

Tüberküloz İmmünolojisi

Özlem Karaca, Seyyal Rota

Giriş

İnsanda tüberküloz hastalığının etkeni, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* ve Afrika'da izole edilen *Mycobacterium africanum*'dur. Basilin bilinen toksin salınımı yoktur. Virülansı mononükleer fagositlerde proliferere olma ve yaşama kabiliyetine bağlıdır. Basili diğer bakterilerden ayıran bir hücre duvar yapısı vardır (Şekil 1). Sitoplazma dışında peptidoglikan tabakası, onun dışında bununla bağlantılı üst üste üç katman gibi görünen ayrı bir yapı bulunur. Yapının temelinde mikolik asid ile çevrili arabinogalakatan polisakarid yapı vardır. Bunların arasında da virülans, boyanma özellikleri ile ilgili olan maddeler yer alır. Bu maddelerden biri "kord faktörü"de denilen trehaloz-6,6'-dimikolik asid'dir. Ayrıca polianyonik glikolipidler (fosfolipidler ve glikolipidler) ve peptidoglikolipidler (wax D) bulunur. Yani hücre duvarı lipidden zengindir (1,2).

Mikobakteriyel Faktörler

Konak cevabının oluşumunda etkili pek çok mikrobiyal unsur söz konusudur: [1] Kord faktörü: *M.tuberculosis*'in yılankavi gelişiminden sorumludur. Lökosit migrasyonunu inhibe eden granülom formasyonunu stimüle eder ve toksik etkilidir. [2] Yüksek molekül ağırlıklı lipidler ve balmumları: Muhtemelen mikroorganizmaya karşı gelişen doku reaksiyonundan sorumludur. [3] Wax D ve tüberküloproteiner: Deri testlerinin pozitifliği yani tüberkülin hipersensitivitesi ile ilgilidir (1,2).

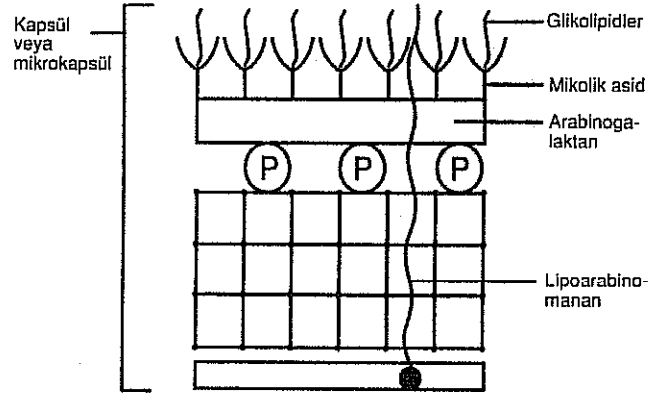
Mikobakteri bir bütün halinde iken toksisitesi olmamasına rağmen, basilin parçalanmasından ortaya çıkan componentlerin çoğunun toksisitesi bulunmaktadır. Granülom geliştirme, makrofaj aktivasyonu, konakçıda direnç artışı, immün yanıtı hızlandırma gibi etkiler tüm basil hücrelerinde ve componentlerin çoğunda bulunmaktadır. Bu işlemlerin hepsi konakçıda olumlu davranışlardır. Kord faktörü ise toksiktir. Ancak mikobakterinin virülans özelliği sülfatidlere bağlıdır. Sülfatidler ise fagosite edildikleri makrofajlarda lizofagozom oluşumunu engelleyerek bakterilerin çoğalma yeteneklerinin sürdürmelerini sağlarlar (3).

M.tuberculosis'in tanımlanmış pek çok somatik ve sekrete edilen antijeni olmasına rağmen hangisinin koruyucu immünitede önemli olduğu hala bilinmemekte, son zamanlarda koruyucu antijen olarak sekrete edilen antijenler üzerinde durulmaktadır. Bununla beraber ölü mikobakterilerin hayvan modellerinde canlı bakterilerden daha az koruyucu olduğu da bilinmektedir (4).

Genetik Temeller

Tüberkülozda klinik belirtiler kesinlikle konakçının immünitesi ile ilgilidir. Bu immünitenin de bir kısmı genetik olarak kontrol ediliyor görünmektedir. Son çalışmalar, HLA-Bw15 antijeni taşıyan kişilerde tüberküloz infeksiyonuna duyarlılığın arttığını ve yine bu antijeni taşıyan kişilerde hastalığın yayıldığını ileri sürmektedir (1).

Uzun yıllardan beri yapılan araştırmalar mikobakteriyel infeksiyonlara karşı kahtsal duyarlılık ve direncin makrofaj fonksiyonlarının sınırlandırılması ile ilgili olduğunu, ayrıca makrofajların bakterisid aktivasyonu için olgunlaşmasının *Bcg* geni etkisiyle olduğunu göstermiştir. *Bcg* geni mikobakteriyel infeksiyonlara karşı doğal direncin düzenlenmesinden sorumlu bir genidir. Farelerde



Şekil 1. *Mycobacterium* hücre duvar yapısı.

yapılan çalışmalarda, *Bcg* geninin kromozom 1'in sentromerik kısmında bir bağlantı grubu içinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu bağlantı grubunun, insan kromozomu 2'nin uzun kolunda bir benzerliğe sahip olduğu ileri sürülmekte olup hipotez henüz araştırma aşamasındadır. Bu tip genetik kontrol mekanizmasının kazanılmış direnç üzerinde bir etkisi yoktur. Çünkü dirençli suşlarda T ve B lenfositleri ile NK hücre topluluklarının azaltılması veya 9000 r total vücut ışınlaması deney hayvanlarının dirençli olma özelliklerini değiştirmemektedir. *Bcg* geninin T hücresinden bağımsız olarak makrofajların aktivasyonunu etkilediği ve dirençli genetik kalıba sahip *Bcg* r makrofajlarının, duyarlı genetik kalıba sahip *Bcg* s makrofajlarına göre daha düşük yoğunluktaki uygun uyarılara, daha kısa sürede ve daha güçlü yanıt verebildikleri bildirilmektedir (5).

T Hücreleri

Tüberkülozda immün yanıtı belirleyen örnek model "Koch fenomeni" olarak bilinmektedir. Fenomen 1891'de Robert Koch tarafından gösterilmiştir. Bu araştırmada infekte hayvana ikinci kez basil injekte edilmesinden sonra görülen reaksiyon, tüberkülozdaki hücrel hipersensitivite olgusunu, tüberküloz basiline injeksiyon yerinde yok edilmesi ve yayılımın durdurulması ise hücrel immüniteyi yansıtmaktadır (2,6).

Bu iki tip immünolojik reaksiyon muhtemelen aynı zamanda oluşmaktadır. Her ikisi de T hücrelerinden kaynaklanmakla beraber tüberküloz basiline değişik componentlerine karşı gelişen birbirinden farklı iki olgudur (6).

Bu konudaki önemli gelişme, 1975'te Youmans'ın bu iki immünolojik olayın farklı antijenlere karşı T hücre gruplarının yanıtı olarak geliştiğini göstermesi ile olmuştur. Sonradan yapılan çalışmalarla desteklenen görüşe göre, hücrel hipersensitivite basil kapsamındaki tüberküloz protein ve wax D'ye karşı gelişen yanıtıdır. Oysa özgül nitelikte olan hücrel immün yanıt, basil içeriğindeki RNA protein bileşiğine karşı gelişmekte ve konakçıda dirençten sorumlu olmaktadır (3).

Gerek hücrel hipersensitivite gerekse hücrel immünite serum aracılığı ile pasif olarak nakledilemezler. Ancak her iki reaksiyon T lenfositleri aracılığı ile nakledilebilirler. İnsan sütü ile tü-

berkulin immunitésinin geçtiği ileri sürülmüş ise de son çalışmalar sadece plasental geçişin olabileceğini göstermiştir (7).

Polimorfonükleer Hücreler

M.tuberculosis ile infeksiyon gelişiminin erken dönemleri akciğerlerde vazodilatasyon, ödem, fibrinöz eksüda ve lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu evre boyunca hücresele immünite henüz gelişmediği için tüberküloz basili proliferer olur. İnfeksiyon gelişimi, bakteri virülansı ile konak cevabı arasındaki dengenin sonucudur. Lezyonlarda başlangıçta polimorfonükleer (PMN) hücreler hakimdir ve lezyondaki basiller sayıca nispeten fazla olmaya eğilimlidirler. Ancak bu PMN hücrelerin yüksek aktivasyona sahip olmalarına ve bakterileri fagosite etmelerine rağmen basilleri öldürme yetenekleri hakkında hala tartışma söz konusudur. Bununla beraber PMN hücreler granülom formasyonu için önemlidirler. Granülatöz inflamasyon alanına monositlerden önce gelerek monositler için kemotaktik ve aktivatör olabilen IL-3, IL-6, interferon- γ (IFN- γ), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi bazı faktörleri salırlar.

Makrofajlar

Salınan bu faktörlerin etkisi ile alveollere ulaşan basil makrofajlarca fagosite edilir; basil virülan ise makrofaj içinde çoğalır ve makrofajlar ölünce alveollere boşalır (4,8). Fagosite edilen mikobakteriler makrofajlarda lizozomal fonksiyonların bozulmasına neden olur. Bu durum özellikle virülan basillerde olup atipiklerde yoktur. Makrofaj içinde basillerin hangi mekanizma ile yok edildiği tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Aktive makrofajların öldürme mekanizmalarında hem oksidatif hem de nonoksidatif yolların önemli olduğu öne sürülmektedir. Bununla beraber duyarlı T lenfositlerinden salınan migrasyonu inhibe edici faktör (MIF) ve IFN- γ 'nın da etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Başka bir görüşe göre de aktive makrofajlar hidrojen peroksid (H_2O_2) ve oksijen (O_2) radikalleri gibi enzim ve toksinleri üreterek basilin ölümüne neden olabilmektedir. H_2O_2 'in yanı sıra süperoksid iyonunun da mikobakteriyi öldürdüğu gösterilmiştir. Mikobakteri hücre duvarındaki bazı bileşikler lizozomal enzimleri inhibe edebilmekte, serbest yağ asitleri ise mikobakterilerin üremesini engellemek üzere üretilmektedirler (4,7).

Makrofajlar bu şekilde fagosite ettikleri mikobakteri antijenini işledikten sonra spesifik T hücrelerine sunarlar; salgıladıkları IL-1 ve T hücrelerinden de salınan IL-2 ile T hücrelerinin çoğalmasına, bu iki faktör ve diğer mediyatörlerin de etkisi ile periferik kandan T hücrelerinin inflamasyon sahasında toplanarak immün cevabın oluşmasına neden olurlar (3).

Granülom Oluşumu

Kişide immün fonksiyonlar tam ise aktive makrofaj ve T hücreleri artışı ile granülom oluşmaktadır. Bu hem invazyonun başladığı bölgede hem de lenf nodüllerinde hastalığın yayılımını sınırlamaktadır (7). Çünkü genellikle antijenin sürekliliği nedeniyle antijene karşı kendi kendini sınırlayan bir reaksiyon vardır. Devamlı veya uzun süreli stimulus nedeniyle makrofajlar bu bölgede gelişmeye, irileşmeye başlarlar. Bu şekilde oluşan epitelooid hücre ve dev hücre, granülatöz reaksiyonun karakteristik hücreleridirler. Epitelooid hücrenin nükleusu ve sitoplazması çok büyüktür, endoplazmik retikulumu ve fagositoz kapasitesi de artmıştır. Dev hücrede ise füzyon yapmış birçok monosit nükleusu vardır. Monositler birleşerek tek bir hücre yapmış gibi görünmektedirler. Fagositoz kapasiteleri de oldukça artmıştır (8).

Granülatöz lezyonda hedef hücre lizisi ile basiller hipoksik merkeze doğru çıkıp düşük oksijene karşı duyarlı olduklarından burada ölebilirler. Aktive makrofajlardan bazı metabolitler (proteazlar, reaktif O_2 metabolitleri, TNF- α) salınarak dokuya ve infekte hücreye zarar verebilir. Açığa çıkan basilin kord faktörü gibi toksik komponentlerinin ve kazeöz merkez etrafındaki makrofaj-

ların salgıladığı proteoglikan faktörlerin de doku destrüksiyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Yine nekrotik hücre ve kazeöz doku, pıhtılaşma sistemini aktive ederek kan damarlarında tromboz ve sonuçta is kemi oluşmasına sebep olabilirler. Bu da doku harabiyetine, dolayısı ile granülomanın kazeifikasyonuna ve lifefaksiyonuna sebep olur. Böylece granülomdan çevre kapilerlere veya alveollere basilin yayılımı kolaylaşır, ancak inflamatuvar aktivite ve makrofajların yüksek antimikobakteriyel etkileri ile infeksiyon kontrol altına alınabilir (7).

Bazı durumlarda primer tüberküloz iyileşmez ve olay kronikleşir. Kronik infeksiyon bölgesinde ise fibroz meydana gelir. Fibroz sıklıkla granülomun iyileşmesi ile ilgili olup muhtemelen platelet growth factor- β (PGF- β) veya transforming growth factor- β (TGF- β) gibi immün mediyatörlerin fibroblastları aktivasyonu sebebiyle kazeifikasyon alanlarında oluşmaktadır. Fibrokazeöz lezyonlar yıllarca canlı basil içerebilirler ve bu lezyonlar yıllar sonra reaktif lezyon oluşturabilirler. Fibrokazeöz lezyonun derinliklerinde hücre yoktur ve basiller ekstraselülerdir. Oluşan koruyucu hücresele immünite bu lezyonların sessiz kalmasına yardım eder. Sıklıkla bu bölgelerde kalsifikasyon meydana gelir. Kalsifiye lezyonlar canlı basil sayısını azaltmaya yönelik olup % 85'i sterildir (4).

Hücresele Hipersensitivite

Primer tüberkülozun 4-8. haftalarında immünolojik yönden iki olgu gelişmektedir: [1] hücresele hipersensitivite; [2] hücresele immünite.

Hücresele hipersensitivite, tüberkülin deri testinin pozitifleşmesidir. Basil kapsamındaki antijen niteliğindeki bazı maddelere karşı gelişen reaksiyonu belirler. Vücutta tüberküloz infeksiyonunu kontrol altında tutan immün yanıtın varlığını gösterir. Bu tip hipersensitivite konağın infeksiyona karşı immün reaksiyondur; ama infektif mikroorganizmayı kontrol etmez ve öldürmez. Hücresele immünite ve hücresele hipersensitivite arasındaki denge kişinin aktif tüberküloza nasıl cevap vereceğini belirleyen bir durumdur (4,6).

Hücresele immünite, infeksiyonun başlangıcında virülan tüberküloz basillerine karşı yeterince etkili olmayan makrofajların basillerin üremelerini sınırlama ve basilleri yok etme yeteneğini kazanma olgusudur. *M.tuberculosis*'e karşı gelişen immünite, CD_4+ T hücrelerinin spesifik antijenlerin tanınması, sitokinlerin üretilmesi, makrofajların lokal aktivasyonu ve granülom formasyonunu başlatan monositlerin yerleşimi ile karakterizedir (6).

Hücresele hipersensitivite ile hücresele immünite immünolojik olarak benzer olaylardır ve her ikisi de T hücreleri ve sitokinleri içerirler (4). Hücresele hipersensitivite kazeöz nekroza neden olan immünolojik bir reaksiyondur. Hücresele immünite ve hücresele hipersensitivitenin her ikisi de tüberküloz basilinın çoğalmasını inhibe ederler. Hücresele immünite, bunu, fagosite edilmiş basilin makrofajlarca öldürülmesini aktive ederek; hücresele hipersensitivite ise nonaktive makrofajlardaki ve yakın dokudaki basilleri öldürerek yapar. Böylece basiller için üremeye elverişli olan intraselüler ortam ortadan kaldırılmış olur (9).

T Lenfositlerinin Rolü

T lenfositleri T hücre reseptörleri (TCR) yoluyla antijeni tanıyarak spesifik olarak aktive olurlar. T lenfositlerinin % 90'ndan fazlası α ve β zincirinden oluşan bir TCR'ne sahipken % 10'undan azı ise γ ve δ zincirinden oluşan TCR'ne sahiptir. α/β T hücreleri de kendi aralarında CD_4+ ve CD_8+ T hücreleri olarak alt gruplara ayrılırlar. CD_4+ T hücreleri Class II Major Histocompatibility Complex (MHC) molekülleri ile ilişkili olarak antijeni tanırlar. CD_8+ T hücreleri ise Class I MHC molekülleri ile antijeni tanırlar. Farelerde ise CD_4+ T hücreleri de ürettikleri lenfokinler ile alt gruplara ayrılırlar. Buna göre, T helper 1 (Th-1) alt grubu IFN- γ , IL-2, TNF- α sekrete eder ve geç tip hipersensitivite reaksiyonunda rol alırlar. Bu mekanizma hem antikor hem de hücresele

immünite formlarında özellikle koruyucu antimikrobiyal immüni- te ve hücrel immünitenin belirli formlarında rol almaktadır. T helper 2 (Th-2) hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 sekrete ederler, sekonder antikor cevabında izotip değişikliklerinin kontrolünde önemlidirler. CD₄+ T hücre alt grupları insanlarda da belirlenmiş, ama her bir alt grubun lenfokin repertuarları kesin olarak henüz aydınlatılmamıştır (4,10-12).

Yapılan bir çalışmada timektomize sıçanlara monoklonal anti- kor, sonra da *M.tuberculosis* verilmiş, canlı basil sayısı değerlendirilmiştir. Sonuçta hem CD₄+ T hücre hem de CD₈+ T hücre alt gruplarının hastalık patogenezinde, basile karşı konak savunmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla beraber CD₈+ T hücrelerinin mikobakteri içeren makrofajları lizise uğratabildiği, bu işlemi yapan hücrelerin ise sitolitik T hücreleri olduğu düşünülmektedir (5).

İnfekte hücrelerin lizisi doğrudan hücre içi patojenlere zarar vermekte, böylece konak savunmasında yardımcı olmaktadır. Bu mekanizma aynı zamanda şu nedenlerle de konağa zarar vererek hastalık patogenezinde rol oynayabilmektedir: [1] İnfekte konak hücrelerinin lizisi, bu hücrelerden mikobakterilerin serbest kalmasını sağlayabilir ve böylece kan-alveol yoluyla basil yayılımına neden olabilir. [2] Aşırı hedef hücre yıkımı, doku lizisine neden olabilir (5).

Taşıdıkları basilleri yok edemeyen konak hücreleri (5) basiller için yuva görevi görebilmekte ve sitokinlerle uyarılmalarına rağmen antimikrobiyal etkide yetersiz kalabilmektedirler. İçlerinde taşıdıkları basilleri yok edemeyen hücrelerin sitolitik T hücrelerince lizisi, basillerin hücre dışına çıkmasına ve çevredeki efektif hücrelerce bu basillerin fagositozuna, sitokinlerle uyarılan efektif hücrelerin aktive olarak taşıdıkları basilleri yok etmelerine olanak sağlayabilmektedir. Hedef hücre lizisi ve makrofaj aktivasyonu arasındaki etkileşim konak direncinde önemli bir rol oynayabilmektedir. Ama bu mekanizma iyi kontrol edilemezse konak için tehlike oluşturabilmekte ve doku yıkımına yol açabilmektedir (5).

$\gamma\delta$ T hücrelerinin ise mikobakteriyel immünitedeki rolü henüz iyi anlaşılamamıştır. $\gamma\delta$ T hücrelerinin çoğunda CD₄ ve CD₈ molekülleri yoktur. Mikobakteriyel antijenlere özgü "heat shock" proteinlerine karşı iyi cevap verirler. Normal kişilerin periferik kan lökositleri in vitro mikobakteriyel lisatlarla stimüle edilirse $\gamma\delta$ T hücrelerinde göze çarpan bir artış gözlenir. Bu, total T hücrelerinin % 10'undan % 40'ına doğru bir artış şeklindedir. Bununla beraber $\gamma\delta$ T hücrelerinin spesifik olarak infekte hücreleri öldürdüğü, ayrıca mikobakteri ile aktive edilen bu hücrelerin IL-2, granülosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ile sinerjik birtakım faktörleri ürettikleri gözlenmiştir. Bugün hala $\gamma\delta$ T hücreleri hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. İnsanda mikobakteriyel antijenlere karşı $\gamma\delta$ T hücre serileri romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarından, sağlıklı tüberküloz taşıyıcılarının periferik kanlarından elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda *M.tuberculosis* ile özellikle canlı basil ile temasın, insan periferik kanında $\gamma\delta$ T hücrelerinin artışına neden olduğu gözlenmiştir. Bunun tersine *M. tuberculosis*'in saflaştırılmış protein derivelere (PPDs)'ne karşı α/β T hücre artışına hiç rastlanmamış veya çok az rastlanmıştır. $\gamma\delta$ T hücrelerinin canlı mikobakteri ile aktivasyonu da antijen presenting cell (APC)'e bağlıdır. Bu hücreler içinde yine mononükleer fagositler oldukça etkili APC'dirler. Mononükleer fagositler bu hücrelerin proliferasyonu için gerekli kostimülör faktörleri de taşımaktadırlar (4,11,13).

CD₄+ T hücrelerinin insandaki koruyucu rolünü gösteren delil bulmak güç olduğu halde bunu destekleyen, birbiri ile ilişkili iki bilgi bulunmaktadır: [1] T hücre duyarlılığı ve tüberküloz hastalığının genişliği arasında karşılıklı ilişki vardır. Yaygın infeksiyonlu hastaların sıklıkla deri testlerinde anergi vardır ve in vitro *M.tuberculosis*'in protein antijenlerine karşı zayıf CD₄+ T hücre

cevabı vardır. Bunun zıttı olarak minimal hastalıklı veya primer *M.tuberculosis* infeksiyonunu kontrolde başarılı kişiler kuvvetli hücrel hipersensitivite cevabı verirler ve antijene karşı T hücre cevapları iyidir. [2] Human immunodeficiency virus (HIV) ile infekte kişilerde görüldüğü gibi CD₄+ T hücre cevabında başarısızlığın, ilerleyen primer infeksiyona ve endojen mikobakterilerin reaktivasyonuna katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Burada infeksiyonun dikkat çeken özelliği CD₄+ T hücre sayısının normal veya az deprese olduğunda meydana gelmesidir. Bu da şunu gösterir: CD₄+ T hücre fonksiyonunda HIV nedeniyle oluşan hafif defekt *M.tuberculosis*'e karşı fazla duyarlılığa neden olmaktadır (11,13).

Makrofajların Rolü

Makrofajlar hücrel immünitede efektif hücrelerdir ve bu aktive lenfositlerle aralarındaki ilişkiye bağlıdır. Tüberkülozda genel olarak monositopoez ve kemik iliğinden monositlerin prematüre salınımı vardır. Kandaki bu monositler, sirkülasyondan ayrılarak doku makrofajlarını oluştururlar ve dokuda *M.tuberculosis* ile temas kurar; salınan lenfokinlerle de aktive olurlar. Aktive olmuş makrofajlar genişler ve daha fazla metabolik ürün, artmış enzim ve lizozimleri içerirler. Ölü bakteriler makrofajları aktive etmezler. Bunlar sadece makrofaj ve granülositlerin birikimi ile inflamatuvar cevaba neden olurlar. Aktive makrofajlar fagositoz, sindirim, mikrobiyal öldürme, enzim sekresyonu, antijen işlenimi ve sunumu gibi değişik fonksiyonları daha etkili olarak yerine getirirler (4).

Efektif hücrel immünite için T hücrelerine sunulacak antijenin işlenmesi makrofajın önemli bir fonksiyonudur. Bakteriyel antijenler, fagosite edilerek makrofajın endozomal kompartmanında işlenir. Bu kompartmandayken işlenmiş antijenler, MHC Class II molekülleri ile ilişkiye girmekte ve oluşan kompleks makrofaj yüzeyine eksprese edilmektedir. CD₄+ T hücreleri mikobakteriyel immünitede baskın hücrelerdir. Bu hücreler, oluşan kompleksleri tanıyabilirler ve böylece makrofajlardan salınan IL-1'in de etkisi ile aktive olurlar. Ayrıca kendi salgıladıkları IL-2 ile de T hücrelerinin farklılaşmasını ve aktive olmalarını, bu lenfokin ve diğer lenfokinler ile de sonradan eklenen makrofajları aktive ederek lezyon bölgesinde toplanmalarını sağlarlar. Makrofajın sitoplazmik kompartmanına giren bakteriyel antijenler MHC Class I molekülleri ile de ilişkili olabilirler. Oluşan bu antijen kompleksleri daha sonra da CD₈+ T hücrelerini stimüle edebilirler. Mikobakteriyel immünitede CD₈+ T hücrelerinin rolü henüz çok iyi anlaşılamamıştır. Ancak aktive CD₈+ T hücrelerinin intraselüler mikobakteriyi öldürmeyen makrofajlardaki bakterilerin salınımını kolaylaştırabildiği düşünülmektedir. Bu yolla bakteriler infektif makrofajdan salınabilir ve daha efektif hücrelerce fagosite edilebilirler (4).

Monositlerin aktivasyonunda lenfokinler çok büyük role sahiptirler. Özellikle CD₄+ T hücrelerinden salınan IFN- γ üzerinde önemle durulan lenfokindir. IFN- γ 'nın makrofajları aktive ettiği ve makrofajlarda mikobakterilerin öldürülmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Chan ve Bloom'un fare makrofajlarında yaptıkları çalışmada makrofajların *M.tuberculosis*'i inhibe etmede IFN- γ 'nın aktivasyonu ile nitrik oksid (NO) üretimi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak bu olayın insandaki durumu açıklanmaya pek yardımcı olmadığı bildirilmektedir (14).

Rook ve Vyakarnam (14), insan makrofajlarınca bu yolda gerekli bir kofaktör olan tetrahydrobiopterinin, 6-piruvol tetrahydrobiopterin sentetaz eksikliği nedeniyle yapılamadığını ve bu eksikliğin insan makrofajlarında *M.tuberculosis*'in üremesini inhibe etmedeki başarısızlığı açıklayabileceğini bildirmişlerdir.

IFN- γ 'nın yanı sıra B hücre stimüle edici faktör IL-4 ve IL-6, GM-CSF de makrofaj aktivasyonunda rol oynayabilir. IL-4 ve IL-6, IFN- γ 'dan sonra infeksiyonda rol alırlar. Ancak bunların makrofajlardaki spesifik etkisi tam olarak bilinmemektedir (9).

Diğer lenfokin olmayan makrofaj aktivatörleri de mikobakteriye karşı immünitede rol oynayabilirler. Bunlardan kalsitriol insan monositlerinde anti-tüberküloz aktivitenin en etkili aktivatörü olarak gözlenmektedir. Fakat insan hastalıklarındaki rolü henüz çok açık değildir. Granülomatöz inflamasyon aktif olduğunda IFN- γ ile karşılaşan makrofajlar α -1 hidrolaz enzimi üretirler. Bu enzim vitamin D3 (Vit D3)'ün inaktif formu 25 (OH) VitD3'ü, aktif formu olan 1-25 (OH) $_2$ VitD3'e dönüştürür. Bu aktif form makrofajları aktive eder ve insan makrofajlarında IFN- γ 'ya cevabı artırır, aynı zamanda T hücre fonksiyonlarını da inhibe edebilir. Bu etkinin mikobakteriyel infeksiyonlarda önemli olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak zamanla aşırı derecede aktif VitD3 üretilirse sistemik kalsiyum metabolizmasını değiştirebilir. Bazı aktif tüberküloz vakalarında bu durumun hiperkalsemi ile sonuçlandığı da bildirilmiştir (4,5,14).

Bu şekilde makrofajların aktivasyonu sadece infeksiyonun kontrolü ile sonuçlanmaz, zararlı molekül sekresyonunu da içerebilir. TNF- α aktive makrofajların sekretuar bir ürünüdür (4). Yapılan bir çalışmada, tüberkülozlu hastaların alveoler makrofajlarından in vitro spontan TNF- α salındığı görülmüştür. Bunun tersine lipopolisakarid (LPS) eklenmedikçe normal donör hücrelerinden TNF- α salınımı görülmemiştir (14,15). Bilindiği gibi genel olarak aktive makrofajlar TNF- α 'yı örneğin Gram-negatif bakteri LPS'i gibi ek bir uyarı varlığında salarlar (15). Canlı *M.tuberculosis*'in kendisi de bu salınımı başlatabilir. Bilindiği kadarıyla basildeki en önemli faktör, Gram-negatif bakteri endotoksininin (LPS) etkisi ile karşılaştırılabilen lipoarabinomanan (LAM) olarak bilinen fosfatidil inozitol monosiddir (14). Bu madde *M.tuberculosis*'in major glikolipididir ve önemli immünolojik aktiviteye sahiptir. Bu madde ile antijen prezantasyonunun, böylece T hücre aktivasyonunun inhibe edildiği gösterilmiştir (16). Farelerde LAM makrofajdan TNF- α sekresyonuna sebep olur ve basilin yaşam süresini etkiler (17).

TNF- α 'nın normal şartlarda koruyucu rolü vardır. Endotoksin gibi mikrobiyal ürünlerle TNF- α salınınca fagositik hücrelerde aktivasyon, endotelial hücrelerde artış görülmektedir. Ancak TNF- α 'nın granülom formasyonu konusundaki rolü hala tartışma konusudur (14). TNF- α *M.tuberculosis*'i öldürme işleminde makrofaj aktivasyonuna etkilidir (5). TNF- α tüberkülozda ateş, kilo kaybı, doku nekrozu gibi sistemik belirtilerin bazılarında da sorumlu dur (4,5).

Hümmoral İmmünite

Mikobakteriyel infeksiyonlar, hümmoral antikor cevabını stimüle ederler, ama spesifik immünooglobülinler tüberküloza karşı immünitede yok denecek kadar az rol alırlar. Çünkü makrofajlarca basilin fagositozu belirgin olarak opsonize edici antikorlarla pek etkileniyor görünmemektedir (4). Bununla beraber bakteriyel antijen ile homolog antikorlar kompleks oluşturarak komplemanı aktive ederler ve doku harabiyetine yol açabilirler. Tüberkülozlu hastaların serumlarında tespit edilen sirkülatauar immün kompleksler IgG, IgM, IgA ve mikobakteriyel antijen içeriklerinden oluşmakta, artan seviyeleri ise kötü prognozla korelasyon göstermektedir. İmmün kompleks nefriti de tüberkülozlu hastalarda bu yolla meydana gelmektedir. Lenzini ve arkadaşlarının yaptıkları klinik ve immünolojik sınıflandırmada da tedaviye cevap vermeyen grupta antikor düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur (4,7).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, *M.tuberculosis*, agalaktozil IgG molekül yüzdesindeki artış ile karakterize immüno-regülatauar bozukluğa sebep olmaktadır. Genellikle dokuya zararlı inflamasyon ve sitokin salınım regülasyon bozukluğu ile birlikte olup antikorun Fc ucunda CH $_2$ parçasında gösterilen terminal galaktoz eksikliği söz konusudur. Agalaktozil IgG artışı romatoid artrit, Crohn hastalığı, erythema nodosum leprosum'da da gösterilmiştir (6,14,15).

PPD ile deride oluşan reaksiyon tip 4 geç tip hipersensitivite'nin klasik bir örneği olarak kabul edilmektedir (8). PPD'nin immünolojik temeli tam olarak bilinmemekle birlikte infeksiyon alanındaki indürasyon intradermal verilen proteinler etkisiyle duyarlı T hücrelerinin o bölgeye gelmesi ve bunlardan lenfokin salınımının nedeniyledir. Lenfokinlerin salınımı lokal vazodilatasyon, ödem ve diğer inflamatuvar hücrelerin o bölgeye gelmesi ile sonuçlanmaktadır (4). Burada da rol oynayan hücreler T hücreleridir, ancak geç tip hipersensitivitede rol almaları nedeniyle T Delayed (TD) hücreleri de denmektedir (8).

Tüberkülozda 250 Ü tüberkülin injeksiyonunda deri testlerinin negatif olması "anergi" olarak tanımlanır (6). Anerjinin temeli henüz tam olarak anlaşılammış, duyarlı CD $_4$ + T hücrelerinin aktif hastalık bölgesine toplanması rol oynayabilir, denmiştir. Çünkü bu hücreler akciğerde veya diğer inflamasyon alanlarında sekestasyona uğrarlar ve PPD alanında bulunmazlar. Böylece deri testinde reaksiyon meydana gelmez (4).

Anerjinin olası diğer komponenti süpresör T hücrelerinin periferik kandaki varlığıdır. Elner, anerjik kişilerin kanlarından bu süpresör hücrelerin uzaklaştırılması ile T hücrelerinin antijene karşı duyarlılığında düzelleme olduğunu göstermiştir. Bununla beraber sirkülatauar immün kompleksler, mikobakteriyel komponentler, prostaglandinler de süpresör hücreleri stimüle ederek T hücrelerinin PPD'ye duyarlılığına müdahale edebilirler (4).

Tüberküloz immünolojisi üzerinde daha çok çalışacak bir konudur ve ileriki yıllarda bu konuda yeni bilgiler ışığında hastalığın korunma ve kontrolünde yeni görüşler ortaya çıkabilir.

Kaynaklar

1. DJ Drutz, JR Graybill. Infectious disease. In: Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JW, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 5th ed. California: Lange, 1984: 593-636
2. Bilgehan H. Mycobacteriaceae. In: Bilgehan H, ed. *Klinik Mikrobiyoloji*. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 1992: 341-78
3. Mısırlıgil Z. Tüberküloz immünolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1986; 34: 184-94
4. Dunlap NE, Briles DE. Immunology of tuberculosis. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1235-51
5. Kocabaş A. Tüberküloz immünopatogenezi. In: Kocabaş A, ed. *Tüberküloz: Kliniği ve Kontrolü*. Ankara: Emel Matbaası, 1991: 83-107
6. Akkaynak S. Tüberkülozda immün yanıt. In: Akkaynak S, ed. *Tüberküloz*. Ankara: Ayyıldız Matbaacılık, 1986: 27-39
7. Mısırlıgil Z. Tüberküloz immünolojisi. In: Kocabaş A, ed. *Tüberküloz: Kliniği ve Kontrolü*. Ankara: Emel Matbaası, 1991: 73-8
8. Barnetson R, Gawkrödger D. Hypersensitivity-type IV. In: Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*. 3rd ed. Hong Kong: Mosby, 1993: 22.1-22-12
9. Dannenberg AM. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunol Today* 1991; 12: 228-33
10. Lydyard P, Grossi C. Cells involved in immune responses. In: Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*. 3rd ed. Hong Kong: Mosby, 1993: 2.1-2.20
11. Kaufmann SHE. Immunity to mycobacteria. *Res Microbiol* 1990; 141: 765-8
12. Orme IM, Roberts AD, Griffin JP, Abrams JS. Cytokine secretion by CD4 T lymphocyte acquired in response to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol* 1993; 15: 518-25
13. Orme IM, Andersen P, Boom WH. T cell response to Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis* 1993; 167: 1481-97
14. Rook GAW, Vyakarnam A. Cytokines, lymphokines, mycobacteria and AIDS. *Res Microbiol* 1992; 143: 406-10
15. Rook GAW, Al Attiyah R, Filley E. New insights into the immunopathology of tuberculosis. *Pathobiology* 1991; 59:148-52
16. Bothamley GH, Grange JM. The Koch phenomenon and delayed hypersensitivity 1891-1991. *Tubercle* 1991; 72: 7-11
17. Orme IM. Immunity to mycobacteria. *Curr Opin Immun* 1993; 5: 497-507