

# BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

## FARMAKOLOJİSİ

- Bağışıklık sistemini etkileyen (uyaran veya baskılayan) maddeler özellikle kanser ve oto-bağışıklık hastalıklarının sağaltımında kullanılan ilaçlar
- Organ nakillerinde reddin önlenmesi
- Hastalıklara karşı vücut direncinin artırılmasında
- Bu sistemi etkileyen maddeler genellikle *bağışıklığı düzenleyiciler* diye bilinir
- Bağışıklık sistemi kemik iliği, timus, bursa Fabricius gibi birincil lenfoid organlar ile dalak, bademcikler, lenf düğümleri gibi ikincil lenfoid organlardan oluşur
- Bağışıklık sisteminin başlıca görevi canlıyı yabancı maddelere (bakteriler, parazitler, mantarlar, virüsler, bitkisel ve hayvansal proteinler, tümöral oluşumlar gibi) karşı korumaktır
- Vücut son derece farklı hücre ve moleküller tarafından büyük bir uyum içinde savunulur
- Bağışıklık sisteminin vücudu savunması, gerilim vb durumlarda zayıflar

■Vücut kendisine yabancı maddelere karşı esasta *birincil* (dış-savunma) veya *ikincil* (iç-savunma) savunma sistemleri aracılığıyla korur

■Birincil savunma sistemi;

■Epitel yapı (deri, mukoz zarlar), mukus (mukoz zarlar), solunum yolları (mukus, geçiş engeli, kirpiksi hareketler), sindirim sistemi (asit, bakteri topluluğu, safra tuzları), üreme kanalı, idrar yolları ve meme bezi

■İkincil savunma sistemleri

■Makrofajlar ve diğer fagositik hücreler (nötrofiller, eozinofiller gibi parçalı-çekirdekli hücreler, makrofajlar, monositler gibi tek-çekirdekli hücreler)

## **Antijenler**

■Antijen vücut için yabancı maddedir

■Çekirdekli hücreler veya mikroorganizmalar, protein, glikoprotein, polisakkarid, lipopolisakkarid, lipid, lipoprotein, nükleoprotein, nükleik asit yapısında olabilir

■Antijenik molekülün belli bir kısmı bağışıklık sistemi tarafından tanınır ve bağışıklık cevabı buna karşı oluşur.

■Bir maddenin vücut tarafından antijenik olarak algılanması için molekül ağırlığının  $>10.000$  Dalton

■İlaç, zehir vb maddelerin molekül ağırlıkları küçüktür

■Antijenik uyarının şekillerine göre antijenler *T-bağımlı*, *T-bağımsız* ve *süperantijenler*

## **Antikorlar**

■B-hücresi antijenle karşılaşmadan önce büyük bir çekirdeği ve az miktarda stoplazması olan bir hücre durumunda

■Antikorlar T-bağımlı antijenlere karşı *birincil* ve *ikincil* bağışıklıktan sorumludurlar

- Antikorların görevleri
  - Yabancı maddenin tanınmasını
  - Komplementi etkinleştirmek
  - Makrofajlara ve diğer fagositik hücrelere yardım
  - Bakteriler, virüsler, toksinler gibi yabancı maddeleri çöktürürler
- Antikor tipleri
  - IgG, IgE, IgM, IgA, IgD

### Vücudun yabancı maddeyi tanınması ve savunması

- Vücutta yabancı maddeleri tanıyan iki sistem vardır.
  - Doğal bağışıklık* (özel–olmayan bağışıklık, doğuştan bağışıklık)
  - Kazanılmış bağışıklık* (adaptif bağışıklık)
- Doğal bağışıklık (Özel–olmayan bağışıklık)
  - Sitokinler, fagositler, komplement sistemi* ve
- Kazanılmış bağışıklık (Adaptif bağışıklık)
  - HücreSEL ve sıvısal bağışıklık* diye iki kısmı vardır

### Bağışıklık Sistemini Etkileyen Maddeler

- HücreSEL ve sıvısal bağışıklık
  - Antijen sunan hücreler (makrofajlar gibi) tarafından işlenmiş antijenlerin T–hücrelerine sunulması; uyarının T–hücrelerince algılanması, takiben T–hücrelerinin etkinleşmesi, çoğalması ve farklılaşması; T– ve B–hücrelerini etkileyen çeşitli sitokinleri salgılanması ile giden bir savunma/uyarılma/baskılanma
- Bağışıklık sistemini etkileyen maddeler etkilerini hedef hücrelerin (makrofajlar, T– ve B–lenfositleri gibi) zarındaki reseptörleri

### Bağışıklık Sistemini Uyaran Maddeler

Çok sayıda madde (mikrobiyal kaynaklı, sentetik, vücutta doğal olarak şekillenmiş olanlar gibi) vardır

- Vücutta doğal olarak bulunan maddeler
  - *Timik hormonlar, opioid peptidler ve sitokinler* genellikle bağışıklık sistemini uyarır ve güçlendirirler

### Timik hormonlar

- Timustan bağışıklık sistemini etkileyen protein yapılı birçok madde salgılanır; başlıcalarını *timosin fraksiyon-V, timosin- $\alpha$ -1, timopoeitin, timik humoral faktör ve serum timik faktör*

### Sitokinler

#### İnterferonlar

- Virüsler, bakteriler ve sentetik maddelere maruz kalındığında, lenfositler ve diğer bazı hücreler tarafından salgılanan küçük protein/glikoprotein yapılı maddelerdir
- INF'lar virüslerin çoğalmasını engeller, hücre bölünmesini yavaşlatır, makrofajlar, T-, B-lenfositleri ve NK-hücrelerini uyarırlar

#### İnterlökinler

- Makrofajlar, monositler ve lenfositler tarafından salgılanırlar.
  - IL-2, özellikle metastatik böbrek kanseri ve kötü huylu melanomlarda olmak üzere, birçok kötü huylu tümörde kullanılır
  - IL-2'nin kalp ve akciğerler üzerinde ciddi etkileri vardır.

#### Opioid peptidler

- Hipofizden salıverilen *endorfinler*
- Adrenal bezin öz kısmından salıverilen *enkefalinler*
- T- ve B-hücrelerinde opioid reseptörleri bulunur

- Herhangi bir gerilim sırasında hipofiz ve adrenal bezden, endojen opioid peptidler yanında, kortikotropin ve kortikostroidlerin salgılanması da artar

### **Sentetik maddeler**

- İsoprinosin, levamizol, adenin arabinosid, 8-bromoguanosin, polinükleotidler gibi çok sayıda madde bağışıklık sistemini güçlendirirler

### **Levamizol**

- Antelmintik bir ilaç olan levamizol küçük dozlarda, özellikle aralıklı yöntemle belli bir sağaltım kürü şeklinde uygulandığında, bağışıklığı güçlendirir.
- Etkisini hücrelerde sGMP/sAMP oranını yükselterek oluşturur
  - T-hücrelerinin olgunlaşmasını teşvik eder
  - Lenfokinlerin salgılanmasını uyarır
  - Th-hücreleri ve makrofajların etkinliğini artırır
  - Ayuvarların kimyasal cezbediciye cevabını güçlendirir
  - Timusu uyarır
- Esasta hücresel bağışıklığı uyarmaktadır.
- Etkisi genellikle zayıftır ve bağışıklık sistemi baskı altında olanlarda pek belirgin değildir
- Meme bezlerinden antikor salgılanmasını da artırır.
- Bağışıklık sistemini güçlendirmek için antelmintik dozunun (7.5 mg/kg) genellikle 1/3-1/4'ü miktarlarda, 3 gün ilaç-3 gün ara-3 gün ilaç uygulaması şeklinde veya haftada bir kez ve 6-7 hafta süreyle

### **İsoprinosin (İnosin pranobeks, İnozipleks)**

- Timus hormonlarına benzer şekilde bağışıklık sistemini uyarır

- Mitojenlere maruz kalan lenfositlerin çoğalmasını hızlandırır
- Ts- ve Tc-hücrelerinin etkinliğini güçlendirir,
- Lenfokin üretimini teşvik eder
- NK-hücrelerinin etkinliğini artırır
- İnsanlarda akut viral beyin hastalığının sağaltımında başarı ile kullanılmaktadır
- AIDS, üst solunum yolları hastalıkları hastalıklarının sağaltımında da yer bulmaktadır
- Etkisi levamizolden daha güçlü

### **8-Bromoguanosin**

- Pürin analogu nükleotid öncüsü bir maddedir

### **Adenin arabinosid**

- Pürin analogu nükleotid öncüsü bir maddedir
- Hücrel ve humoral bağışıklığı uyarır

### **Polinükleotidler**

- Lenfositlerin INF sentezlemesi ve salgılamasını teşvik ederler
- Lenfositleri antikor yapma yönünde uyarırlar

### **Besin faktörleri**

- Askorbik asit*, *α-tokoferol*, *selenyum* gibi maddeler lenfosit zarlarının dayanıklılığını artırırılar; bağışıklık görevlerinin devam ettirilmesine yardımcı olurlar.

### **Mikrobiyal kaynaklı maddeler**

- Lentinan
- Bakteriyel endotoksinler (Lipopolisakkaridler, LPS)
- Muramil dipeptid (MDP)
- Ubiquinon-8

- *E.coli* ve diğer bakterilerin hücre duvarından elde edilen endotoksinin etkin bir ürünüdür

## **Bağışıklık Sistemini Baskılayan Maddeler**

- Bağışıklık sistemini baskı altına alan ilaçların kullanılması sırasında viral, bakteriyel ve mantarlardan ileri gelen hastalıklara yakalanma tehlikesi artar
- Bağışıklık sisteminin baskı altına alınmasının gerektiği hallerde ilk sırada GK'ler seğilir ve yüksek dozlarda kullanılırlar

### **Glukokortikoidler (GK'ler)**

- Yüksek dozlarda, hem hücreyel, hem de sıvısal bağışıklığı erken dönemde
- Lenfokinlerin üretimi, salgılanması veya görevlerini bozarak lenfositler arasındaki iletişimi keserler
- Lenfosit reseptörleri ve tek çekirdekli hücrelerin sayısını azaltırlar
- GK'ler hücrelerde *lipokortin* (makrokortin, lipomodulin diye de bilinir) sentezini artırarak etki ederler
- İnsanlarda doku ve organ reddini önlemek için koruyucu bir tedbir olarak prednizon veya prednizolon ağızdan 2-4 gün süreyle önce 2-4 mg/kg dozlarda verilir; daha sonra 0.5-2 mg/kg miktarlarla uygulama sürdürülür.
- GK'ler, lenfosit immun globülin, monoklonal antikolar gibi peptid yapılı maddelerin kullanılmasından önce ve sonra genellikle Di yolla verilirler

### **Siklosporin-A (Siklosporin)**

- *Tolypocladium inflatum* kültürlerinden

- Ağızdan verildikten sonra siklosporin-A sindirim kanalından %20–50 arasında emilir
- Siklosporin-A son derece özel bir etkiyle T-hücrelerinin etkinleşmesini önler.
- Erken dönemde hücre sel cevabı baskı altına alır
- Siklosporin verilen hastalarda plazmada prolaktin seviyesi önemli ölçüde yükselir
- Siklosporin, genellikle prednizolonla birleştirilerek, böbrek, karaciğer ve kalp nakillerinde red tepkimesini engellemek için kullanılır. Kadavradan alınan böbrek nakledilmiş hastalarda 1 yıl süreyle yaşama oranı %70–85; karaciğer naklinde %60, kalp naklinde %80 dolayındadır. Pankreas nakillerinde oran daha da yüksektir.
- Ağızdan ve Di yolla verilir.
- Organ naklinden 4–24 saat önce ağızdan 15 mg/kg dozda verilmeye başlanır;
- Uygulama günde 1 kez ve ameliyattan 1–2 hafta sonrasına kadar sürdürülür;
- İstenmeyen etkileri: Böbrekler üzerinde önemli etkisi vardır, ilaç verilen hastaların %25–75'inde böbrek hasarı dikkati çeker

## **Takrolimus**

- Strep.tsukubaensis* kültürlerinde elde edilmiş bir antibiyotiktir
- Etkisi bakımından (T-hücresinin uyarılması) siklosporine benzer
- Özellikle karaciğer olmak üzere, böbrek ve kalp nakillerinde kullanılır
- İstenmeyen etkileri siklosporinden daha zayıf olmakla beraber, ciddi böbrek hasarı ve damar yangısına yol açabilir

## **Kanser sağaltımında kullanılan ilaçlar**

- Azatiyoprin, metotreksat, siklofosfamid*



- Bu ilaçlar DNA ve RNA sentezini engellerlerlenfositlerin T- ve B-hücrelerine çevrilmelerini engelleyerek etkili olurlar

### **Azatiyoprin**

- 6-merkaptopürinin ön-maddesidir.
- Organ nakillerinde reddin engellenmesi için genellikle hem siklosporin, hem de prednizolonla birlikte kullanılır
- Ağızdan ve parenteral olarak verilir; böbrek nakli yapılacak hastalara nakilden 1-2 gün önce veya nakil günü 3-10 mg/kg dozlarda uygulamaya başlanır

### **Metotreksat**

- Kemik iliği nakillerinde grefe karşı tepkinin önlenmesi için tek başına veya siklosporinle birlikte
- Hücrelerde *dihidrofolat redüktazın* etkinliğini engeller; böylece, timidilat ve pürinlerin sentezinde folata-gerek gösteren tepkimeler yavaşlar
- Yetişkinlerde ciddi romatoid eklem hastalığı ve diğer ilaçlara dirençli psoriazisin sağaltımında da kullanılır

### **Siklofosfamid**

- Vücutta *ME*'lerle DNA'yı alkilleyen ara metabolite çevrilir
- İlaçtan, B-hücreleri daha fazla olmak üzere, T- ve B-hücreleri etkilenirler
- Sıvısal bağışıklığın baskılanması gerektiğinde tercih edilir
- Kemik iliği nakli yapılan hastalarda lenfoid yapının baskı altına alınması için kullanılan en önemli ilaçtır

- Mikofenolat mofetil
- Antikorlar
- Lenfosit immun globülin
- Muromonab-CD3
- Rh0(D) antikor
- Özel antijenle duyarsızlaştırma
- Diğer ilaçlar
  - Sülfasalazin
  - Metoksalen
  - Talidomid