

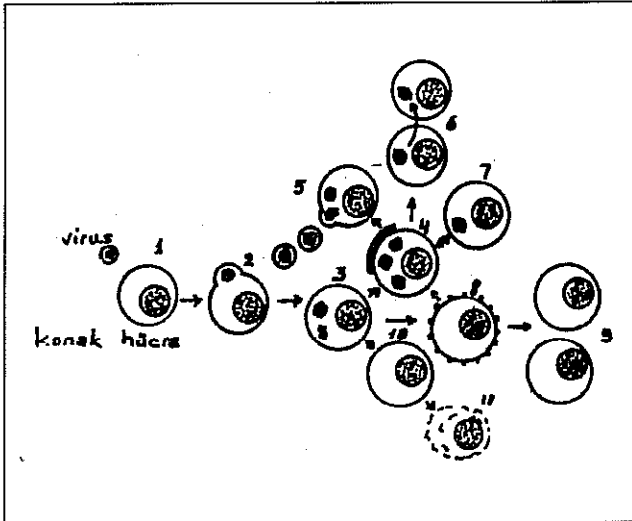
Viruslara Karşı İmmünite

Emel Bozkaya, Enver Tali Çetin

Viral infeksiyon ve vücut savunması

Viruslar konak hücreye girerek çoğalırlar ve virus infeksiyonlarını oluştururlar. Viriyon konak hücreye reseptörleri ile absorbe olur, hücreye girer, protein örtüsü ayrılarak nükleik asit serbest kalır. Virusun türüne göre hücre içi infeksiyon çeşitli durumlar gösterir (Şekil 1).

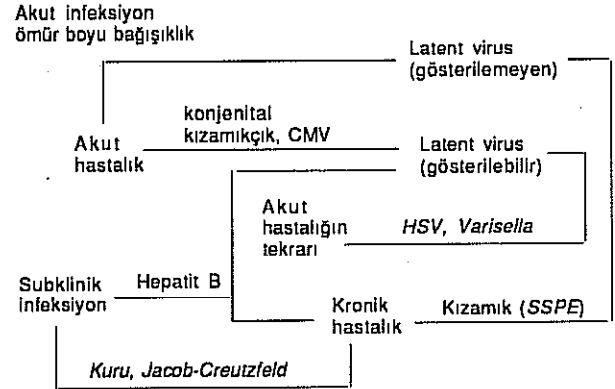
Tipik bir viral infeksiyon, virusun epitel yüzeyini istilası ile başlar, daha sonra viremik fazlar oluşur. Deri veya sinir sistemi gibi hedef organın infeksiyonu sonucu belirtiler ortaya çıkar. Virus infeksiyonlarının meydana getirdikleri hastalıklar çeşitlidir. Hastalık akut, tekrarlayan latent, subklinik ve kronik olabilir (Şekil 2). Gerek belirtili ve gerekse subklinik virus infeksiyonlarının meydana gelişinde, virus tipleri veya suşlarının önemi olduğu kadar konağın genetik ve fenotipik özelliğinin de önemi vardır.



Şekil 1. Virus yaşam siklusunu (16)

- Konak hücrede virusun yapı maddeleri replike olur ve virus hücre zarından tomurcuklanarak açığa çıkar (1, 2, 3, 4, 5),
- Virus serbest kalmadan hücreden hücreye yayılabilir (6),
- Virus konak hücrede latent duruma geçebilir (7),
- Bazı viruslar genetik maddesini konak hücre genomunun genetik maddesine geçirilebilir ve burada latent olarak kalır (8),
- Virusun yapı maddelerinin replike olduğu konak hücrede bazı tür virusların partikülleri bol miktarda oluşur ve hücreden çıkarak serbest kalır (9),
- Bazı viruslar hücrenin ölümüne sebep olur (10),
- Bazı hücreler ise neoplastik transformasyona uğrar (11),
- Bazı virus infeksiyonları, konak hücrenin infeksiyona uygun olmasından veya virusun defektli olmasından dolayı, abortif olur ve konak hücrenin ölümü ile sonlanır (12)

İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa - İstanbul
İnfeksiyonlara Karşı İmmünite Simpozyumunda (13 Ocak 1988,
İstanbul) bildirilmiştir.



Şekil 2. Hastalık ve Virus İnfeksiyonu (16)

Viruslar belirli hücre tiplerine ve konaklara kuvvetli eğilim gösterirler. Çeşitli hücre topluluklarındaki reseptörleri virus replikasyonunu başlatmada büyük önemi bulunmasına karşın, değişik nonpesifik faktörler virus infeksiyonuna karşı direnç sağlarlar. Örneğin konağın ısısındaki farklılık kadar, vücut sıvılarının pH'sı, konak ve virus türlerinin bulunduğu çevre koşullarındaki farklılıklar gibi tüm faktörler virus infeksiyonlarında konak-parazit ilişkilerinde önemli rol oynar. Bunların yanısıra, bu geniş konak-parazit ilişki tablosunun dışında, konakta doğal olarak bulunan ve muhtemelen viruslara ve diğer mikroorganizmalara karşı etkili olan spesifik ve nonspesifik bazı faktörler de vardır. Fagositoz, infeksiyöz etkenlere karşı konak savunmasının önemli bir yönünü oluşturur. Buna ek olarak kompleman, nonspesifik konak savunması ile ilgili olabilir. Spesifik immünite ile ilgili olduğundan, spesifik viral antijenlere karşı oluşan antikor cevabının, virus istilasını azaltmada önemi olduğu genellikle kabul edilmektedir. Hüresel bağışıklıkta T-lenfositlerinin cevabı da viruslara karşı dirençte önemli bir yer tutar. Ayrıca spesifik antikorlarla duyarlılaşmış lenfositlerin de viruslar dahil olmak üzere birçok infeksiyöz etkene karşı korunmadaki önemi büyüktür. Savunmanın ilk basamağı interferon (IFN) ve epitel yüzeyindeki salgısal IgA'dır. Bunlar özellikle yüzeydeki hücrelerde çoğalan viruslara etkilidir. Doku ve hücrelere giren viruslara hüresel ve humoral mekanizmalar olarak T hücreleri, antikorlar ve IFN etki gösterir. Genelde virusla infekte hücrelerin öldürülmesi fayda sağlar. Ancak immün mekanizma orijinal infeksiyondan daha fazla harabiyet yaptığında immünopatolojik değişimler meydana gelir.

Virusun bütün antijenlerine karşı antikor meydana gelir. Ancak virusun özellik gösteren dış antijenlerine karşı oluşan antikorlar koruyucudur. Viriyonun internal antijenleri genellikle koruyucu bağışıklık ile ilgili değildir. Hücreyi infekte eden virusun antijenleri hücre yapısı ile birleşir. Viriyonun yüzeyindeki antijenler bağışık cevap için güçlü hedefler olabilir. Aynı şekilde infekte hücrelerin membranları üzerinde

bulunan antijenler de hedef teşkil ederler.

Bağışık cevabı oluşturan elementler virusta ve infekte hücrelerde bulunan spesifik antijenleri tanıır. Virus genomunda kodlanan virus antijenleri ile virüsle hücreye giren ve hücre genomu tarafından kodlanan antijen arasında ayırım yapmak önemlidir. Virusun hücrede kodladığı antijenler, potansiyel infeksiyon işaretleyicisi olarak yararlı olmakla beraber, koruyucu bağışıklık meydana getirmekte pek az yararlıdır. Viral antijenler genellikle protein ve glikoprotein yapısındadır. Glikoproteinler çoğu kez tomurcuklanma sırasında organizma hücreleri tarafından glikozilleşir.

Viral antijenlere karşı cevap, hemen tamamen T hücre bağımlılığı şeklindedir. T hücreleri hem antikor üretimi hem de sitotoksik reaksiyonlar için gereklidir. Bir virusa karşı duyarlılık özellikle T hücre fonksiyonu bozukluğu ile bağıntılı olmaktadır.

Antiviral Bağışıklıkta Hümorale Cevap

Antikorun Etkisi

Virus antikorları IgG, IgM ve IgA olabilir ve etkilerini çeşitli şekillerde gösterirler. Birçok durumda kompleman da rol oynar. Erken IgM tek başına etkisizdir, komplemana bağımlı reaksiyonlarda rol oynar. IgA mukoza yüzeyinde etkilidir, virüsü nötralize ederek mukoza yüzeyine yapışmasını önler. Salgısal IgA mukoza yüzeyini koruyabilir. Bu nedenle viremik fazı olmayan virüslara karşı korunmada özellikle önemlidir. Salgısal IgA'nın etkisi influenza, parainfluenza, rhinovirus, respiratory syncytial virus ve pol'o virus gibi çeşitli virüslerde gösterilmiştir. IgG, virüsü nötralize ederek, hedef hücrenin reseptörlerine bağlanmasını engeller ve infeksiyon oluşmaz.

Antikor hücre dışındaki virüslara bağlanabildiğinden IgG ve IgM antikorlarının virüslara etkileri plazma ve doku sıvıları ile sınırlıdır.

Antikor virüsle birleşerek bir kompleks oluşturur. Kompleksteki antikorun Fc ucu PNL ve makrofajlarca tutulur ve fagositoz meydana gelir. Bu mekanizma sonucu Togavirus gibi bazı virüsler hücreye girip orada yaşamını sürdürebilir. Antikorun virüsü nötralizasyonuna kompleman, virüsü kuşatarak veya lipit membranlı olanları eriterek, yardımcı olur. Antikor, kompleman (C1-C9) ile birlikte viral antijen taşıyan hücrelerin erimesine neden olabilir veya direkt olarak kılıflı virüslara zarar verebilir. Kompleman, antikor bulunmadığında bazı virüsleri eritir veya nötralize edebilir.

Antikor, antiviral etkisini K hücresi ve makrofajlarla birlikte de sürdürür. K hücreleri ve sitotoksik T hücreleri virüsle infekte hücrelerin membranındaki viral antijeni tanıdıklarından, bu hücrelerin aracılığı ile başlatılan immün reaksiyon, intrasellüler virüslara karşı potansiyel olarak etkilidir.

Antikor kızamık, influenza ve kabakulak virüsleri ile infekte çeşitli insan kaynaklı hücre topluluklarını eritebilir.

Pasif verilen antikorlar insanları kızamık, hepatit A ve B, suçiçeği ve muhtemelen kabakulak ve kızamıkçığa karşı korur. Bunun için virüsle karşılaşmadan önce veya karşılaştıktan kısa süre sonra antikorun verilmesi gerekir.

Komplemanın Etkisi

Komplemanın antiviral etkisi çeşitli biçimlerde meydana gelir ve çoğunda antikorlar da rol oynar. Komplemanın varlığı, tek başına antikorun etkisine oranla, çok daha fazla virüs inaktivasyonuna yol açar.

Komplemanın klasik yolla etkisinde, antijen-antikor

kompleksine bağlanan Cla ile reaksiyon dizisi başlar. Kompleman immün kompleks tarafından uyarılınca C3b kompleksin yüzeyinde belirir ve bunun sonucunda kompleksdeki virus C3 reseptörleri taşıyan makrofaj, monosit, polimorf ve lenfosit gibi hücrelere bağlanır. Bu suretle virus fagosite olur ve fagositik hücrelerde virus konstrasyonu artar. Fagosite olan virüs harap olur ve bazen de fagosit hücre içinde yaşamını sürdürür.

Antikor ve kompleman, membranın lipit komponentinin harabiyeti sonucu, kılıflı viriyonların erimesine yol açar.

Antiviral antikor ve komplemanın, virüsle infekte hücrelerin erimesine yol açmaları in vitro olarak da gösterilmiştir. Örneğin kızamık virüsü ile infekte Hela hücreleri kızamık antikor ve kompleman ile muamele edildiğinde erirler. Benzer olay kabakulak, Herpes simplex ve influenza virüsleri için gösterilmiştir. Burada rolü olan IgG antikorudur.

Kompleman, etkisini antikorla birlikte gösterdikten başka, virüsle infekte hücreye yalnız olarak da alternatif yolla etkilidir. Alternatif aktivasyon yolunun çeşitli komponentleri saflaştırılarak işlevleri araştırılmıştır. Alternatif yolun komponentlerinin yıkıma uğraması hücrenin erimesini engeller ve kalıcı virüs infeksiyonu ortaya çıkabilir. Bu nedenle, insanlarda görülen klinik virüs infeksiyonlarında alternatif yolun komponentleri özenle izlenmelidir.

Kızamık virüsü gibi bazı virüslerle infekte olan ve virüs antijenlerini hücre membranlarında taşıyan hücreler (EBV'nin etkilediği hücreler gibi) spesifik antikorlar bulunmadığında da komplemanı alternatif yoldan aktive ederler. Daha sonra virüs ile infekte hücreye, yüzeyindeki kompleman komponenti aracılığı ile fagositler bağlanır. Bu durum henüz antikorların oluşmadığı virüs infeksiyonlarının erken dönemlerinde önemli olması mümkündür. İnfeksiyonun bu kritik döneminde infeksiyona bağlı olarak kompleman baskılanabilir. Baskılanma kızamıkta olduğu gibi virüs infeksiyonun kendisi ile olursa sonuç subakut sklerozan panensefalite; baskılanma EBV infeksiyonunda, sıtma gibi diğer bir infeksiyonla olursa sonuç Burkitt lenfomasına dönüşebilir.

Hücresele Bağışıklık

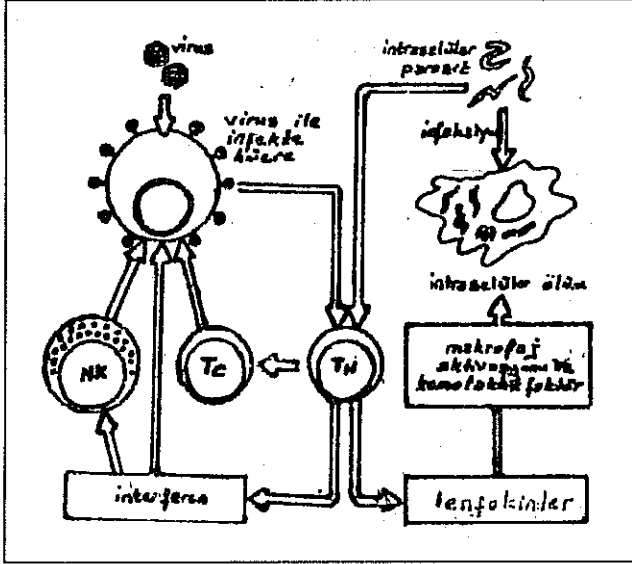
Vücuda giren yabancı etkenler fagosit dediğimiz makrofaj ve polimorf nüveli nötrofiller tarafından fagosite edilir. Hücrelerin yabancı maddelere etkilerinde çoğunlukla antikorlar da rol oynar. Klasik olarak hücresele bağışıklıkta rolü olan T hücreleridir.

T Hücreleri

T hücrelerinin yardımcı (Th), süpressör (Ts) ve sitotoksik (Tc) olan çeşitleri de vardır. İnsan T hücreleri koyun eritrositlerini bağlayan ve B hücrelerinde bulunmayan bir *marker* taşırlar (rozet testi). Antikorlarla bir türün farklı T lenfositlerini ve diğer türlerin T lenfositlerini ayırt etmek mümkündür. Th'ler B hücrelerini etkiler ve antikor oluşmasını sağlar. Ts'ler T hücrelerinden lenfokinlerin salgılanmasını uyarır. Lenfokinler makrofajları aktive ederek fagositozu oluşturur. Tc'ler antikora bağımlı olmadan hedef hücrelere etkilidir. Sitotoksik T hücrelerinde immünolojik bellek bulunur.

T hücreleri infeksiyon bölgesinin etrafında interferon salgılayarak infekte olmamış komşu hücreleri virüsten korur ve NK hücrelerini aktive eder. T hücre cevabının bir kademesi olan NK hücrelerinin aktivasyonu, interferonun virüs üretimini engellediği önemli bir mekanizma olabilir (Şekil 3).

İnsan ve hayvanda birçok virüsa karşı, virüsa özgü sitotoksik T hücrelerinin bulunduğu kanıtlanmıştır. Bu durum



Şekil 3. Virus ve intraselüler parazitler T hücrelerini uyarır. T-helper (T_H) hücreleri T-sitotoksik (T_C) hücrelerinin olgunlaşmasını ve interferon, lenfokin salgılamalarını sağlarlar. T_C ve NK hücreleri virüsle infekte hücreleri öldürülebilirler. Interferonlar NK hücrelerini stimüle eder ve direkt virus replikasyonunu önlerler. Diğer lenfokinler infeksiyon bölgesindeki makrofajları toplar ve intraselüler organizmaların öldürülmesini sağlar, bunlar ölmezse hücre içinde devamlı kalırlar [16].

lenfositik koriyomenenjit, kazamıkçık, kızamık ve influenza virüsleri için gösterilmiştir.

Sitotoksik T hücrelerinin aktivitesi, infeksiyon etkeni virüs için oldukça spesifiktir. Güçlü hücresel sitotoksik bağışıklık cevabına neden olan virüsler genellikle kılıflı virüslerdir. Farelerdeki tüm akut virus infeksiyonlarında sitotoksik T hücrelerine infeksiyondan 5-10 gün sonra dalakta rastlanabilir. İnsanda sitotoksik T hücrelerinin gösterilmesi güçtür.

T hücrelerinin virus ile infekte hücreleri eritmesine doku uyumsuzluğu antijenleri sistemi (HLA)'nın etkili olduğu ve bunun A ve B lokuslarında bulunduğu gösterilmiştir. HLA sisteminin baskılayıcı etkisi influenza A ve B, kızamıkçık, EBV, HBV ve CMV için gösterilmiştir.

T hücrelerinin viral infeksiyonlardaki rolü bazen iyileşen bazen ölümlü sonuçlanan viral infeksiyonların meydana geldiği T hücre yetmezliği durumunda açıkça gösterilmiştir. T hücre yetmezliği olan hastalarda piyojen bakteri infeksiyonlarının çoğuna normal cevap verme eğilimi vardır; fakat virüslere ve intraselüler üreyen mikroorganizmalara özellikle duyarlıdır. T hücre yetmezliği olan çocuklarda akciğerlerde virusun çoğalması ile kızamığın tehlikeli ve atipik şekli gelişir. Bu durum genellikle "Giant cell pnömonisi"ne ve ölüme yol açar. Hastada tipik kızamık döküntüsünün görülmemesi, hücresel bağışıklığın infeksiyonun kontrolünde ve ekzantemlerin meydana gelmesinde önemli olduğunu gösterir. Hücresel bağışıklık eksikliğinde çiçek aşısına cevap anormaldir. Virus epiderm hücrelerinde üreyerek geniş harap edici lezyonlar yapar. Bu lezyonlar bağışık T hücrelerinin lokal şırıngası ile kontrol edilebilir. T hücre yetmezliği olan hastalarda yaygın ve ciddi Herpes simplex virus infeksiyonları çok görülür. Özellikle transplantasyondan sonra uygulanan ve hümmoral bağışıklıktan ziyade hücresel bağışık-

lığı baskılayan immünosüpresif tedavi gören hastalarda sitomegalovirus infeksiyonu, uçuk ve zona gibi virus infeksiyonlarının da dahil olduğu atipik infeksiyonların insidansı artar. Hodgkin hastalığı ve bazı lenfomalar gibi hücresel bağışıklığın baskılandığı hastalıklarda da viral infeksiyonlar daha çok görülmektedir.

Bildirilen klinik ve deneysel gözlemler birçok virüsle meydana gelen primer infeksiyonların iyileşmesinde T hücrelerinin gerekli olduğunu göstermektedir.

AIDS virüsü T4 olarak adlandırılan T_H hücrelerini harap eder. 2/1 olan T4/T8 (T_H/T_S) oranı azalır. Kazanılan bağışıklık eksikliği ortaya çıkar.

"Null" veya Üçüncü Popülasyon Hücreler

Lenfoid hücreler arasında B ve T hücresi olmayan "null" veya "üçüncü popülasyon" denilen granüllü büyük hücreler vardır. Bunların monositlerle ve T hücrelerinin bazı "marker"ları ile yakınlığı olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler antikora bağımlı olarak hücre toksisitesi gösterenler (K hücreleri) ve antikora bağımlı olmayan doğal katil (NK) hücreleridir.

K Hücreleri

Sitotoksik potansiyeli olan ve IgG için Fc reseptörü bulunan hücreler, antikor bağlanmış hedef hücrelere bağlanarak bunları eritir. Antikora bağımlı hücre toksisitesi (ADCC)'nde çok etkili olan bu hücreler fazla incelenmemiştir. NK hücrelerine benzeyen ve aynı hedef hücrelere etkili olan bu hücreler klasik K hücreleridir. K hücrelerinin etkisi IFN ve diğer immünomodülatörler ile fazlalaşmaz.

Doğal Katil Hücreler (NK Hücreleri)

NK hücreleri antikora bağımlı olmadan sitotoksitate gösterir. NK hücreleri her zaman olmamakla beraber, normal olarak Fc reseptörleri taşımaktadır; ancak Fc reseptörleri hücre erimesi olayında rol oynamaz. NK hücrelerinin yüzeyinde immünglobulin yoktur, adersans yapmazlar ve fagositoz özellikleri yoktur, interferon ile aktive olurlar, hedef hücreye bağlanarak ölümlüne sebep olurlar.

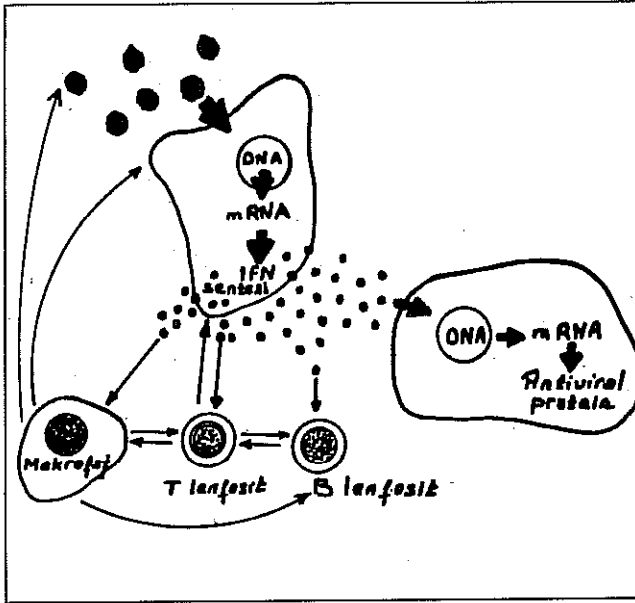
NK hücreleri çeşitli hedef hücreleri etkileyerek eritir. NK hücrelerinin virüsle infekte hücrelere ve tümör hücrelerine daha fazla etki gösterdiği fare deneyleri ile anlaşılmıştır. NK hücrelerinde sitotoksik T hücrelerinden farklı olarak, immünolojik bellek ve MMC kısıtlaması yoktur.

Interferon

Interferonlar virus infeksiyonuna, çift zincirli RNA'ya, endotoksine ve çeşitli mutajenik ve antijenik uyarılara karşı hücre tarafından üretilen hücre düzenleyici glikoproteinlerdir. İnsan ve fare interferonları IFN α , IFN β (önceleri tip 1, lökosit ve fibroblast kabul edilen) ve IFN γ (önceleri tip II veya "immün" kabul edilen)dır (Şekil 4). Bu gruplar içinde de heterojenite vardır ve türe spesifik kabul edilir. Virusun infekte ettiği hücrelerden salgılanan interferon komşu hücrelerde reseptörlere bağlanır ve antiviral etkiyi başlatır. Mekanizma viral protein veya nükleik asit sentezinin inhibisyonunu kapsar (Şekil 5). IFN aynı zamanda güçlü şekilde hücre büyümesini inhibe edebilir. Bu da muhtemel anti-tümör aktivitesini düşündürmektedir. Böylece interferon virus infeksiyonlarında erken dönemde hücre aracılığı ile başlatılan cevaplarda azalmaya katkıda bulunabilir.

| Tip | Hücre kaynağı | Fonksiyonları |
|-------|----------------------------------|--|
| Alfa | Lökositler | Viral replikasyonu azaltır, hücre proteinlerini artırır ve lenfosit mitogenezini azaltır |
| Beta | Fibroblast ve epitelial hücreler | İnterferon alfaya benzer |
| Gamma | Aktive edilmiş lenfositler | Hücre membran antijenlerini artırır |

Tablo 1. İnterferonların özellikleri.



Şekil 4. İnterferonun etki mekanizması. Virusa infekte olan hücre interferon salgılar. Salgılanan interferon diğer hücre reseptörlerine bağlanarak antiviral proteinlerin yapımını başlatır.

Virüsler Tarafından Bağışıklığın Baskılanması

Birçok virus enfeksiyonu konak savunması ile ilgili bir veya daha çok maddeyi baskılayabilir. Virusun tipine ve süşuna göre etkilenen madde farklı olabilir. Baskılama mekanizması henüz açıklanmamıştır, muhtemelen çok çeşitlidir. Bazı virus enfeksiyonları ile ilgili çalışmalar bir kısım ortak özelliklerin bulunduğunu göstermektedir.

Virus enfeksiyonunda bağışıklık ile ilgili hücrelerin fonksiyonlarında değişiklik meydana gelebilir. Bu sırada lenfoid doku zarar görür. Ancak birçok viral enfeksiyonda lenfoid dokuda histolojik değişikliğe rastlanmayabilir. Kızamıkta enfeksiyonun çok erken dönemlerinde başlamak üzere, çeşitli lenfoid dokularda tipik çok nükleuslu dev hücreler gelişebilir.

Viral enfeksiyonlarda lenfoid hücrelerin göçetmesi de görülmektedir. Coxsackie virus, adenovirus, arbovirus enfeksiyonlarında, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, poliyomyelit ve gripte lenfopeni gelişir.

Virus enfeksiyonlarında immünokompetans (bağışıklık) hücrelerindeki değişimler virus üzerine direkt etki veya çözünür mediyatörler ile indirekt etki meydana getirmektedir. Virusa direkt etki özellikle enfeksiyonun akut fazında olabilir, bu durumda virus bazen perifer lökositlerden izole edilmekte-

dir. Birçok virus immünokompetan hücrelerde replike olma yeteneğindedir. Virus enfeksiyonuna duyarlı hücre tipleri ve lenfoid hücrelerin spesifik alt tipleri bazı araştırmalarla tanımlanmıştır.

Bir virus ile bir bağışıklık hücresi arasındaki etkileşim sonucunun önemli derecede hedef hücrenin metabolik durumuna ve büyük bir ihtimalle virus tiplerine bağımlı olduğu tahmin edilmektedir. Makrofajlar birçok virus için sınırlayıcıdır. Makrofajların virüslara olan duyarlılıklarında değişimler olabilir ve bu değişimler lenfositler tarafından oluşturulur. Lenfositler uyarılmamış durumda iken virus ile temas ederlerse, abortif enfeksiyon gelişir, virus makromolekülleri eksik olarak sentezlenir, sonuçta enfeksiyöz nesil meydana gelmemiş olur. Buna karşılık uygun antijenler veya mitojenler ile uyarılan lenfositlerde virüslerin çoğu replike olabilir.

In vitro şartlarda lenfositlerle virüslerin direkt temasının bir sonucu olarak bağışıklık hücrelerinde defektler gelişebileceği de görülmektedir. Bu defektler in vivo deneysel ve klinik enfeksiyonda gözlenenlere benzer. Ancak inaktif olmuştur virüsler veya pürifiye viral fraksiyonlar da benzer değişiklikler yapabilir.

Virüslerin immünokompetan hücreler üzerine indirekt etkisi de incelenmiştir. Çeşitli viral enfeksiyonların akut fazı esnasında belirli hastalarda solüblü sübstansların lenfositler için toksik olduğu bulunmuştur. İmmün sistem dışındaki dokular viral enfeksiyonlar sırasında immün cevabı etkileyen maddeler de açığa çıkarılır. Farklı immünomodülatör özelliği bulunan fibroblast interferonu buna örnek teşkil eder.

İmmünoşüpresyon Yapan Retrovirüsler

Son yıllarda retrovirüslerin sıçanlardaki immünoşüpresyonu ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu incelemelerde Friend leukemia virus (FLV) gibi tümör virüsleri ile infekte farelerde belirgin splenomegali, hepatomegali, lösemi oluştuğu ve sonunda hayvanın öldüğü görülmüştür. Duyarlı farelerde enfeksiyonun erken safhasında immün cevapta belirgin değişiklikler meydana gelir, hem primer hem sekonder antikor cevabında bir azalma ortaya çıkar. IgM ve IgG sentezleyen antikor yapıcı hücre toplulukları enfeksiyondan hemen sonra inhibe olurlar. Virus ayrıca enfeksiyondan 2-3 hafta sonra dalak ağırlığında belirgin bir artış meydana getirir. Mikrobiyal aşırı duyarlılık, basit haptenlere karşı temas duyarlılığı, allograf reddi ve tümörlerin reddini içine alan hücresel bağışıklık belirgin şekilde durmuştur.

Hücre transferi deneyleri FLV'nin ilk hedefinin kemik iliği kökenli lenfoid hücreler olduğunu göstermiştir. In vitro deneyler FLV'nin belirli hücre topluluklarını etkileyerek immünoşüpresyon sağladığı görüntüsünü vermektedir. İnfekte hayvanlardan elde edilen yıkanmış dalak hücreleri ile yapılan in vitro deneyler immün cevabın belirgin inhibisyonunu gösterir. İnfekte hayvanlardan alınan dalak hücreleri, normal dalak hücre kültürlerine nispeten düşük sayıda ilave edildiğinde immün cevabı belirgin şekilde inhibe eder. İnfekte hayvanlardan elde edilen asitik sıvıların bağışıklığı baskılayıcı etkisi vardır. İnfeksiyöz virus partiküllerinin ultracentrifüjde çevrilerek ayrılması ile elde edilen serum ve plazma da in vitro olarak normal dalak hücreleri için belirgin baskılayıcı etki gösterir. Benzer olarak, infekte dalak hücrelerinden elde edilen ultracentrifüj üst sıvısı baskılayıcı etki verir.

Virüs Etkisi İle Oluşan İmmünoşüpresyon'un Genel Anlamı

Canlıların immün cevap sistemi, etkenlere direnç fonksiy-

yonu ve enfeksiyöz etkenlerin selektif baskısı altında gelişmekte olduğundan, diğer mikroorganizmalarda olduğu gibi viruslarda da immün cevabı önlemeyi tamamlayıcı kapasite gelişmiştir. Tabiatta neslin devamı viruslar gibi mecburi parazitler için gereklidir. Bir konakta çoğalan virus için diğer konakta veya en azından diğer hücre bölgelerinde çoğalmaya yeterli zaman olmalıdır. Birçok virus konakta uzun zaman sürecinde, bazan konağın bütün yaşamı boyunca kalabilir. Böylece immün cevap sistemine direnç oluşumu virus ve virus konağının birlikte evölüsyonundan destek alır. Hakikaten, viruslar çok çabuk üreyebilirler ve immün cevabın müdahasını yok etmek için çeşitli, karşı koyucu önlemler kullanırlar. Viruslar ile immünosüpresyon viral enfeksiyonda esas element olarak gösterilir. Benzer şekilde virus etkisi ile immünosüpresyon birçok viral enfeksiyonu karakterize eden süperenfeksiyona artan duyarlılıktan sorumludur.

Virusun etkilediği immünosüpresyonun rolüne primer enfeksiyonun ilerleyişine ve patolojik sonuca nasıl yardımcı olduğuna dair hala yanıtlanmamış sorular bulunmaktadır. Virusun oluşturduğu zarara immünopatolojik olayın iştiraki oldukça tutarlıdır. Deneysel veya doğal oluşmuş bazı hayvan enfeksiyonlarında patolojik lezyonlar, enfeksiyon yapan virusun antijenlerine veya virusun modifiye ettiği konak yapılarına karşı bir immün cevap nedeni ile oluşurlar. Klasik örneği farelerde lenfositik koriyomenenjit virusunun neden olduğu hastalıktır. Benzer immünopatoloji hepatit B ve sarı humma virusları ile oluşan karaciğer dejenerasyonunda görülür. Bundan başka immün kompleksler birçok viral enfeksiyonda sıklıkla bulunur. Kızamığın deri lezyonlarının ve diğer viral ekzantemlerin oluşmasına iştirak edebilir. Immün kompleksler vaskülit, ürtiker, artrit ve poliarteritis nodosa gibi bir sonuca neden olabilir veya bazı komplikasyonların patojenik kökeninde mevcut olabilir. Virus enfeksiyonunun sebep olduğu immünopatolojik mekanizmanın bazı kronik glomerülonefritlere ve diğer otoimmün hastalıklara sebep olduğu da düşünülmektedir. Virusun sebep olduğu değişim, virusun yayılmasını kolaylaştırmasına ve iyileşmenin gecikmesine rağmen, virusun sebep olduğu immünolojik zararın miktarını azaltarak hastaya faydalı olabilir. Immünopatolojik belirtilerin oluşturduğu bazı spontan viral enfeksiyonlar sırasında iyileştirme bunun gerçek bir olasılık olduğuna işaret eder. Diğer taraftan, deney hayvanlarının lösemi virusları olarak bilinen retroviruslar ile immünosüpresyonu, hiç olmazsa virus enfeksiyonunun başlangıç bölgesinde, bireyin immün yeteneğinde azalmada önemli olabilir. Virus replikasyonu ve hedef lenfoid hücrelerin transformasyonu, konak immün cevabı tarafından tanınmayan virus antijenlerinin

hücre ile beraberliğine rağmen olabilir. Bu hücrelerin başlangıç virus transformasyonuna muktedir olması, tümör hücrelerinin hızlı replikasyonu ve kitle teşkili ile neticelenir.

Kaynaklar

1. Allison AC. Immunity and immunopathology in virus infections. *Ann Inst Pasteur* 1972; 123: 589.
2. Barron AL. Immunology of viral diseases. In: Rose R, Milgram F, Van Oss CJ, eds. *Principles of Immunology* 2nd ed. New York: Mac Millan Co, 1979: 248.
3. Claman HN. The biology of the immune response *JAMA* 1987; 258: 2834.
4. Cremer NE, Riggs JL. Immunglobulin classes and viral diagnosis. In: Lennette EH, Schmiu NJ. eds. *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections* 5th ed. Washington: American Public Health Association 1979: 191.205.
5. Çetin ET. Virus İnfeksiyonunda bağışık cevap. *Türk Tıp Der Derg* 1985; 51: 16
6. Davis BD, Dulbecco R, Eisen NH, Ginsberg HS. *Microbiology*, 3 rd ed Washington: Harper Row Publ 1980: 1018.1030.
7. Ewan PW, Lachmann PJ. Immunology and virus infection. In: Lochmann PJ, Peters DK eds. *Clinical aspects of Immunology* 4 th ed. Oxford: Blackwell Sci Publ 1982: 1482.
8. Friedman H, Specter S, Bendinelli M. Viruses and the immune response. In: Falcone G, Campa M, Smith H, Scott GM eds. *Bacterial and Viral Inhibition and Modulation of Host Defences*. London: Academic Press 1984.
9. Joklik KW, Willett HP, Amos BD. *Zinsser Microbiology* 18 th ed. Norwalk: Appleton, Century, Crofts 1984: 855.856.
10. Lamb JR, Moss FM, Eckels DD. Cellular Immunity to Viruses. In: Regenmortel MHV, Neurath AR, eds. *Immunochemistry of Viruses*. The Basis for Serodiagnosis and Vaccines. New York: Elsevier Sci Publ 1985.
11. Juria SE, Darnel JE, Baltimore D, Campbell A. *General Virology*. 3 rd ed. New York: John Wiley Sons 1978: 424.
12. Mandel B. Virus Neutralization. In: Neurath AR ed. *Immunochemistry of Viruses*. The Basis for Serodiagnosis and Vaccines. New York: Elsevier Sci Publ 1985.
13. McFarland MF. In vitro studies of cell mediated immunity in acute viral infection. *J Immunol* 1974; 113: 173.
14. Myrvik QN, Weiser RS. Immunity to viruses. In: Myrvik QN, Weiser RS eds. *Fundamentals of Immunology* 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1984: 425.
15. Roitt IM. *Essential Immunology* 5th ed. Oxford: Blackwell Sci Publ 1984: 161.
16. Roitt IM, Brostoff J, Male DK. *Immunology* London: Churchill Livingstone 1986.
17. Yewdell JW, Gerhard W. Antigenic characterization of viruses by monoclonal antibodies. *Ann Rev Microbiol* 1981; 35: 185.