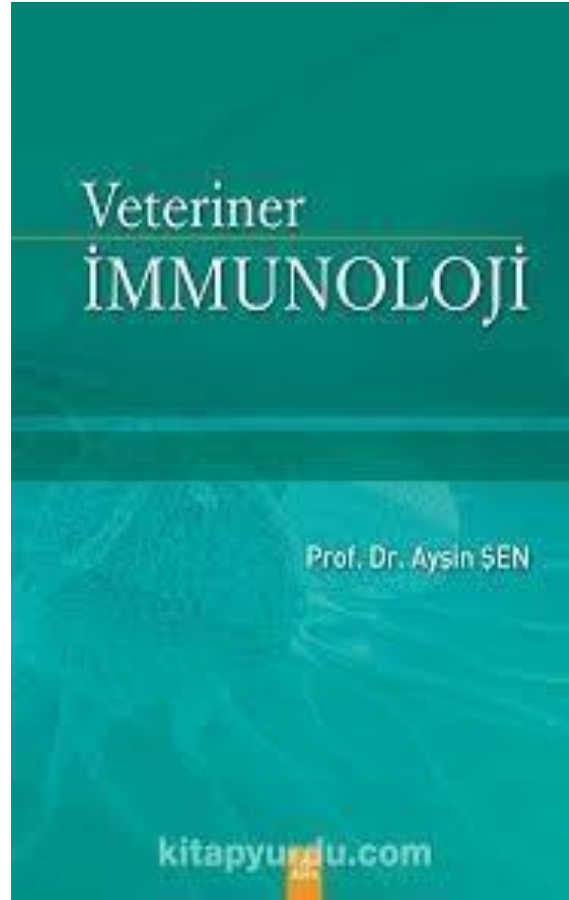


# İMMUNOLOJİ

Kaynak Kitap

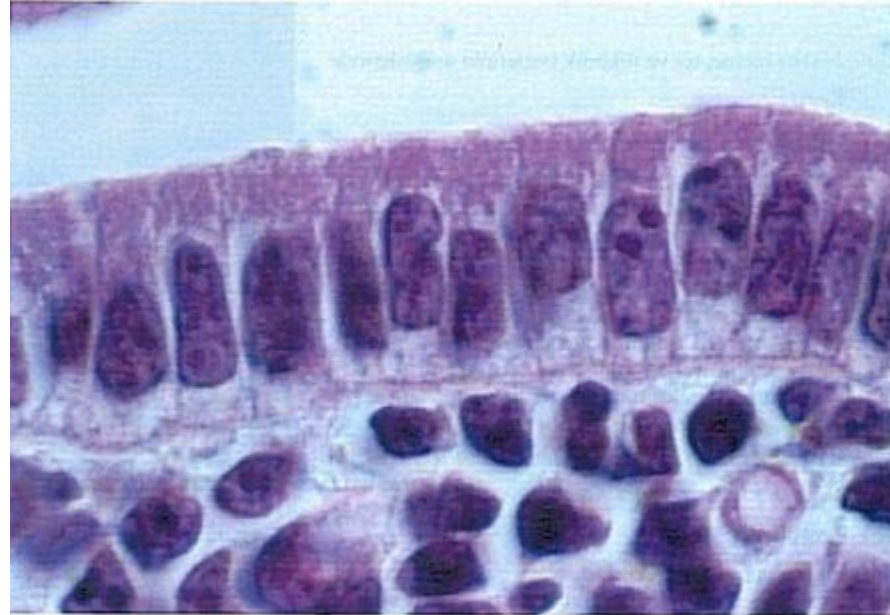


# MUKOZALYÜZEYLERDE BAĞIŞIKLIK

- Bir mikroorganizmanın konağa girişi farklı savunma araçları ve mekanizmaları ile engellenir. Vücudu kaplayan deri ve bunun boşluklu organlardaki uzantısı olan mukozal yüzeyler mikroorganizmaların en önemli giriş yollarıdır. Bu nedenle bu bölgelerin iyi bir şekilde korunması büyük önem taşır.
- Solunum ve sindirim sistemini kaplayan mukozal yüzeyler derinin yaklaşık 200 katı daha geniş bir yüzey alanına sahip olduğu düşünülürse, bu yüzeylerin organize bir savunma mekanizmasına sahip olma zorunluluğu açıktır. Mukozal yüzeyler hem yapısal/fizyolojik özellikleri nedeni ile nonspesifik savunma araçlarına sahiptir hem de buralardaki lokal lenfoid doku ve hücrelerin varlığı nedeni ile önemli spesifik savunma alanlarıdır.

# YAPISAL SAVUNMA ARAÇLARI

- **Epitel Bariyer:** Örneğin; insanlarda bir dakika içerisinde 20-50 milyon epitelyum hücresi lumene bırakılır ve altından yeni hücre gelir. Bu nedenle epitelyum hücrelerine tutunan patojen mikroorganizmalar infeksiyonu başlatmadan bu dökülen hücreler üzerinde lumene bırakılıp vücuttan uzaklaştırılırlar.



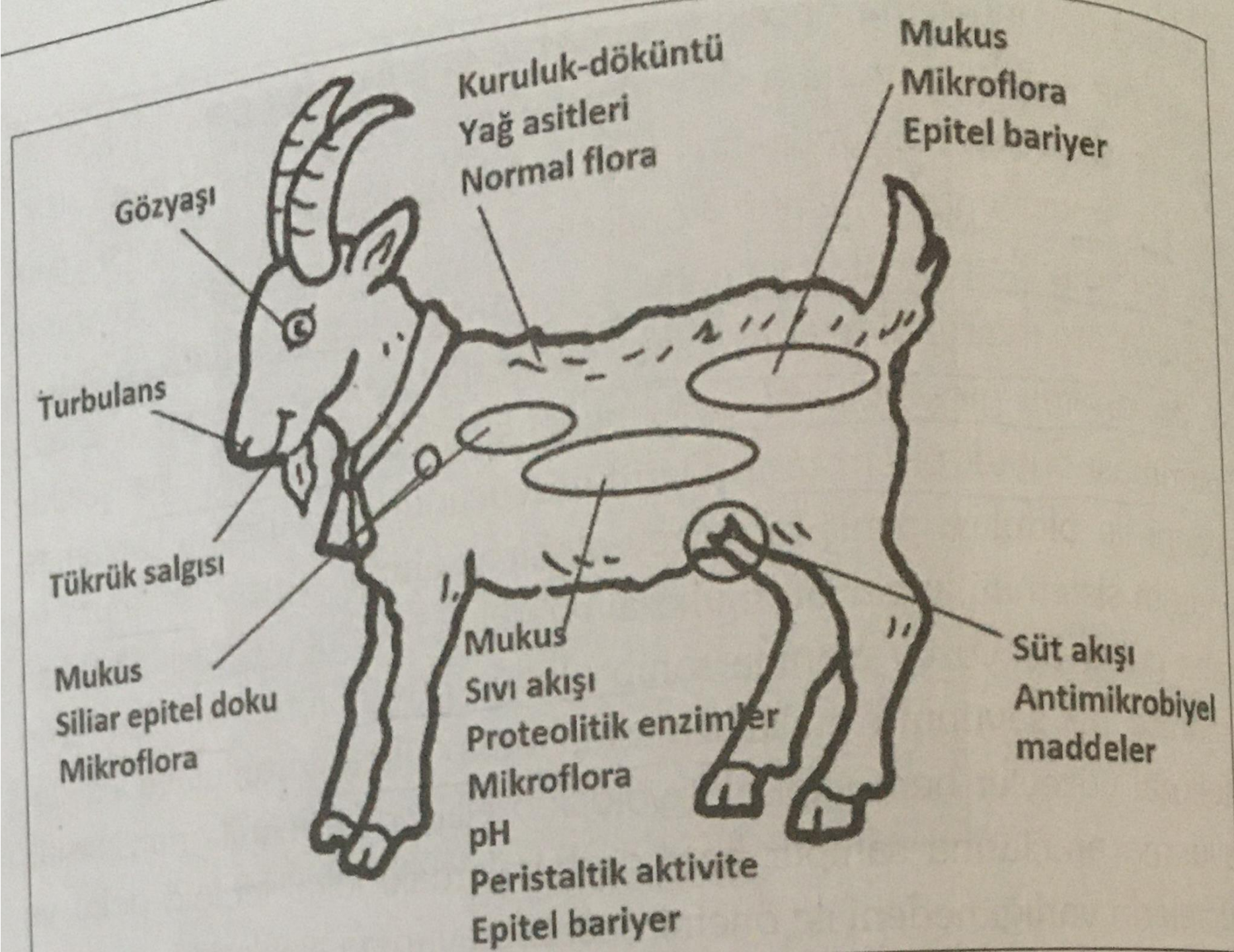
- **Mikroflora:** Örneğin dişilerin genital sisteminde yerleşik mikroflora olarak bulunan laktobasiller vajina epitelyum hücrelerinde bulunan glikojeni kullanarak laktik asit ve düşük pH oluşumuna sebep olurlar. Bu ortam patojen mikroorganizmaların buraya yerleşmesini engeller.
- **Mukus:** Mukozal yüzeyleri kaplayan mukus bilindiği gibi visköz ve yoğun özelliktedir. Mikroorganizmaların girişinde bir bariyer fonksiyonuna sahiptir.



**Antimikrobiyel maddeler:** Örneğin lizozim enzimi sindirim, solunum ve genital sistemde bulunan ve özellikle Gr(+) bakterilere karşı etkili olan bir enzimdir. Ayrıca, Laktoferrin, Laktoperoksidaz, Defensinler mukozal yüzeylerin önemli savunma araçlarıdır.

Bunların dışında bazı sistemlere özgü olan savunma araçları da bulunmaktadır. Bunlar;

- Sindirim sistemindeki mide asitliği, barsak peristaltığı, safra tuzları,
- Solunum sistemindeki üst solunum yolu turbinatları, siliar epitelyum hücreler, alveolar makrofajlar,
- Ürogenital sistemdeki idrarın sürekli ve düzenli akışı, düşük ph, dişi genital sisteminde servikal mukus,
- Meme bezinde meme başı kanalının keratin ile kaplı olması (kurudaki hayvanlarda), sütün periyodik olarak atılması (süt veren hayvanlarda)dır.



# MUKOZAL YÜZEYLERDE LENFOİD DOKULAR

- Mukozal yüzeylerin spesifik savunmasında çeşitli lenfoid dokular görev alır. Tüm mukozal yüzeyler boyunca yer alan lenfoid dokular aslında immun sistem hücrelerinden oluşan küçük topluluklardır. Bu dokuların bir kısmı özelleşmiş bazı isimlerle bilinirken bir kısmına ise genel olarak mukozal lenfoid doku adı verilmektedir.
- Örneğin farinkste yer alan **tonsiller**, kalın barsakta bulunan **apendiks** kendi özel isimleri ile anılan mukozal lenfoid dokulardır. **Peyer plakları** da aynı zamanda mukozal yüzeylerin lenfoid dokuları arasında yer alır.

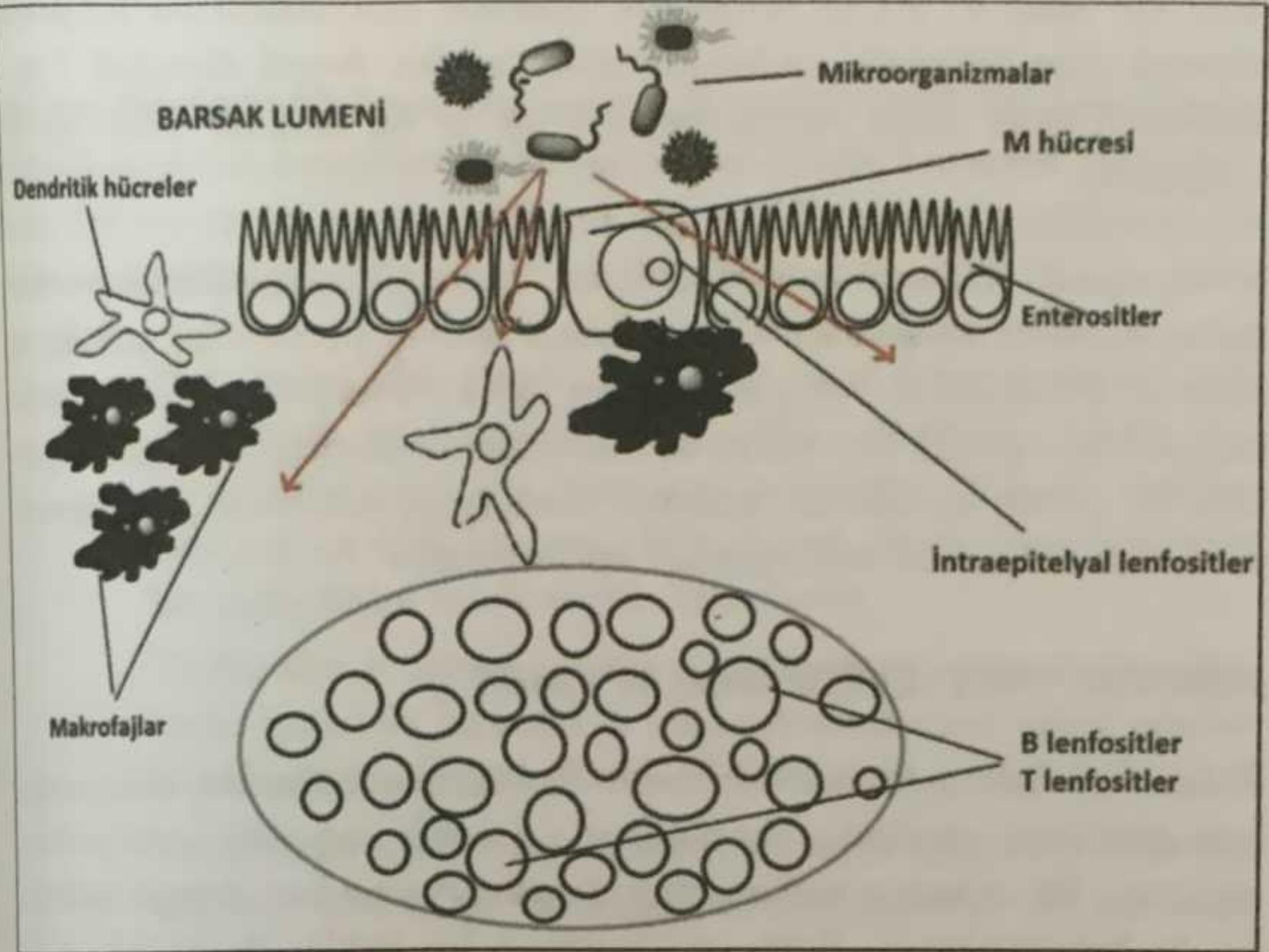


# MUKOZAL YÜZEYLERDE LENFOİD DOKULAR

- Mukozal dokular bazı kısaltmalarla da ifade edilirler. Örneğin tüm mukozal yüzeylerde yer alan lenfoid dokular genel olarak **MALT** (mucosa associated lenfoid tissue), akciğerlerdeki bronşlara ilgili lenfoid dokular **BALT** (bronchi associated lenfoid tissue), sindirim sistemi ile ilgili lenfoid dokular **GALT** (gut associated lenfoid tissue) olarak tanımlanırlar.
- Genel olarak fonksiyonlarına göre uyarı alanlar ve efektör alanlar olmak üzere iki temel yapısal bölüme ayrılır.

**\* Uyarıcı Alanlar:** Bu alanlar antijen girişinin olduğu, antijenlerin işlenip sunulduğu ve dolayısı ile immun yanıtın başladığı yerlerdir. Mukozal yüzeylerde antijen konakçıya direk mukozadan giriş yapar. Bu nedenle mukozal lenfoid dokular mukozal yüzeylere yakın yer alırlar. Mukozal epitel dokunun hemen altındadırlar. Uyarıcı alanlarda antijen işleyen ve sunan hücreler bulunur.

**\*Efektör Alanlar:** Bu alanlar ise immun yanıtın meydana geldiği yerlerdir. Efektör alanlarda B ve T lenfositler birlikte bulunurlar. Mukozal yüzeylerin en önemli savunma molekülleri olan IgA'lar, Peyter plakları yanı sıra, mukoz membrandaki diffuz lenfoid nodüllerde bulunan plazma hücreleri tarafından sentezlenir. Uyarıcı alanlarda işlenen antijenik moleküller burada bulunan Th<sub>2</sub> hücrelere sunulurlar.



# MUKOZAL YÜZEYLERDE İMMUN YANIT

- Mukozal yüzeylerin en önemli savunma molekülleri **IgA'lardır**. Dolayısı ile humoral bağışıklık bu alanların savunmasında ön planda yer alır. Ayrıca IgE'ler ve diğer immunglobulinlerde mukozal savunmada etkindirler. Humoral bağışıklık yanısıra mukozal savunmada hücre sel bağışıklık da etkindir.
- Mukozal yüzeylerin savunmasında IgA'lar en önemli moleküllerdir. Konakçının tüm vücut sıvılarında en fazla bulunan immunglobulin izotipidir. IgA vücut sıvıları arasında en fazla kolostrumda bulunur. Kolostrum yanısıra süt, burun salgısı, tükürük, gözyaşı, serum, genital salgılar, barsak salgısı da bol miktarda IgA içerir.
- Evcil hayvanların vücut sıvılarında IgA düzeyi yüksektir ancak ruminantların süt ve kolostrumlarındaki IgG düzeyi IgA'dan fazladır.

# IgA'nın Sentezi:

- Mukozadan giriş yapan antijenler önce submukozadaki antijen işleyen ve sunan hücreler (APC) tarafından işlenip yine burada bulunan Th<sub>2</sub> hücrelere sunulurlar. Mukozal dokulardaki başlıca APC'ler başta M hücreleri olmak üzere B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücrelerdir.

- Th<sub>2</sub>'ler aktive olarak sitokin sentezi ve salınımı yaparlar. Sitokinler buradaki spesifik B lenfositleri uyararak aktive ederler. B lenfositlerin uyarımında TGF- $\beta$  etkin rol oynar.

- Aktive B lenfositler önce proliferasyon olarak çoğalırlar. Ardından affinite maturasyon ve izotip değişimi geçirirler. Bu aşamadaki B lenfositler artık antijeni daha iyi tanıyabilen ve IgA sentezleme yeteneğini kazanan hücrelerdir. Bu aşamada etkili olan sitokinler IL2, IL4, IL5 ve IL10'dur.

# IgA'nın Sentezi:

- Bu özellikleri kazanan B lenfositler IL6 etkisi ile plazma hücrelerine dönüşürler. Burada dikkat çekici nokta B lenfositlerin tümünün plazma hücrelerine dönüşmesi ve **bellek hücre oluşmamasıdır.**
- Plazma hücreleri antijene spesifik antikor sentezlerler. Bu antikorlar dimerik yapıdaki IgA molekülleridir.

# NOT

- Mukozal bağışıklıkta en önemli özellik immünolojik belleğin gelişmemesidir. Bunun en önemli sebebi mukozal lenfoid dokularda IgA sentezleyen B lenfositlerin burada yeterli sitokin uyarımı alamamasıdır. Sonuçta buradaki B lenfositlerin tamamı IgA sentezleyen plazma hücrelerine dönüşürken bellek hücre oluşumu gerçekleşmez. Bu nedenle mukozal yolla vücuda tekrar giren antijenlere karşı sekonder immun yanıt oluşmaz.

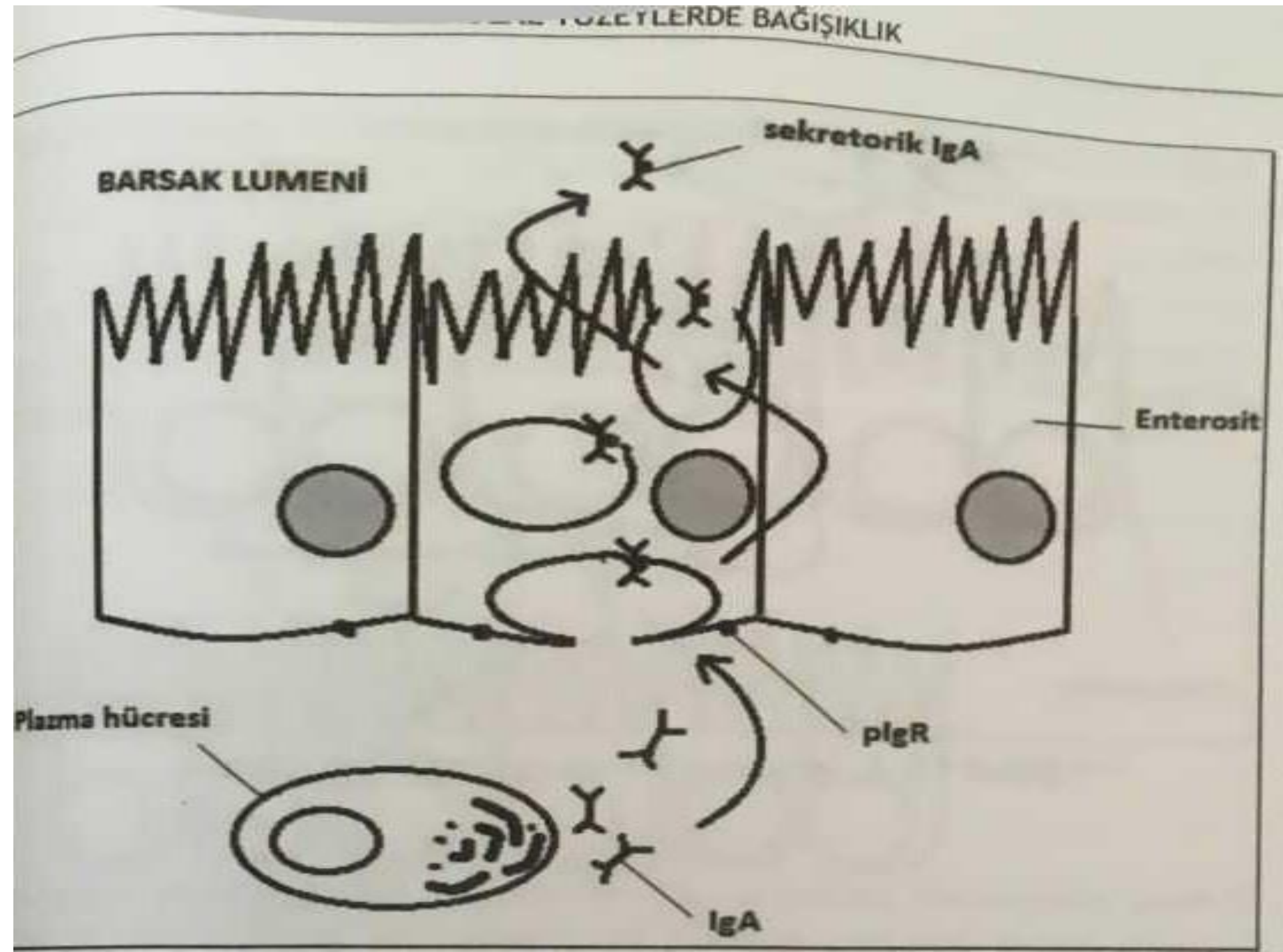
# *IgA'nın Mukozal Yüzeyle Geçişi*

- - Barsak epitel hücrelerinde polimerik immunglobulinler için reseptörler bulunmaktadır (plgR). Submukozada plazma hücreleri tarafından sentezlenen dimerik IgA'lar epitel hücrelerinin bazal membranındaki bu reseptörlerebağlanırlar.
- - Dimerik IgA endositoz ile epitel hücre içine alınarak hücre boyunca mukozal yüzeye doğru taşınır. Ancak bu taşınma sırasında IgA beraberinde reseptörü alarak ayrılır. Böylece dimerik IgA ile plgR birlikte bir kompleks oluşturur.



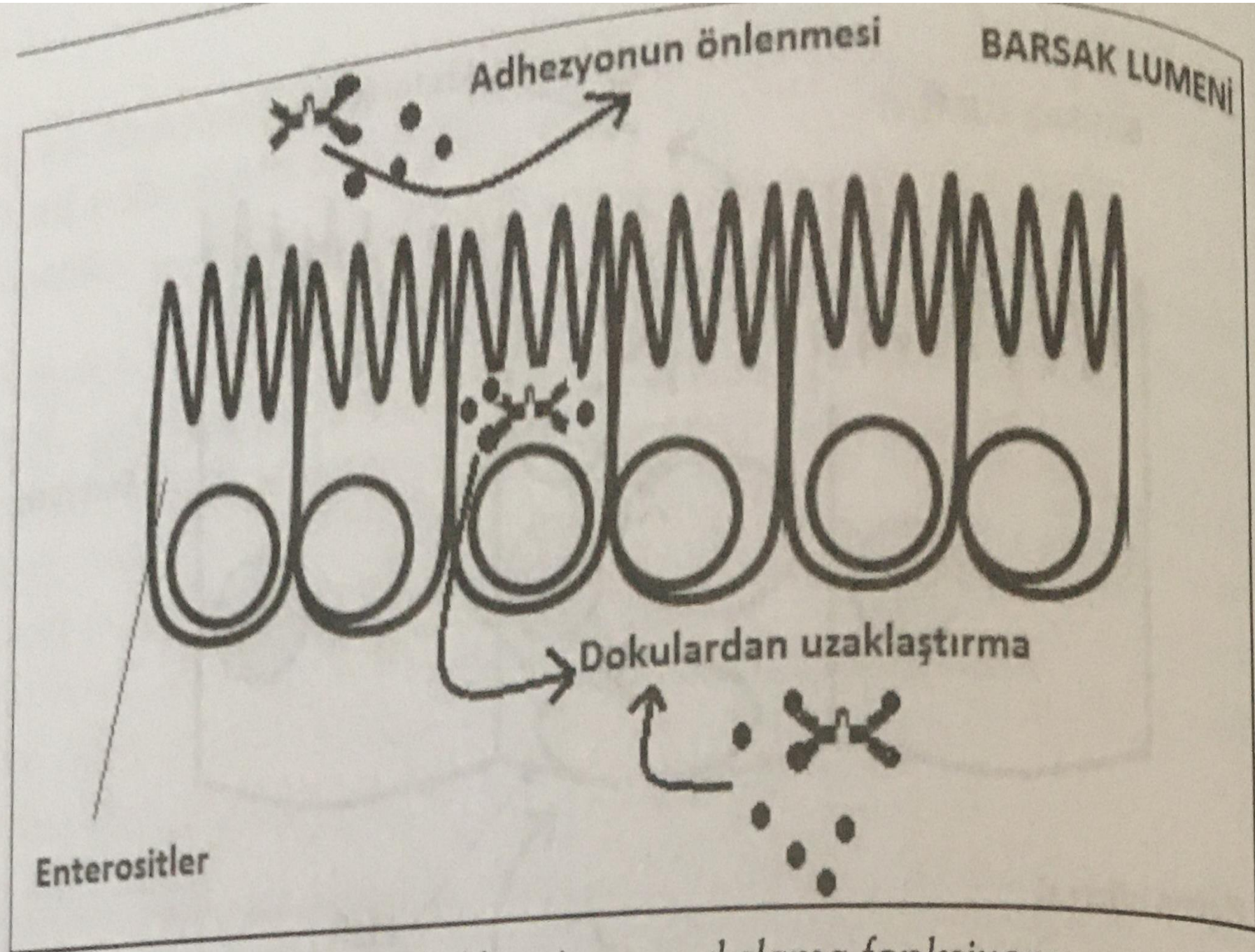
# *IgA'nın Mukozal Yüzeyle Geçişi*

- -Eksterior yüzeye geldiğinde endositik vezikül hücrenin plazma membranına yapışır ve IgA-plgR kompleksi barsak lumenine doğru bırakılır. Ancak bu arada plgR'ün bir parçası proteolitik enzimler tarafından kesilir. Böylece lumene geçen IgA'nın üzerinde reseptöre ait bir peptid parçası kalır. Bu parçaya salgısal (sekretorik) parça adı verilir.
- Sekretorik parça dimerik IgA'yı enzimatik etkilerden koruma özelliğine sahiptir. Konakçıda IgA sentezinin olmadığı durumlarda da plgR (sekretorik parça) düzenli olarak barsak epitelyum hücrelerinde üretilir, hücre içinde taşınır ve lumene bırakılır. Bu nedenle barsak tümeninde bol miktarda serbest sekretorik parçabulunmaktadır.



# IgA'nın FONKSİYONLARI

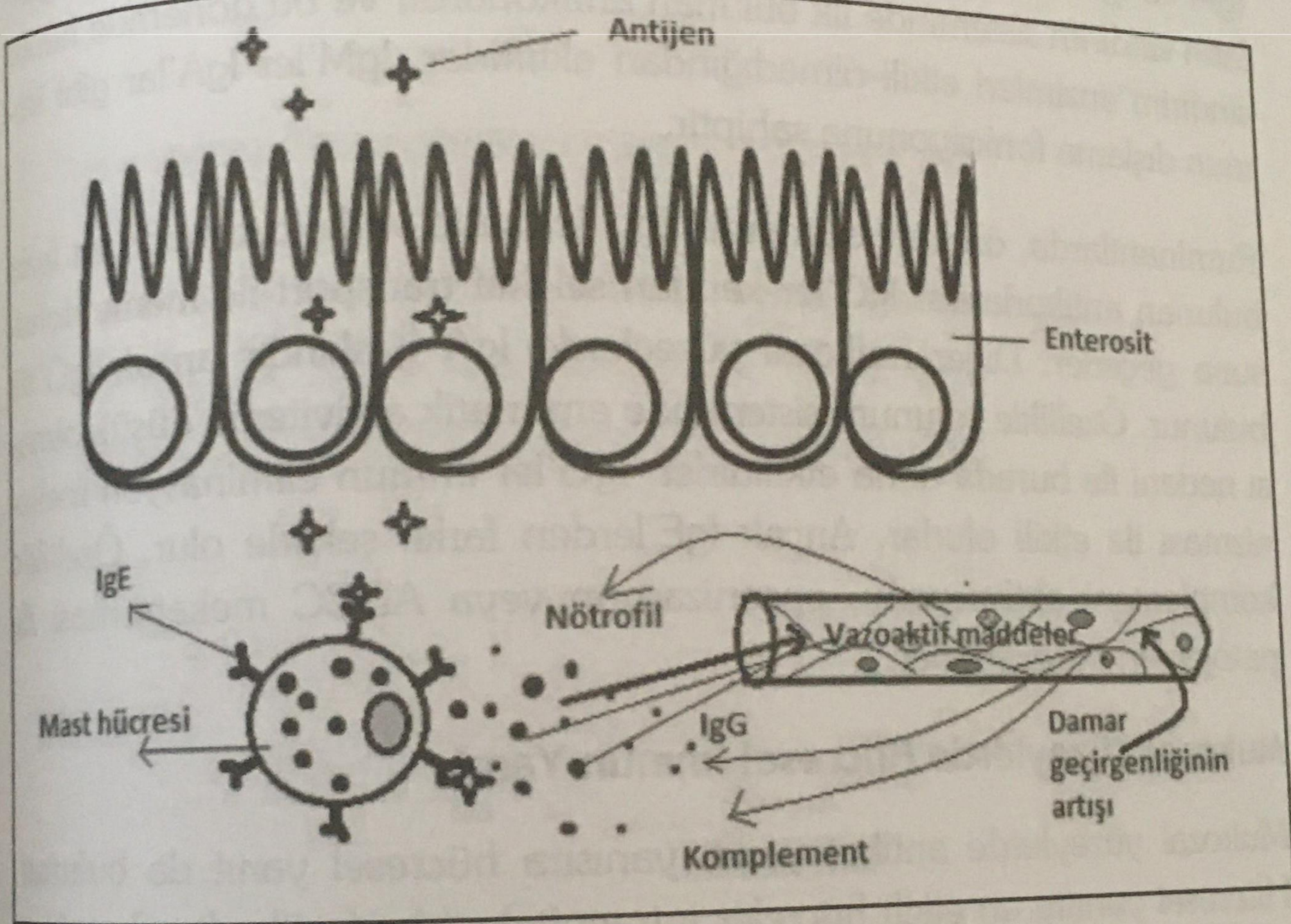
- IgA mukozal yüzeylerin en önemli savunma molekülleridir. Başlıca fonksiyonu bakteri ve virüsların epitelyum yüzeylere tutunmasına engel olmaktır. IgA'ların bu fonksiyonu immün dışlama (immün ekskluzyon) olarak bilinir.
- IgA'lar immün dışlama fonksiyonlarını hem mukozal yüzeylerde, hem epitelyum hücrelerin için de hem de submukozal dokularda gerçekleştirebilirler.



**Sekil 12.4.** IgA'nın immun dışlama fonksiyonu

# IgE Yanıtı ve Fonksiyonları

- IgA'ların antijenler üzerinde imha edici, parçalayıcı etkileri yoktur. Sadece antijenik moleküllerin epitel dokuyu geçişine engel olurlar.
- Bu engeli aşan antijenler submukozaya geçerler. Burada IgE'lerin savunma fonksiyonları ile karşılaşılırlar.
- IgE'ler IgA'lar gibi mukozal lenfoid dokular tarafından sentezlenirler. Ancak sentezlendikten sonra mukozal yüzeylere geçiş yapmazlar.
- Mukozal yüzeylerde IgA'nın yeterli olmadığı durumlarda IgE yanıtı önem taşır. Bir bakıma immun eliminasyon ikinci savunma hattı olarak etkilidir.



**Şekil 12.5.** IgE'nin immun eliminasyon fonksiyonu

# Mukozal Yüzeylerde Diğer İmmunglobulinler

- **IgM'ler** özellikle yenidoğanların sindirim sisteminde ilk bulunan antikordur ve bu dönemde henüz sindirim enzimleri etkili olmadığından aktiftirler. IgM'ler IgA'lar gibi immün dışlama fonksiyonuna sahiptir.
- Ruminantlarda, özellikle sığırlarda, **IgG'ler** sütte ve kolostrumda en fazla bulunan antikordur. IgG'ler kandan selektif transport ile meme dokusuna geçerler. Diğer mukozal yüzeylerde IgA baskındır ancak IgG de bulunur. Özellikle solunum sisteminde enzimatik aktivitenin düşük olması nedeni ile burada daha etkilidirler.

# Mukozal Yüzeylerde Hücresel İmmun Yanıt

- Mukozal yüzeylerde antikor yanıtı yanı sıra hücresel yanıt da bulunur. Hücresel yanıtta en etkili hücreler intraepitelyal lenfositlerdir.
- Ayrıca sitotoksik T lenfositler ve NKC'ler de mukozal dokularda bulunurlar. Tüm bu hücreler sitotoksik mekanizmalarla (direk toksisite, ADCC) patojenleri imha ederler.