

# 5- ENFEKSİYONLARA KARŞI VÜCUDUN BAĞIŞIKLIĞI

- Vücut yüzeyinde enfeksiyonlara karşı basit bir savunma sistemi vardır. Sindirim sisteminde tükürük bazı enfeksiyonlara karşı korur. IgA ve lizozim içerir. Kıl diplerinde yağ foliküllerinden yağ asidi salgılanır. Ortamı asitleştirir. Bu da bazı bakterilerin oluşmasını engeller. Mide Ph'sinin asidik olması enfeksiyon ajanlarının gelişmesine engel olur.
- Akciğerlerin korunması için trakede sil ve mukus bulunur. Barsakta IgA'ların salınmasıyla bakterilere karşı koruma sağlanır. Barsağın son kısmında daha yoğun bir flora vardır. Burada MALT'ların bulunması bunu bir derece kolaylaştırır. Mukozal yüzeylerde lenfoid dokular, mast hücreleri vardır. Bu yüzeylere giren antijenik ajanlara karşı vücutta aktivasyon başlar.
- Mast hücrelerinin degranülasyonu ile hücre-kan damarı arasındaki ilişki ile bazı maddelerin ortama gelmesi sağlanır. Örn: Histamin salgılanması. B lenfositleri de damar dışına çıkacağından plazma hücrelerinin uyarılmasını sağlar, Ab üretimini artırır. Çeşitli organizmalara karşı (viruslar, bakteriler, parazitler) vücudun gösterdiği bağışıklık faaliyeti farklıdır.

# Virüslere Karşı Bağışıklık

- Bazı immun komponent hücreleri faaliyet gösterir. Virüsler, mecburi olarak hücre içinde parazit yaşayan prokaryotik organizmalardır. Hücrenin bazı mekanizmalarından yararlanmak zorundadır.
- Virüsler yapısal olarak genetik bakımdan kompleks organizmalardır. Bazıları RNA içerir (HIV, retrovirus). Birkaç gen faaliyeti gösterirler. Çekirdek materyali DNA olan viruslar yaklaşık 200 veya daha fazla gen faaliyeti gösterir. Dolayısıyla hücre içinde küçük bir nükleik asit paketi oluşturabilir.
- Virüsler hücrelere girdiğinde ya litik bir faz yaşayarak hücre içinde kendini çoğaltır, hücreyi parçalar ve her biri bir hüvreye girer. Veya lizogenik faz geçirirler, organizmanın genetik materyaline kendi genetik materyalini katar ve yaşamını sürdürür. Yeni bir enfekte hücre oluşur.
- Bu yayılma virusların cinsine göre değişir. Örn: İnsanlarda cytomegalovirus (DNA içerir) 48 saat içinde, Picorna virus (RNA) 8 saat içinde çoğalarak kendine yeni konukçular bulur. Dolayısıyla çeşitli hücreler değişik zamanlarda hücre içinde çoğalarak yeni hücreleri enfekte ederler.

Virüslere çeşitli şekillerde bağışıklık gösterilir:

## **1- Virüslere Karşı Doğuştan gelen Bağışıklık**

- Doğuştan gelen bağışıklık NK, makrofaj ve interferonlar aracılığıyla olmaktadır. Virüsle enfekte olan hücreler IFN'ler üretir. IFN'lerin IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\beta$  gibi çok çeşitli varyasyonları vardır. Özellikle lökositler tarafından sentezlenirler. IFN- $\gamma$  doğrudan diğer immun sistem hücrelerini aktive eder ve bağışıklığın harekete geçmesini sağlar. Bunlardan  $\gamma$  ve  $\beta$ 'nin lokalizasyonu farklıdır.  $\beta$  9. kromozom,  $\gamma$  12. kromozom,  $\alpha$  9. kromozom üzerinde yer alır. IFN'ler bir seri geni aktive ederek antiviral aktivite gösterir.

## 2- Virüslere karşı NK Hücreleriyle Olan Doğal Bağışıklık

- NK hücreleri virus enfeksiyonundan 2 gün sonra faaliyete geçerek virüslere karşı bağışıklıkta görev alırlar. Özellikle Herpes viruslarına, insanda Cytomegaloviruslara karşı NK hücrelerinin arttığı belirlenmiştir. Bazı mutant farelerde özel durumlarda sayıca NK hücreleri azalmakta, cytomegalovirus enfeksiyonunun arttığı belirlenmiştir. Mekanizma her ne kadar bilinmese de NK hücreleri bu viruslar karşısında aktivite gösterir. Bu aktiviteyi muhtemelen MHC I moleküllerinin sentezlenmesini ve T hücrelerini uyararak yaptığı tahmin edilmektedir. NK hücreleri aynı zamanda Ab aracılığıyla sitotoksiste de kazanır.

### 3-Viruslara Karşı Korunmada B ve T Hücrelerinin Faaliyeti

- Organizmada T hücrelerinin azalması veya yok olması hücreyi virüslere karşı hassas hale getirir. Herpes virüsleri sinir sistemine kadar yayılıp organizmayı ölüme kadar götürebilir. Herpes virüsleri ile enfekte olan örn: farelerin T hücreleri transfer edildiğinde, bunların bariz şekilde etkileri görülmüş ve enfeksiyonun iyileşmesi yönünde gelişme sağlanmıştır.

## 4- Antikor ve Komplemanların Antiviral Etkisi

- Ab'ler virusları nötralize edebilirler. Komplemanlarda böyledir. İkisi birden virusların tamamen parçalanmasını diğer hücrelerce yutulmasını sağlarlar. Bu elemanların aktivite göstermesi kazanılmış bağışıklıkla olur. Gerek TC gerek TH'ler antiviral Ab'ler oluştururlar. Bu Ab'ler virusların hücre ve dokular arasında yayılmasını önlerler.

# Bakterilere Karşı Bağışıklık

- Bakteriler, solunum yoluyla, sisndirim sisteminden, ürogenital yollardan ve deride açılan yaralardan organizmaya girerler. Eğer az sayıda iseler ve virülensleri yani hastalık yapma yetenekleri az ise organ fagositleri bunları kolayca fagosite edip, ortadan kaldırırılar. Ancak fazla sayıda ve virulensleri fazla ise organizmayı enfeksiyonel hastalığa sürüklerler. Bakterilere karşı plazma hücrelerinden salgılanan özel antikorlar salgılanır.
- Antikorlar bakterinin yüzeyine C3b komponentiyle birlikte bağlanır ve opsoninleşme gerçekleşir. Bunun sonucunda bakteriler artan fagositozla yok edilirler. C3a, C4a ve C5a komplementleri anflatoksin gibi hareket ederler ve mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olurlar. Ve böylece damar geçirgenliği artar, buna bağlı olarak o bölgeye fagositoz yapmak üzere lenfositlerin ve nütrofillerin gelmesi sağlanır.
- Diğer bazı komplementler ise kemotaktik faktör olarak görev yaparlar ve nütrofillerin bakterili bölgeye göç etmelerini sağlarlar. Gram negatif bakteriler endotoksin veya eksotoksin salgıdıkları zaman antikorlar toksinlere bağlanarak onları nötralize hale getirirler ve böylece fagositler tarafından bakteriler öldürölür.

# Protozoonlara Karşı Bağışıklık

- **Protozoonlar**, tek hücreli ökaryotik canlılardır. İnsanlarda ciddi hastalıklara örneğın, Afrikalılar uyku hastalığı, Malaria, Leishmaniasis, toksoplazmozis 'e neden olurlar. Bunlara karşı örneğın kanda serbest dolaşan protozoonlara karşı organizma antikör salgılar. BU patojenlerin çoğu hücre içinde çoğalırlar. Bu aşamada organizma yeterli immün reaksiyonu gösterir. Bunlara karşı oluşturulan aşılarda sayesinde, etkili bir şekilde organizma korunmaktadır.
- Malaria hastalığına dünyada 600 milyon insan yakalanmaktadır ve her yıl 1-2 milyon insan bu hastalıktan ölmektedir. Malaria hastalığına neden olan protozoon ise Plasmodium falciparum türüdür. P. Falciparum, yaygın olan bir türdür ve hastalık etkeni oldukça fazladır.
- Buna karşı yapılan biyolojik mücadelede Anofel sivrisineklerin etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca zirai mücadelede DDT'nin de etkili olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmalarla malaria hastalığı kontrol altına alınmaktadır.
- Malaria hastalığı endemiktir ve buna karşı immün cevap yetersizdir. Özellikle 14 yaşın altındaki çocuklarda etkili olmaktadır. Yaşam devrinde sporozoitten merozoite, merozoitten gametosit dönemine olan değişimlerde yüzeylerinde bulunan antijenleri konukçu organizma tanır.
- Hücre içi fazlarını karaciğerde ve eritrositlerde geçirirler. Bu nedenle organizma kendi hücresi gibi gördüğü için buna karşı immün cevap oluşturamaz ve bu nedenle malaria hastalığı ortaya çıkar.



# Parazitlere Karşı Bağışıklık

- Protozoonlara karşılık helmintler (parazitik kurtlar) çok hücrelilerdir ve konakçı hücre içinde yaşamazlar. Bunlarda insanlarda ve hayvanlarda hastlıklara neden olurlar. Bir milyardan fazla insan, bağırsaklarında bulunan Ascaris (yuvarlak kurt) nedeniyle hastalanmaktadır. Yine 300 milyondan fazla insan Schistosoma denilen bir cins kurt ile hastalığa yakalanmaktadır.
- Schistosoma'nın ergin bireylerine karşı organizmaların immün cevabı etkili olmaktadır. Çünkü bunlar, yüzeylerindeki glikolipid ve glikoproteinden oluşan kılıfları nedeniyle antijenik özellik göstermektedirler ve dolayısıyla konakçı organizma savunma durumuna geçmektedir. Acak kurtların üzerinde konakçıya ait ABO kan grubu antijenleri ve histocompabilite antijenleri bulunmaktadır.
- O nedenle konakçı bunu kendinden sayarak kurda karşı immün cevap geliştiremez ve hastalık gelişir. Parazitin organizmaya girmesiyle IL-3 sitokini mast hücrelerinin gelişmelerini uyarır. Bunlara karşı mast hücrelerinde Ig E antikoru oluşturulur. Ig E sayısının artmasına bağlı olarak ve IL-5 'in salgılanmasıyla kemik iliğindeki öncü hücreler çoğalırlar ve eosinofillere dönüşürler.
- Th 2 hücreleri tarafından IL-4 sitokinleri salgılanır ve bu durumda B lenfositleri uyarılarak, plazma hücrelerine dönüşürler. Bol miktarda IgE antikoru plazma hücrelerinden salgılanarak kurdun yüzeyindeki antijenik yapılarla kompleks oluşturur. Mast hücrelerinin degranülasyonuna bağlı olarak enflamasyon hücreleri olan eosinofiller ve makrofajlar o bölgeye toplanır. Eosinofiller Ig E ve IgG antikollarının reseptörlerini sentezleyip hücrelerinde sayılarını artırır ve böylece parazitin yüzeyine bağlanırlar. Bağlanmaları sonucu eosinofillerin granüllerinde bulunan kristal proteinlerle parazitler yok edilir.

# 6- AŞI

- AŞı ile ilgili ilk deneysel alıŐmaları Fransız araŐtırıcı Pastör yapmıŐtır. Kuduza, Őarbona karşı çalıŐmıŐtır ancak o zaman fazla baŐarı elde edememiŐtır. Pastörden sonra Burnet Klonal Seleksiyon Teorisi (1957) ile biraz daha mekanizmaya açıklık getirmiŐtır. 1965 yılında T ve B lenfositlerinin tanımlanması dolayısıyla omurgalı ve insanlarda bazı memoriyal hücrelerin hasta olan kiŐıye kazandırılması mümkün olmuŐtur. İyi bir aşı mekanizmasının ortaya çıkıŐı 1965-70'den sonrasına rastlar. Herhangi bir enfeksiyon etkenine karşı organizmanın selektif ve spesifik direnç kazanması, aktif veya pasif baŐıŐıklık ile sağlanır.

- **Aktif bağışıklık**, hastalık yapıcı etkenin doğrudan alınması ile (doğal enfeksiyon) veya bu etkenin organizma için zararsız hale getirildikten sonra konağa verilmesi yani aşı yapılmasıyla kazanılır. Anneden bebeğe geçen bağışıklık dışında, **pasif bağışıklık** ise belli antijene karşı hiper bağışıklık kazanmış başka konaktan (örneğin at) alınmış immün serumun veya insan immünoglobulinlerinin, korunmak istenen kişiye verilmesiyle dolaylı yoldan oluşturulur.

# Aşı Yapımında Kullanılan Antijenik Preparasyonlar

Aşı yapımında kullanılan antijenik preparatlar beş tanedir. Bunlar:

- **1) Canlı veya Ölü Organizmalar:** Doğal (doğrudan doğruya) veya zayıflatılmış halde canlı organizmalar kullanılır. Çiçek, tüberküloz, kızamık, kabakulak gibi hastalıklarda bunların etkenleri doğrudan aşı olarak kullanılabilir. Sarıhumma ve tüberküloz zayıflatılarak kullanılır.
- **2) Cansız, dayanıklı, yapısı bozulmamış hali ile virus veya bakteriler:** Viruslardan ; Çocuk felci, kuduz, grip, Hepatitis A ve Tifüs kullanılır. Bakterilerden; Tifoid, Kolera, Veba, Boğmaca bakterilerinin zayıflatılmış halleri kullanılabilir.
- **3)Subselüler Fragmentleri:** Bakterilerin (Pneumococcus, Hemophilus influenza) kapsül polisakkaritleri; Yüzey antijeni olarak: Hepatitis B etkeni yüzeyi kullanılır.
- **4)Toksoidler:**Tetanoz, Difteri bakterilerinin toksinleri kullanılır.
- **5) Rekombinant DNA Sistemi:** Hepatitis B ve deneysel olarak hazırlanmış yeni tip DNA'lar aşı olarak kullanılır. Yeni tip DNA'larda mutasyon oluşturulur. Bu mutasyonlar tesadüfen birçok organizmada mutasyona neden olan etkenlerle karşılaştırılır ve bunların içinden mutasyona uğramış olanlar seçilir, aşı olarak bunlardan yararlanılır.

# AŐILARIN KORUNMASI

- Biyolojik maddeler, genellikle oda sıcaklığında aktivasyonlarını çabuk kaybettiklerinden, aŐılar soğukta ,orneğin 4° C'de, gerekirse -20° C'de saklanır. Örneğin palio aŐısı -20° C'de iki yıl, 4° C'de altı ay, oda sıcaklığında yedi gün dayanır. Bazı aŐılar ise, örneğin kızamık, sarı humma aşıları liyofilize (kurutarak) edilerek dayanıklılığı sağlanır.

# AŞI ÇEŐİTLERİ

## 1- Gebeliği Önleyici (Antifertilite)AŐılar:

- Doğum kontrolü için uygulanan bazı maddeler döllemeyi önler. Kobaylarla yapılan deneysel çalıŐmalarda, spermin yumurtanın zona pellusida kılıfına adhezyonunda rol oynayan bir sperm yüzey antijeni (P 20) ile immünize edilen diŐi ve erkek kobaylarda bu adhezyonun baskılandığı ve gebeliğin geçici olarak önlendiği tespit edilmiştir.

## 2- Anti-idiotip AŐılar:

Antikorların variable bölgeleriyle kompleks yapabilecek anti-idiotip aŐılar, elde edilebilmektedir. Çünkü memeli hücreleri içine bazı yabancı genlerin transfer vektörlerle birlikte iletilip virusla enfekte olan hücrelere bunlar taşındığı zaman yeni rekombinant DNA'ya sahip virus plakları oluşturmak mümkündür.

### 3- DNA Aşıları:

- Belli patojenlere ait spesifik antijenleri veya belli molekülleri kodlayan genlerin, güçlü promotor sekans ile bir bakteriyel plazmide klonlandıktan sonra, plazmid DNA'sının alıcı konağı, deri içi veya kas yolundan verilmesiyle yapılan aşılamaaya “**DNA immünizasyonu**” veya “**GEN tedavisi**” denilmektedir. Aşılamayı takiben plazmid, konak hücre sine girince nükleusa geçer ve bir epizom (kromozomla birleşebilen plazmid) orada kalır; hücre DNA'sına muhtemelen girmez. Epizomdaki plazmid DNA'sı konaktaki metabolik mekanizmaları kullanır, kodladığı antijenin sentezini doğrudan yönetir. Plazmid DNA'nın ne kendisine nede tek veya çift sarmallı DNA moleküllerine karşı bir oto immünite oluşturmadığı sanılıyor. Böylece yabancı antijenlerin veya hasarlı proteinlerin, bir gen şifresi şeklinde konak hücrelerine girmesiyle seçilen antijen ve proteinlerin doğrudan konak hücre sinde yapılması sağlanmaktadır. Gen tedavisi genetik hasarlardan doğan ciddi hastalıkların tedavi edilmelerini sağlamaktadır.

# KAYNAKLAR

- Anonim, 2004. HLA genleri. [www.anthonylonan.com/hig/list/specs.hig/list/specs.html](http://www.anthonylonan.com/hig/list/specs.hig/list/specs.html)
- Aytekin Y ve Solakoğlu S, “Temel Histoloji” Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2006.
- Beksaç M, HLA ve Doku Tiplendirmesi, THD Kan ve Kemik iliği Transplantasyonu Kurs Kitabı, sayfa: 42-49, 2004
- ÇARİN, M. 1997. Transplantasyon immunolojisi (HLA sistemi). Klinik Gelişim Dergisi.10(1-2): 7-11.
- DAHL, M.V. 1980. HLA, la and The Skin. Year Book of Dermatology. 30s.
- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO, “Basic Histology”, Appleton and Lange, Stamford, Connecticut, (9th Ed.),1998.
- Kılıçturgay K, “İmmünoloji” 3. Baskı, Nobel ve Güneş Yayınevi, 2003.
- Klein J, Sato A.The HLA System— First of Two Parts.N Engl J Med 2000; 343(10):702-709, 2000.
- Kubly J, “Immunology” 3th Ed., W. H. Freeman and Company, 1997.
- LEWIN, B. 1997. Genes VI. Oxford University press. Oxford. 990-1023s.
- MLLER, S.A., DYKES, D.D., POLESKY, H.F. 1988. A simple salting out procedure of extracting DNA from human nucleated celis. Nucleic Acids Res. 16: 1215s.
- MUELLER, R.F., YOUNG, I.D. 1997. Emery’s Elements of Medical Genetics. New York. Ninth Ed. Churchill Livingstone inc. 151-162s.
- Pala FS, Tabakçioğlu K, Algüneş Ç, Ömürlü İK. 2008. Trakya’da yaşıyan Popülasyonun HLA-A, B ve DR sıklığı yönünden değerdendirilmesi ve balkan populasyonlarıyla akrabalığınin gösterilmesi. Trakya Üniv. Tıp Fak. Derg 25(3):189-195.
- Parham P, “The Immune System”, Garland Publishing / Elsevier Science Ltd., 2000
- Parham P, “The Immune System”, Garland Publishing / Elsevier Science Ltd., 2000 CHWARTZ, B.D. 1991. The Human Major Histocompatibility. Human Leucocyte Antgen (HLA) Complex. Basic and Clinical İmmünology. Medical Publications. 7 ed Lange. 45-60s.
- SATAR, G. 1992. Psoriasis de HLA. Ç.Ü. Uzmanlık Tezi. Adana. 55: 13-21.
- SEBİK, F. 1998. HLA sistemi. Aktüel Tıp Dergisi. 3(2): 86-89.
- SERİN, E. 1995. Kronik Hepatit B ve HLA Fenotip İlişkisi Ç.Ü. Uzmanlık Tezi. Adana. 48:20-27.
- Sharon N, “Lectins”, Sci. Amer. 236(6):108-109, 1977.
- STITES, D.P., TERR, ABBA. 1991. Medikal Publications. Basic and Cilinical Immunology. Seventh Edition Lange. 51s. 45-60s.
- The HLA Facts Book. Ed.S.G.E.Marsh,P.Parham, L.D.Baber. Academic Press.2000: Human Leukocyte antigens determine Histocompatibility in transplantation. Sayfa:5-6
- [www.bmdw.org](http://www.bmdw.org)
- YEĞİN, O. 1990. Temel İmmünoloji ve İmmün Eksiklik Hastalıkları. Palme YayınDağıtım. 69-80s.
- Yeşilli, O. 1993. Pemfigus vulgarisinde Human Lökosit Antijenleri. Ç.Ü. Uzmanlık Tezi.Adana.40: 12-21s