İmmunoloji (Bağışıklık Bilimi)

- İmmunolojinin tanımı
- Antikor (immunoglobulin) nedir? Antikorun yapısı, çeşitleri ve görevleri
- Monoklonal antikorlar
- Bağışık yanıtta yer alan hücreler ve organlar
- Humoral ve hücresel bağışık yanıt
- Primer ve sekonder bağışık yanıt
- İmmunolojik tolerans

İmmunolojinin Tanımı

- Kendi kalıtsal yapısına yabancı olan maddeleri (=antijenleri) ayırt edebilme yeteneğindeki canlıların, bu maddelere karşı gösterdiği reaksiyonların tümünü inceleyen bilim dalıdır

İmmunoglobulinler (Antikorlar)

- Bağışık yanıt sonucunda kendilerinin oluşmasında etkili olan antijenlerle, özgül olarak birleşip tepkimelere yol açabilen **glikoprotein** yapısındaki moleküllerdir.

- Her antikor, spesifik olduğu antijene bağlanır.

- Antikorlar, antijenlerle uyarılan B lenfositlerinin başkalaşımı ile ortaya çıkan plazma hücreleri (plazmositler) tarafından oluşturulurlar.

İmmunoglobulinlerin iki temel işlevi vardır:

- Spesifik antijenlerine bağlanmak
- Komplemanı aktive etmek, opsonizasyon, sinyal transdüksiyonu

İmmunoglobulinler (Antikorlar)

- Ig G molekülü dört adet polipeptid zincirinden oluşur. Bunlardan ikisi kısa ve dolayısıyla molekül ağırlığı **hafif olan L (light) zincirler**dir.
- Diğer iki polipeptid zinciri uzun ve molekül ağırlığı fazla olan **H (heavy) zincirlerdir.**
- Ig G molekülünde **hafif zincirler Y harfinin yalnız kollarında, ağır zincirler ise hem kollarında, hem de gövdesinde bulunurlar.**

İmmunoglobulinler (Antikorlar)

Kollardaki hafif ve ağır zincirler arasında ve gövdedeki iki ağır zincir arasında bulunan **disülfit bağları polipeptid zincirlerini birbirlerine bağlar**lar.

Kollardaki hem L hem de H zincirlerinin bir uçları **-NH_2** ile sonlandıklarından bu uçlara **aminotermal uçlar**, diğer uçları **-COOH** ile sonlandıklarından bu uçlara da **karboksitermal uçlar adı** verilir.

Her polipeptid zincirinin **aminoterminal uca yakın kısımları özgül antijene bağlanma bölgesi** olup, buna bağlı olarak aminoasit sıralarında değişiklikler görülür. Bu nedenle bu bölgeye **V (variable=değişken) bölge** denir.

İmmunoglobulinler (Antikorlar)

- Polipeptid zincirlerinin geri kalan kısmı nisbeten değişmez özellikte olduğundan **C (constant=değişmez) bölge** adını alır.

- Antikorlardaki V bölgelerinde bulunan ve **antijenin epitopu** ile birleşme özelliğindeki bölgelere **paratop** denir.

- Ig G'nin proteazlarla (pepsin, papain) enzimatik parçalanması sonucunda, antijenin bağlandığı V bölgesi ve aminoterminal uçların bulunduğu parçalara **Fab parçaları (antijen bağlayan fragman)** adı verilir.

İmmunoglobulinler (Antikorlar)

- Y şeklindeki molekülün biyolojik aktivite gösteren efektör kısımlarını taşıyan gövde kısmına **Fc parçası** adı verilir.
- **Fab parçasında hem H hem de L polipeptid zincirleri, Fc parçasında yalnız H zincirleri bulunur.**

Fc parçası, antikorun **biyolojik etkinliklerinden sorumlu**dur.

- Komplemanı bağlar
- Transplasental geçişte rol oynar
- Mast hücrelerine bağlanır

- Ig G, Ig M, Ig A, Ig D, Ig E olmak üzere 5 çeşittir.

İmmunoglobulin G (Ig G)

- Normal insan serumundaki immunoglobulinlerin yaklaşık %70-75'ini oluştururlar.
- Kan, lenf, periton sıvısı, beyin omurilik sıvısında en fazla bulunan immunoglobulinlerdir.
- **Plasenta yolu ile anneden, bebeğe geçen tek immunoglobulin türüdür**
- Serumdaki miktarları doğumdan sonra gittikçe artarak, **2 yaşında normal erişkinlerdeki miktarına ulaşır**
- Ig G molekülünde bulunan iki Fab birimine birer antijen determinantı bağlanır. Yani iki valanslıdır.

İmmunoglobulin G (Ig G)

- **Organizmada antijene karşı oluşan 2. antikor tipidir**
- Ig G sınıfından antikorlar, özellikle presipitasyon, kompleman birleşmesi deneylerinde ve toksin nötralizasyonunda etki gösteren antikorlardır. (hastalıkların tanısında rol oynar).
- Serumdaki yarılanma süreleri 23 gün olup, en uzun yaşam süresine sahip immunoglobulin tipidir.
- **Antijene karşı oluşacak birincil yanıtta, geç dönemde ortaya çıkarlar. Ancak sekonder bağışık yanıtta en çok oluşan antikorlardır.**
- Klasik yoldan **komplemanı aktive eden** iki immunoglobulin sınıfından biridir (diğeri Ig M).

İmmunoglobulin M (Ig M)

- Normal insan serumundaki Ig'lerin yaklaşık %7-10'unu oluştururlar.
- **En büyük immunoglobulinlerden olup, Y şeklindeki 5 adet molekülün birbirine bağlanması ile oluşan bir pentamerdir.**
- Her birisinde bulunan H ve L zincirlerinden başka Y şeklindeki birimleri birbirine bağlayan bir de **J zinciri** bulunmaktadır.

İmmunoglobulin M (Ig M)

- **Antijen ile temas sonrası ortaya çıkan ilk immunoglobulin tipidir. (enfeksiyonlarda ilk oluşan antikorlar, primer immün yanıtta ilk oluşan antikor)**
- Yarılanma süresi 10 gün kadardır. Kısa ömürlüdür.
- **Yüksek Ig M düzeyi, antijenle yeni bir temasın göstergesidir** (bir infeksiyon ya da bağışıklanmaya bağlı olarak)
- Ig M'ler plasentayı geçemezler.
- Beşinci aydan sonra fetusun Ig M sentezlediği bilinir.

İmmunoglobulin M (Ig M)

- **Yeni doğanlarda rastlanmaları fetusun, uterus içi yaşamda enfeksiyon ajanları ile karşılaşmış olduğu anlamına gelir.**

- İnsanda, serumdaki **kan gruplarına ait izoantikorlar** (anti-A ve anti-B) Ig M sınıfı antikorlardır.

- Büyük molekül ağırlığı nedeniyle normal koşullarda Ig M'ler, intravasküler (damar içi) bölge dışında bulunmazlar ancak inflamasyon sonucu kapiller geçirgenlik arttığında, diğer plazma proteinleri gibi Ig M'lerinde geçişi kolaylaşır.

İmmunoglobulin A (Ig A)

- Normal insan serumundaki Ig'lerin yaklaşık %10-15'ini oluştururlar.
- **Serumda ve çeşitli vücut salgılarında bulunur.**
- Ig A molekülleri, Ig G gibi **monomer** halde veya iki ya da daha fazla monomerin J bağlayıcı polipeptid zinciri ile bağlanması sonucu **dimer** veya **trimer** halde bulunabilmektedir.
- Serumdaki Ig A'ların %80'i monomer yapıdadır.

İmmunoglobulin A (Ig A)

- **Ig A, vücut salgılarında bulunan temel Ig'dir.**
- Solunum yolları salgıları, sindirim organlarındaki salgılar, genital organ salgıları, mukus, gözyaşı, tükürük, ter ve kolostrumda bulunur.
- Mikroorganizmaların epitel yüzeylere bağlanıp, iç kısımlara geçişini engeller, lokal enfeksiyonlara karşı korur.
- **Anne sütünde bulunur ve yenidoğanı enfeksiyonlardan korur**

İmmunoglobulin A (Ig A)

- Yarılanma süresi 6 gün kadardır. Kısa ömürlüdür.
- Ig A, komplemanı klasik yoldan aktive edemez ancak alternatif yoldan çok zayıf aktive edebilir.
- **Ig A dış sekresyonlarda en çok bulunan antikordur.** Salgısal IgA (sIgA)'nin yapısında, J zinciri ve salgısal komponent bulunur.

İmmunoglobulin A (Ig A)

- sIgA genellikle sekretuvar dokularda, mukoza altındaki plazma hücrelerince sentezlenir ve epitel hücrelerinden geçerken salgısal parça ile birleşerek salgılanır.

- Salgısal parça bir (beta) globulindir.
- **sIg A'lar, serum Ig A'sından farklı olarak proteolitik enzimlere dayanıklıdır.**
- sIgA'ların oluşmasında sistemik infeksiyonlardan çok yerel infeksiyonların veya yerel antijenitenin yeri vardır.
- **sIg A, mikroorganizmanın mukoza hücrelerine bağlanmasını ve kolonize olmasını önler.**

İmmunoglobulin D (Ig D)

- Normal insan serumundaki Ig'lerin yaklaşık %0.2-1'ini oluştururlar.
- Yapısı Ig G'ye benzer.
- Yarılanma süresi 3 gün kadardır. Kısa ömürlüdür.
- Ig D'ler, Ig M'lerin yanında, **olgunlaşmış ancak henüz aktive olmamış B hücrelerinin yüzeyinde yer alır** (Dinlenme fazındaki B hücrelerine antijen reseptörü olarak hizmet eder).

İmmunoglobulin E (Ig E)

- Yapısı Ig G'ye benzer.
- **Ig E, monomer olarak bulunur ve esas olarak mast hücrelerinin, bazofilik ve eozinofilik granülositlerin yüzeylerinde yer alır.**
- Yarılanma süresi 2 gün kadardır. Kısa ömürlüdür.
- Normalde serumda çok az bulunur
- Komplemanı aktive etmezler.
- **Alerjilerde ve helmintlere karşı vücut savunmasında önemli rol oynar.**

İmmunoglobulin E (Ig E)

- **Ig E, Fc parçası ile mast hücresi ve bazofillere bağlanabilme özelliğindedir (bağlandıkları zaman bu hücreleri duyarlı hale getirirler).**
- Mast hücreleri ve bazofillere Fc uçları ile bağlı haldeki Ig E'ler özgül antijenleri ile karşılaşıp onlarla birleşecek olursa bu hücreler uyarılır ve sitoplazmalarındaki granülleri boşaltırlar. Açığa çıkan maddeler, **erken tipteki (anaflaktik tip) alerjik reaksiyonları** ortaya çıkarırlar.

MONOKLONAL ANTİKORLAR

- Organizmaya bir antijen molekülü girdiğinde, antijende bulunan epitopların (determinantların); her birisi ayrı B lenfositlerini uyarır.
- Uyarılan lenfositler başkalaşıma uğrar ve tek tip antikor üretimi sağlanır.
- Tek bir antijenik determinanta (epitopa) karşı oluşmuş, tek bir immunoglobulin sınıfına ait antikorlara **Monoklonal Antikorlar** denir.

MONOKLONAL ANTİKORLAR

- Doku kültürlerinde en iyi üretilebilen kan hücreleri **myeloma hücreleri**dir.

- Bu hücreler üstün üreme yeteneklerine karşın ya immunoglobulin oluşturmazlar ya da oluşturdukları immunoglobulinler non-spesifiktir.

MONOKLONAL ANTİKORLAR

- Myeloma hücresi ile antijenlere özgül plazma hücresinin birleştirilmesi (füzyonu) ile elde edilen hibrit hücreler, her iki hücreye ait yetenekleri sürdürürler.

- Bu hücrelerin oluşturduğu **hibridoma** adı verilen doku kültürlerinden **monoklonal antikorlar** elde edilir.

MONOKLONAL ANTİKORLAR

Monoklonal antikorlar;

- Kompleks antijenlerdeki determinantların ayrı ayrı belirlenmesinde

- Tümör antijenlerini araştırarak, benzer patolojik görünümdeki tümörleri ayırt etmek ve metastazları izlemek, radyoaktiflenmiş monoklonal tümör antikorlarını enjekte edip, vücutta onları izleyerek erken tümör tanısı koymak amaçlarıyla kullanılabilir.

BAĞIŞIK (İMMÜN) YANIT

Organizmanın kendi kalıtsal yapısına yabancı olan maddelerin zararlı etkilerini gidermek, onları vücuttan atmak veya metabolize etmeye yönelik faaliyetlerinin tümüne **bağışıklık (immünite)** denir.

- **Humoral (Sıvısal) Bağışıklık**
  Antikorların aracı olduğu
- **Hücresel (Selüler) Bağışık Yanıt**
  T Hücrelerinin aracı olduğu

BAĞIŞIK (İMMÜN) YANIT

- Bağışık yanıtı oluşturan hücreler, vücudumuzda bulunan çeşitli doku ve organlarda yer alırlar.
- Bu hücrelerin tamamının ilk kaynağı **kemik iliğidir.**
- Kemik iliğinde bulunan ana (kök) hücrelerin farklı yönde gelişmeler göstermesi ile bağışık yanıtı oluşturan hücreler meydana gelir.

BAĞIŞIK (İMMÜN) YANIT

- Kemik iliğinde bulunan ana hücreler, immün cevapta rol oynamadan önce ilk olarak **primer lenfoid organlara** giderek farklılaşırlar.

- Primer lenfoid organlarda farklılaşmasını ve gelişmesini tamamlamış hücreler, daha sonra **sekonder lenfoid organlara** giderler.
- **Gelişimlerini tamamlamış B ve T lenfositleri olarak sekonder lenfoid organlara yerleşmiş bu hücreler, humoral ve hücresel bağışık cevabı oluştururlar.**

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

- ✓ Kemik iliği
- ✓ Timüs
- ✓ Adenoidler
- ✓ Bademcikler
- ✓ Lenf düğümleri ve damarları
- ✓ Dalak
- ✓ Peyer plakları
- ✓ Apandis

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

Primer Lenfoid Organlar

- Kemik iliği - Timus

Kemik İliği

- Lenfositler dahil tüm kan hücrelerinin ana (kök) hücrelerini ve genç hücrelerini içerir.
- Burada olgunlaşan ana (kök) kan hücreleri kan dolaşımına geçerek, ilgili organlara göç ederler.
- Kuşlarda B lenfositlerinin olgunlaştığı organ, kalınbağırsağın son kısmında bulunan Fabricus kesesidir. Memelilerde böyle bir kese yoktur.
- Memelilerde bu görevi kemik iliği yapmaktadır.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

Kemik İliği

- Memelilerde B lenfositlerinin ilk görüldüğü yer fetus karaciğeridir.
- Fetusun geç döneminde ve doğumdan sonra B lenfositlerinin olgunlaşması kemik iliğinde olur.

Timus

- Primer lenfoid organ olarak timüs, kemik iliğinden göç eden **T lenfositlerinin olgunlaşarak, olgun T lenfositlerine dönüştükleri organdır**.
- Lenfoid hücreler, dışta (kabuk=korteks), içte (medulla) olmak üzere iki bölgede bulunurlar.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

Timus

- Kortekste hücreler daha yoğun olup, burada kemik iliğinden gelen olgunlaşmamış ve çoğalmakta olan hücreler bulunur. Medulladaki hücrelerin çoğu olgunlaşmıştır.

- Timusa gelen lenfositler, korteksten medulla kısmına göç ederken, farklılaşarak olgunlaşır. Olgunlaşan lenfositler, kapillerlerin çeperindeki bağ dokusu ile birlikte oluşmuş epitelyal retiküler aralıklardan geçerek kana karışırlar.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

- **Primer lenfoid organlarda farklılaşarak olgunlaşan lenfositler,** kan dolaşımı yoluyla **sekonder lenfoid organlara giderler.**

Sekonder Lenfoid Organlar

- **Dalak** (kapsüllü lenfoid organ)
- **Lenf düğümleri** (kapsüllü lenfoid organ)
- **Sindirim, solunum ve genital sistemde mukozalar**

(mukoza ilişkili lenfoid doku:MALT)/(kapsülsüz lenfoid organ)

- Adenoidler
- Tonsiller
- Peyer plakları
- Apandis

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

Dalak

- **Sekonder lenfoid organların en büyüğüdür**.
- Bağ dokusundan yapılmış bir kapsül ile çevrilidir
- Kan kaynaklı antijenlerin tutulmasından sorumludur.
- Dalaktaki hücrelerin yaklaşık %50'si B lenfositleri, %30-40'ı T lenfositleridir.

Dalağın görevleri; -Yaşlanan eritrositlerin yok edilmesi,

- Fetal hayatta eritrositlerin, postnatal hayatta granülositlerin yapımı
- B lenfositleri aracılığı ile antikor oluşumuna katkıda bulunmak
- Makrofajları aracılığı ile fagositoz yapmak
- Eritrositleri depolamak olarak sıralanabilir

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

Lenf Düğümleri

- Lenf düğümleri, çevreden gelen lenf damarlarının birleşme yerlerinde lenfin döküldüğü yerlerdir.
- Lenf sıvısının içinde organizmaya doku ile girmiş çeşitli antijenler ve mikroorganizmalar bulunur.
- Lenf düğümlerinin iç yapısında üç bölge bulunur.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

Lenf Düğümleri

Kabuk (Korteks)

- **Kapsülün** hemen altında bulunur.
- B lenfositleri-az sayıda T lenfositleri

  -foliküler dendritik hücreler bulunur

- **birinci foliküller**

(değişime uğramamış B lenfosit yığınlarının oluşturduğu foliküller)

- **ikincil foliküller**

(antijen uyarımına uğramış B lenfositlerinin oluşturduğu foliküller)

- **başkalaşıma uğramış B lenfositlerinin oluşturduğu plazma hücreleri ve makrofajlar** bulunur.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

Lenf Düğümleri

Medulla

- Bu bölgede plasma hücreleri fazla sayıda bulunur.
- Fagositoz yeteneği bulunan dendritik hücreler bulunur.

Parakorteks

- T lenfositlerinin bulunduğu ve başkalaşıma uğradıkları bölgedir.
- Medulla ile korteks bölgelerinin arasında ve foliküllerin aralarında kalan bu bölgeye parakortikal (derin kabuk bölgesi) adı verilir.
- Bu bölgedeki lenfositlerin 2/3'ü T ve 1/3'ü B lenfositleridir.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

Lenf Düğümleri

- Lenfositler **afferent (getiren) lenf damarları** ile lenf düğümlerine girerler ve **efferent (götüren) lenf damarları** ile çıkarlar. Bu şekilde bir lenfosit dolaşımı olur.
- Antijen uyarımı karşısında bağışık yanıtın oluşmasında yer alan tüm hücreler (makrofajlar, B ve T lenfositleri) lenf düğümünde bulunurlar

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

Mukozalara Bağlı Lenfoid Doku

(MALT=mucosa associated lymphoid tissue)

- Özellikle gastrointestinal, solunum ve ürogenital sistem mukozalarının altındaki bölgede **kapsülsüz** durumda yaygın lenfoid doku bulunur.
- Bu lenfoid doku vücuda yabancı antijen ve mikroorganizmaların giriş yolu üzerinde bulunmaktadır

Bağışık Yanıtta Yer Alan Organlar

Mukozalara Bağlı Lenfoid Doku

Tonsiller (Bademcikler): ciddi miktarda lenf dokusu içerir. Solunum ve sindirim yollarının giriş kapısında yer alırlar ve mikroorganizma ve diğer antijenik maddelere karşı ilk basamak savunma mekanizmasını oluştururlar.

Peyer Plakları: ince bağırsakları çevreleyen lenf dokusu plaklarıdır. Sindirim sistemini korumak üzere özelleşmiş bağışıklık hücreleri içeren lenf düğümleridir. Bağırsak lümenindeki patojenlerin kontrol altında tutulmasında görev yaparlar.

Apandis (Apendiks): kalınbağırsağın uzantısıdır. Lenf dokusu bakımından zengindir.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Monositler-Makrofajlar

- Mononükleer fagositik sistem, **monositlerden** kaynaklanır. Monositlerin kaynağı kemik iliğidir. Kana salınan monositler uygun bir dokuda yerleşirler ve dokuya yerleşince bunlara **Mononükleer Makrofaj (Histiyosit)** denir.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Monositler-Makrofajlar

- Bu makrofajların çoğu bulundukları noktada sabit kalırlar. Bazıları ise ameboid hareketlerle belirli alanlarda gezinebilirler.

- Makrofajlarda çeşitli sınıf immunoglobulinlere karşı Fc reseptörleri, komplemanın C3b, C3d ve C5a parçalarına karşı reseptörler, makrofajların aktivasyonunda rol alan çeşitli lenfokinlere karşı reseptörler bulunur.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Makrofajların bağışık yanıttaki işlevleri iki tanedir.

1. **Fagositoz** ve **pinositoz** yaparak organizmada bulunan ve ortadan kaldırılması gereken mikroorganizma, antijen-antikor kompleksleri gibi maddeleri hücre içine alarak yok etmek (endositoz)
2. **Lenfositlere antijen sunma:** Bu görevi yapan makrofajlar özellikle derideki Langerhans hücreleri ve kan, lenf bezleri ve dalakta yerleşmiş olan Dendritik Hücrelerdir. Bu hücrelerde bol miktarda **MHC-Sınıf-2** molekülleri bulunur. Sunucu hücreler antijeni aldıktan sonra lenfatik dokuya geçerler.

Pinositoz: hücre dışındaki erimiş maddelerin hücre içine alınması
Fagositoz: hücre dışındaki erimeyen maddelerin hücre içine alınması

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Mononükleer Fagositik Sistem (Retiküloendotelyal Sistem=RES)

- kandaki gezgin monositler
- kapiller endotelindeki makrofajlar
- akciğerlerdeki alveoler makrofajlar
- seröz zarlarda bulunan makrofajlar
- dalak ve lenf bezi sinüslerinde bulunan dendritik hücreler
- beyin dokusundaki mikroglia hücreleri
- böbrek glomerüllerindeki mesangium makrofajları
- kemik iliğinin osteoklastları
- deri dokusundaki Langerhans hücreleri
- karaciğer dokusunda sinüslere bağlanmış olan kupfer hücrelerinden oluşan sisteme **Mononükleer Fagositik Sistem (Retiküloendotelyal Sistem=RES)** adı verilir.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

T lenfositleri

- T lenfositleri **timüste** olgunlaşan lenfositlerdir.
- Yüzeylerinde protein niteliğinde moleküller bulunur. Bu proteinlerden **CD4** ve **CD8**, antijenlerin T lenfositleri ile olan ilişkilerinde ve lenfositlerin fonksiyonlarında önemli role sahiptir.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

T lenfositleri

- **CD4** proteini, antijen sunucu hücrelerdeki **MHC-Sınıf-2**,
- **CD8** proteini de sunucu ve hedef hücrelerdeki **MHC-Sınıf-1** molekülleri ile ilişki kurarak, hücre tanınmasını gerçekleştirir.

(T lenfositlerinde CD4 proteini varsa bu onun MHC-2, CD8 proteini varsa MHC-1 moleküllerini tanımaya programlandığı anlamını taşır)

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

T lenfositleri

- Lenfositlerin ileride karşılaşacakları binlerce antijene karşı taşıdıkları algaçlara, **antijen algaçları (TCR=T cell receptor)** adı verilir.
- Yapılarında α ve β diye adlandırılan heterodimer zincirler bulunan antijen reseptörlerine **TCR-2 reseptörleri** denir.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

T lenfositleri

- T lenfositlerinin yüzeylerinde bu reseptörlerden başka **CD3** diye adlandırılan bir reseptör daha bulunur.
- T lenfositleri, sunucu hücrelerin MHC molekülleri ile birlikte sundukları yabancı antijenleri **CD3/TCR antijen reseptör kompleksleri** ile tanırlar. Oluşan aktivasyon sinyali hızla hücre içine iletilir.
- B lenfositlerinin aksine T lenfositlerinin yüzeylerinde gama globulin bulunmaz. **Onları B lenfositlerinden ayırıcı bir özellik de koyun eritrositlerini yüzeylerine yapıştırarak rozet görünümü oluşturmalarıdır**. Bu olayda T lenfositlerinin yüzeylerindeki **CD2 reseptörü** rol oynar.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Yaptıkları İşlevlere Göre T Lenfositleri

1. Düzenleyici T Lenfositleri

TH (Yardımcı T Lenfositleri)

- Timüse bağımlı antijenlerin uyarımı karşısında, B lenfositlerine yardım ederek, onların plasma hücrelerine dönüşmesine ve antikor oluşturmalarına yardımcı olmak
- **T_C (sitotoksik)** ve **T_S (baskılayıcı)** üzerinde uyarıcı etki yapmak
- TH lenfositlerinin yüzeyinde CD4 membran proteinleri bulunmaktadır

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Yaptıkları İşlevlere Göre T Lenfositleri

1. Düzenleyici T Lenfositleri

- TH lenfositlerinin, antijen sunucu hücrelerin sunduğu antijeni tanımaları için önce, sunucu hücrenin MHC-2 molekülleri ile lenfositteki CD4 yüzeyel proteininin uyumlu olması gerekir
- TH lenfositleri diğer hücrelere etkinliklerini salgıladıkları lenfokinlerle yaparlar

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Yaptıkları İşlevlere Göre T Lenfositleri

1. Düzenleyici T Lenfositleri

TS (Baskılayıcı T Lenfositleri)

- Bağışık yanıt esnasında gerek B gerekse T lenfositlerinin üzerine baskılayıcı etki yaparak bağışık yanıt mekanizmasını düzenlerler.
- TS hücrelerinde CD8 proteinleri bulunur. Bu proteinler hücreler arası ilişkilerde, MHC-Sınıf-1 molekülleri ile ilişki kurarlar.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Yaptıkları İşlevlere Göre T Lenfositleri

1. Düzenleyici T Lenfositleri

Bağışık yanıtın düzenli çalışabilmesi için TH/TS, daha doğrusu CD4/CD8 lenfositleri arasındaki oranın dengeli olması gerekir. CD4 yönünde artması otoimmünizasyonlara yol açar.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Yaptıkları İşlevlere Göre T Lenfositleri

2. Eylemci T Lenfositleri

TC (Sitotoksik T Lenfositleri)

TC lenfositlerinin çoğu CD8 yüzeyel proteinleri taşırlar. (Bunlar hedef hücrelerdeki MHC-Sınıf-1 molekülleri ile ilişki kurarak etkili olurlar. MHC-Sınıf-1 molekülleri tüm çekirdekli vücut hücrelerinde bulunan antijenlerdir)

Vücut savunmasında doğrudan yer alırlar. Eylemleri sonunda içlerinde mikroorganizma ve yabancı antijenleri taşıyan hücreler, tümör hücreleri öldürülür.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

B lenfositleri

- Kökenleri kemik iliğindeki kök hücrelerdir.
- En önemli özellikleri yüzeylerinde çok sayıda immunoglobulin molekülleri taşımalarıdır. Bu immunoglobulinler, antijenlere karşı özgül algaçlardır.
- Antijenlere özgül bu algaçlardan başka B lenfositlerinde çeşitli yüzeyel protein molekülleri bulunur. Bunlardan birisi **MHC-Sınıf-2** molekülleridir. B lenfositlerinin, antijen sunucu hücreler ve özellikle TH lenfositleri ile olan ilişkilerinde bu proteinler rol oynar. **TH lenfositlerinin taşıdıkları CD4 yüzeyel proteinleri bu MHC-2 molekülleri ile ilişki kurarlar.**

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

B lenfositleri

- B lenfositleri antijen uyarımı karşısında büyük lenfositlere ve **plasma hücrelerine** dönüşerek çoğalırlar. Aynı zamanda **uzun ömürlü bellekli B lenfositleri** oluşur.
- **Plasma hücreleri, antikorların oluşmasında görev alan hücrelerdir.**

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

B lenfositleri

B lenfositlerinin antikor oluşturmak dışında iki önemli görevi daha vardır.

1. T lenfositlerine antijen sunma
2. Salgıladıkları lenfokinlerle başka immunolojik hücreleri etkileme

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Natural Killer (Doğal Öldürücü Hücreler)

- Yabancı hücrelere karşı toksik etkinlik göstererek, onları eritip öldüren hücrelerdir
- En önemli fonksiyonları tümör hücrelerini ve virüs taşıyan hücreleri öldürmeleridir

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Mast Hücreleri

- Genellikle gastrointestinal sistem mukozasında, solunum yollarında, deride, mesanede ve merkezi sinir sisteminde kan ve lenf damarlarına ve periferik sinir sistemine komşu bölgelerde yerleşirler.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Mast Hücreleri

- Bağışık yanıttaki görevleri; bazı antikorların (insanlarda **Ig E**), Fc kısımları ile bu hücrelerin zarındaki reseptörlere yapışmaları ve uygun antijenle uyarılmaları halinde **histamin** gibi maddeler salarak, anafilaksi tipindeki aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açmalarıdır

- Mast hücreleri, bağışık yanıt olayları ile ilgili olarak komplemanın aktivasyonu esnasında ortaya çıkan C3a ve C5a parçalarının uyarımı ile de aktive olabilirler.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Nötrofiller

- Fagositoz yapmaları ile vücut direncini sağlarlar
- Enzimatik etkileri ile sitotoksik olup, aşırı duyarlılıkta önemli rol oynarlar
- Tüm olgunlaşmalarını kemik iliğinde tamamlarlar
- Organizmanın savunmasında önemli rolleri vardır. **Doku incinmesi** olan her yere, makrofajlardan çok daha hızlı ulaşarak yanıt verirler.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Nötrofiller

- **Doku incinmesi** esnasında oluşan nötrofil kemotaktik faktörler, çevre damarlardaki nötrofilleri aktive ederler. Uyarılan nötrofiller buradaki hücrelere yapışırlar. Nötrofillerin en önemli görevi, endositoz ile mikroorganizma ve diğer hedefleri ortadan kaldırmaktır.
- İncinen dokuya nötrofilleri çekme mekanizması sırasında ortaya çıkan, mikroorganizmalara ve organizmaya ait hücresel kimyasal maddeler ve biriken hücreler, dokuda kızarıklık, şişlik, lokal ve genel ateş, ağrı oluştururlar. Nötrofillerin bölgeye toplanması ile oluşan konak yanıtına **ivegen (akut) yangı** denir.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Bazofiller

- Bazofil lökositlerin bağışık yanıttaki etkileri mast hücreleri gibidir. Histamin ve heparin ihtiva ederler.
- Fagositoz yapabilirler.

Eozinofiller

- Eozinofil lökositler, **parazitlerce** oluşturulan enfeksiyonlarda etkilidir. Ayrıca atopi tipindeki **aşırı duyarlılıklarda** kandaki oranı yükselir.

Bağışık Yanıtta Yer Alan Hücreler

Trombositler

- Trombositlerin bağışık yanıttaki en önemli etkileri, **aşırı duyarlılıkta etkin bir madde olan serotonini** salmalarıdır.
- Ayrıca antijen-antikor birleşiklerinin etkisi ile birbirlerine yapışıp, trombusler oluştururlar ve histamin salınmasını etkilerler.
- Trombosit granüllerinde ayrıca epinefrin, adenozin, pıhtılaşma faktörleri vb. bulunur.

BAĞIŞIK YANIT MEKANİZMASI

Organizmaya giren antijenik maddeleri üç olasılık bekler.

1. Maddelerin hücre dışındaki sindirim ile parçalanmaları ve metabolize edilmeleri **(bu durum herhangi bir bağışık yanıta yol açmaz)**
2. Fagositler tarafından alınan antijenik maddeler, hücre içinde enzimatik sindirim ile denatüre edilir **(bu durum herhangi bir bağışık yanıta yol açmaz)**
3. Antijenik maddelerin az bir kısmı makrofajlar tarafından tutulur. Burada bir hazırlık dönemi geçirerek, **bağışık yanıt için ilk basamak gerçekleştirilir.**

BAĞIŞIK YANIT MEKANİZMASI

Bağışık yanıt temelde üç büyük hücre türüne bağlı olaylar zinciridir. (Makrofajlar, T lenfositleri, B lenfositleri). Bu hücreler birbirleriyle olan ilişkilerini ya doğrudan doğruya ya da sitokinler aracılığıyla yürütürler.

BAĞIŞIK YANIT MEKANİZMASI

Makrofajlarla olan ilişkileri bakımından antijenler iki türlüdür.

- **TH Lenfositlerine Bağımlı Antijenler**: Bunlar makrofajlar tarafından alınıp hazırlandıktan sonra immunojen etkinlik kazanırlar

- **TH Lenfositlerinden Bağımsız Antijenler:** Bunlar makrofaj basamağından geçmeden doğrudan doğruya B lenfositlerini uyarma özelliğindedir

BAĞIŞIK YANIT MEKANİZMASI

1. Antijen Sunucu Hücrelerin Antijeni Lenfositlere Sunması:

- Makrofaj ve B lenfositleri, antijenin lenfositlere sunulmasında görevli hücrelerdir. Sunuculuk işlevi yapacak olan makrofajların yüzeylerinde **MHC Sınıf-2** molekülleri bulunur.
- Bu molekülleri taşımayan makrofajlar, yalnız fagositoz yaparlar ya da yüzeylerine yükledikleri TH lenfositlerinden bağımsız antijenleri mekanik bir taşıma ile sunabilirler.

2. Antijenin Tanınması:

- Antijenlerin tanınmasında, lenfositlerin taşıdıkları reseptörlerle, hücreler arası ilişkiler rol oynar.

BAĞIŞIK YANIT MEKANİZMASI

3. TH Lenfositlerinin Aktivasyonu:

- TH lenfositlerinin aktivasyonu bağışık yanıt mekanizmasının ilk basamağını oluşturur. Uyarılmış olan TH lenfositlerinden sitokinler (Interlökinler…) salınır. Sitokinler, B lenfositlerini aktive eder.

4. TC Lenfositlerinin Aktivasyonu:

- TC lenfositleri, virüslerle enfekte hücreler ve tümör hücreleri gibi yabancılaşmış hücreleri hedef alarak onları ortadan kaldıran hücrelerdir

BAĞIŞIK YANIT MEKANİZMASI

- Hem TH hem de TC aktivasyonunda bir yandan aktif hücreler oluşurken, diğer yandan da ileride aynı antijenle karşılaştığında hızla harekete geçerek görev yapacak olan uzun ömürlü bellekli TH ve bellekli TC lenfositleri ortaya çıkar.

5. B Lenfositlerinin Antijeni Tanımaları ve Aktivasyonu:

- TH lenfositlerinden bağımsız antijenler, tek başlarına B lenfositlerini uyarabilme yeteneğindedirler.
- B Lenfositleri ile ilişki kuran antijenlerin çoğu TH lenfositlerine bağımlı antijenlerdir.

BAĞIŞIK YANIT MEKANİZMASI

- TH lenfositlerince uyarılan B lenfositlerinin bir kısmı plasma hücrelerine dönüşerek çoğalırlar. **Plasma hücreleri antikorların oluşmasında görev alan hücrelerdir.**
- Bir kısmı da **uzun ömürlü bellekli B lenfositlerini** oluşturur, bunlar ileride aynı antijenle karşılaştıklarında hızla yanıt verme özelliğindeki hücrelerdir

Primer ve Sekonder Bağışık Yanıt

- **Primer (birincil) bağışık yanıt**, antijenin organizmaya ilk kez girmesi ile oluşur. Organizmada geç meydana gelir ve kısa sürer

- **Sekonder (ikincil) bağışıklık**, antijenin organizmaya ikinci kez girmesi ile oluşur. Organizmada çok çabuk meydana gelir ve uzun süre devam eder.

İMMUNOLOJİK TOLERANS

Canlıların normalde bağışık yanıt vermek durumunda oldukları belirli antijenlerle karşılaştıklarında bağışık yanıt mekanizmasının harekete geçmemesi ve o antijene karşı bağışık yanıt verme özelliklerinin kaybolmasına **bağışık yanıtsızlık (immunolojik tolerans)** denir.

Örn: az miktardaki antijen uyarımı yanıt oluşturmayabilir