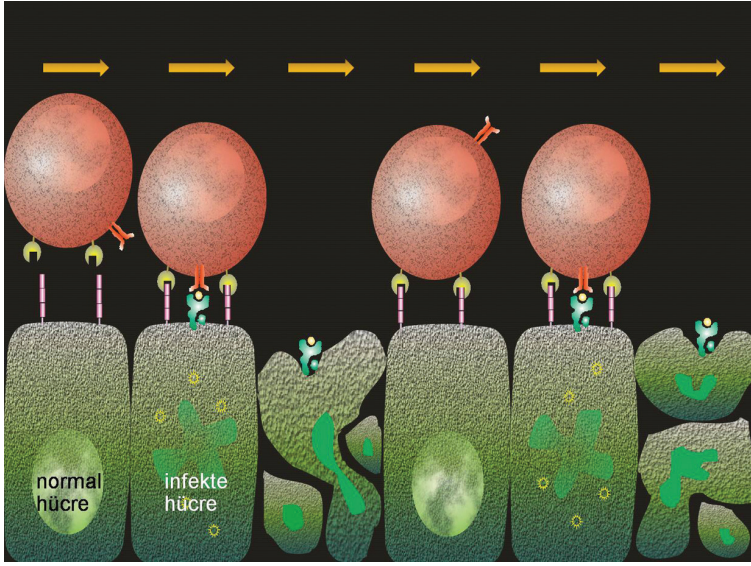


### Hücrel İmmun Yanıt

Antikorlar hücre dışındaki virusları nötralize edebilmelerine karşın, hücre içindeki viruslara karşı etkili değildir. Tüm viruslar zorunlu hücre içi patojenleri oldukları için, humoral immün yanıt tek başına bazı viral infeksiyonları önleyemez. Bu nedenle, viral infeksiyonlara karşı savunmada hücrel immün yanıtın da mutlak bir rolü vardır. Bunun en belirgin göstergesi, antikor yanıtında yetmezlik olan hayvanlarda viral hastalıkların şiddetinde önemli bir artış olmaması, buna karşın T hücre yetmezliği olanlarda vasat viral infeksiyonların bile öldürücü olabilmesidir.

Viruslar hücre içine girdikten sonra endozomal yolla işlenirler ve viral antijenler MHC sınıf I molekülleeri ile birlikte hücre yüzeyinde sergilenirler. Bu MHC-antijen kompleksi hücrel immün yanıtta en önemli hücreler olan sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınır. Sınıf I molekülleeri tüm çekirdekli hücrelerde bulunduğu için, virusla infekte olan ve bunları sunabilen tüm hücreler sitotoksik T lenfositlerinin hedefi olabilir. Sitotoksik T lenfositi hedef hücreye bağlandıktan sonra ve sitotoksik maddelerini hücre membranına boşaltırlar. Bu maddeler, infekte hücrenin apoptozis mekanizmasını harekete geçirerek ölümüne neden olur. Apoptozis sırasında aktive olan enzimler hem hücre DNA'sını hem de viral nükleik asitleri de parçalar. Böylece, sitotoksik T lenfositleri tarafından uyarılan apoptozis olayında, hücre parçalanmadan öldürüldüğü için hem virionlar çevreye yayılmaz, hem de viruslar hücre içinde direkt olarak etkisiz hale getirilir. Ayrıca, uyarılan sitotoksik T lenfositleri salgıladıkları IFN-gama ile, makrofajların virusları öldürme gücünü arttırırlar. (Şekil 9.6)

Şekil 9.6



Sitotoksik T hücreleri immun denetim yapar. Hücreleri sırayla kontrol ederek, MHC sınıf I ile yabancı antijen sunan hücreleri tanır ve öldürür. Antijen sunulmayan hücreleri de algılayıp bunları öldürmez. (Olayın aşamaları oklarla gösterilmiştir)

Sitotoksik T lenfositlerinin pik düzeyde aktive olabilmesi için yaklaşık bir haftalık süre gereklidir. Bundan önce, vücudun virüslara karşı savunmasını büyük ölçüde NK hücreler üstlenir. NK hücreler antijene spesifik değildir, yani viral antijenleri tanımaları için, bunların MHC molekülü ile birlikte sunulmasına gerek yoktur. Özellikle viral infeksiyonların çok erken dönemlerinde, NK hücreleri aktive eden faktörler, virüsle infekte hücrelerden salınan IFN-alfa ve IFN-beta'dır. NK hücreler, MHC sınıf I antijenlerinin üretimi virüsler tarafından engellenmiş, yani üzerinde sınıf I molekülü taşımayan hücreleri direkt olarak tanıyabilir. Ayrıca, NK hücreler, infekte hücrelere bağlanmış antikorlara Fc kısımları ile bağlanır ve böylece hedef hücrelerle temas kurmuş olurlar. NK hücreler, hedef hücrelerle temas kurduktan sonra, sitotoksik T lenfositlerindeki mekanizma ile hücreyi öldürürler. Antikor yardımı ile gerçekleştirilen öldürme mekanizması ADCC olarak da nitelenir. Özetle, NK hücreleri, sitotoksik T lenfositleri yeterli düzeye çıkmadan, virüslara karşı savunmayı sağlayan en önemli hücrelerdir.

Makrofajlar da önemli ölçüde antiviral aktivite gösterirler. Virüsler, makrofajlar tarafından fagosite edilebilir ve öldürülebilirler. Spesifik antikorlar ve komplement virüsleri opsonize ederek fagositozu arttırlar. Virus sitopatik değilse ama hücre içinde üreyebiliyorsa kalıcı infeksiyon oluşur. Bu durumda, virüslerin öldürülebilmesi için makrofajların aktive edilmesi gerekir. Aktive olmuş T hücreleri tarafından salgılanan IFN-gama, makrofajların hem fagositoz hem de öldürme yeteneğini artırır. Makrofajların IFN-gama etkisi ile ürettikleri nitrik oksid sentetaz virüsidal etkiye sahiptir.

Virüslara karşı oluşan immunolojik belleğin süresi çok değişkendir. Bazı virüslara karşı oluşmuş antikorlar, antijenik uyarım olmasa bile uzun yıllar boyunca bulunabilir. Sitotoksik T hücrelerinden köken alan bir bellek T hücre popülasyonu uzun süre vücutta kalır. Bazı virüsler vücuttan uzaklaştırılsa bile, antijenleri antijen sunan dendritik hücreler üzerinde uzun süre kalabilir.

## Virusların İmmun Yanıttan Kurtulma Yolları

Virusların hücre içinde yaşamaları, immün sistemin direkt denetiminden ve etkisinden kurtulmalarını sağlayan en önemli faktördür. Viruslar ayrıca immün sistem denetiminden ve immün yanıt etkisinden kurtulmak için başka mekanizmaları da kullanırlar.

### Antijenik Değişimler

Viruslar antijenik yapılarını değiştirme özelliğine sahiptirler. Bazı virusların antijenik yönden farklı birçok serotipi bulunur. Böylece, bir serotipe karşı oluşan immün yanıt, diğer serotiplerden ileri gelen infeksiyonlara karşı koruma sağlamayabilir. Veya bir yıl salgınlara neden olan virus tipine karşı oluşan immün yanıt, daha sonraki yıl infeksiyona neden olan virusa karşı koruma sağlamaz. Bu tip antijenik değişikliğe *antijenik varyasyon* denir.

Bazı viruslarının zarflarında, hemagglütinin ve nörominidaz adı verilen proteinlerin birçok tipi bulunur. Böyle viruslar bir popülasyonda yayılırken, yaklaşık 2-3 yılda bir nokta mutasyonu geçirerek hemagglütinin ve nörominidazlarının yapılarını aşamalı olarak değiştirirler. Bu da viral antijenik yapıların özelliklerini önemli ölçüde değiştirir. Bu antijenik değişiklik sonucunda, eski tip virusa spesifik nötralizan antikorlar ve sitotoksik T lenfositleri yeni tip virusa karşı çok etkili olamaz. Antijenik yapıdaki bu aşamalı değişime antijenik geçiş denir. Böylece, virus popülasyonda sürekli bulunma olanağına sahip olur. Bazı viruslar, 2-8 hafta kadar kısa sürelerde antijenik yapı değişikliği geçirebilirler.

Bazı viruslarda ise daha farklı bir şekilde *tam antijenik değişim* görülür. Bu tip varyasyonda, örneğin viral hemagglütinin yapısı aniden tamamen değişir ve yeni bir virus suşu ortaya çıkar. Bu yeni suşun hemagglütinini, eski suştan tamamen farklıdır. Bu tip varyasyon, genellikle o virus ile diğer bir virus arasındaki genetik rekombinasyondan kaynaklanır. Böyle viruslar, popülasyonlarda aniden patlak veren periyodik salgınlara neden olurlar. Çünkü, eski virusa karşı oluşan ve popülasyonun sahip olduğu bağışıklık, yeni virusa karşı hiç koruma sağlamaz.

SIRA SİZDE



**Viruslardaki tam antijenik değişimin günümüzdeki örnekleri ve önemi nelerdir?**

### İmmunbaskılama (İmmunosupresyon)

Viruslar immün yanıtı çeşitli yollarla baskırlar. Bunlardan en önemlisi, virusların direkt olarak immün sistem hücrelerini infekte etmeleri ve bunların fonksiyonlarını bozmalarıdır. Viruslar, primer ve sekonder lenfoid dokuları etkileyebilirler. Örneğin, bir virus tipi, fare timusunda gelişmekte olan yardımcı T lenfositlerini öldürerek timus korteksinde nekroza neden olur. Bunun sonucunda immün sistem aşırı derecede baskılanır ve şiddetli bir immün yetmezlik şekillenir. Tavuklarda bazı viruslar bursa Fabriciusdaki lenfositleri tahrip ederek nekroza neden olur. Bunun sonucunda, infekte civcivler antikor sentezleyemezler. Bazı viruslar doğrudan yardımcı T lenfositlerini (CD4 hücreler) veya sitotoksik T lenfositlerini (CD8 hücreler) infekte eder ve fonksiyonlarını bozarlar. Bazı viruslar da sekonder lenfoid dokularda çoğalır ve tahrip ederler. Bunun sonucunda, lenfosit sayısı azalır, sitokin sentezi baskılanır, lenfosit ve makrofajların fonksiyonu bozulur, antikor seviyeleri düşer. İmmün sistemin baskılanması sekonder infeksiyonlara zemin hazırlar.

K İ T A P



**İnfeksiyonlarda bağışıklık ile ilgili daha geniş bilgiyi İmmunoloji (1998) kitabında bulabilirsiniz.**



## Özet



*Mukozal bağışıklığın unsurlarını ve işlevini açıklamak.*

Mukozal savunma, asıl görevleri savunma olmayan ancak normal anatomik veya fizyolojik işlevlerini yürütürken savunmaya katkıda bulunan nonspesifik faktörlerle başlar. Mukozal lenfoid doku, mukoza ile temastaki antijenlere karşı, immun sistemden bağımsız olarak yanıt oluşturabilir. Spesifik bağışıklıkta salgısal antikorların önemli rolü vardır. Bunlar nötralizasyon yoluyla mikroorganizmaların ve toksinlerin girişini engeller. Ayrıca, intraepitelyal lenfositler, vücuttaki hücresel bağışıklık olaylarının çoğunu mukozada gerçekleştirirler.



*Fötüs ve yenidoğanlarda bağışıklığın gelişimini açıklamak.*

Evcil hayvanların fötüslerinde immun sistem organ ve hücrelerinin oluşumu aynı sırayı izler. Fötüsün anne karnında antijenlere verdiği yanıt fötüsün yaşı ile ilişkilidir. Evcil hayvanların çoğunda plasenta tipinden dolayı anneden fötüsa bağışıklık transferi olmaz. Gebelik süresi uzun olan türlerde yavru immun sistemi tam gelişmiş olarak doğar. Ancak antijenlere verdiği yanıt erişkin düzeyinde değildir. Bu açık doğumdan hemen sonra yenidoğanın anneden kolostrum emmesi ile kapatılır. Kolostrum bağışıklık elemanları yönünden çok yoğun bir salgıdır. Bu nedenle, yenidoğanın kendi immun sistemi yeterli olana kadar infeksiyonlardan korunması için mutlaka kolostrum alması gerekir.



*Bakterilere karşı bağışıklığın gelişimini ve etkilerini açıklamak.*

Bakterilerin sahip olduğu hücre duvarı, kapsül, flagella, fimbria, ekzotoksinler ve enzimler antijenik yapılardır ve bütün kimyasal gruplardan antijenler içerirler. Nonspesifik savunma engelleri ve mukozal savunma bakterilerin vücudunu engeller. Vücuda giren hücre dışı bakterilere karşı humoral immun yanıt oluşur. Humoral bağışıklık, antikorların nötralizasyon, opsonizasyon, komplement aktivasyonu ve yangı uyarımı gibi fonksiyonları ile patojenler üzerinde etkili olur. Hücre içi bakterilerin serbest olduğu dönemde humoral immun yanıt oluşur, ancak hücre içindeki bakterilere karşı makrofaj aktivasyonu ve sitotoksiteyi kapsayan hücresel bağışıklık etkilidir. Bakteriler fagositoz ve sindirimi engelleyerek, komplemente direnç göstererek, antikorları parçalayarak ve antijenik yapılarını değiştirerek immun yanıtı kurtulabilirler.



*Viruslara karşı bağışıklığın gelişimini ve etkilerini açıklamak.*

Çok basit bir yapıya sahip olan virusların kapsid, zarf ve enzim gibi az sayıda yapısı antijenik özelliktedir. İnterferon viruslara karşı en önemli nonspesifik savunma faktörüdür. Viruslar hücre dışında bulundukları sırada bunlara karşı humoral immun yanıt oluşur ve antikorlar nötralizasyon yoluyla virusları etkisiz hale getirir. Hücre içindeki viruslara karşı tek savunma yolu hücresel bağışıklıktır. Sitotoksik T hücreleri spesifik viral antijeni sunan infekte hücreleri tanır ve apoptozis yoluyla öldürür. NK hücreler viral antijen taşıyan infekte hücreleri direkt olarak tanıyarak veya antikora bağımlı hücresel sitotoksikite mekanizması kapsamında apoptozis yoluyla öldürür. Viruslar immun sistemin çeşitli organ ve hücrelerinin fonksiyonunu bozarak immun baskılama yoluyla veya antijenik yapılarını değiştirerek immun yanıtı kurtulabilirler.

## Kendimizi Sınyalım

1. Aşağıdakilerden hangisi sindirim kanalının doğal savunma mekanizmalarından biri **değildir**?
  - a. Epitel bariyeri
  - b. Mikroflora
  - c. Kirpikli epitel
  - d. Mide asitliği
  - e. Safra asitleri
2. İmmun dışlama mekanizması ile çalışan immunglobulin sınıfı aşağıdakilerden hangisidir?
  - a. IgG
  - b. IgM
  - c. IgA
  - d. IgE
  - e. IgD
3. Fötusta ilk ortaya çıkan immün sistem organı hangisidir?
  - a. Timus
  - b. Dalak
  - c. Lenf nodülü
  - d. Kemik iliğı
  - e. Bursa Fabricius
4. Maternal bağışıklık için aşağıdakilerden hangisi **söylenemez**?
  - a. Kolostrum ile anneden yeni doğana antikor transfer edilir.
  - b. Kolostrum ile anneden yeni doğana bağışıklık hücreleri transfer edilir.
  - c. Maternal antikorlar yavrunun kendi immün yanıtını oluşturmamasını geciktirir
  - d. Maternal antikorlar yavrunun aşıya yanıtını azaltır.
  - e. Maternal antikorlar yeni doğanın bağırsağında emilmeden kalır.
5. "O antijeni" terimi hangi bakteri organelinin antijenik yapıları için kullanılır?
  - a. Hücre duvarı
  - b. İç yapı
  - c. Flagella
  - d. Fimbria
  - e. Kapsül
6. Hücre dışı bakterilere karşı bağışıklıkta antikorların hangi olayda rolü **yoktur**?
  - a. Yangı uyarımı
  - b. Tolerans
  - c. Opsonizasyon
  - d. Komplement aktivasyonu
  - e. Nötralizasyon
7. Aşağıdakilerden hangisi bakterilerin immün yanıttan kurtulma yollarından biri **değildir**?
  - a. Antijenik yapısını değıştirme
  - b. İmmün baskılama
  - c. Fagositoza direnç
  - d. Komplement etkisine direnç
  - e. İmmunglobulin tahribi
8. Aşağıdakilerden hangisi virüslere ait bir antijenik yapı **değildir**?
  - a. Hemaglutinin
  - b. Nörominidaz
  - c. Kapsid
  - d. Kapsül
  - e. Zarf
9. Viral enfeksiyonun başlangıcında en etkin hücresel bağışıklık elemanı aşağıdakilerden hangisidir?
  - a. Sitotoksik T hücresi
  - b. Yardımcı T hücresi
  - c. B hücresi
  - d. Makrofaj
  - e. NK hücre
10. Virüsle enfekte hücreyi ADCC mekanizması ile öldüren hücre aşağıdakilerden hangisidir?
  - a. Yardımcı T hücresi
  - b. Sitotoksik T hücresi
  - c. Baskılayıcı T hücresi
  - d. NK hücre
  - e. B hücresi

## Kendimizi Sınavalım Yanıt Anahtarı

1. c Yanıtınız yanlış ise, “Mukozal bağışıklık” bölümü yeniden gözden geçiriniz.
2. c Yanıtınız yanlış ise, “Mukozal bağışıklık” bölümü yeniden gözden geçiriniz.
3. a Yanıtınız yanlış ise, “Fötüs ve yenidoğanlarda bağışıklık” bölümü yeniden gözden geçiriniz.
4. e Yanıtınız yanlış ise, “Fötüs ve yenidoğanlarda bağışıklık” bölümü yeniden gözden geçiriniz.
5. a Yanıtınız yanlış ise, “Bakterilere karşı bağışıklık” bölümü yeniden gözden geçiriniz.
6. b Yanıtınız yanlış ise, “Bakterilere karşı bağışıklık” bölümü yeniden gözden geçiriniz.
7. b Yanıtınız yanlış ise, “Bakterilere karşı bağışıklık” bölümü yeniden gözden geçiriniz.
8. d Yanıtınız yanlış ise, “Viruslara karşı bağışıklık” bölümü yeniden gözden geçiriniz.
9. e Yanıtınız yanlış ise, “Viruslara karşı bağışıklık” bölümü yeniden gözden geçiriniz.
10. d Yanıtınız yanlış ise, “Viruslara karşı bağışıklık” bölümü yeniden gözden geçiriniz.

## Sıra Sizde Yanıt Anahtarı

### Sıra Sizde 1

Gıda kökenli proteinlerin büyük çoğunluğu bağırsakta antijenik olamayacak kadar küçük birimlere indirgenir ve çok azı antijenik formda vücuda girer. Supresör (baskılayıcı) T hücreleri bunlara karşı oluşan immun yanıtı baskılar ve gıda antijenlerine karşı tolerans gelişir. Ancak bu olay bile immun sistemi fazlasıyla meşgul edecektir. Bu nedenle bağırsaktaki kontrasupresör hücreler, supresör hücreleri baskılayarak gıda antijenlerine karşı sadece bağırsakta immun yanıt oluşmasını sağlarlar. Böylece gıda antijenleri vücuda girmeden bağırsakta giderilir.

### Sıra Sizde 2

Yavruya kolostrum ile bağışıklık transferi çeşitli nedenlerle sekteye uğrayabilir. Bunlardan birincisi, erken doğumlarda memede yeterli kolostrumun birikmesi veya kolostrumun doğumdan önce memeden sızmasıdır. İkinci neden, yavrunun yeterli kolostrumu alamamasıdır. Bu durum, özellikle normalden fazla sayıda yavru doğduğunda, ilk doğumlarda annelik içgüdüğü yeterince gelişmediğinde ve yavrunun emme refleksinde mekanik bir bozukluk bulunduğu söz konusu olur. Üçüncü neden ise, kolostrumun bağırsaktan yeterince emilememesidir.

### Sıra Sizde 3

Gram negatif bakterilerin hücre duvarında endotoksin özelliğindeki lipopolisakkarid (LPS) maddesi algılanır. Dokularda endotoksinlere yanıt veren hücreleri nötrofiller, makrofajlar ve endotel hücreleridir. Ancak LPS bu hücreler tarafından direkt olarak algılanmaz. LPS önce lipopolisakkarid bağlayan protein (LBP) vasıtasıyla serumda serbest olarak bulunan CD14 molekülüne bağlanır, bu molekül de LPS’yi yangı hücrelerinin membranına taşır. Buradan da anlaşılacağı gibi, spesifik immun yanıt gelişmemiş olsa da, yangı hücrelerinin LPS’yi dolayısıyla bakterileri tanımasını sağlayan iki anahtar molekül LBP ve CD14’tür.

### Sıra Sizde 4

Tam antijenik değişimin günümüzdeki en çarpıcı örnekleri, kuş gribi ve domuz gribi olarak bilinen influenza enfeksiyonlarıdır. Doğada farklı hayvan türlerine ait influenza virusları arasında genetik çaprazlama olduğunda antijenik yapısı tamamen farklı bir virus ortaya çıkmaktadır. Antijenik yapının değişmesi sonucunda, geçmiş yıllarda kazanılan influenza bağışıklığının hiçbir önemi kalmamakta, insan ve hayvan popülasyonları bu enfeksiyona tamamen duyarlı olmaktadır. Bu tip salgınlar geçmişte milyonlarca kişinin ölümüne neden olmuştur. Gelişen teknoloji nedeniyle günümüzde bu durum yaşanmasa da, olayın hayvancılık endüstrisinden turizm sektörüne kadar olumsuz etkileri görülebilmektedir.

## Yararlanılan Kaynaklar

- Cruse, J.M., Lewis, R.E. (1998). **Atlas of Immunology**, Boca Raton: CRC Pres.
- Diker, K.S. (1998). **İmmunoloji**, Ankara: Medisan Yayınevi.
- Erganiş, O., İstanbuluoğlu, E. (1993). **İmmunoloji**, Konya: Mimoza Yayıncılık.
- Male, D., Brostoff, J., Rott, D.B., Roitt, I. (2008). **İmmünoloji**, Çev. T. İmir, Ankara: Palme Yayıncılık.
- Pastoret, P.P., Griebel, P., Bazin, H., Govaerts, A. (1998). **Handbook of Vertebrate Immunology**, San Diego: Academic Pres.
- Tizard, I.R. (2009). **Veterinary Immunology**, St. Louis: Saunders.