

İMMÜNOTOKSİKOLOJİ

İMMÜN SİSTEM

İnsan kendi yapısına yabancı olan maddeleri (antijenleri) tanıyabilme ve onlarla başedebilme özelliklerine sahiptir. Bu sayede virüs, bakteri, mantar ve protozonlar çeşitlenen yabancı ve zararlı olabilecek maddelere karşı kendisini savunur.

Genelde antijen olarak tanımladığımız bu maddelerin organizmaya girmesi ile başlayan ve birbiri ile ilişkili birçok biyolojik reaksiyonun meydana geldiği **bağışık yanıt** olayında, birçok sistem, organ ve hücre görev alır. Bağışıklık olaylarında rolü olan organ ve hücrelere **bağışıklık sistemi** = **immün sistem** adı verilir.

Bağışık yanıt hücresel bir olaydır. İmmün hücreler kemik iliğindeki kök hücreden farklılaşarak gelişirler. Kemik iliği kök hücrelerinin immünolojik olarak etkin hücre haline gelebilmesi için önce santral lenfoid organlarda olgunlaşması gerekir. Gelişimi tamamlanan, olgun T ve B lenfositler daha sonra periferik lenfoid organlara gidip yerleşerek antijenle karşılaşmayı bekler ve gerektiği zaman (antijenle karşılaşınca) bağışık yanıt oluştururlar.

İMMÜN SİSTEMİ OLUŞTURAN ORGANLAR

1. Santral Lenfoid Organlar

- A) Kemik İliği
- B) Timus
- C) Fabricius Kesesi ve eşdeğer organlar

2. Periferik Lenfoid Organlar

- A) Lenf Düğümleri
- B) Dalak
- C) Mukoza ile ilgili Lenfoid Dokular
(= Kapsülsüz Lenfoid Dokular)

SANTRAL LENFOİD ORGANLAR

KEMİK İLİĞİ

Kemik iliği (Kİ), tüm kan hücrelerinin yapım yeridir (Hemopoiesis). Kİ'nde ana (kök) hücrelerden farklılaşarak oluşan immün hücreler kan dolaşımına karışarak ilgili organlara giderler. Kİ, yassı ve yuvarlak kemikler ile uzun kemiklerin uç kısımlarındaki süngerimsi yapının içinde bulunur. Vücut ağırlığının %6'sını oluşturur.

TİMUS

Timus, Kİ'de kök hücreden farklılaşan lenfosit öncü hücrelerinin olgunlaşarak, olgun T-lenfosit haline geldiği organdır. Doğumdan itibaren gelişmeye başlar, ergenlik çağında en büyük şeklini alır, ileri yaşlarda tekrar küçülür. Anatomik olarak iki loblu (bölmeli) ve kapsül ile çevrilidir. Lenfositler timusta olgunlaştıkları için bunlara T-lenfosit denir. Timusta ayrıca epitel hücreleri ve makrofajlar bulunur. Timus bağışık yanıt oluşmasında önemli bir organdır. Özellikle hücresel tip bağışık yanıtta etkilidir. Deney hayvanlarında timus çıkartıldığında T-lenfosit işlevi bozulmaktadır. Dolaylı etki ile antikor yapımında da bozukluk oluşur.

FABRİCİUS KESESİ

Fabricius kesesi (= Bursa of Fabricius) kuşlarda kalın bağırsak son kısmında bulunan bir organdır. Bu kesecik Kİ'nden göç eden lenfosit öncü hücrelerinin olgunlaştığı ve **olgun B-lenfosit** haline geldiği yerdir. Cıvcıvlerde bu kese çıkartıldığında antikor sentezi durmaktadır. Memelilerde böyle bir kese yoktur. Aynı görevi kemik iliği yapmaktadır.

PERİFERİK LENFOİD ORGANLAR LENF DÜĞÜMLERİ

Vücudun çeşitli yerlerinde dağınık veya küçük gruplar halinde bulunurlar. Çapları 1-25 mm'dir. Lenfatik damarlar üzerindedir ve başlıca görevi lenfi süzmesi ve gelen antijene karşı bağışık yanıt oluşturmaktır. Oval veya fasulye biçimindedir ve dıştan bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsülün içeriye giren uzantıları organı bölmelere (loblara) ayırır. Lenfatik sistem dokulardan hücre dışı fazla sıvıyı toplayıp kana geri veren özel bir sistemdir. Bu hücre dışı sıvı kandan filtrasyonla sürekli olarak üretilir ve lenf olarak adlandırılır. Lenfatik damarlar dokulardan gelen sıvıyı süzerler ve aynı zamanda enfekte olmuş dokudan antijen taşıyan hücreleri (fagositik dentritik hücreler ve makrofajlar) de lenf nodüllerine taşırlar.

DALAK

Yumruk büyüklüğünde, 100-200g ağırlığında midenin hemen arkasında kandan antijenleri toplayan bir organdır. Yaşlanmış kırmızı kan hücrelerini de toplar ve ortadan kaldırır.

GÖREVLERİ

- 1) İmmün sistemin bir organı olarak etkin humoral ve hücresele cevapları oluşturarak organizmanın savunmasına katılır. Ayrıca güçlü fagositik aktivitesi ile kanı yabancı ve zararlı mikroorganizmalardan arındırır.
- 2) Damar yapısı ile portal kan akımını düzenler
- 3) Fetusta kemik iliğinin görevini yapar, kan hücrelerinin yapımına katılır
- 4) Normal ve anormal kan hücrelerini ortadan kaldırır.

MUKOZA İLE İLGİLİ LENFOİD DOKULAR

Yabancı antijen veya mikroorganizmaların sık giriş yolları olan sindirim, solunum ve genitoüriner sistem mukozalarının altında, kapsülsüz durumda lenfoid dokular vardır. Bu lenfoid hücreler, yayılmış halde olabileceği gibi, lenf düğümü gibi foliküller halinde de bulunabilirler. Örneğin **bademciklerde**, **apendikte**, **peyer plaklarında** çok sayıda folikül içeren lenfoid doku mevcuttur. Bu dokular genellikle İgA yapımından sorumludurlar. İnfeksiyonlara karşı korunmada ve yerel bağışıklıkta önemleri oldukça fazladır.

İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ

I- Makrofajlar

II- Lenfositler

B-lenfosit Plazma Hücresi

T-lenfosit

Th = T helper Lenfosit

Tcy= T cytotoxic Lenfosit

Ts = T suppresor Lenfosit

III- NK = Natural Killer = Doğal Öldürücü Hücreler

IV- Diğer Hücreler

Nötrofiller

Eosinofiller

Bazofiller ve Mast Hücreleri

Trombositler

Kan Hücrelerinin Oluşumu (Hemopoetik ağaç)

Oksijen transferi yapan **kırmızı kan hücreleri**, yaralanan dokuda kanın pıhtılaşmasını sağlayan **plateletler** ve immün sistemin **beyaz kan hücreleri** kemik iliğindeki aynı hemapoietik kök

hücrelerinden oluşur. Kök hücreleri bütün bu farklı kan hücrelerini oluşturdukları için **pluripotent** hemapoietik hücreler olarak bilinir

Beyaz Kan Hücrelerinin Gelişimi

Miyeloid atasal hücreler, doğuştan var olan “**innate**” bağışıklık sisteminin granülosit, makrofaj, dentritik ve mast hücrelerinin atasıdır. İnate bağışıklığın çok önemli bir parçasını oluşturan **makrofajlar** dokularımızda yaygın şekilde bulunmaktadır. Kan dolaşımıyla dokulara ulaşan **monosit**lerden oluşurlar. **Dendritik hücreler** antijeni tanıyan, işleyen ve T lenfositler tarafından tanınmasını sağlamak üzere özelleşmişlerdir. **Mast hücreleri** çok iyi tanımlanamamış hücrelerdir. Genellikle küçük damarların yanında yer alırlar ve aktif duruma geçtiklerinde salgıladıkları maddelerle damar geçirgenliğini etkilerler. En iyi bilinen rolleri allerjik cevaplardır.

Makrofajlar

Tek çekirdekli olup (= mononükleer), fagositik aktivite gösteren hücrelerdir. Doku ve organlarda yaygın olarak bulunurlar. Buldukları yere göre şöyle adlandırılırlar.

- Kandaki gezgin **monositler**
- Akciğerlerdeki **alveoler makrofajlar**
- Seroz boşluklardaki makrofajlar
- Kemik dokudaki **osteoklastlar**
- Sinir dokusundaki **mikroglia hücreleri**
- Dalak ve lenf düğümlerindeki **makrofajlar**
- Bağ dokusu **histiositleri**
- Karaciğerdeki **Kupffer hücreleri**
- Böbrekte **mezangial makrofajlar**

Tüm bu hücrelerin oluşturduğu topluluk mononükleer fagositik sistem veya **retiküloendotelial sistem** (kısaca **RES**) olarak da adlandırılır. 10-15 mikron büyüklüğünde, tek çekirdekli, geniş sitoplazmalıdır. Sitoplazmalarında içi sindirim enzimi dolu çok sayıda lizozomları bulunur. Kemik iliğinde yapılırlar. Kana geçer ve **gezgin makrofaj = monosit** adıyla dolaşımda yer alır. Dokulara geçen monositler, kan dolaşımına geri dönemezler ve dokularda yerleşik makrofaj olarak kalırlar (RES).

Bağışık yanıtındaki rolleri itibariyle iki tipe ayrılır:

A) Fagositik Makrofajlar: Makrofajlar, organizmada bulunan ve temizlenmesi gereken madde, mikroorganizma ve tümör hücrelerini fagositoz yaparak ortadan kaldırırlar. Fagositoz için, fagosite edilecek maddelerin makrofaj yüzeyindeki reseptörlere bağlanmaları gerekir. Bu nedenle makrofaj yüzeyinde çok çeşitli reseptörler bulunur.

B) Antijen sunucu Hücreler (ASH) : Bu hücreler antijen ile ilk karşılaşan ve onları lenfositlere sunan hücreler olarak bağışık yanıtta ilk adımı başlatan hücrelerdir.

Lenfositler

İmmün sistemin çok önemli hücreleridir. Kemik iliğindeki kök (stem) hücrelerden gelişirler. Santral lenfoid organlarda (Timus veya kemik iliği) olgunlaşırlar. Kan yoluyla periferik lenfoid doku ve organlara giderek özel bölgelerine yerleşirler. Erişkin bir insanda yaklaşık 1 trilyon lenfosit bulunur ve hergün 1 milyar lenfosit yapılarak kana verilir. Kandaki lökositlerin %20-30'unu lenfositler oluşturur. Lenfositler 8-12 mikron çapında, iri çekirdekli, dar sitoplazmalı hücrelerdir. Görünümleri birbirine çok benzeyen ve ışık mikroskopunda ayırt edilemeyen farklı iki lenfosit tipi vardır. **B ve T lenfositleri** olarak tanımlanan bu hücrelerin olgunlaşmaları, işlevleri ve antijen yapıları birbirinden farklıdır.

B-Lenfosit

B lenfositler hümorale (antikora dayalı) immüniteden sorumlu hücrelerdir. Kuşlarda Fabricius kesesinde, memelilerde kemik iliğinde olgunlaşırlar. Kandaki lenfositlerin %25'i, dalaktakilerin %50'si B-lenfositlerdir. B lenfositler sentezledikleri immünglobulin moleküllerini hücre yüzeylerinde zarla taşırlar ve bu molekül antijene karşı özgül reseptördür. Bir B lenfosit sadece tek bir çeşit antijene (daha doğrusu tek bir epitopa) bağlanabilen yüzey immünglobulin reseptör taşıır. Organizmaya antijen girdiğinde, yüzeyinde bu antijene özgül reseptör taşıyan B-lenfositleri bulur ve uyarır. Uyarılan B-lenfositler başkalaşıma uğrar ve plazma hücresine dönüşürler. Plazma hücresi de uyarılan antijene özgül olan çok miktarda antikor (immünglobulin) sentezler. Plazma hücresinin çoğalma yeteneği yoktur ve ömrü kısadır. (~ 2-3 gün). Ancak bir dakikada yaklaşık 20 bin antikor molekülü sentezleyebilir. Uyarılan B-lenfositlerinden bir kısmı ise bellek hücre haline gelir. Bellek B-lenfositleri uzun ömürlüdür (bazen bir ömür boyu) ve aynı antijenle tekrar karşılaştıklarında hızla çoğalarak daha hızlı ve güçlü antikor yanıtı oluştururlar.

T-Lenfosit

T lenfositler hücresele tipte bağışık yanıtta sorumludur. Kemik iliğinde yapılan T öncü hücreler timusta olgun T lenfosit haline gelirler. Bu olgunlaşma sırasında T lenfosit yüzeyinde pekçok reseptör yerleşir. T-hücre yüzeyinde yüzey immünglobulin bulunmaz. Bunun yerine antijenleri özgül olarak tanıyan "T hücre reseptörü = TCR" bulunur. Bir T lenfosit sadece tek bir çeşit antijen için TCR taşıır Organizmaya antijen girdiğinde yüzeyinde bu antijene özgül reseptör taşıyan T-lenfositleri bulur ve uyarır. Uyarılan T lenfositler başkalaşıma uğrar ve sonuçta o antijene duyarlı T-lenfositler oluşur. T lenfositler immün sistemin en önemli hücreleridir ve doğrudan antikora bağımlı olmayan ve hücrelerin yönettiği ve katıldığı özgül immüniteyi oluştururlar.

T-lenfositleri başlıca üç alt gruba ayrılırlar:

Sitotoksik T Hücreleri (T_C) – yabancı hücelere saldırır

Yardımcı T Hücreleri (T_H) – diğere T hücelerini ve B hücelerini aktive eder

Suppressör T hüceleri (T_S) –T and B hücelerinin aktivasyonunu inhibe eder

Doğal Öldürücü (NK=Natural Killer) Hüceler

Lenfoid hüceler arasında, infekte veya yabancı hüceleri öldüren, T ve B lenfositlerden farklı yapıda "**büyük granüllü lenfosit**"de denilen hücelerdir. NK hüceleri, önceden tanıyıp, duyarlı hale gelmeden hedeflediği hüceleri doğrudan tahrip edebilme yeteneğindedirler. Hedef hüceleri genellikle mantar, parazit, bakteri özellikle de viruslarla infekte hüceler ile tümör ve transplante doku hüceleridir. NK hüceleri bu özellikleriyle özgül olmayan vücut savunmasında çok önemlidirler.

Diğere Hüceler

Polimorf Nüveli Lökositler (PNL) (=Granülosit):

Kandaki lökositlerin %60-70'ini oluştururlar. Çekirdekleri çok lobludur ve sitoplazmalarında bol granül bulunur. Granüllerinin farklı boyanması ve işlevlerinin farklı olması nedeniyle nötrofil, eosinofil ve bazofil olmak üzere üç tip granülosit bulunur.

Nötrofiller:

Görevleri doğrudan özgül bağışık yanıt ile ilgili değildir. Fakat güçlü fagositoz yetenekleri vücut savunmasında çok önemlidir. Mikroorganizmaları, yabancı maddeleri ve doku yıkım artıklarını hızla temizlerler. Kemik iliğinde çok hızlı oluşurlar (Dakikada 80 milyon) ve kısa ömürlüdür

(2-3 gün).%90'ı kemik iliğinde (gerektiğinde hemen kana geçmek üzere), %7'si dokuda, %2-3'ü kan dolaşımında bulunur.

Bazofiller ve Mast Hücreleri:

Bazofiller, kan lökositlerinin %0,2'sini oluşturur. Dokulardaki mast hücrelerine çok benzerler. Granüllerinde heparin, histamin ve benzeri maddeleri, uygun bir uyarım sonucu hücre dışına boşaltırlar.Bu iki hücre, anaflaktik tipteki allerjik olaylarda önemlidirler.

Eosinofiller:

Lökositlerin %2'sini oluşturur. Allerjik olaylarda ve parazitozlarda sayıları artar. Fagositoz yetenekleri sınırlıdır.

Trombositler:

Kan pıhtılaşması görevleri dışında bağışık yanıt ve iltihapta da rolleri vardır.

İmmunostimulanlar

Metaller (Ni,Be,Pt)

Penisilin

Sülfite, MSG, Tartrazin, Benzoat (Gıda Katkı ve boya maddeleri)

Piretrum (Pestisit)

HCB,

Selenyum

İmmunosupresörler

1.Antineoplastikler

Siklofosamid, Nitrojen mustard, 6-merkaptopurin,Azatiopurin,Metotrakset, 5-florourasil,Actinomisin,Doksorubisin

2.Ağır Metaller

Pb, Cd,Cr, CH₃Hg,NaOAs,ASO₃ vs

3.Pestisitler

DDT,Dieldrin,Karbaril,Karbofuran,MetilparatyonManeb,Klordan,HCB

4.Halojenli Hidrokarbonlar

PCB,PBB,TCDD,Trikoloroetilen,Kloroform,Pentaklorofenol

5.Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

Antrasen,benzantrasen,Benzo(a)piren,Dimetilbenzantrasen,Metil kolanten

6.Organik Çözücüler; Benzen, Toluen, Nitrobenzen,2,4-dinitrotoluen,CCL₄,

7.Diğerleri; DES, Glukokortikoid