

MONONÜKLEER FAGOSİT SİSTEM

MONONÜKLEER FAGOSİT SİSTEM

- Kemik iliğinde meydana gelip, olgunlaşmasını yaparak dolaşıma katılırlar. Orijinleri monositlerdir. Görevleri fagositoz yapmaktır. Bu hücrelerin hepsi daha önceleri **Retikuloendotelyal Sistem** hücreleri olarak bilinirdi günümüzde **Mononükleer Fagositik Sistem** olarak bilinir. Mononükleer fagosit sistem içerisinde olup da fagositoz yapmayan hücrelerde vardır.
- Bu nedenle mononükleer sistem ikiye ayrılır:
 1. Antijen sunan hücreler (APC'ler) : Üzerindeki antijenleri yakalayıp tutarlar. Bunlara tanıma hücreleri de denir.
 2. Fagosit yapan hücreler : Bunlar dokularda farklı isimlerle tanınırlar .
 - a-Kanda dolaşan monositler
 - b- Karaciğerdeki Kupffer Hücresi
 - c- Böbrekteki intraglomerular hücreler (sabit makrofajlar)
 - d- Akciğerlerdeki alveolar makrofajlar
 - e- Serosal makrofajlar (Sindirim sisteminin üzerindeki örtü)
 - f- Sinir sistemindeki mikroglia hücreleri
 - g- Dalak sinüslerindeki makrofajlar
 - h-Lenf düğümlerindeki makrofajlar
 - ı- Kemikteki osteoklast hücre

G- MAST HÜCRELERİ

- Küçük kan damarları çevresinde, bağ dokusunda, karaciğer kapsülü, pleura (akciğer zarı), periton (karın zarı) vb. düz kaslı organlarda yoğun olmak üzere organizmada yaygın bulunur. Bu hücreler tek çekirdeklidir ve sitoplazmalarında bol miktarda iri granüller bulunur. Hücrelerde mitokondri, ribozom, GER ve Golgi özellikle iyi gelişmiştir. Bunun nedeni ise proteoglikanların bileşiminde karbohidratların çoğunlukla bulunması ve bu maddelerin Golgi tarafından sentezlenmesidir.
- Mast hücreleri, granüllerinde bulunan ECF-A, Lökotrienler (SRS-A), Histamin (kılcal damarları genişletir), Heparin (pıhtılaşmayı önler) gibi kemotaktik maddeleri salgılayarak inflamasyonda hücreler arası ilişkileri sağlarlar. Ayrıca kalikrein- bradykinagen, gradikininleri de oluştururlar. Mast hücrelerinin FcIg E, Fc RIII ve diğer granülositlerde bulunan kompleman reseptörleri bulunur .
- Mast hücrelerinin organizmalarda iki çeşidi vardır:
 - a- **Mukozal Mast Hücreleri:** Mukozal mast hücreleri, T lenfositlerine bağlı olarak çoğalırlar. Küçüktürler ve değişken şekile sahiptirler. Az sayıda granülleri vardır. Granüllerinde kondroitin sülfat bulunur. Hücredeki histamin miktarı azdır (2 pg/hücre). Yaşam süreleri kısadır. Sitoplazmalarında Ig E bulunur. Nematodlara karşı cevapta hızla çoğalırlar.
 - b- **Bağ doku mast hücreleri:** Büyük, sabit şekilli hücrelerdir. Sitoplazmalarında yoğun içerikli granüller bulunur. Granüllerde heparin bulunur. Histamin içeriği yüksektir (30 pg/hücre). Nematod enfeksiyonunda çoğalmazlar. Sitoplazmalarında Ig E yoktur.

H- ANTİJEN SUNAN HÜCRELER (Antigen Presenting Cell =APC)

- Bu hücreler, immün sistemi uyarma yeteneğine sahip heterojen bir lökosit populasyon grubudur. APC hücrelerinin bazıları T- helper (yardımcı) hücrelerinin görev yapmasına yardımcı olurlar, bazıları da diğer lökositlerle ilişki halindedir. Lökositlerden başka diğer hücre gruplarına antijenleri tanıtabilmesi için sitokinlere ihtiyaçları vardır. Bu görevi genellikle MHC-II molekülleri ile yürütürler. Örneğin endotel hücrelerine MHC-II molekülleri ile antijenleri tanıtabilirler.
- APC' ler deride, lenf düğümlerinde, dalakta ve timusta bulunur. Derideki APC hücreleri Langerhans hücreleridir. Bu hücreler, **Birbeck granüllerini** ihtiva ederler. Lenf düğümünde parakortekste APC olarak bilinen Dendritik hücreler, T hücreleri ile birbirine sıkı sıkıya bağlanmış gibidir. Bu APC 'ler MHC-II moleküllerince zengindir. Bu moleküllerle T-hücrelerinin CD4+ moleküllerini tanırlar.
- APC' leri lenf düğümlerinde ve dalakta B hücrelerinin buldukları yerde **Dendritik Foliküler Hücreler** olarak bulunurlar. Bu hücreler B hücreleriyle temas halindedir. Ancak dendritik foliküler hücrelerin MHC-II molekülleri yoktur. Buna karşılık CD-35 molekülleri vardır. APC'lerin bazılarında Fc gama reseptörleri de vardır.

Dendritik Hücrelerin Fonksiyonları

- 1-Antijen sunumu ve T lenfosit aktivasyonu,
- 2-İmmün toleransın oluşumu ve devamı,
- 3- Özellikle folliküler DH'de olmak üzere B lenfositler üzerinden humoral (bellek) immünitinin oluşturulması.

H- BAKICI (NURSE) HÜCRELER

- Timusta bulunan epitel hücreleridir. T hücrelerinin gelişmesinde onların etrafını sararak bu hücrelerin gelişimini tamamlaması için koruma altına alırlar.

2-LENFOİD KÖKENLİ HÜCRELER

- Lenfoid hücreler primer veya merkezi lenfoid organlar olarak bilinen timus ve kemik iliğinde meydana getirilirler. Bu gruptaki hücrelerden bazıları kemik iliğinde meydana geldikten sonra sekonder lenfoid organ olarak bilinen dalak, lenf düğümleri, bademcikler ve kapsülsüz lenfoid dokulara göç ederek gelişimlerini oralarda tamamlarlar.
- Lenfoid hücreler, dolaşan kandaki lökositlerin % 20'sini oluştururlar. Olgun lenfoid hücreler, uzun ömürlü olup birkaç yıl memorial (bellek, hafıza) hücre olarak görev yapar. Lenfositler yabancı antijenleri spesifik olarak tanıyan ve onlara karşı cevap veren hücreleridir. Ancak immün cevabın oluşmasında hem kognitif (tanınması, bilmesi) hem de aktif fazları yeterli olmamaktadır. Diğer bir deyişle non-lenfoid hücrelere de gereksinim vardır. Bunlara **yardımcı hücreler** denir.
- Lenfositlerin dışında gruplandırılan bu hücreler antijenler için spesifik hücreler değildir. Mononükleer fagosit sistem hücreleri, nötrofiller, dendritik hücreler, diğer hücre populasyonları immün sistem hücrelerini oluştururlar. Lenfosit hücrelerinin antijenlerle uyarılması durumunda çok sayıda efektör lenfositler meydana gelir. Bu hücrelerin çalışması mononükleer fagosit sistem hücreleriyle birlikte diğer lökositlerinde faaliyete katılmaları gerekmektedir.
- Lenfositler ve yardımcı hücreler, dolaşan kan içinde buldukları gibi anatomik olarak lenfoid dokularda da bulunurlar. Burada hücreler birbirinin aktivitelerini etkileyerek immün cevabın oluşmasını sağlarlar.

LENFOSİTLER

Lenfositler, n6trofillerden sonra kanda sayıca çok bulunan l6kositlerdir. Dolaşımdaki akyuvarların % 20-35'ini oluştururlar. Kan yaymalarında, koyu boyalı bir tarafı hafif 6k6nt6l6 b6y6k çekirdekleri etrafında, ince ve açık mavi sitoplazmalarıyla tanınan lenfositler, 7-9  m çapında k6uk h6creler olup, alyuvarlardan çok az b6y6kt6r. Sitoplazmalarında 6zel gran6lleri yoktur. Elektron mikroskobu incelemelerinde k6uk bir Golgi, bir çift sentriyol ve birkaç mitokondri g6r6l6r. ER genellikle pek gelişmemiştir. Sitoplazma ribozom açısından zengindir. Lenfosit sitoplazmasında nadiren g6r6len k6uk ve yoğun boyalı gran6ller lizozomlara karşı gelen azurofil gran6llerdir.

Lenfositlerin bazı özellikleri :

- a. Hücresel ve humoral bağışıklığı olan bireylerden bağışıklığı olmayan bireylere bağışıklık kazandırmak yalnızca lenfositlerle veya bunların salgı ürünleri aracılığı ile mümkündür.
- b. Organizmalarda görülen doğuştan veya kazanılmış immünite eksiklikleri, dolaşan kanda veya lenfoid dokulardaki lenfosit eksikliğinden ileri gelir. Ayrıca bazı ilaç ve ışın gibi faktörlerle lenfosit sayısının azalması immün cevabında zayıflamasına neden olur.

- Lenfositler, büyüklük ve sitoplazma miktarları göz önüne alınarak **büyük, orta ve küçük lenfositler** olmak üzere üçe ayrılır. Küçükler 4- 7 μm , orta boydakiler 7-11 μm , iri olanlar ise 11-15 μm kadardır. En büyük olanlar, lenfosit öncüsü olan lenfoblastlardır. Kanda görülen lenfositlerin büyük çoğunluğunu küçük tip lenfositler oluşturur. T lenfositler ve B lenfositler geliştikleri yerler, ömür uzunlukları ve işlevleri açısından birbirlerinden farklılık gösterir. Işık mikroskopuyla birbirlerinden morfolojik olarak ayırt edilmeleri zordur. Ancak EM ile ve immünofluoresans yöntemiyle tespit edilebilen yüzey belirleyicileri kullanılarak farklılıkları anlaşılabilir.
- Hücresel bağışıklık, sitotoksik ve fagositik mekanizmalarla antijenik yabancı hücrelerin yok edilmesidir. Humoral (sıvısal) bağışıklık ise, kan plazmasında antikor adı verilen immunoglobulinlerle yapılan, organizmayı antijenlere karşı koruma işlemidir. Lenfositler, vücuda yabancı olan bir antijeni tanıyabilme özelliğindeki hücrelerdir. T ve B lenfositler bağışıklık tepkimelerinde birbirleriyle uyumlu bir şekilde çalışırlar; T lenfositler hücresel bağışıklıktan, B lenfositler ise humoral bağışıklıktan sorumludur. T ve B lenfositler, sahip oldukları çeşitli alt birimleriyle hem hücresel hem de humoral bağışıklığı oluştururlar.

T LENFOSİTLERİ

- Lenfositlerin ikinci büyük sınıfını T lenfositleri oluşturur. Kemik iliğinde oluşan bu hücreler Timusa taşınarak, olgunlaşırlar. Bu yüzden T lenfositleri adını alırlar. Bu hücrelerin başlıca üç grubu vardır:
 - a. Yardımcı (Helper) T Hücresi
 - b. Baskılayıcı (Supressör) T hücresi
 - c. Sitotoksik T Hücresi
 - d. Hafıza (Memorial) T Hücresi

a) YARDIMCI T HÜCRELERİ (CD4 HÜCRELERİ):

Özgün bir antijeni sunmakta olan B lenfositlere bağlandıklarında, genel olarak **lenfokin**, **interlökin** ya da **sitokin** denen bölgesel aracı molekülleri salgılayarak humoral ve hücresele bağışıklık yanıtını düzenlerler. Salgılanan lenfokinler, yardımcı T hücrelerinin çoğalmasına, enfeksiyona neden olan hücrenin yüzey antijenine bağlanan B hücrelerinin antikor üretmesine, hedef hücreye bağlanmış olan sitotoksik T hücrelerinin hedef hücreleri etkili bir şekilde öldürmesine ve yakın çevrede bulunan makrofajların antikorla işaretli hücreleri sindirmelerine neden olur. CD4 hücreleri de denilen yardımcı T hücreleri makrofajların ve antijen yakalayıcı diğer hücrelerin içlerine aldıkları proteinlere ait peptitleri tanıyabilirler. Yardımcı T hücrelerinin iki çeşiti vardır: **TH1** hücreleri ve **TH2** hücreleri. **TH1** hücreleri, makrofajları içlerine aldıkları mikroorganizmaları parçalamaları için aktive ederken; **TH2** hücreleri, B lenfositlerini çoğalmaları ve antikor sentezlemeleri için uyarır.

b) SİTOTOKSİK T HÜCRELERİ (CD8 HÜCRELERİ):

T lenfositlerin en basit alt grubunu oluşturur. MHC-I-antijen kompleksi taşıyan hücrelere uygun reseptörleri vardır. Bu hücrelere bağlanıp, onların zarında yırtıklar oluşturup, içlerine doku sıvısı dolmasına ve patlamalarına neden olur. CD8 hücreleri, enfeksiyona yol açan hücrelerin kendisine ait peptit örneklerini, örneğin virüs içeren bir hücredeki bir virüs parçasını ya da bir kanser hücreesindeki mutasyon ürünü proteinleri tanıyabilir. Aktif duruma geçen CD8 hücreleri çok az miktarda lenfokin salgılar; ancak bu az miktardaki **lenfokin** ile hedef hücrelerde delik açabilme ve viral enfeksiyonlu hasta hücreleri öldürerek virüsün yayılmasını sınırlama yeteneğine sahiptir. Bu öldürücü özellikleri nedeniyle CD8 T hücreleri, **katil hücreler** ya da **sitotoksik (hücre zehirleyen) hücreler** olarak da adlandırılır.

c)REGÜLATÖR (DÜZENLEYİCİ) T HÜCRELERİ:

Eskiden baskılayıcı T Lenfositleri olarak bilinirdi. Bağışıklık sistemi düzenleyen, kendi antijenlerine tolerans sürdüren ve otoimmün hastalıkları engelleyen T lenfositleridir. Bu görevlerini gerçekleştirmek için yardımcı T hücrelerinin sayısının belirli bir düzeye çıkması ve bağışıklık yanıtının üst düzeyde aktivite göstermesi gerekir. Bu hücrelerin yüzeyinde CD 4 ve CD25 marker proteinler bulunur. İmmün sistemde patojenler temizlendikten sonra RegülatörT hücreleri makrofajların, T ve B lenfositlerin ve mast hücrelerinin aktivitelerini engelleyerek, hücrelerin aşırı reaksiyonuna izin vermezler. Böylece otoimmün hastalıklar önlenir.

d)HAFIZA HÜCRELERİ:

Genç lenfositlerin antijenle karşılaştıkları zaman bölünerek oluşturdukları hücre çeşitlerinden birisidir. Dolaşımında aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında onu hemen tanır ve çok kısa zamanda diğer hücrelerin yardımıyla antijen yok edilir. Ömürleri birkaç yıl kadardır.

B) GAMA / DELTA T HÜCRELERİ

- T lenfositlerinin yeni bir alt grubudur. Küçük bir hücre popülasyonudur. Merkezi ve periferik lenfoid organlarda bulunurlar. **Class I ve Class II** grubu vardır. Class I grubundaki **V5** tipi deride bulunur ve **TCR** molekülü yoktur. **V6** ise uterus, vagina ve dilde bulunur. Class II grubundaki **V7** bağırsakta bulunur. Orta derecede TCR molekülü taşırlar. **V4 / V7** dalakta bulunur.

C- B LENFOSİTLERİ

- B lenfositleri adını kuşlardaki Bursa Fabricious kesesinden alır. Çünkü kemik iliğinde oluştuktan sonra kuşlarda B lenfositleri bu kesede olgunlaşır, memelilerde ise kemik iliğinde olgunlaşırlar. B-lenfositleri **aktivite gösteren ve hafıza** hücreleri şeklinde çoğalır ve farklılaşırlar.
- **Hafıza hücreleri** zarlarında Ig G antikorunu taşırlar. Antijenle karşılatıkları zaman bunları sitoplazmaları içinde taşırlar ve tekrar karşılaştıkları zaman daha kısa sürede antijeni ortadan kaldırırlar.
- **Aktivite gösteren** B lenfositlerinin sitoplazmalarında serbest ribozom, aktif hale gelen tiplerinde ise yer yer granüllü endoplazmik retikulum görülür. Bu hücrelerin görevi antikor meydana getirmektir. B lenfositlerinin antijen reseptörleri membrana bağlanan antikorlardır. Bu membrandaki antikorlara antijen bağlandığı zaman B lenfositlerinde aktivasyon başlar. Bu şekilde efektör B hücrelerinin sayısında artma olur ve antikor sentezlenir.

D) NULL HÜCRELERİ

- T ve B lenfositlerinden farklı bir tip lenfositlerdir. Bunlar T ve B'leri tanıma reaksiyonu yapıldığında ortaya çıkmıştır. T ve B lenfositleri tanıma reaksiyonuna cevap vermeyen hücre tipidir. Az sayıda olmakla birlikte lenfosit popülasyonu arasında bulunur. Bu hücre grubu büyük granüllü lenfositler olarak da bilinir.
- Çünkü granülleri granüllü T lenfositlerinden daha büyüktür. Yapışma ve fagositoz yapma özellikleri yoktur. Bunlar sitotoksik özelliklere sahiptirler. Bu sitotoksik hücrelerin granüllerinde özel maddeler mevcuttur. Bunlar hedef hücre ile kolaylıkla birleşebilirler. İçindeki granülleri boşaltıp karşı hücrede delik açabilirler. Perforin glukoprotein tabiatında bir maddedir. M.W;70000 kadardır.
- Null hücreleri bazı tümör hücrelerini öldürmesi, virüsle enfekte olmuş hücrelere ve IgG ile sarılmış hedef hücrelere bağlanarak onları öldürmesi bakımından önemli görev yapmış olmaktadır.

İNSAN T ve B HÜCRELERİNİN RESEPTÖRLERİ

- **Eritrosit Reseptörleri (ER):** T lenfositleri insan ve hayvanlarda yabancı eritrositlerle roset oluşturur. E reseptörü 40 000 – 50 000 molekül ağırlığına sahip glikoproteindir.
- **Fc Reseptörü:** Bazı T hücrelerinde B hücrelerine göre çok daha az görülür. Periferal kanda dolaşan T hücrelerinin % 60 kadarında Fc μ reseptörü vardır. Bu reseptörün görevi hücreye yardımcı özellik kazandırmaktır. Diğer % 25 kadarı da Fc gama reseptörü taşır ve hücrenin baskılayıcı aktivite göstermesine neden olur. Bazı T hücreleri daha öncede bahsedildiği gibi Fc alfa ve Fc teta reseptörleri içerir. Fc alfa reseptörünün görevi T hücrelerine helper özellik kazandırmak ve aynı zamanda Ig A için reseptör olmaktır.

- **Kompleman Reseptörü:** T hücreleri aktifleştirilmiş kompleman komponentleri içinde reseptör taşırlar. Bu durum antijen ile uyarılma olduğu zaman meydana gelir.
- **Histamin Reseptörleri:** T hücreleri B hücrelerinde olmayan Histamin yani H-2 reseptörü taşır. Bu reseptör C AMP'nin yükseltilmesi ile T hücrelerinin aktivitesini azaltan Histamin ile karşılaşması durumunda uyarılır. T hücreleri aynı zamanda çok az da olsa H-1 reseptörü bulundurur. Bunun uyarılması ise intersellüler cAMP'nin azaldığı durumlarda meydana gelir.
- **Alfa-Fetoprotein Reseptörü:** Bu reseptör büyük bir fetal serum proteindir. Görevi tam olarak bilinmiyorsa da baskılayıcı T lenfositleri için bir uyarıcıdır.

E) NATURAL KILLER (NK) HÜCRELERİ – (DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ HÜCRELER)

- Bu hücreler 1974'te keşfedildiler. NK hücreleri doğal bağışıklığın asıl hücreleridir. NK hücre aktivitesi hayatın erken dönemlerinde zayıftır, yaş ile giderek etkinlik kazanır. Dolaşan kan içinde lenfositlerin % 10-15 kadarını oluştururlar. Kemik iliğinde % 5-10, dalakta % 1-5, timus ve lenf düğümlerinde (nodlarında) seyrek bulunurlar. NK hücreleri, en erken gebeliğin 6. haftasında ortaya çıkarlar. Doğal öldürücü hücreler adı verilen NK hücreleri, savunma sistemimizin, tümör hücrelerini önceden duyarlaşmaya gerek duymadan direkt öldürebilen tek bireyleridir. T hücrelerinin immünolojik olarak algılayamadığı birçok insan tümör hücrelerini, IL-2 (interlökin-2) adı verilen bir aracı molekül ile uyarıldığında, algılar ve öldürürler.
- Bu hücreler diğer lenfositlerden daha büyük oldukları (12-15µm) ve sitoplazmalarında diğer lökositlerdekine benzeyen bol granül taşıdıkları için “büyük granüllü lenfosit” denir. NK hücrelerinin granüllerinde yabancı hücre zarında por açan perforin ve serinproteazlar bulunur. Apoptoz için perforin ve serinproteazlar birlikte çalışır. Bunlar hedef hücrelere doğrudan saldırarak sitolitik etki gösterirler. Fagositoz yapmazlar ve lizozomları yoktur ancak IgG için Fc reseptörü tanıdıkları için antikora bağımlı hücreler sitotoksik etki gösterirler.
- NK hücreleri self-tölerans özellik gösterirler ve normal otolog hücrelere saldırmazlar. Ayrıca MHC-I moleküllerini salgılamayan hücrelere (lenfoblast veya hematopoietik kök hücre) saldırırlar. Bu hücreler saldırı için hedef hücreleri, hedef olmayan hücreleri ayırt eder.