

BAĞIŞIKLIKTA GÖREV ALAN HÜCRELER

BAĞIŞIKLIKTA GÖREV ALAN HÜCRELER

- Hem kan dokusundaki hücreler hem de bağ dokuda bulunan hücreler bağışıklıkta çeşitli görevleri yerine getirirler. İmmün sistem hücreleri kan, lenf ve dokular arasında dolaşarak immün sistemi aktive ederler ve bunlar çok farklı antijenlere cevap verirler. Bu hücreler kemik iliğindeki miyeloid ve lenfoid ana kök hücrelerinden farklılaşarak, meydana gelirler. Miyeloid kök hücrelerinden farklılaşan hücreler Nötrofiller, Bazofiller, Eozinofiller ve Monositlerdir. Lenfoid kök hücrelerinden farklılaşan hücreler ise sadece lenfositlerdir.

Başıklıktağı hücreler, fonksiyonlarına göre üç gruba ayrılırlar. Bunlar:

1-Lökositler ve Diğer Bazı Özel Hücreler

- Bunların aktivasyonu sonucu, diğer hücrelerin hareketleri sürdürülebilir. Bazı hücreler, çözünebilir maddeleri sentezleyip, hücre dışına bırakırlar. Örneğin karaciğer hücreleri kan serum proteinlerini salgılar. Granülsüz lökositlerden B lenfositleri (Plazma hücreleri) antikor salgılar, T lenfositleri sitokin moleküllerini salgılar.
- Salgılanan bu maddeler diğer hücreleri aktifleştirici etki yapar. Sitokin hormonlarının görevi, T lenfositlerinin, B lenfositlerinin ve makrofajların proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarmaktır. İri granüllere sahip **Natural Killer (NK)**(**doğal öldürücü**) hücreler olarak bilinen özel lenfositler de bu grupta yer alır. Bunların membran komponentleri farklılık gösterir.

2. *Fagositler*

- Makrofaj orijinli hücreler bu gruba dahildir. Bu gruptaki hücreler de sitokin sentezleyip, salgırlar. Aynı zamanda kompleman komponentlerini de salgırlar.
- Nötrofil lökositler fagositoz yapan hücreler olup, spesifik olmayan yani belli objeleri değil genel olarak bütün antijenik objeleri yok eden hücrelerdir.
- Eosinofil lökositler ise mast hücrelerinin üzerinde bulunan antijen-antikor kompleksini fagositoz yaparlar.

3. Diğer Yardımcı Hücreler

- Mast hücreleri, kan pulcukları (trombositler), antijen sunan hücreler (APC'ler) ve bazofil lökositleri bu grupta yer alır. Bunlar inflamasyon yani iltihaplanma durumlarında görev yaparlar, bir takım maddeler salarlar.
- Diğer bir hücre grubu epitel hücreleridir. Bunlar özellikle endotelyal hücrelerdir. Kemotaksis olayında rol oynarlar. İnterferon ve sitokin salgırlarlar.

MİYELOİD KÖKENLİ HÜCRELER

A. NÖTROFİL LÖKOSİTLER

Bu hücreler kemik iliğinde oluşur ve oluştuktan on iki saat sonra kan dolaşımına katılırlar. Damar duvarlarına yapışma ve damar dışına çıkma özelliğine sahiptirler. Ömürleri 2-3 gündür. Lökositlerin %60-70 kadarını oluştururlar. Çekirdekleri loblu ve lobalar arasında kromatinden oluşan bağlar bulunur. Lob sayısı nötrofil yaşına bağlı artar ve en fazla beş tanedir. Sitoplazmalarında çok sayıda granül vardır.

Nötrofillerde **spesifik granüller** ve **azurofil granüller** bulunur.

Spesifik granüllerde

- alkale fosfatazlardan lizozim,
- kollagenaz
- ve laktoferrin

Azurofil granüllerde ise

- asit fosfatazlardan aril sülfataz,
- α -mannosidaz,
- β -galaktosidaz,
- β -Glukuronidaz,
- katepsin,
- 5' nukleotidaz,
- elastaz,
- kollogenaz;
- Miyeloperksidazlardan lizozim,
- asidik mukosubstans,
- katyonik antibakteriyal protein bulunur.

- Nötrofillerin enerjileri sınırlıdır. Yeniden enerji sağlamaları mümkün değildir. Aktif hücreler olduğu için enerjilerini çabuk kullanırlar. **Ancak bir kez fagositoz yapabilirler.** Bundan dolayı ilk koruyucu hücreler olarak kabul edilirler. Bu hücreler bakteri istilasına karşı yeterli olmadığı durumda derhal mononukleer fagosit hücreleri faaliyete geçer. Bunlar da ikincil koruma hücre grubu olarak kabul edilirler. Nötrofiller nonspesifik fagositoz yaptıkları için immün sistemi uyaramazlar. Ancak granüllerini ve sitotoksik maddelerini hücre dışına göndermeleri durumunda bir uyarı oluşturabilirler.
- Nötrofil lökositlerin görevi fagositoz yaparak yabancı materyali ortadan kaldırmaktır. Bu görevini hem dolaşan kanda hem de diapedez olarak tanımlanan olay ile yani damar dışına çıkararak fagositoz yapar.

Nötrofillerin fagositozu dört aşamada gerçekleşir. Bunlar kemotaksi, tutunma (yapışma), yeme ve sindirmedir.

1- Kemotaksi

- Çeşitli kimyasal uyarıların etkisi ile nötrofillerin enflamasyon bölgesine doğru yönelmesi olayıdır. Bu yönelmeyi sağlayan etkenler olarak bakterilerin meydana getirdiği ürünler, hasarlı dokulardan salgılanan maddeler, antijen-antikor ve kompleman reaksiyonları sonucu meydana gelen ürünler sayılabilir.
- Nötrofillerde kemotaksi olayı çekici maddelerin hücre zarındaki reseptörlere bağlanmasıyla başlar. Kemoatraktanın zara bağlanması bir seri biyokimyasal olayların başlamasına neden olur. Örneğin iyon ve fosfolipitlerin akışındaki değişiklikler, prostoglandin ve lökotrienlerin sentezlenmesinde değişimler olur. Hücre sitoplazmasında mikrotübüllerde ve mikrofilamentlerde depolimerizasyon meydana gelerek sitoplazmanın akışkanlığı sağlanır. Ve hücrenin kemotaktik ajana doğru hareketi oluşturulur.

2- Tutunma

- Nötrofiller yabancı ajanla karşılaştıkları zaman bu materyalin kuvvetle yapışması gerekir. Ancak bağlanma derhal meydana gelmeyebilir. Çünkü yabancı partiküller vücut sıvıları içinde süspansiyon halindedir. Bu partiküller (-) yüklü oldukları için birbirini iterler. Bu yük nötralize olursa yapışma sağlanır. Nötralize olma olayı aynı zamanda yabancı partiküllerin (+) yüklü proteinlerle kaplanması ile olmaktadır. Bu proteinler örnek olarak antikorlar verilebilir. Antikorla kaplanmış partiküllerin elektrik yükleri olmadığından nötrofiller bu partiküllerle kolayca bağlantı kurabilirler.
- Aynı şekilde çözünebilir protein olarak bulunan **kompleman komponent proteinlerin ve fibronektinler** tutunmayı kolaylaştıran elemanlardır. Yabancı partikülün kompleman komponenti ile veya antikorla kaplanmış olması tutunmayı dolayısıyla fagositozu oldukça kolaylaştırmaktadır. Eğer kompleman komponent proteinler hem de antikorlar yabancı partikül üzerinde bulunursa fagositoz kısa sürede gerçekleşir.
- Bir partikülün fagositoz için kaplanmış olması olayı opsoninleşme olarak bilinir. Kaplama materyaline opsonin (Yunanca sos anlamındadır) denir.
- Fibronektinler, plazmada ve hücre zarında bulunan yapışma özelliğine sahip glikoproteinlerdir. Molekül ağırlıkları 220.000-240.000 kadardır.

3- Yeme

Yabancı materyal nütrofile bir kez yapıştıktan sonra nütrofil içinde bir seri olaylar sonucunda yeme olayı gerçekleşir. Bu olayları şu şekilde sıralamak mümkündür:

- a. Yabancı hücre zarında spesifik reseptöre bağlanır
- b. Lokal membran sentezi başlar.
- c. Nütrofil sitoplazması partikül üzerine akarak, partikülün etrafını çevirir.
- d. Sitoplazmada yoğun bir mikrotübül ve mikrofilament değişimi ve enerji tüketimi olur.
- e. Nütrofilin yeme olayı partikülün yüzey özelliğine de bağlıdır. Örneğin partikül nütrofileden daha hidrofobik olabilir. Bu durumda bakteri hücreye derhal ve çok az bir kuvvetle alınabilir. Mycobacterium tuberculosis bakterisi çok hidrofobik olduğu için fagositozu da oldukça kolaydır. Buna karşılık Streptococcus pneumonia çok hidrofilik bir kapsüle sahip olduğu için fagositoza dayanıklıdır. Bu bakterinin fagositozu ancak antikor ve kompleman ile kaplanarak hidrofobik hale getirilip fagositozu gerçekleştirilir.

4- Sindirme

Hücre içine alınan materyal fagozomlar içine alınırlar. Burada solunum patlaması olarak bilinen reaksiyonlar meydana gelir. Bu reaksiyon zincirinde aşırı oksijen tüketimi olur. Reaksiyon başlangıcında glikoz fosfatlanarak glukoz-6-fosfat meydana gelir. Bu sırada NADP'den NADPH₂ oluşur. Reaksiyona bir O₂ katılarak O⁻ (superoksit) meydana gelir ve bu superoksit dismutaz enzimi aracılığıyla H₂O₂ haline dönüştürülür. Hidrojen peroksit (H₂O₂) hücre için toksik olduğundan miyeloperoksidaz enzimi ile hipohalidler haline dönüştürülür. Hipohalidlere örnek olarak tek oksijeni, hidroksi radikalleri, kloraminleri ve aldehitleri saymak mümkündür. Bu ürünler, bakterisal (öldürücü) özelliindedir.

- Bakteriler n6trofilin fagozomlarına alındığında spesifik gran6ller içeriklerini boşaltırlar. 6rneğin laktoferrin demiri bağladığı için bakterilerin beslenmesini 6nler. Yine aynı gran6llerde bulunan **lizozim enzimi gram pozitif bakterilerin duvarını parçaladığı için bakterilerin 6l6m6ne neden olur.** Daha sonra azurofil gran6llerle birleşerek bunların içerikleri olan hidrolitik enzimlerle karşılaşarak bakteriler parçalanır, diğer bir deyişle sindirilirler.
- Solunum patlaması ve lizozomal enzimler birçok organizma için letal etkilidirler. Ancak etki bakteri tipine g6re farklı olabilir. 6rneğin, lizozim enzimi 1-4 glukozid bağlarını kopardığından bu enzim 6zellikle gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. E. coli gibi gram negatif bakteriler kolayca etki etmez. Mycobacterium tuberculosis ve Listeria monocytogenes bakterileri n6trofilin letal etkilerine karşı dayanıklı olduğu için n6trofil içinde 6reyebilirler. 6lm6ř n6trofiller, bakteriler ve yarı sindirilmif yapılar ve doku sıvısı kıvamlı, çoğunlukla sarı renkli bir sıvının oluşmasına neden olur. Biriken bu sıvı cerahat veya irin (p6) olarak adlandırılır.

B- EOSİNOFİL LÖKOSİTLER

- Miyeloid sistemin ikinci hücreleridir. Asidik boyalarla boyanırlar. Kemik iliğinde oluşurlar. Olgunlaşmaları altı gün sürer. Dolaşımdaki ömürleri 30 gün, dokuda ise 12 günlük yarı ömre sahiptirler. **Eosinofillerin görevi antijen-antikor kompleksini fagosite etmek ve bağırsak yoluyla kaslara ve solunum yoluna kadar ilerleyen parazitik helmintleri yakalamaktır.** Bu parazitler veya larvalar hücrelerden büyük oldukları için onları fagosite etmek yerine nötrofiller ve eosinofiller parazit üzerine yapışarak enzimlerini parazitlerin üzerine boşaltarak kütikula tabakalarını eritirler. Eosinofiller aynı zamanda iltihaplanma olayını regüle ederler.
- Eosinofillerin çekirdekleri genellikle iki lopludur .Sitoplazmalarında iri fakat nötrofillere göre az sayıda granüller bulunur. Eosinofil lökositlerin granüllerinde kristaloid yapı vardır. Bu hücrelerin granüllerinde nötrofillerin azurofil granüllerindeki gibi hidrolitik enzimler bulunur. Granüllerde asit fosfataz grubundan aril sülfataz, □-Glukoronidaz, katepsin, fosfolipaz, RNAaz, Eosinofilik peroksidaz ve major bazik protein bulunur. Uyarılmaları durumunda granüllerin plazma zarı ile birleşerek granüllerini boşaltır. Bu duruma bazofil lökositlerde ve mast hücrelerinde de rastlanır.
- Eosinofiller bazı hücrelerin örneğin T hücreleri, bazofil ve mast hücreleri (ECF-A) tarafından salınan kemotaktik maddelerle uyarılırlar. Eosinofiller, Schistosomaları yüzeylerindeki Ig E ve Ig G'ler ile yakalar ve granüllerindeki kristal yapıdaki toksik protein olan major bazik protein salgılayarak granüllerini boşaltmaya giderler. Bu uyarı karşısında görevlerini yapan eosinofiller daha sonra histaminaz ve aril sülfataz enzimlerini salarak mast hücrelerinin histamin ve lökotrienlerini salgılamasını inhibe eder. Eosinofillerin zarlarında da nötrofil zarlarındaki gibi kompleman reseptörleri vardır. PROF.DR. NURSEL GÜL

C- BAZOFİL LÖKOSİTLER

- Bu lökositlerin granülleri hematoksinin gibi bazik boyalarla boyanırlar. Kan lökositleri içinde oranları % 0.5 'dir. Bunlar bağı dokusundaki olan mast hücresi gibi görev yapar. Ters S şeklinde kütleli çekirdekleri vardır. Sitoplazmalarında diğer granüllü lökositlere oranla daha büyük granülleri vardır ve içlerinde heparin, histamin, serotonin, bradikinin, lökotrien, eozinofil kemotaktik faktör, proteaz enzimleri, SRS-A, ECF-A bulunur. Bu maddeler degranüle olduklarında hücre dışına dökülürler. Allerjik olaylarda belirtileri oluşturan maddelerdir. Aynı zamanda akut inflamasyonda görev alırlar.
- Bazofillerin zarında da mast hücrelerinde olduğu gibi Ig E antikorları bulunur. Bu nedenle bazofiller allerjik durumlarda görev alırlar. Zarlarında kompleman komponenti reseptörleri nötrofil, eosinofil ve mast hücrelerinde olduğu gibidir. Degranülasyon, hücre zarında Fc kısımlarına yapışan IgE moleküllerinin, allerjenle birleşmesi sonucu olur. Bu degranülasyon maddeleri, allerjik reaksiyonları oluşturmalarının yanısıra, eozinofillerde olduğu gibi parazitlere karşı bağışıklıkta rol oynarlar.

D- TROMBOSİTLER

- Memeli hayvanlarda Miyeloid kök hücrelerinden farklılaşarak oluşan megakaryositlerden kopan sitoplazma parçalarıdır ve bunların karakteristik olarak çekirdekleri yoktur. Bu nedenle bunlara kan pulcukları denir. Fakat kuşlarda, balıklarda, amfibilerde ve sürüngenlerde hücreler olarak bulunurlar ve bunlara trombositler denir. Kan pulcukları yaralanmış bölgelerdeki hasar görmüş kan damarlarında kanın pıhtılaşmasını sağlar ve organizmanın kan kaybını önler. Işık mikroskobu ile incelendiğinde çevresel olarak yerleşmiş **hiyalomer bölgesi** ve merkezde bulunan **granülomer bölgesi** bulunmaktadır. Hiyalomer bölgesinde mikrotübüller, aktin filamentleri, miyozin ve aktin bağlayıcı proteinler yer alır.
- Granülomer bölgesinde mitokondriler, peroksizomlar, glikojen parçacıkları ve üç çeşit granül bulunur. Bu granüller alfa granülleri (fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri, plazminojen, plazminojen aktivatör engelleyici ve trombosit kökenli büyüme faktörü taşır), delta granülleri (ADP, ATP, Histamin ve Serotonin taşır) ve Lamda granülleridir (birkaç hidrolitik enzim taşır). Lamda granülleri damar onarımının geç evrelerinde pıhtının geri emilmesinde görevlidir. Büyüklükleri 2-4 µm kadardır. Trombositler kan plazmasının koagülasyonu gibi bilinen görevleri yanında immün sistemde, özellikle inflamasyonda görev almaktadırlar.

Trombositlerin hücre zarında MHC-I reseptörleri vardır. Bu reseptörler ;

- Ig G
 - Ig E (affinitesi azdır)
 - Faktör VIII
 - Gp 11 b /111 a (CDW 41)
 - Gp 1b (CDW 42)
- Bu son iki reseptör fibrinojen ve Von Willebrand faktörleri için kullanılmaktadır. Endotelde bir hasar meydana geldiğinde trombositler endotelin yüzeye yapışarak geçirgenliği (permeabilite) artıran ve kompleman komponentleri aktive eden (eosinofiller kemotaktik olarak buraya çekilir) maddeleri salgırlar.

E- MONOSİTLER

Dolaşım kanındaki akyuvarların % 3-8'ini oluşturan monositlerin çapları 9-12 µm arasındadır. Ancak, yayma preparatlarda hücreler yassılaştığından çapları 20 µm'a kadar çıkabilir. Büyük lenfositlerden ayırt edilme güçlüğü zaman zaman hatalı sayımlara neden olur. Sitoplazma lenfosit sitoplazmasına göre daha boldur. Rengi ise parlak açık mavi yerine, küçük azurofil granüller yüzünden grimsi-mavidir. Çekirdekleri bir kenarlarında hafifçe çukurlaşmıştır. Hücre yaşlandıkça bu çukurluk iyice artar ve çekirdek böbrek veya at nalı şeklini alır.

Kromatini fazla yoğun olmadığından, çekirdeği lenfosit çekirdeğine göre daha soluk boyanır. Bir iki çekirdekçik bulunmasına rağmen, kan yaymalarında nadiren görülür. Elektron mikroskobu incelemelerinde, iyi gelişmiş bir Golgi, birkaç granüllü endoplazmik retikulum sisternası, normal sayılabilecek miktarda serbest ribozom ve glikojen granülleri görülür. Bunlardan başka, yoğun homojen içerikli 15-20 adet kadar granül vardır. Bu granüller azurofil granüllere karşılık gelir, asit fosfataz, arilsülfataz ve peroksidaz aktivitesi gösterirler. Bu özellikleri dolayısıyla primer lizozom olarak kabul edilirler.

- Kemik iliğinde meydana gelen promonositler 2-3 günlük bir gelişim periyodundan sonra dolaşıma katılırlar. Dolaşım kanında görülen monositler, kemik iliğinden dokuya geçecek olan hücrelerdir. Monositler kanda bir buçuk gün kadar kalıp, tüm vücuttaki çeşitli organların bağ dokularına ve lenf organlarına göç ederler. Burada doku makrofajlarına dönüşürler. Kanda buldukları sırada herhangi bir işlevi yok gibidir. Ancak, kandan doku içine geçtikleri zaman hareket kazanıp, mikroorganizmaları ve zararlı maddeleri fagosite edip, hücre içi sindirimle parçalayarak yok ederler.
- Doku içinde aylarca monosit olarak yaşayabilir, mitozla bölünüp çoğalabilir ve devamlı olarak enzim sentezleyebilirler. Ancak, zararlı maddeler ve antijenlerle karşılaştıklarında hemen makrofajlara dönüşürler. Monositlerden oluşan makrofajlar, nötrofillerden çok daha yüksek fagositoz yeteneğine sahiptir. Nötrofiller bakterilerden daha büyük parçaları fagosite edemezken makrofajlar edebilirler. Makrofajlar nekrotik (ölü) dokuları nötrofillerden daha hızlı ve daha çok fagosite ederler. Karaciğerin Kupffer hücreleri, akciğerdeki makrofajlar ve kemiğin osteoklastları kan monositlerinden kök almaktadır.

F- MAKROFAJLAR

- Nötrofiller tek başına vücuttaki yabancı elemanları fagosite edemedikleri ve immün sisteme bir katkıda bulunmadıkları için ayrıca yardımcı hücrelere gerek duyulur. Nötrofiller, doku tamirinde fonksiyon gösteremedikleri için bunun yerine makrofajlar ölen veya yaralanan dokuları ortamdan kaldırarak doku tamirinde görev alırlar. Makrofajlar, kemik iliğindeki miyeloid hücre grubundan olan promonosit halinde kan dolaşımına katılırlar. Kan dolaşımında monosit olarak bulunurlar.
- Bağ dokuya geçtiklerinde makrofaj olarak görev yapar. İnsan makrofajları 10-18 µm büyüklüğündedir. Çekirdekleri genellikle at nalı şeklinde olup azurofil granüller içerirler. Bu hücreler ultrastrüktürel açıdan incelendiğinde hücre zarı dalgalı, iyi gelişmiş Golgi sistemi ve lizozomları bulunmaktadır. Lizozomlar asit hidrolazlar ve peroksidaz enzimleriyle mikroorganizmaları öldürmede etkilidir. Bu hücreler bağ dokuya geçtikleri anda **histiyosit** adını alırlar.

- Fagositoz olayı n6trofil l6kositlerde g6r6len fagositozla aynıdır. Fagositoz kemotaksis, tutunma, yeme ve sindirme aşamalarından geçerek tamamlanır. Makrofajların İmm6n sistemi uyarması antijenlere hassas lenfositlerle aynı ortamda olmasından kaynaklanır. 6nk6 makrofaj ile lenfosit arasında salgılar aracılığıyla işbirliği sonucu bağışıklık sistemi daima canlı kalır.
- Makrofajların antijen dozunun ayarlamasında da 6nemli rol6 vardır. Makrofajlar antijenle karşılaştıkları zaman bunların bir kısmını fagosite ederler, bir kısmını da y6zeylerinde tutarak bu h6crelerin diğer h6crelerle ilişki kurmalarını sağlarlar. 6zellikle antijene hassas olan lenfositlerin aktive olmasını sağlarlar.
- Makrofajlar salgıladıkları bazı maddelerle lenfositleri faaliyete geçirirler. Bunlardan İnterl6kin 1 ve lenfosit aktive eden fakt6r lenfositlerin faaliyetlerini artırırken, interferon ve prostoglandinler lenfosit faaliyetlerini inhibe ederek imm6n sistemin bir anlamda reg6lasyonunu sağlar. Kollogenaz ve elastaz enzimleri bağ doku liflerini keserek doku içinde bu h6crelerin hareketini kolaylaştırır.

- **Fibronektinler**, plazmada ve hücre zarı üzerinde bulunan yapıştırıcı özelliğe sahip glikoprotein yapısındaki maddelerdir. Fibronektin sayesinde hücreler birbirine yapışarak, hücreler arası ilişkiyi düzenler. Plazma fibronektinleri ise mononuklear fagosit sistem hücrelerinin regülasyonunu sağlar.

MAKROFAJ MEMBRANLARINDA BULUNAN RESEPTÖRLER

- Makrofajların zarında genel ve spesifik denilebilecek düzeyde reseptörler vardır. Bunlar aracılığıyla çeşitli antijenlerle bağlantı kurması sağlanır. Örneğin kompleman ve antikor moleküllerinin (özellikle Ig G için) Fc kısımları için reseptörler vardır. Bu elemanlar antijen etrafını sardıklarında antikor ve kompleman komponentlerinin makrofaj yüzeylerinde tutunmaları çok kolay olacağı için bu tür yabancı elemanların fagositozu kolay ve kısa zamanda gerçekleşir. Bu olaya **opsoninleşme** denir.
- Makrofajlarda bulunan reseptörlerden bazıları şunlardır:
 - 1. Fc Reseptörleri (antikor reseptörü: Fc γ R I)
 - 2. Kompleman reseptörleri (CD 1) tutunmada
 - 3. Karbohidrat reseptörler (tanıma)
 - 4. Kemotaktik peptid reseptörleri (Yönelmede)
 - 5. Extracellular matriks reseptörleri (dokuya yapışmasında ör:VLA).