

## Bağışıklık Sistemi-Giriş

“Bağışıklık (immünite)”, başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere hastalığa direnci tanımlar. “Bağışıklık sistemi (immün sistem)”, enfeksiyonlara direnci sağlayan molekül-hücre ve dokular topluluğudur. Bu sistemin mikroorganizma vb vücuda yabancı moleküllere karşı ortaya koyduğu koordine reaksiyona “bağışık yanıt (immün yanıt)” denir. Bağışıklık sistemini ve bu sistemin oluşturduğu cevapları inceleyen bilim dalı “bağışıklık bilimi (immünoloji)” dir.

İmmün sistemin görevi vücuda yabancı olan molekülleri (antijen) tanımak ve onları yok etmektir. Üç önemli görevi şu şekilde sıralanabilir:

1. Enfeksiyon etkenlerine direnç
2. Doku greftleri ve yabancı antijenlere karşı savunma
3. Tümör gelişimine direnç

Birbiri ile uyum içerisinde çalışan iki ayrı bağışık yanıt mekanizması vardır: Doğal ve edinsel bağışık yanıt. Doğal bağışık yanıt elemanları edinsel bağışık yanıtların uyarılmasında önemlidir. Edinsel bağışıklık sistemi de doğal bağışık yanıt elemanlarını da kullanarak doğal bağışık yanıtı kuvvetlendirir. Bütün immün yanıtlar kendi kendini sınırlar ve enfeksiyon etkeni yok edildikten sonra kaybolur.

**Doğuştan/Doğal Bağışıklık (“Native/Innate Immunity”):** Sadece enfeksiyon etkenlerine karşı ilk yanıtı oluşturan, sağlıklı bireylerde doğumdan itibaren var olan, etkenle karşılaşma sonrasında saatler içerisinde aktive olan bağışık yanıt mekanizmalarını tanımlar. Bu yanıt mikroorganizmaların taşıdığı özgül molekülleri tanır ancak etkene özgül değildir. Etken mikroorganizmayı ortadan kaldırmada en etkili edinsel bağışık yanıt (hücreyel/salgısal) mekanizmalarının uyarılmasını sağlar. Epitelyal bariyerler, fagositler (monosit/makrofaj, nötrofil vb), doğal öldürücü hücreler (“natural killer cells”, NKC) ve kompleman sistemi bu tip bağışık yanıtın elemanlarını oluşturur. Hafızası yoktur, her karşılaşmada aynı cevabı sergiler.

**Edinsel/Kazanılmış Bağışıklık (“Adaptive Immunity”):** Dokulara invaze olan (epitelyal bariyerleri geçerek lenfoid organlara ulaşan) mikroorganizmalara özgül moleküller ve diğer yabancı antijenlere karşı ortaya çıkan, geç (günler içerisinde) ve yavaş başlayan, ancak etkene özgül ve güçlü bir bağışık yanıtın ortaya çıkmasını sağlayan mekanizmaları tanımlar. Edinsel bağışık yanıtın ortaya çıkmasından sorumlu olan hücreler lenfositlerdir. B lenfositler ve onların ürünleri olan antikorlar hücre dışı (ekstraselüler) patojenleri ortadan kaldırırken efektör T-lenfositler hücre içi (intraselüler) patojenleri yok eder. Hafızası vardır, tekrarlayan karşılaşmalarda daha hızlı ve etkili bir bağışık yanıt ortaya çıkar.

İki tip edinsel bağışık yanıt mekanizması vardır:

- a. **Hümorale (Salgısal) Bağışık Yanıt:** B-lenfositler tarafından oluşturulan antikor adı verilen proteinlerce ortaya çıkartılır ve hücre dışı patojenleri ortadan kaldırmada etkilidir. Antikorlar serbest olarak dolaşımında ve gastrointestinal sistem/solunum sistemi/genitoüriner sistemin mukozal sekresyonlarında (salgılarında)

bulunur; dolaşımında ve bu organların lümeninde bulunan mikroorganizmalarla ve bunların ürünleri (toksin vb) ile savaşarak bunların kolonize olmasını ve dokulara invazyonunu engeller. Hücre içine giremediğinden hücre içi mikroorganizmaları ortadan kaldıramaz. Tanıdığı antijenler arasında proteinler, karbohidratlar, lipitler, nükleik asitler vb moleküller bulunur.

- b. **Hücresel Bağışık Yanıt:** T-lenfositler tarafından ortaya çıkartılır. Yardımcı T-lenfositler (*T-helper, Th*) bir yandan fagositleri aktive ederek doğal bağışık yanıt mekanizmalarını (fagositoz) kuvvetlendirirken, diğer yandan B-lenfositleri aktive ederek hümmoral bağışık yanıt mekanizmalarının çalışmasını sağlar. Sitotoksik/sitolitik T-lenfositler (*T-cytotoxic, Tc, CTL*) ise sitoplazmalarında yabancı protein barındıran hücreleri öldürür. T-lenfositler sadece protein yapısındaki antijenleri tanıyarak onlara karşı cevap oluşturur.

**Tablo 1.** Hümmoral ve hücresel bağışık yanıtların önemli özellikleri

	Hümmoral Bağışıklık	Hücresel Bağışıklık	
Uyaran	Ekstraselüler mikroorganizmalar	Makrofajlaca fagosit edilen mikroorganizmalar	İntraselüler mikroorganizmalar
Elemanları	B-lenfositler, antikorlar	Yardımcı T-lenfositler (Th)	Sitotoksik T-lenfositler (Tc)
Efektör mekanizma	Etken eliminasyonu ve enfeksiyon önlenmesi	Fagosit aktivasyonu ve etkenin öldürülmesi	Enfekte hücrelerin öldürülmesi

**Edinsel bağışık yanıtın üç önemli özelliği vardır:**

1. **Özgüldür:** Milyonlarca farklı antijeni birbirinden ayırabilir. İmmün sistem elemanları içerisinde antijene özgül reseptör taşıyan tek hücre lenfositlerdir.
2. **Klonaldır:** Total lenfosit popülasyonu, farklı antijenleri tanıma özelliğine sahip reseptörler taşıyan farklı klonlardan oluşur. Antijen yokluğunda lenfosit klonları primer lenfoid organlarda (timüs ve kemik iliği) olgunlaşır ve farklı reseptörler taşıyan bu klonlar periferik lenfoid dokulara (dalak, karaciğer, lenf bezleri, mukoza-ilişkili lenfoid doku) ulaşır. Antijen ile karşılaşma sonucu, antijene uygun reseptörleri taşıyan klonlar aktive olur, çoğalır ve antijene özgül immün yanıtı ortaya çıkartır.
3. **Hafızası vardır:** Aynı antijen ile tekrar karşılaştığında daha kısa sürede, daha şiddetli ve daha etkili bir yanıt ortaya çıkartır. İlk karşılaşmada ortaya çıkan “primer immün yanıt”, deneyimsiz/toy/naif (“naive”) lenfositlerce ortaya çıkartılırken; tekrarlayan karşılaşmalarda ortaya çıkan “sekonder immün yanıt”, “hafıza lenfosit”lerin aktivasyonu sonucu oluşur. Bu özellik, enfeksiyonlarla savunmada “aşı”ların kullanılabilmesini sağlamıştır.

**Edinsel Bağışık Yanıt Aşamaları:**

1. **Antijenin tanınması:** Toy lenfositler tarafından antijen tanınır. Toy lenfositler antijen reseptörleri taşır, ancak deneyimsiz olduğundan antijeni yok edecek efektör fonksiyonları sergileyemezler. Lenf bezlerinde bulunur veya lenf bezi ile kan arasında dolaşarak yaşamları boyunca kendilerine uygun (tanıyıp bağlanabileceği)

antijeni arar dururlar. Kendilerine uygun antijenle karşılaştıklarında efektör hücelere veya hafıza hücelerine farklılaşarak antijene özgül bağışık yanıt mekanizmasının devreye girmesini sağlarlar.

2. **Lenfosit aktivasyonu:** Klonal genişleme (sayıca artış) ile karakterizedir. Toy lenfositlerin bir kısmı efektör lenfositlere (B lenfositler→plazma hüceleri, T-lenfositler→efektör T lenfositler) dönüşür.
3. **Antijenin yok edilmesi:** Efektör lenfositler ve bunların ürünleri (antikorlar, sitokinler), doğal bağışık yanıt elemanları ile birlikte mikroorganizmayı yok eder. Plazma hüceleri antikor salgılar; Th hüceler sitokin salgılar, Tc hüceler enfekte konak hücelerini sitotoksik etki ile ortadan kaldırır.
4. **İmmün yanıtın azalması:** Etkenin yok edilmesini takiben “apoptoz” ile antijenin aktive ettiği efektör hücelerin çoğu ölür. Ölen hüceler fagositler tarafından ortadan kaldırılır. Kalan hüceler “hafıza hüceleri”ni oluşturur ve özel anatomik bölgelere (kemik iliği) göç eder. Hafıza hücelerinin oluşumunu sağlayan uyarının ne olduğu henüz bilinmiyor!
5. **Hafıza gelişimi:** Hafıza lenfositleri, vücutta antijen olmamasına rağmen aylar/yıllarca, hatta ömür boyu dinlenme fazında bekler ve aynı antijen ile tekrar karşılaşma sonrasında hızla bağışık yanıt (sekonder immün yanıt) oluşturur.

### **Bağışıklık Sisteminin Hüceleri:**

#### **1. Antijen Sunan Hüceler (“antigen presenting cell”, APC):**

- Dendritik hüceler → T hücre yanıtını başlatır
- Makrofajlar → Hücre aracılı bağışık yanıt aktivasyonu ve efektör fazında görev alır
- Folliküler Dendritik Hüceler (FDC) → Periferal lenfoid organların lenfoid folliküllerinin jerminal merkezlerinde bulunur. Antijenleri B-lenfositlere sunarak hümorale immün yanıt başlatır. T-lenfositlere antijen sunmaz

Antijen sunan hüceler; cilt, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve solunum sistemi gibi mikroorganizmaların vücuda ilk giriş kapılarının epitellerinde yerleşen, antijenleri tanıyan ve onları periferal lenf bezlerine taşıyan özelleşmiş hücelerdir. Dendritik hüceler, epitelden giren protein yapısındaki mikrobiyal antijenleri tanır ve bunları bölgesel lenf bezlerine taşıyarak T-lenfositlere sunar.

#### **2. Mikrobiyal antijenlerini tanıyan ve yok edilmesini sağlayan özelleşmiş hüceler (lenfositler):**

B-lenfosit → Edinsel-hümorale bağışık yanıt elemanı

T-lenfosit → Edinsel-hücresele bağışık yanıt elemanı

Doğal öldürücü hüceler “natural killer cell”, NKC) → Doğal bağışık yanıt elemanı

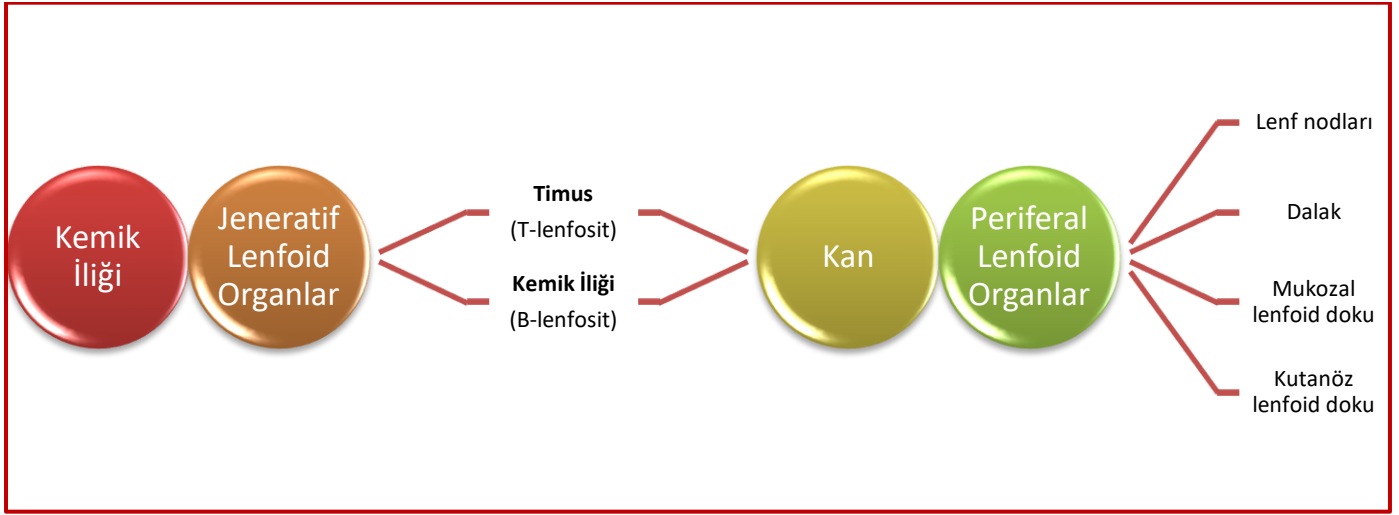
#### **3. Antijenin ortadan kaldırılmasını sağlayan efektör hüceler:**

T-lenfositler (Th, Tc)

Mononükleer fagosit sistem hüceleri (makrofaj ve monositler)

Granülositler (nötrofiller, eozinofiller)

Lökositler (granüosit ve makrofajlar) hem doğal hem de edinsel immün sistemde efektör fonksiyonlar üstlenir. B ve T-lenfositlerin ürünleri (antikor ve sitokinler), diğer lökositleri enfeksiyon alanına çeker, onları aktive eder ve etkeni öldürmelerini sağlar.



Periferal lenfoid organlar antijeni konsantre eder; APC ve lenfositleri, aralarındaki ilişki optimum olacak şekilde bir araya getirir ve edinsel bağışık yanıtın ortaya çıkmasını sağlar. Epitelleri geçerek vücuda giren ve dokuları kolonize eden mikroplara ait antijenler, o bölgeyi drene eden lenf bezlerinde konsantre olur. Kanda bulunan antijenler için aynı görevi dalak üstlenir. Cilt ve mukozaların lenfoid dokusu, epitel altında lokalize olmuştur (Bademcikler ve Peyer plakları) ve burada epiteli geçen antijenlere karşı bağışık yanıtın ortaya çıkar. Periferal lenfoid organlarda B ve T hücreleri ayrı kompartmanlarda bulunurlar. Lenf bezinde B-lenfositler folliküllerde, folliküler dendritik hücrelerle (FDC) birlikte bulunur. Bir folliküldeki B-lenfositler yakın zamanda bir antijen tarafından uyarıldıysa ortalarında “germinal merkez” adı verilen bir alan oluşur. FDC, B-lenfositleri kendisine doğru çeken bir sitokin salgılar, bu nedenle B-lenfositler folliküllere yerleşir. T-lenfositler follikülün hemen dışında, “parakorteks” içerisinde kendilerine antijen sunan dendritik hücrelerle birlikte bulunur. Parakorteks ve periarterioller lenfoid alanda bulunan bu , T-lenfositleri bu alanlarda tutan kemokin üretir. Lenfositler, bir antijen ile aktive olduğunda kemokin reseptörü ekspresyonları azalır, bu nedenle daha önce yerleştikleri anatomik alanlara bağımlılıkları da azalmış olur. T ve B lenfositler birbirlerine doğru yaklaşır ve follikül sınırında karşılaşırlar. T hücre uyarımı sonucu B-lenfositler plazma hücrelerine dönüşerek antikor salgılamaya başlarlar.

Lenfositler sürekli olarak dokular arasında dolaşırlar. Naif lenfositler periferal lenfoid organlara, efektör lenfositler ise etkenin elimine edileceği alana doğru göç ederler. Bu dolaşım özellikle T-lenfositlerde belirgindir. T-lenfositler sirkülasyonları esnasında lenf nodlarında konsantre olan antijenlerle karşılaşır, aktive olur, farklılaşır ve çoğalır. Farklılaşma esnasında eksprese ettikleri adezyon molekülleri ve kemokin reseptörleri değişir. Lenf noduna bağıllığı azalan T-lenfosit kana karışır, enfeksiyon etkeninin bulunduğu dokuya ulaşır ve mikroorganizmayı ortadan kaldırır. Efektör B-lenfositler sıklıkla lenfoid organlarda (lenf nodu veya kemik iliği) kalır, enfeksiyon bölgesine göç

etmez. Buna karşılık, salgıladıkları antikorlar kana karışarak etkenin bulunduğu alana ulaşır ve efektör fonksiyonları yerine getirirler.

**KAYNAK:**

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, fifth ed. Elsevier Inc. 2016, Canada.