

7

Amaçlarımız

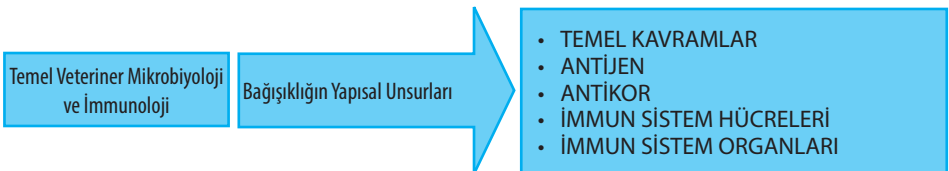
Bu üniteyi tamamladıktan sonra;

- Bağışıklık kavramını ve temel unsurlarını tanımlayabilecek,
- Hangi maddelerin antijen olduğunu açıklayabilecek,
- Antikoru yapı, sınıflarını ve işlevlerini tanımlayabilecek,
- İmmün sistem hücrelerinin temel özelliklerini ve işlevlerini açıklayabilecek,
- İmmün sistem organlarının temel özelliklerini ve işlevlerini açıklayabileceksiniz.

Anahtar Kavramlar

- Bağışıklık
- Enfeksiyon
- Savunma
- Antijenite
- Antikor
- Myeloid seri hücreleri
- Lenfoid seri hücreleri
- Primer lenfoid organlar
- Sekonder lenfoid organlar

İçindekiler



Bağıışıklığın Yapısal Unsurları

TEMEL KAVRAMLAR

Tüm hayvanlar, mikroorganizmalarla dolu bir çevrede yaşamaktadır. Vücudun mikroorganizmalara karşı savunulması, sağlıklı bir yaşam ve nesillerin devamı için kaçınılmaz bir zorunluluktur. Mikroorganizmaların vücuda yerleşmesine *infeksiyon*, bu nedenle oluşan hastalığa *infeksiyöz hastalık* denir. Hastalıktan, özellikle infeksiyöz hastalıklardan korunma *immunité* veya *bağıışıklık* terimi ile ifade edilir. Vücudun yabancı etkenlere karşı gösterdiği tepkilerin tümüne kolektif olarak immun yanıt (bağıışıklık yanıtı) denir. İmmun yanıtta görev alan tüm hücre, organ ve moleküllerin oluşturduğu kompleks yapı immun sistem olarak nitelenir. **Patojenlerin** herbirinin kendisine has özellikleri ve farklı hastalık oluşturma yolları vardır. Buna karşı, hayvanlarda da savunmaya yönelik çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlar genelden özele doğru sıralandığında aşağıdaki kavramlar karşımıza çıkmaktadır.

Patojen: Hastalık oluşturabilen mikroorganizmaları belirtmek için kullanılan bir terim.

Doğal Direnç

Genetik temele bağı özellikler, bazı hayvan türlerinde veya cinslerinde bazı infeksiyöz hastalıkların hiç oluşmamasını sağlar. Buna *doğal direnç* denir. Bu durumun vücudun savunma faktörleri veya bağıışıklık ile ilgisi yoktur. Doğal direnç kesindir; yani belirli bir infeksiyona doğal dirençli bir tür, hiçbir şekilde o hastalığa yakalanmaz. Örneğin, tür düzeyinde atlarda veya cins düzeyinde tek tırnaklılarda sığır vebası hastalığı hiç görülmez. Bu nedenle, doğal dirence *absolut direnç* veya kesin direnç de denir. Bir türün bazı ırkları, hatta bazı bireyleri belirli infeksiyonlara, diğer ırk ve bireylere göre daha dirençli olabilirler. Ancak, ırk veya birey düzeyindeki direnç kesin değil, görecelidir. Bu duruma *relatif direnç* denir. Örneğin, Kuzey Afrika koyunları *Brucella* infeksiyonuna, diğer koyun ırklarına göre daha dirençlidir.

Doğal Savunma Engelleri

Vücudun bazı yapısal unsurları veya fizyolojik olayları, mikroorganizmaların mukozal yüzeylerde yerleşmesine, vücuda girmesine veya vücutta yayılmasına engel olabilir. Aslında immun sisteme dahil olmayan fakat doğal bir engel işlevi gören bu unsurlar *doğal savunma engelleri* olarak nitelenir. Bunların, asıl görevleri savunma değildir. Ancak, normal fizyolojik işlevlerini yürütürken, dolaylı olarak vücudun savunmasına da katkıda bulunurlar. Bu doğal savunma engellerinin çoğu, deri ve

mukoz membranlar gibi vücut yüzeylerinde çalışırlar. Örneğin, deri mikroorganizmalar için fiziksel bir engel oluşturur. Asıl işlevleri sindirim olan mide asidi, safra tuzları veya barsak peristaltığı, bir çok patojenin sindirim mukozasına yerleşmesini ve vücuda girmesini engeller.

Nonspesifik Bağışıklık

Doğal savunma engellerini aşabilen patojenler vücuda girdiklerinde, çeşitli savunma hücreleri ve moleküllerle karşılaşılır. İmmun sistemin birer parçası olarak kabul edilen bu unsurlar, mikroorganizmalar arasında ayırım yapmaz, yani patojenin tipine özel bir yanıt oluşturmazlar. Vücut savunmasındaki bu aşamaya *doğal bağışıklık (innate immunité)* veya *nonspesifik bağışıklık* denir. Bu işlevi yürüten hücre ve moleküller genellikle vücut içinde, kanda ve dokularda bulunur. Örneğin, fagositik hücrelerden makrofajlar, dokulara giren patojenleri yutarak uzaklaştırır; komplement sistemi bakterileri parçalar.

Nonspesifik: Birşeye özel veya özgü olmayan.

Spesifik Bağışıklık

İmmun yanıt ile ortaya çıkan ve bağışıklık teriminin anlamını tam olarak karşılayan savunma şekli spesifik bağışıklıktır. Bu bağışıklık şekli, doğal veya nonspesifik savunmanın aksine, vücutta hazır olarak bulunmayıp, belirli uyarım ve reaksiyonlardan sonra kazanıldığı için *kazanılmış bağışıklık* veya *edinsel bağışıklık* olarak da tanımlanır. Kazanılmış bağışıklığın en önemli unsuru lenfositlerdir ve lenfositleri spesifik olarak uyaran maddelere *antijen* denir. Spesifik immün yanıt, bir antijenin kendine spesifik lenfositleri uyarması ile başlar. Bu lenfositlerin çalışması sonucunda da o antijene karşı bağışıklık kazanılır. Kazanılmış bağışıklık, antijen tipine, çalışan immün sistem öğelerine ve sonuçlarına göre iki şekilde ortaya çıkar. *Humoral bağışıklık*, antijenlerin B lenfositlerini uyarması ve antikör üretimi ile sonuçlanan *humoral immün yanıt* sonrasında kazanılır. Bu bağışıklık şeklindeki savunma aracı antikörlerdir. *Hücrel bağışıklık*, antijenlerin T lenfositlerini uyarması ile ortaya çıkan *hücrel immün yanıt* sonrasında kazanılır. Bu bağışıklık şeklinde savunma aracı sitotoksik T lenfositleridir.

SIRA SİZDE



Bağışıklığın yaşam için önemini göstermek için hangi olayları incelemek gerekir ve nasıl bir sonuca varılır?

Spesifik İmmün Yanıtın Temel Özellikleri

Antijenlere karşı oluşan humoral ve hücrel immün yanıtın tipik özellikleri vardır. Bu özellikler, lenfositler ile ilişkilidir, spesifik immün yanıtı nonspesifik savunmadan ayırır ve vücudun diğer tüm sistemleri arasında eşsiz kılar.

Spesifite: İmmün yanıt antijene spesifiktir. Diğer bir deyişle, birçok farklı antijenik yapının her birine karşı vücutta özel bir lenfosit soyu vardır ve bağışıklık bu lenfosit soylarının çalışması ile kazanılır.

Bellek: Bir antijenle bir kez karşılaşan immün sistem, daha sonraki girişlerinde aynı antijeni tanıma yeteneği sahiptir. Böylece, bir antijenin vücuda ikinci kez veya daha sonraki girişlerinde, genellikle daha hızlı, daha spesifik ve daha güçlü bir immün yanıt oluşur. Spesifik bağışıklığın bu özelliğine *immunolojik bellek* denir.

Self tolerans: İmmün sistem yabancı antijenlerin tümüne karşı immün yanıt oluşturabilirken, vücudun kendine has yapılarına (self antijen) karşı immün yanıt oluşturmaz. Diğer bir deyişle immün sistem yabancı antijenler ile self antijenleri ayırt edebilir. Bu duruma *self tolerans* denir.

Self: Kendine ait olan, yabancı olmayan.

Bağışıklık Kazanma Yolları

Aşağıdaki tanımlarda geçen aktif sözcüğü, immun sistemin bizzat çalışması ile bağışıklığın kazanıldığını, pasif sözcüğü immun sistemin aktif olarak çalışmadan bağışıklığın kazanıldığını, doğal sözcüğü bu olayın doğal koşullarda gerçekleştiğini, yapay sözcüğü ise antijenin insan eliyle verildiğini göstermektedir. Buna göre bağışıklık 4 yolla kazanılabilir. *Doğal aktif bağışıklık*, patojen veya antijenle doğal olarak karşılaşan immun sistemin verdiği yanıt ile, diğer bir deyişle infeksiyonlar sırasında kazanılan bağışıklıktır. *Yapay aktif bağışıklık*, aşılama (immunizasyon) yoluyla kazanılan bağışıklıktır. *Doğal pasif bağışıklık*, fetusa veya yavruya anneden geçen bağışıklıktır. *Yapay pasif bağışıklık*, antiserum (hiperimmun serum) uygulaması yoluyla kazanılan bağışıklıktır.

ANTİJEN

İmmun yanıtı uyaran ve oluşan bağışıklık öğeleri ile spesifik reaksiyon veren maddelere *antijen* veya *immunojen* denir. Bunlar, spesifik bir yanıt oluşturmak üzere lenfositleri uyaraabilen maddelerdir. Bir maddenin antijen olarak nitelenebilmesi için bazı özellikleri taşıması gerekir. Bu özellikler aynı zamanda o maddenin **antijenitesini** belirler. Antijenite göreceli bir kavramdır ve bazı maddeler daha çok, bazıları daha az antijenik olabilir.

Antijenite: Bir maddenin bağışıklığı uyarma kapasitesi veya gücünün niteliksel ifadesidir.

Antijenitenin Koşulları

Bir maddenin antijen olarak nitelenebilmesi için en önemli koşul “vücuda yabancılık” tır. Normal koşullarda, immun sistem kendi vücuduna ait olan (self) ile, kendinden olmayanı (nonself) ayırt edebilir ve kendi hücre veya moleküllerine karşı bir immün yanıt oluşturmaz (self tolerans). Bir maddenin antijenik olabilmesi, diğer bir deyişle immün yanıt oluşturmabilmesi için, o hayvanın yapısında bulunmaması ve immün sistemi tarafından yabancı olarak algılanması gerekir. Bu açıdan bakıldığında viruslardan memelilere, bakterilerden bitkilere kadar tüm canlılara ait hücrelerin ve bunlara ait moleküllerin diğer hayvanlar için antijenik olduğu söylenebilir.

Bir maddenin vücuda yabancı olması, onun antijen olarak tanınması için yeterli değildir. Örneğin; petrol ürünleri vücuda yabancıdır, ama immün yanıt uyaramazlar. Bunun nedeni moleküler yapının uygun olmamasıdır. Bir molekülün yapısı, çözünürlüğü ve dayanıklılığı gibi özellikleri, o molekülün immün sistem ile karşılaştığında nasıl algılanacağını belirler. Antijenite ile ilgili yapısal özelliklerden biri “molekül ağırlığı”dır. Genel olarak, 10.000 Dalton (10 kDa) büyük moleküllerin antijenik özellik taşıdığı ve molekül ağırlık ile antijenik güç arasında doğru orantı olduğu kabul edilmektedir. Ancak, molekül ağırlığı da tek başına antijenite için yeterli bir koşul değildir; büyük olmasına rağmen antijenik olmayan maddeler vardır. Bu bakımdan, molekül ağırlığı yanında molekülün “kompleks yapı”da olması da gereklidir. Kompleks yapı ile kastedilen, kimyasal içeriğinin (primer yapı) çeşitlilik göstermesi ve fiziksel yapısının (sekonder ve tersiyer yapı) uygun olmasıdır. Çoğu doğal proteinlerin iyi antijen olmalarının asıl nedeni, kompleks bir yapıya sahip olmalarıdır. Proteinlerin kimyasal yapılarında 18-20 amino asit bulunur ve bunların çoğu molekül içinde çok farklı sıralarda dizilebilirler (primer yapı). Farklı aminoasit dizileri, ikinci boyutta farklı açılarda birleşebilirler (sekonder yapı). Farklı açılarda birleşen diziler zincir içi bağlar kurarak, üçüncü boyutta çok farklı fiziki şekillere sahip moleküller oluşturabilirler (tersiyer yapı).

Vücuda giren bir maddenin immun sistem ile ilişki kurabilmesi için, genellikle belirli bir düzeye indirgenmesi gerekir. Buna karşın, vücuda giren bir maddenin immun sistemin ilişki kurabileceği bir düzeyin altına da indirgenmemesi gereklidir. Eğer madde en küçük yapı taşlarına kadar parçalanırsa antijenik özelliğini kaybeder. Görüldüğü gibi, bir maddenin iyi bir antijen olabilmesi için, çözünürlüğü ile dayanıklılığının dengede olması gereklidir.

Bir maddenin antijenitesini belirleyen zorunlu koşullar dışında, antijen veya konak ile ilgili bazı faktörler de immun yanıt üzerinde etkili olabilmektedir. Örneğin; bazı antijenler vücuda parenteral yolla verildiklerinde immun yanıt oluştururken, ağız yoluyla girdiklerinde antijenik etki göstermezler. Çok düşük dozdaki antijenler etkili bir immun yanıt oluşturmazlar. Çok yüksek dozdaki antijenler de immun sistemi baskılayarak immünojenik yanıtsızlığa yol açabilirler. Ayrıca, bazı hayvan türleri arasında bir maddenin antijenik olarak algılanması bakımından farklılıklar olabilir. Örneğin, köpekte bağışıklığı uyaran güçlü bir antijen sığır için antijenik olmayabilir veya zayıf antijenik olabilir.

Antijenik Determinant

Kimyasal yapılarına göre başlıca temel antijen grupları, proteinler, karbonhidratlar, lipidler ve nükleik asitlerdir. Bu kimyasal gruplar tek başlarına bulunabildikleri gibi, diğer gruplarla bir araya gelerek glikoprotein, lipoprotein, nükleoprotein ve glikolipid moleküllerini oluşturabilirler. Enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalar, bu kimyasal grupların tümünü barındıran kompleks yapılardır. Bu yüzden, böyle bir yabancı yapıya karşı oluşacak immun yanıtta, kompleksdeki antijenlerden her birine karşı ayrı ayrı immun yanıt oluşması söz konusu olacaktır. Bir bakterideki büyük bir protein molekülünü örnek olarak incelersek; immun sistemin molekülün tamamı ile değil, çok daha küçük bölgeleri ile ilişki kurduğunu görebiliriz. Diğer bir deyişle, immun yanıt molekülün tümüne karşı değil, bu özel bölgelere karşı oluşmaktadır. İşte, antijenik bir molekülde, immun sistem tarafından tanınıp spesifik immun yanıt oluşturulan özel bölgelere, *antijenik determinant* veya *epitop* denir. Antijenik determinantlar yaklaşık 4-8 amino asitten ibaret bölgelerdir ve molekülün yaklaşık her 5.000 Da ağırlığı için bir adet bulunurlar. Kompleks bir molekülde birbirinden farklı birçok epitop bulunabilir. İmmun sistem farklı epitopların her birini ayrı ayrı algılar ve her birine spesifik yanıt oluşturur. O halde, bir bakterinin immun sistem ile teması halinde, bakteri tek bir antijen olarak değil, çok sayıda antijenik determinant olarak algılanacaktır.

SIRA SİZDE



Büyük ve kompleks moleküllerin iyi antijen olması ile antijenik determinant arasında nasıl bir ilişki vardır?

Bazen farklı moleküller ortak epitoplara sahip olabilirler veya farklı iki organizmada aynı antijen molekülü bulunabilir. Bu durumda, bir antijene karşı oluşan antikor, zayıf da olsa diğer antijene bağlanabilir. Bu olaya antijenik *çapraz reaksiyon* (*kros reaksiyon*) denir. Örneğin; birçok barsak bakterisinde bulunan glikoprotein, bazı memeli eritrositleri üzerinde de bulunabilir. Bunun sonucunda, bakteri glikoproteinine karşı oluşan antikor, eritrosit glikoproteinini ile de reaksiyona girer. Böyle antijenlere, *heterofil antijen* de denir. Antijenik çapraz reaksiyon, enfeksiyonların tanısında kullanılan serolojik testlerin yorumlanmasını güçleştirebilir.

ANTİKOR

Humoral bağışıklıkta B lenfositlerinin antijene yanıtı sonucu oluşan ve bu antijen ile spesifik olarak birleşebilen bağışıklık elemanlarına “antikor” denir. Antikor yapısındaki moleküller, B lenfositleri üzerinde “B hücre reseptörü” (BCR) olarak, kanda ve diğer vücut sıvılarında “serbest antikorlar” olarak bulunurlar. Her iki form da sadece belli bir antijen ile spesifik olarak reaksiyona girme özelliğindedir. B hücre reseptörleri antijenlerin B hücreleri tarafından tanınmasını ve hücrelerin aktive olmasını sağlarken, aktive olan hücrelerden salınan antikorlar antijenleri bağlar ve diğer efektör mekanizmalarla bunların tahribini sağlar.

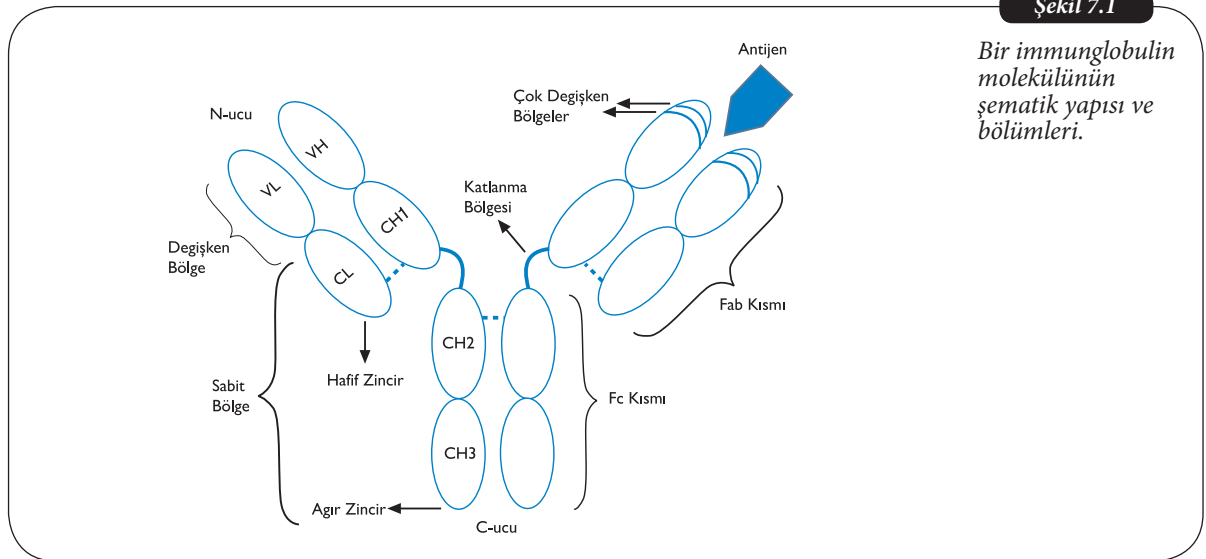
Bağışıklığın yapısal unsurları ile ilgili çok sayıda resim ve animasyona, arama motorlarında “antigen”, “antibody” ve “immune system” sözcükleri ile yapacağınız tarama ile ulaşabilirsiniz.



INTERNET

İmmunglobulin Molekülü

Antikorlar temel kimyasal yapı olarak globulinler içinde yer aldıklarından ve işlevsel açıdan immunité ile ilişkili olduklarından, moleküler yapıları *immunglobulin* şeklinde ifade edilir. İmmunglobulin molekülünün temel birimi 4 polipeptid zincirinden oluşmuştur. Bu temel birim içinde, aynı yapıya sahip simetrik iki ağır zincir (H) ve aynı yapıya sahip simetrik iki hafif zincir (L) bulunur. Ağır zincirlerin herbiri 450-500, hafif zincirlerin herbiri yaklaşık 220 amino asitten oluşmuştur. Bu zincirler disülfid bağları ile birbirine bağlanarak, moleküle “Y” harfi şeklinde bir görünüm kazandırır. Herbir zincirin bir ucu karboksil grubu ile sonlanırken (C-ucu), diğer ucu amino grubu ile sonlanır (N-ucu). Herbir immunglobulin zinciri, ilmekler şeklinde organize olmuştur, ayrıca sabit ve değişken bölgeler içerir (Şekil 7.1).



Polipeptid zincirindeki amino asitler, üç boyutlu uzayda bir çubuk gibi düz bir şekilde değil, belli bölgelerde katlanarak bir yumak şeklinde dizilmiştir. Moleküle tersiyer yapı kazandıran bu bölgelere *ilmek bölgeleri* denir. Hafif zincirdeki ilmek bölgeleri iki tanedir; N-uçtaki değişken hafif bölge (VL bölgesi) ve C-uçtaki sa-

bit hafif bölge (CL bölgesi). Ağır zincirde ise, N-uçtan başlayan bir değişken ağır bölge (VH bölgesi) ve bunu C-uca doğru izleyen sabit ağır bölge ilmekleri (CH1, CH2, CH3 bölgeleri) vardır.

Ağır zincirde CH1 ve CH2 ilmekleri arasında bulunan bölüme *katlanma bölgesi* denir. Katlanma bölgesi molekülün N-uçlarının (Y harfinin kolları) kanat gibi hareketli olmasını sağlar. İmmunglobulin molekülü papain enzimi ile muamele edildiğinde üç parçaya ayrılır; Y harfinin birer kolu gibi düşünebileceğimiz iki *Fab kısmı* (antijen bağlayan fragman) ve Y harfinin sapı gibi düşünebileceğimiz bir *Fc kısmı* (kristalize olan fragman). Bu kısımlar immunglobulinin fonksiyonları ile yakından ilişkilidir. Adından da anlaşılacağı gibi Fab kısmı antijenle bağlanmayı sağlayan bölgeleri içerir, yani molekülün immunolojik fonksiyonu ile ilgilidir. Fc kısmı ise immunglobulinin hücrelere veya Fc reseptörlerine bağlanmasını sağlar, yani molekülün biyolojik fonksiyonu ile ilgilidir.

İmmunglobulin molekülündeki hafif zincirin C-ucundaki ilmek bölgesinin (CL) ve C-ucundan başlayan CH3, CH2 ve CH1 ilmek bölgelerinin yapısı her bir immunglobulin sınıfı için sabittir veya çok az farklılık gösterir. Bu nedenle bunlara *sabit bölge* denir. Ağır zincir sabit bölgesinin amino asit yapısı o immunglobulin molekülünün hangi sınıfa ait olduğunu gösterir. Bu bölge aynı zamanda Fc kısmını da içine alır ve molekülün hücre veya reseptörlere bağlanmasını sağlar.

İmmunglobulin molekülündeki tüm zincirlerin N-ucundaki ilmek bölgelerine *değişken bölge* denir. Bu ilmeklere değişken bölge denmesinin nedeni, buradaki amino asit dizilişlerinin ve tersiyer yapının, farklı antijenlere spesifik antikorlarda çok farklılık göstermesidir. Çünkü değişken bölgeler, immunglobulin molekülünün antijenle temas kurduğu kısımlardır. Bu yüzden her bir farklı antijene karşı, farklı bir değişken bölge ve dolayısıyla farklı bir antikor olacaktır. Bu bölgenin değişken yapısı, sabit bölgenin sabit yapısını etkilemez. Daha bir deyişle, tek bir antijene spesifik değişken bölge, farklı immunglobulin sınıflarında ortak olarak bulunur. Örneğin; belli bir bakteri antijenine karşı oluşan IgG, IgM, IgA ve IgE sınıfı immunglobulinlerin tümünde değişken bölge aynı yapıdadır.

Değişken bölgenin belirli kısımlarında, antijen bağlanma bölgesinin şeklini veren ve antijenle asıl teması kuran *çok değişken bölgeler* vardır. Değişken bölge, antijene bir bütün olarak değil, sadece bu çok değişken bölgelerden bağlanır. Değişken bölge içindeki bu çok değişken bölgelere *paratop* veya CDR (karşıtlığı belirleyen bölgeler) adı verilir. Bu çok değişken kısımlar antijene bağlanacak bölgenin şeklini, dolayısıyla bir immunglobulin molekülünün hangi epitopa dolayısıyla antijene bağlanacağını belirler. Bir anahtar-kilit ilişkisi gibi, bir antijen molekülündeki epitopların oluşturduğu girintili-çıkıntılı eşsiz bir yapıya karşı, değişken bölgede de CDR'lerin oluşturduğu girintili çıkıntılı spesifik bir kalıp olacaktır. Bu yüzden de, ne kadar çok antijen varsa o kadar çok değişken bölge var demektir.

SIRA SİZDE



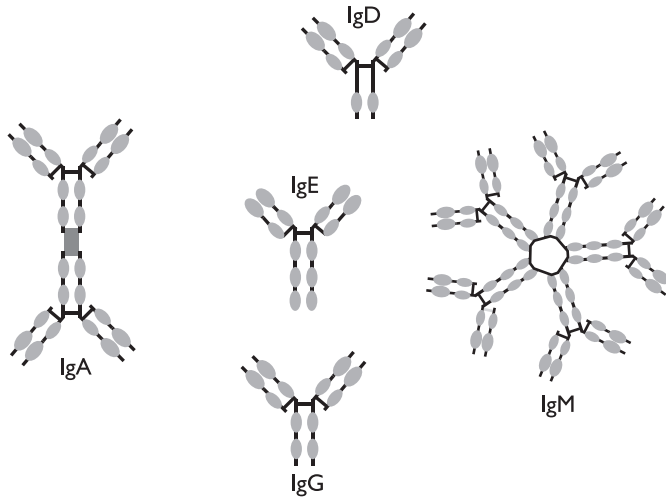
3

Antijenin epitopu ile antikoron paratopu arasında çok spesifik bir reaksiyon olduğuna göre, bunun ne tip bağlarla gerçekleştiğini düşünürsünüz?

İmmunglobulin Sınıfları

Ağır zincir sabit bölgesindeki (CH) amino asit yapısına göre 5 temel ağır zincir tipi vardır: gama, mü, alfa, delta ve epsilon. Ağır zincirin tipi, immunglobulinin sınıfını belirler. Böylece, gama, mü, alfa, delta ve epsilon tipi zincir taşıyan immunglobulinlere sırasıyla IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE adı verilir. Her bir sınıfın alt-sınıfları ise rakamla gösterilir (IgG4, IgA2, IgE1 gibi) (Şekil 7.2).

Şekil 7.2



Temel immunglobulin sınıflarının şematik yapıları. IgG, IgE ve IgD monomer, IgA dimer, IgM pentamer formunda gösterilmiştir.

İmmunglobulin G (IgG): IgG kanda en yüksek konsantrasyonda (%70-80) bulunan immunglobulin sınıfıdır. İki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuş tipik **monomer** yapısındadır. IgG sekonder lenfoid organlardaki B lenfositleri ve plazma hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır. En küçük immunglobulin sınıfı olduğu için diğer Ig sınıflarına göre damar çeperinden ve plasentadan daha kolay geçer. Bu nedenle doku sıvılarındaki ve bazı mukozal yüzeylerdeki bağışıklık olaylarına da katılır. IgG en yoğun olarak sekonder immün yanıt sırasında üretilir. IgG'nin en önemli işlevi, nötralizasyon yoluyla patojenleri ve toksinleri etkisiz hale getirmesidir. Bu işlevini, başta kan olmak üzere, doku sıvılarında, vücut salgılarında ve bazı mukozal yüzeylerde gerçekleştirebilir. IgG'nin tüm hayvan türlerinde bulunur ve 3-6 alt sınıfı vardır. Bir immün yanıt sırasında, tüm IgG alt sınıflarının üretilme potansiyeli olmasına rağmen, genellikle belli bir antijene karşı belli bir IgG alt sınıfı daha çok oluşur. At IgG3'ü IgG[T], tavuk IgG'si IgY olarak da gösterilebilmektedir.

Monomer: Tek birimden oluşmuş temel yapı.

İmmunglobulin M (IgM): IgM kanda ikinci yüksek konsantrasyonda (%5-15) bulunan immunglobulin sınıfıdır. İki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuş monomer yapıdaki IgM, sadece B hücreleri üzerinde "B hücre reseptörü" (BCR) olarak bulunur ve ortama salınmaz. IgM kanda, 5 IgM monomerinin dairesel tarzda birleşmesinden oluşan **pentamer** şeklinde bulunur. IgM sekonder lenfoid organlardaki B lenfositleri ve plazma hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır. En büyük immunglobulin sınıfı olduğu için damar çeperinden ve plasentadan geçemez. Bu nedenle başlıca çalışma alanı kandır. IgM'nin fonksiyonları IgG'ye benzer. IgM nispeten az miktarda üretilmesine rağmen, 5 antijen bağlama ucuna sahip olduğu için nötralizasyonu IgG'ye göre daha etkili şekilde gerçekleştirir. IgM primer immün yanıt sırasında ilk oluşturulan immunglobulin sınıfıdır ve en yüksek konsantrasyonuna primer immün yanıt sırasında ulaşır. Sekonder immün yanıtta IgM'nin yerini IgG alır. Ancak, proteinler dışındaki bazı antijenlere (T-bağımsız antijen) karşı sadece IgM sınıfı antikorlar üretilir. IgM tüm hayvan türlerinde bulunur ancak hiçbirinde alt sınıflara ayrılmaz.

Pentamer: Beş birimden (5 monomerden) oluşmuş yapı.

İmmunglobulin A (IgA): IgA kanda düşük konsantrasyonda bulunan ve çoğunluğu mukozal yüzeylere salınan bir immunglobulin sınıfıdır. İki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuş monomer yapısı sadece kanda çok düşük düzeyde, iki IgA monomerinden oluşan dimerik formu mukozal yüzeylerde yüksek düzeyde bulunur. IgA, mukozadaki bölgesel lenfoid dokularda ve derideki plazma hücreleri tarafından üretilir; dimer şeklini bu hücrelerde alır. Dimerik IgA mukozadaki epitel hücrelerine geçer, moleküle burada salgısal parça bağlanır ve mukozal boşluklara bırakılırlar. Salgısal parça içeren ve mukozal yüzeylerde bulunan bu forma salgısal IgA (sIgA) denir. Salgısal parça, molekülün mukozalardaki enzimler tarafından parçalanmasını önler. sIgA mukozal yüzeylerdeki mikroorganizmaları ve toksinleri nötralize ederek bunların hücrelere tutunmalarını engeller. Böylece, birçok patojen mukoz membranlardan vücuda giremez. sIgA, sindirim kanalı, solunum yolları, genital kanallar, meme ve göz mukozalarının tümünde fonksiyon görür. Hayvanlar türlerinin tümünde IgA bulunur, ama sadece koyunlarda iki alt sınıfı vardır.

İmmunglobulin E (IgE): IgE kanda en düşük konsantrasyonda (%0.005-2) bulunan immunglobulin sınıfıdır. İki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuş tipik monomer yapısındadır. IgE yüzeysel lenfoid dokudaki plazma hücreleri tarafından üretilir ve salınır. Diğer immunglobulin sınıflarının yürüttüğü antimikrobiyal görevleri etkili bir şekilde gerçekleştiremez. Ancak, parazitlere karşı ve allerjik reaksiyonlarda görev alan en önemli immunglobulin sınıfıdır. Paraziter veya allerjik hastalıklarda konsantrasyonu belirgin şekilde artar. IgE'nin önemli bir özelliği, özel reseptörler bulunduran mast hücrelerine ve bazofillere bağlanabilmesidir. Kanatlılar dışında tüm evcil hayvanlarda IgE bulunur, ancak sadece köpek IgE'sinin iki alt sınıfı vardır.

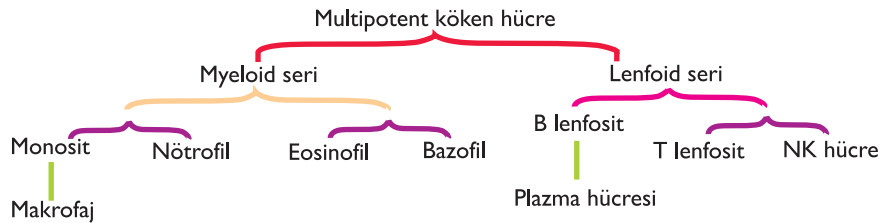
İmmunglobulin D (IgD): IgD, sadece B lenfositleri üzerinde bulunan bir immunglobulin sınıfıdır ve vücutta serbest olarak bulunmaz. IgD'nin başlıca fonksiyonu, B hücreleri üzerinde antijen reseptörü (BCR) olarak çalışmaktır. IgD kanatlı ve kedi dışındaki tüm evcil hayvanlarda bulunmuştur ve alt sınıfları yoktur.

İMMUN SİSTEM HÜCRELERİ

Vücut savunması ile direk veya dolaylı ilişkili hücrelerin tümü, immunolojik açıdan "immun sistem hücreleri" olarak nitelenebilir. Tüm immun sistem hücreleri multipotent köken (stem) hücrelerinden gelişir. Bu hücreler iki farklı yol izleyerek değişime uğrar ve mevcut tüm immun sistem hücrelerini oluştururlar. Myeloid seriden gelişen hücreler fagositik hücreleri ve diğer hücre tiplerini, lenfoid seriden gelişen hücreler lenfositleri oluşturur.

Şekil 7.3

Kemik iliği köken hücrelerinin immun sistem hücrelerine dağılımı.



Myeloid Seri Hücreleri

Bu seriye **polimorfnükleer hücre** grubundan nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller, **mononükleer hücre** grubundan makrofajlar ve mast hücreleri girer. Polimorfnükleer hücrelerin ortak özellikleri, segmentli ve düzensiz bir çekirdeğe sahip olmaları ve sitoplazmalarında granül taşımalarıdır. Bu yüzden *granülosit* olarakta adlandırılırlar.

Nötrofiller: Polimorfnükleer nötrofil lökositler veya kısaca nötrofiller, myeloid serinin en yoğun hücre tipidir. Kanda bulunduklarında 10-12 µm çapında küresel hücrelerdir, ancak doku aralarında ve özellikle damardan dışarı çıkarken amipsi bir şekil alabilirler. Genellikle 3 lobtan oluşmuş, segmentli bir çekirdeğe sahiptirler. Nötrofillerin sitoplazması asidik veya bazik boyalarla boyanmayan ince granüllerle doludur. Bu granüller mikroorganizmaları parçalamaya yarayan enzimler yönünden zengindir. Nötrofiller kemik iliğinde oluşturulduktan sonra kana geçer ve kanda 12 saat dolaşarak dokulara göç ederler. Toplam yaşam süreleri birkaç gündür. Çeşitli hayvan türlerinde değişik oranlarda bulunurlar; karnivorlarda kan lökositlerinin %60-75'i, atlarda %50'si, ruminantlarda %20-30'u nötrofildir. Nötrofillerin en önemli görevi yabancı maddeleri, fagositoz denen olay vasıtasıyla yutmak ve parçalamaktır. Nötrofiller fagositoz olayını hızlı ve etkili bir şekilde gerçekleştirirler. Vücuda giren yabancı maddelere, özellikle mikroorganizmalara ilk ve en çabuk müdahale eden hücreler nötrofillerdir. Bu yüzden, vücudun ilk savunma hattı olarak kabul edilirler. Nötrofiller ayrıca, salgıladıkları çeşitli maddeler vasıtasıyla yangı olayının gelişiminde de rol oynarlar.

Eozinofiller: Sitoplazmik granülleri, asidik bir boya olan eosin ile boyandığından bu adı almışlardır. Nötrofillerden biraz daha büyük olan eozinofiller 12-14 µm çapındadır ve 2 loblu bir çekirdeğe sahiptir. Eozinofiller kemik iliğinde oluşturulduktan sonra, tam olgunlaşmamış halde direkt olarak dalağa taşınır ve burada olgunlaşırlar. Dalaktan ayrıldıktan sonra kanda çok kısa süre dolaşır ve özellikle deri ve mukozal bölgelere yerleşirler. Kandaki yarı ömürleri 30 dakika, dokulardaki yarı ömürleri 12 gündür. Kan lökositleri içindeki oranları hayvan türüne ve bazı hastalık durumlarına göre değişir. Normal köpeklerde %2 olan bu oran, sığırlarda %10'a kadar çıkabilir. Eozinofillerin sahip oldukları enzimler parazitlere karşı daha etkilidir. Bu yüzden eozinofiller parazitlere karşı savunmada özel rol oynarlar. Eozinofiller ayrıca, salgıladıkları çeşitli maddeler vasıtasıyla yangı olayının gelişiminde de rol oynarlar.

Bazofiller: Polimorfnükleer granülositler içinde en az bulunan hücre tipi bazofillerdir. Sitoplazmik granülleri, hemotoksilen adlı bazofilik boya ile boyandığından bu adı almışlardır. Kan lökositleri içindeki oranları yaklaşık %0.5'tir. Nötrofillerden biraz daha büyük olan bazofiller 10-14 µm çapındadır. Normalde damar dışında bulunmazlar, ancak damarlardan dokulara sızabilir ve yangı olayına katılabilirler. Bazofillerin fagositik yetenekleri yoktur.

Mononükleer Fagositik Sistem Hücreleri

Mononükleer fagositik sistem, ortak olarak makrofaj adı verilen hücreleri kapsar. Bu sistemin tüm hücreleri, myeloid seriden köken alır. Kemik iliğinden ayrılarak kana geçen hücreler *monosit* adını alır ve dolaşımda yaklaşık 3 gün kalırlar (kandaki lökositlerin %5'i monositir). Bu sürenin sonunda kandan dokulara göç eden hücreler olgun makrofaj halini alırlar. Sıvı içindeki makrofajlar 15 µm çaplı bir küre şeklindedirler. Tek parçalı fasulye şeklinde bir çekirdeğe sahiptirler. Makrofajlar benzer hücre organellerine, ortak fonksiyonlara ve tek bir kökene sahip olmalarına

karşın, vücutta değişik dokulara dağıldıklarında farklı şekiller ve isimler alırlar. Makrofajlar bulundukları ortama veya fonksiyonlarına göre gruplandırılabilirler.

Doku yerleşik makrofajlar, bağ dokuda “histiosit”, beyinde “mikroglia” ve böbrekte “mezangial hücre” olarak bulunurlar. Bu hücreler bulundukları organın asıl hücrelerinin şeklini almışlardır. *Sinus yerleşik makrofajlar*, süngerimsi yapıya sahip dalak, lenf nodülü, kemik iliği ve karaciğer gibi organların sinusları boyunca yerleşmişlerdir. Dalak ve lenf nodülü makrofajları özel bir isim almazken, karaciğerde bulunanlara “Kupffer hücreleri”, kemik iliğinde bulunanlara “osteoklast” adı verilir. *Serbest makrofajlar* herhangi bir doku içine yerleşmemiş, vücut boşluklarında veya serozal yüzeylerde bağımsız olarak bulunan hücrelerdir. Akciğer alveollerinde bulunanlara “alveolar makrofaj”, periton boşluğunda bulunanlara “peritoneal makrofaj” adı verilir. Serozal boşluklarda bulunan hücrelerin tümü için “serozal makrofaj” genellemesi de yapılabilir. *Antijen sunan hücreler*, makrofajların antijen sunma işinde uzmanlaşmış formlarıdır. Antijen sunma işi için özelleşmiş mononükleer seri hücrelerine “dendritik hücre” denir. Bu hücrelerin deride bulunanlarına “Langerhans hücreleri”, lenfoid dokuda bulunanlarına “foliküler dendritik hücre” ve “interdijital dendritik hücre” gibi özel adlar verilir. “Epiteloid hücre” ve “dev hücreleri” dokularda bulunan makrofajlar özel koşullarda yanyana dizilerek oluşturdukları formlardır.

Makrofajlar nispeten uzun ömürlü (ortalama 100 gün) hücrelerdir. Normal koşullarda bir günde, vücuttaki makrofajların %1’i yenilenir. Makrofajlar, herbiri immun sistemin çalışabilmesi için çok gerekli olan çeşitli fonksiyonlara sahiptirler. Vücuda giren mikroorganizmaları fagosit ederek parçalarlar. Her türlü yabancı partikül yanında, vücudun ölü, hasarlı hücrelerini ve hücre artıklarını yutarak vücuttan uzaklaştırmaya çalışırlar. Makrofajlar, nötrofillerden daha geç fagositoza başlamalarına karşın, ömürleri boyunca sürekli fagositoz yapabilirler. Fagositoz olayının bir devamı olarak, vücuda ilk kez giren yabancı maddeleri hücre içinde işleyerek (antijen işleme), immun sisteme sunarlar (antijen sunma). Makrofajlar, immun yanıtın çeşitli aşamalarında görev alan 100’den fazla protein sentezlerler. Makrofajlar, yara iyileşmesi için de gerekli hücrelerdir.

SIRA SİZDE



4

Tüm immun sistem hücreleri aynı kökenden gelmelerine rağmen çok çeşitli ve farklı fonksiyonları yürütebilirler. Bunu nasıl açıklarsınız?

Lenfoid Seri Hücreleri

Lenfoid stem hücrelerinin geçirdiği çeşitli aşamalardan sonra lenfoid seriye ait lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler oluşturulur. Lenfositler antijenleri tanıyan ve bağışıklığı sağlayan gerçek immun sistem hücreleridir. Bağışıklık kavramına anlam kazandıran ve eşsiz yapan üç temel özelliği (spesifite, bellek ve tolerans) lenfositler sağlar. Başta lenfoid organlar olmak üzere vücudun çeşitli organlarında yerleşmişlerdir. Lenfositlerin temel morfolojik özellikleri birbirine benzer. Tüm lenfositler 7-15 µm çapında küresel hücrelerdir. Her türlü boya ile boyanabilen yuvarlak şekilli ve hücrenin çoğunu kaplayan bir çekirdeğe sahiptirler. İmmun yanıtın birçok değişik formunu gerçekleştiren lenfositlerin çeşitli tipleri ve alt tipleri vardır. Bu lenfosit tipleri, yüzey moleküllerine göre detaylı olarak ayırt edilebilir. Bir lenfositin yüzeyindeki moleküllerin formülü, o hücrenin hangi lenfosit tipi olduğunu dolayısıyla hangi işi yaptığını gösterir. İki temel lenfosit tipi, B hücreleri ve T hücreleridir.

B Lenfositleri

B lenfositleri humoral immün yanıttan, diğer bir deyişle antikor oluşumundan sorumlu hücrelerdir. Kemik iliği lenfoid seriden köken alıp kanatlılarda bursa Fabricius, ruminantlarda iliosekal Peyer plakları ve diğer memelilerde kemik iliğinde olgun B lenfositlerine dönüşürler. Antijenik bir uyarım sonucunda aktive olan spesifik B lenfosit soyunun bir kısmı *plazma hücresi* haline dönüşür. Plazma hücreleri 8-9 µm çapında yumurtaya benzer şekillidir. Plazma hücreleri olgunlaştıktan sonra başta lenf nodülleri, dalak ve kemik iliği olmak üzere tüm vücuda dağılırarak 3-30 gün boyunca antikor üretebilirler. Antijenik uyarımdan sonra bazı B lenfositleri plazma hücresine dönüşmez, ama uzun süre yaşama yeteneği kazanırlar. Bu hücrelere *bellek B hücresi* denir.

T Lenfositleri

T lenfositleri hücresel immün yanıttan sorumlu olan ve bazı tipleri humoral immün yanıtına da katılan hücrelerdir. Kemik iliği lenfoid seriden köken alıp tüm memelilerde ve kanatlılarda timusta olgun T lenfositlerine dönüşürler. Timusu terkeden T lenfositlerinin büyük çoğunluğu lenf nodülleri, Peyer plakları ve dalakta bulunurlar. Kandaki lenfositlerin çoğu (%80'e kadar varabilir) T hücresidir. T hücreleri tüm yaşamları boyunca lenfoid organlar arasında dolaşırlar. T lenfositleri timustaki gelişimleri sırasında kazandıkları farklı yüzey moleküllerine göre farklı görevler üstlenen çeşitli tiplere ayrılırlar. Ayrıca her T lenfosit tipinin bazı hücreleri, antijenik uyarım sonunda bellek T hücrelerine dönüşür.

Yardımcı T lenfositleri: Yabancı bir antijene karşı immün yanıtı gerçekten başlatan ilk hücrelerdir. Çünkü, antijen sunan hücreler tarafından iletilen tüm antijenik bilgiler bu hücreler tarafından alınıp, diğer efektör hücrelere iletilir. B lenfositleri ve diğer T lenfositleri, yardımcı T lenfositleri tarafından uyarılmadıkça protein antijenlere karşı etkili bir yanıt veremezler. Bu hücreler CD4 yüzey molekülü taşır ve CD4 hücreler olarak da adlandırılır. Yardımcı T lenfositleri, salgıladıkları sitokinlere göre üç alt tipe (Th1, Th2, Th0) ayrılırlar.

Sitotoksik T lenfositleri: Hücresel immün yanıt olarak nitelenen olayları yürüten asıl hücreler sitotoksik T lenfositleridir. Hücre içinde yaşayabilen ve endojen antijen olarak nitelenen patojenlere karşı bağışıklığı sağlarlar. Sahip oldukları granüller içindeki enzimler, infekte hücreleri etkisiz hale getirilirler. Sitotoksik T hücreleri ayrıca, nakledilen yabancı hücrelere ve kanser hücrelerine karşı da aynı etkiyi gösterir. Bu hücreler CD8 yüzey molekülü taşır ve CD8 hücreler olarak da adlandırılır. Sitotoksik T hücrelerinin bir grubu baskılayıcı T lenfositleri olarak ayrılır ve vücudun kendi antijenlerine karşı yanıt vermesini engellerler.

Doğal Öldürücü Hücreler (NK Hücreler)

B ve T hücreleri dışında lenfoid seriden gelen üçüncü hücre tipi, sitotoksik özellikteki doğal öldürücü hücrelerdir (NK hücreler). Kanda bulunan lenfoid seri hücrelerinin %15'ini kapsarlar. NK hücreleri, T lenfositler ile aynı kökenden gelmelerine rağmen timusa uğramazlar ve burada değişim geçirmezler. Bu nedenle, antijen reseptörü taşımazlar; dolayısıyla antijene spesifite, bellek ve tolerans gibi temel lenfosit özelliklerine sahip değildirler. Başta tümör hücreleri olmak üzere, virusla infekte hücreleri ve yabancı doku hücrelerini öldürürler. NK hücreleri kanda ve sekonder lenfoid organlarda bulunurlar.

İMMUN SİSTEM ORGANLARI

İmmun sistem faaliyetlerinin büyük çoğunluğu vücudun belirli organlarında yürütülür. Bağışıklık ile ilgili olayların yoğunlaştığı lenfoid organların tümü *immün sistem organları* olarak nitelenebilir. İmmun sistem organları, yapılarına ve bununla ilgili fonksiyonlarına göre iki ana grupta incelenir.

K İ T A P



İmmunolojin temel kavramları ve yapısal unsurları ile ilgili daha geniş bilgiyi resimli ansiklopedi formatında hazırlanmış olan Atlas of Immunology (1998) kitabında bulabilirsiniz.

Primer Lenfoid Organlar

Lenfositlerin gelişiminden, değişiminden ve immunité ile ilgili temel özelliklerin yüklenmesinden sorumlu organlara, *primer lenfoid organlar* veya *merkezi lenfoid organlar* denir. Primer lenfoid organların ortak özellikleri şunlardır. Yenidoğanlarda en büyük relatif hacime sahiptirler, puberteden sonra hızla küçülürler. Vücuda antijenik uyarım olmasa dahi normal gelişmelerini ve doku organizasyonlarını tamamlarlar. Yenidoğan dönemde vücuttan çıkartılmaları halinde, yürüttükleri fonksiyonlarda önemli kayıplar olur.

Timus: Timus, tüm memelilerde ve kanatlılarda T lenfositlerinin gelişimini ve değişimini sağlayan lobar yapıda bir organdır. Timusun büyüklüğü, hayvanın yaşına göre önemli değişiklikler gösterir; relatif hacmi yeni doğanlarda, absolut hacmi pubertede en yüksek düzeydedir. Puberteden sonra organ küçülmeye başlar. Timusun en önemli görevi, organa niteliksiz olarak giren öncü T lenfositlerine yabancı antijenleri ayırt edebilme yeteneğini kazandırmak ve vücudun kendi yapılarına karşı reaksiyon verebilecek lenfositleri ortadan kaldırmaktır.

Bursa Fabricius (Fabricius kesesi): Bursa Fabricius, sadece kanatlı hayvanlarda bulunan ve B lenfositlerinin gelişiminden sorumlu olan lobar yapıda bir organdır. Tütün kesesi şeklindeki organ kloakanın dorsalinde yerleşmiştir ve bir kanalla kloakaya açılır. Bursa Fabricius yumurtadan çıkan civcivde en büyük relatif hacme sahiptir. Bir-iki haftalık civcivlerde en yüksek absolut hacmine ulaşır ve bundan sonra hızla küçülür. Erişkin kanatlıların çoğunda gözle görülemez. Bursa Fabricius'daki hücrelerin %90'dan fazlası B lenfositidir. Timustaki T lenfosit olgunlaşmasına benzer şekilde, kemik iliğinden köken alan öncü B hücreleri bursa Fabriciusda çoğalır, değişime uğrar ve olgun B lenfositleri haline geçer. Yabancı antijenlere yanıt verecek B lenfositlerinin çoğalması desteklenirken, vücudun kendi antijenlerine karşı yanıt oluşturacak B lenfositleri öldürülür.

Kemik iliği: Kemik iliği bütün memelilerde multipotent köken hücrelerinin kaynağıdır. Kemik iliği, aynı zamanda B lenfositlerinin değişimini sağlaması nedeniyle ruminantlar dışındaki çoğu memelide primer lenfoid organ olarak da nitelenir. Diğer bir deyişle, kemik iliği kanatlılardaki bursa Fabricius'un ruminant dışındaki memelilerdeki karşılığıdır ve çalışma prensibi aynıdır.

İleo-Sekal Peyer Plakları: Ruminantlarda, B lenfositlerinin değişimini ve olgunlaşmasını sağlayan primer lenfoid organdır. Diğer bir deyişle, kanatlılardaki bursa Fabricius'un karşılığıdır ve çalışma prensibi aynıdır. İleo-sekal Peyer plakları, maksimum boyutlarına doğumdan önceki fetal dönemde ulaşır, doğumdan sonra küçülerek 15. ayda görünmez hale gelirler. İleo-sekal Peyer plakları, sadece B lenfositleri içeren lenfoid foliküllerden ibarettir. Altı haftalık bir kuzuda ilio-sekal Peyer plakları vücuttaki en büyük lenfoid dokudur.

Sekonder Lenfoid Organlar

Antijene karşı immun yanıtın geliştirilmesinden sorumlu olan ve bunun için uygun ortam sağlayan organlara *sekonder lenfoid organlar* veya *periferik lenfoid organlar* denir. Sekonder lenfoid organların ortak özellikleri şunlardır. Organların gelişimi, normal vücut gelişimi ile paralel yürür, en büyük hacimlerine erişkin dönemde ulaşırlar. Vücuda antijenik uyarım olmadığında normal gelişmelerini ve doku organizasyonlarını tamamlayamazlar. Neonatal dönemde vücuttan çıkartılmaları halinde, yürüttükleri fonksiyonlarda önemli kayıplar olmaz.

Lenf nodülleri: Lenf nodülleri, yuvarlak veya fasulye şeklinde yapılardır. Lenf kanallarının, lenf ile taşınan antijenleri yakalayacak stratejik noktalarına yerleşmişlerdir (örneğin; barsak çevresinde mezenteriyal lenf düğümleri, trahea çevresinde mediastinal lenf düğümleri). En önemli görevleri, lenf dolaşımı ile taşınan antijenlere karşı ve vücudun diğer yerlerinde antijenle karşılaşmış immun sistem hücrelerinin getirdiği antijenik bilgilere göre immun yanıt oluşturmaktır. Retiküler bir ağ yapısı içinde, B ve T lenfositlerini, makrofajları ve dendritik hücreleri barındırır. B lenfositleri normalde primer folikül, antijen ile uyarıldıklarında sekonder folikül şeklinde kümelenmiş olarak bulunurlar. Tavuk ve hindiler dışındaki evcil hayvanların tümünde lenf nodülleri vardır.

Dalak: Dalak çok fonksiyonlu bir organdır ve bu fonksiyonlar organın farklı histolojik yapılarında gerçekleştirilir. Kırmızı pulpa kan hücrelerinin depolanması ve düzenlenmesi ile ilgili bölümleri kapsar. Organın immun yanıt ile ilgili işleri ise beyaz pulpada yürütülür. Kırmızı pulpa ve beyaz pulpa iç içe geçmiş durumdadırlar, dalağın farklı bölgelerinde bulunmazlar. Beyaz pulpanın immunolojik organizasyonu lenf nodülünde olduğu gibidir. Sekonder lenfoid organ olarak dalağın başlıca görevi, kandaki antijenleri yakalamak ve bunlara karşı immun yanıt oluşturmaktır.

Kemik iliği primer lenfoid organ olması yanında, vücutta en büyük hacime sahip sekonder lenfoid organdır. Damar içine verilen antijenlerin önemli bir kısmı, karaciğer ve dalaktan başka kemik iliğinde yakalanır. Kemik iliğinde immun yanıtı oluşturacak her türlü immun sistem hücresi mevcuttur.

Mukozal lenfoid dokular, özellikle sindirim, solunum ve ürogenital kanallarının mukoz membranları boyunca yerleşmiş yapılardır. Sindirim kanalındaki sekonder lenfoid dokular; tonsilleri, ince barsak (jejunal) Peyer plaklarını, lenfoid folikülleri ve bazı türlerde apendiks foliküllerini kapsar. Peyer plakları, ince barsak mukozasının tüm kalınlığını işgal eden folikül yığınlarından oluşmuştur. Bu yapının üzerindeki epitelde, barsaktan antijen alımını yapan M hücreleri bulunur. Foliküller, diğer lenfoid organlardaki gibi organize olmuşlardır. Epitel altında ve foliküller arasında ise B ve T lenfositleri, makrofajlar ve dendritik hücreler bulunur. Peyer plaklarından başka barsakta ve diğer mukoz membranlarda dağınık durumda gözle görülemeyen foliküler yapılar bulunur. Diğer lenfoid organlarda bulunan primer ve sekonder lenfoid foliküllerden ibaret bu yapıların tümüne ortak olarak *mukoza-ilişkili lenfoid doku* (MALT) denir. Bunlar dalak ve lenf nodüllerin yaptıkları tüm işleri yapabilirler. *Hemolenf nodülleri* ruminantların ve diğer memelilerin kan damarları ile ilişkili ve lenf nodüllerine benzer yapılardır. Hemolenf nodüllerindeki lenfosit dağılımı, lenf nodüllerine çok benzemektedir.

Özet



Bağışıklık kavramını ve temel unsurlarını tanımlamak.

Hayvanlar vücutlarına giren patojenlere karşı immun yanıt oluştururlar ve bağışıklık kazanırlar. Bu işlevi yürüten kompleks organizasyona immun sistem denir. Vücudun patojenlere karşı savunulmasında nonspesifik ve spesifik savunma mekanizmaları görev alır. Spesifik bağışıklık antijenle temas sonucunda kazanılan asıl bağışıklık şeklidir. Kazanılmış bağışıklığın önemli unsurları spesifite, bellek ve toleranstır. Spesifik bağışıklık humoral ve hücresel olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Bağışıklık doğal yollarla veya yapay olarak ve aktif veya pasif olarak kazanılabilir.



Hangi maddelerin antijen olduğunu açıklamak.

Antijenler, immun yanıtı uyaran maddelerdir. Bir maddenin antijen olarak nitelenebilmesi için öncelikle vücuda yabancı olması gerekir. Aynı zamanda belirli bir molekül ağırlıkta ve kompleks yapıda olması gereklidir. Bu özellikteki maddelerin çözünürlüğü ve dayanıklılığı da dengeli olmalıdır. Bu özellikleri taşıyan maddeler immun yanıtı uyatabilirler. Antijenite göreceli bir kavramdır; bazı antijenler immun yanıtı diğerlerine göre daha etkili şekilde uyatabilirler. Bu özellik daha çok antijenin sahip olduğu antijenik determinant sayısı ve çeşirliliği ile ilişkilidir.



Antikorun yapısını, sınıflarını ve işlevlerini tanımlamak.

Antikorlar antijenlere karşı oluşturulan ve antijenle spesifik reaksiyona girebilen immunglobulin yapısında moleküllerdir. İlmek bölgelerine sahip polipeptid zincirlerinden oluşmuşlardır. Ağır ve hafif zincirlere, herbir zincirde sabit ve değişken bölgelere sahiptirler. Antikor antijeni çok değişken bölgesi ile tanır ve bağlanır. Ağır zincir yapılarına göre 5 immunglobulin sınıfı vardır; IgG, IgM, IgA, IgE ve IgD. Hayvanlarda bu sınıfların bazılarının alt sınıfları da bulunur. Bu sınıflar immun yanıt sırasında farklı işlevler üstlenebilirler.



İmmun sistem hücrelerinin temel özelliklerini ve işlevlerini açıklamak.

İmmun sistem hücreleri kemik iliğinden köken alır ve farklı hücre tiplerine dönüşürler. Myeloid seri hücreleri içinde nötrofiller, eosinofiller, bazofiller ve makrofajlar yer alır. Nötrofiller ve makrofajlar fagositoz yaparlar ve nonspesifik bağışıklıkta önemli rol oynarlar. Makrofajlar dokulara göç ederek, farklı şekiller ve isimler alırlar. Lenfoid seri içinde lenfositler ve NK hücreleri bulunur. Lenfositler antijeni spesifik olarak tanır ve spesifik immun yanıt oluştururlar. B lenfositleri antikor üretiminden ve humoral bağışıklıktan sorumludur. Yardımcı T lenfositleri humoral ve hücresel bağışıklığa katkıda bulunur. Sitotoksik T lenfositleri NK hücreleri ile birlikte hücresel bağışıklıktan sorumludurlar.



İmmun sistem organlarının temel özelliklerini ve işlevlerini açıklamak.

Bağışıklıkla ilgili olayların geçtiği tüm organlar immun sistem organları olarak nitelenir. Primer lenfoid organlar, lenfositlerin değişime uğradığı antijen tanıma yeteneği kazandığı yerlerdir. Timus T lenfositlerinin, farklı hayvan türlerinde bursa Fabricius, kemik iliği ve Peyer plakları B lenfositlerinin geliştiği organlardır. Sekonder lenfoid organlar, antijene karşı immun yanıt olaylarının geçtiği yerlerdir. Bu organlar dalak, lenf nodülleri, kemik iliği ve mukozal lenfoid dokudur. Bu organların tümünde bir immun yanıt oluşturabilecek tüm unsurlar bulunur.

Kendimizi Sınavalım

1. Bir hayvan türünde bir infeksiyonun hiç görülmemesi nasıl açıklanır?
 - a. Relatif direnç
 - b. Doğal direnç
 - c. Doğal savunma engelleri
 - d. Kazanılmış bağışıklık
 - e. Nonspesifik bağışıklık
2. Aşağıdakilerden hangisi antijenitenin zorunlu koşullarından biri **değildir**?
 - a. Vücuda yabancılık
 - b. Molekül ağırlığı
 - c. Molekülün kompleks yapısı
 - d. Çözünürlük
 - e. Antijen dozu
3. Molekül ağırlığı 65.000 olan bir antijende kaç adet antijenik determinant bulunur?
 - a. 5
 - b. 6
 - c. 10
 - d. 13
 - e. 15
4. İmmunglobulin molekülünün sabit hafif bölge ilmeği aşağıdakilerden hangisi ile gösterilir?
 - a. CL
 - b. VL
 - c. VH
 - d. CH1
 - e. CH2
5. Vücutta pentamer formunda bulunan immunglobulin sınıfı aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. IgA
 - b. IgG
 - c. IgM
 - d. IgE
 - e. IgD
6. Hangi hayvan türünde IgE'nin iki alt sınıfı vardır?
 - a. At
 - b. Sığır
 - c. Koyun
 - d. Köpek
 - e. Domuz
7. Aşağıdakilerden hangisi myeloid seri hücresi **değildir**?
 - a. Lenfosit
 - b. Makrofaj
 - c. Nötrofil
 - d. Bazofil
 - e. Eosinofil
8. Aşağıdakilerden hangisi bir makrofaj **değildir**?
 - a. Histiosit
 - b. Dendritik hücre
 - c. Plazma hücresi
 - d. Mezangial hücre
 - e. Osteoklast
9. Kanatlı hayvanlarda B lenfositlerin geliştirilmesinden sorumlu organ aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Kemik iliği
 - b. Timus
 - c. Dalak
 - d. Lenf nodülü
 - e. Bursa Fabricius
10. Lenf nodülü, dalak, kemik iliği ve hemolenf nodülünün ortak özelliği aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. T lenfositlerini geliştirirler.
 - b. İmmun yanıt oluştururlar.
 - c. Puberteden sonra küçülürler.
 - d. Tüm hayvan türlerinde bulunurlar.
 - e. Sadece lenfositleri barındırırlar.

Kendimizi Sınavalım Yanıt Anahtarı

1. b Yanıtınız yanlış ise “Temel Kavramlar” konusunu yeniden okuyunuz.
2. e Yanıtınız yanlış ise “Antijen” konusunu yeniden okuyunuz.
3. d Yanıtınız yanlış ise “Antijen” konusunu yeniden okuyunuz.
4. a Yanıtınız yanlış ise “Antikor” konusunu yeniden okuyunuz.
5. c Yanıtınız yanlış ise “Antikor” konusunu yeniden okuyunuz.
6. d Yanıtınız yanlış ise “Antikor” konusunu yeniden okuyunuz.
7. a Yanıtınız yanlış ise “İmmun Sistem Hücreleri” konusunu yeniden okuyunuz.
8. c Yanıtınız yanlış ise “İmmun Sistem Hücreleri” konusunu yeniden okuyunuz.
9. e Yanıtınız yanlış ise “İmmun Sistem Organları” konusunu yeniden okuyunuz.
10. b Yanıtınız yanlış ise “İmmun Sistem Organları” konusunu yeniden okuyunuz.

Sıra Sizde Yanıt Anahtarı

Sıra Sizde 1

Bağışıklığın önemi, bağışıklığın olmaması halinde sonuçlarının ne olacağını inceleyerek anlaşılabilir. Bunun için, immün sistem öğelerinden birinin doğuştan olmaması veya sonradan hasara uğraması durumunda ortaya çıkan immün yetmezlik vakalarını incelemek gerekir. Damar çeperinde savunmayla ilgili tek bir molekülün doğmasal eksikliği veya AIDS gibi bir hastalıkta tek bir immün sistem hücresinin işlevinin bozulması ölümcül enfeksiyonlara zemin hazırlar.

Sıra Sizde 2

Bir molekülün antijenitesini sahip olduğu antijenik determinantlar belirler. Molekülün her 5.000 dalton ağırlığı için 1 antijenik determinant bulunacağına göre, molekül ne kadar büyükse o kadar çok sayıda; ne kadar kompleksse o kadar çok çeşitlilikte antijenik determinant bulunacaktır. Bu da daha etkili bir antijenik uyarıma, dolayısıyla daha güçlü immün yanıtı neden olacaktır.

Sıra Sizde 3

Antijen ve antikor kimyasal maddeler değil, makromoleküllerdir. Kimyasal maddeler arasında kovalent bağlar kurulurken, makromoleküller arasında nonkovalent bağlar kurulur. Nonkovalent bağlanma iki makromolekülün yüzeyindeki elektron bulutları arasında olur. Bu bağlanmada yüzey topografisi önemlidir; iki molekülün (antijen ve antikor) temas eden yüzleri ne kadar uyumluysa bağ o kadar güçlü olur. Nonkovalent bağlar geriye dönüşlüdür; bu da antikorun vücut tarafından tekrar kullanılmasına olanak sağlar.

Sıra Sizde 4

Tüm immün sistem hücreleri faaliyetlerini yüzey molekülüleri ve reseptörler aracılığıyla yürütürler. Gelişim aşamalarında herbir hücre tipinde bunların bazıları ortaya çıkar. Dolayısıyla hücrenin işlevi de sahip olduğu yüzey molekülüne göre belirlenir. Eğer bir hücrede A maddesi için reseptör varsa, A maddesinin dikte ettiği işlevi yürütür, yoksa yürütemez. Eğer bir hücrede CD2 yüzey molekülü varsa, CD2 reseptörü taşıyan tüm hücreleri etkileyebilir, yoksa etkileyemez.

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., İstanbulluoğlu, E. (1993). **İmmünoloji**, 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.