

Herpes Simpleks Virusuna Karşı İmmünite

Nuran Salman

Giriş

Herpes simpleks virusu (HSV) gerek virologların gerek immünologların özel ilgisini çeken bir virustur. Bunun en büyük nedeni HSV'nin akut infeksiyon dışında latent bir infeksiyon da oluşturmasıdır. İmmün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış kişilerde HSV infeksiyonlarının ciddi seyretmesi de ilgiyi artıran nedenlerden biridir (1).

HSV'nin konağın immün sistemi ile ilişkisi hem insanda hem hayvanlarda araştırılmıştır. Bu araştırmaların yapılmasında en büyük problemler insanda deneysel çalışma yapma olanağının az olması ve deney hayvanlarının HSV'ye karşı bazen farklı immün yanıtlar verme özelliğidir (2).

Doğal Direnç

HSV ile karşılaşan konakta ilk olarak doğal bağışıklık sistemi harekete geçer (3). Herpesvirüslerle karşı doğal direncin başlıca elemanları doğal katil (NK) hücre, mononükleer fagositler sistem ve interferondur.

Doğal bağışıklığın görevi primer infeksiyondan sonra çoğalmayı sınırlama ve virusun yayılmasını önlemektir. Bu şekilde HSV'nin santral sinir sistemi (SSS) ve iç organlara yayılması engellenir. Bunun dışında bu sistem latent infeksiyon oluşmasını önler ve reaktive olmuş infeksiyonu kontrol altına alır. Doğal direnç virusun direkt olarak nörona yayılmasını engeller (4).

NK Hücreleri

NK hücreleri ilk olarak 1975 yılında çeşitli tümör hücrelerini eritebilen; T ve B lenfositler ve makrofajlardan farklı hücreler olarak tanımlanmıştır (5). Monoklonal antikor tekniği ile bazı T hücreleri ve makrofaj yüzey markörlerini taşıdıkları saptanmıştır. Bunlar büyük granüler lenfosit karakterinde hücrelerdir ve tüm lenfositlerin % 4'ünü oluşturur. Bunların tümör hücrelerini sitolize uğratmanın yanı sıra çeşitli fonksiyonları Tablo 1'de sıralanmıştır (6). İnterferonlar NK fonksiyonunu artırır.

HSV'ye karşı NK aktivitesi genelde HSV ile infekte fib-

roblastlara karşı sitotoksiste ile ölçülmüştür. NK'nın HSV infeksiyonu üzerine etkisi en sık görüldüğü yenidoğan ve Wiscott-Aldrich sendromu gibi klinik durumlarda incelenmiş ve bu gruplarda NK aktivitesinin HSV-FS'ye karşı düşük olduğu saptanmıştır. Özellikle prematüre ve yenidoğanda yapılan çeşitli çalışmalarda NK aktivitesinin erişkinden düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada kordon kanlarının sadece % 30'unda normal NK aktivitesi vardı. Bu aktivite üzerine interferonun gerekli olmadığı veya seropozitivitenin etkisi olmadığı saptanmıştır (7).

İnterferon

İnterferonlar, lökositler (alfa), fibroblastlar (beta) ve T hücreleri (gamma) tarafından salgılanan maddelerdir (8). İnterferonun görevleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

İnterferon HSV üzerinde 3 yoldan etkili olur (9):

(A) Çoğalmayı önler; (B) NK kapasitesini artırır (litik). (C) Pre-NK hücrelerini olgun NK hücreleri haline getirir.

Gresser ve ark. (9)'nın farelerde yaptığı çalışmalar interferon eksikliğinin HSV infeksiyonunun gelişmesinde bir rolü olduğunu göstermiştir. Kohl ve Marmon (10) erişkin (18 olgu) ve kordon kanı (18 olgu) mononükleer hücrelerinin HSV-1 ile inkübasyonunda ortaya çıkan interferon miktarları arasında fark bulmamış (88.6 ± 2.82 ünite/ml, 87.8 ± 29.6 ünite/ml); oysa Lopez ve ark. (11) AIDS olgularında HSV-1'e karşı interferon alfa yapımının az olduğunu göstermişlerdir.

Mononükleer Fagositler Sistem (MP Sistemi)

Mononükleer fagositler sistem kemik iliği prekürsör hücrelerinden gelişen bazı hücreleri içeren sistemdir. Kemik iliğinde promonositten monosit oluşur. Monosit kan yolu ile dokulara, karaciğer, dalak, akciğer gibi organlara ve periton gibi vücut boşluklarına giderek makrofajı oluşturur. İnfeksiyöz ajanların anatomik giriş yerlerinde stratejik olarak savunmada bulunmaları ve uzun ömürlü olmaları nedeniyle virusu intrensek ve ekstrensek sınırlamada önemli görevleri vardır (12).

(A) İntrensek Direnç: Makrofajlar virusun kendi içinde çoğalmasına ya dirençli ya da duyarlıdır. Dirençli olduğunda virusu parçalar veya hücre içi infeksiyonu önler. Eğer makrofaj içinde virus kolaylıkla çoğalırsa infeksiyon diğer hücrelere geçebilir; doku ve organ harabiyetine yol açar. Ayrıca infekte makrofaj vücudun uzak bölgelerine giderek infeksiyonun yaygınlaşmasına neden olur.

Makrofaj virusun çoğalmasına diğer hücrelerden daha az olanak verir. Bunu indirekt infeksiyon merkez assay gibi metodlar ile ortaya çıkarabiliriz. Bu bir kültür ortamında vi-

Tablo 1. NK Hücrelerinin Fonksiyonları

- Tümör hücrelerinin öldürülmesi
- Mikrobik ajanlara karşı doğal öldürme
- Bazı normal hematopoetik ve timus hücrelerinin büyüme ve gelişmelerinin kontrolü
- Antikora bağımlı hücreler sitotoksiste
- Graft versus host hastalığı ve otoimmünitede rol oynama
- İnterferon ve interlökin 2 salgılayma

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Çapa - İstanbul
İnfeksiyonlara Karşı İmmünite Simpozyumu'nda (13 Ocak 1988, İstanbul) bildirilmiştir.

Tablo 2. İnterferonun Görevleri

- Viral replikasyonu önleme
- NK etkisini artırma
- Yeni interferon yapımını artırma
- Makrofajın fagositozunu artırma ve yardımcı olma
- Tümör büyümesini önleme

rusu içine alan makrofajı gösteren bir metoddur. Çeşitli çalışmalar yenidogan hayvanlarda makrofajın erişkin farelere göre daha alıcı (permissive) olduğunu göstermiştir (13). Stiehm ve arkadaşları (14) da özellikle plasenta kökenli makrofajların virus alımının erişkin ve kordon kanı monositlerinden daha fazla olduğunu göstermiştir.

(B) Ekstresek Direnç: Ekstresek antiviral aktivite makrofajın çevredeki virüsü ve çoğalmasını olumsuz yönde etkileme şeklindedir. Bu direnç deneysel olarak ya uygun hücrenin Vero virus ile infekte edilerek üzerine makrofaj ilavesi ya da makrofajın aderansından sonra üzerine infekte hücre ilave edilmesi ile ortaya konur. Makrofajın inhibitör etkisi sitopatik etki veya virus titresi ölçümü ile saptanır. Bu konuda çalışmalar tartışmalıdır (15).

Monosit/makrofajın HSV'ye karşı sitotoksitesisi de ölçülerek bu hücrelerin sitotoksitesideki rolleri ortaya konabilir. Bu konuda yaptığımız bir araştırmada doku kültürü plaklarına aderans yöntemi ile elde edilen ve monoklonal antikorlar ile NK içermediği saptanan saf erişkin ve kordon kanı monositleri, HSV içeren Raji hücreleri ve diğer bazı hedef hücreleri (K 562, Molt-4, Raji hücreleri gibi) ile karşılaştırılarak sitotoksitesite ölçüldü. Elde edilen sonuçlar Tablo 3'te görülmektedir. Buna göre erişkin ve kordon kanı monositlerinin HSV'ye karşı sitotoksitesisinde fark yoktur (16).

Hüresel İmmünite

Hüresel immünite deyimi ile T lenfositleri ve alt grupları akla gelmektedir (17). T hücrelerinin çoğunluğu antijene direkt olarak bağlanarak aktive olmamaktadır. T lenfositleri hem antijeni hem de kendisindeki MHC için kodlanmış antijeni tanır. T lenfositlerinin virüslere etkisi iki şekildedir:

(a) Direkt etki: Burada sitotoksik T lenfositleri virüsle infekte olmuş hücreleri öldürür. Bu olay sınıf I diye adlandırılan MHC antijenleri ile kısıtlıdır. Sınıf I antijenleri yaygın olarak tüm somatik hücrelerde bulunur.

(b) İndirekt etki: Yardımcı ve baskılayıcı T hücrelerinin rol oynadığı bir mekanizma söz konusudur. Bu olay vücutta yaygın olarak bulunamayan MHC sınıf II antijenleri ile kısıtlıdır. Bu mekanizma harekete geçtiğinde solübl mediatörler salgılanır ve inflamasyon gelişir. Bu doku harabiyetine yol açarsa gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkar. T hücreleri ayrıca yardımcı T hücresi ile makrofajı ve salgılanan interferon ile NK yapımını ve aktivitesini artırır.

Herpesvirusa karşı hüresel immünite yönünden yapılmış çalışmaların sonuçları dört bölümde incelenebilir (18).

Sitotoksik T Lenfositleri (STL)

STL hayvanda HSV infeksiyonu uyandırıp daha sonra elde edilen lenfoid hücre popülasyonuna antijen vererek elde edilir. İlk zamanlarda elde edilen HSV STL'nin suşa özgü olduğu sanılırdı. Şimdi ise HSV-1 ve HSV-2 arasında % 75'e kadar varan çapraz reaksiyon var olduğu bilinmektedir. Farede STL oluşturulabilir. Fakat insanda STL'nin rolü tartışmalıdır (19).

Lenfosit Transformasyonu

Burada antijen ile lenfosit proliferasyonu oluşturularak DNA içinde timidin alımının ölçülmesi en sık kullanılan metoddur. Lenfosit transformasyonunun da iyileşme veya reaktivasyon ile ilişkisi tartışmalıdır. Herpes infeksiyonu geçirmiş yenidoğanda azalmış proliferatif HSV cevabı saptanmıştır (20).

Lenfokin Salgılayan T Lenfositleri

Yardımcı ve baskılayıcı T hücreleri antijen ile karşılaşın-

Tablo 3. HSV'ye Karşı Monosit Sitotoksitesisi

	Erişkin (n = 15)	Kordon Kanı (n = 7)
HSV-Raji	% 41 ± 1.1	% 48 ± 11
Raji	% 2.4 ± 5.1	% 2.9 ± 1.1
K 562	% 2.5 ± 6.0	% 2.1 ± 5.6
Molt-4	% 16 ± 4.3	% 13 ± 5.0

ca biyolojik olarak aktif maddeler salgırlar. Bunlara lenfokin denir. İnterferondan daha önce söz etmiştik. Ayrıca makrofaj ve lökosit inhibitör faktör, lenfotoksin ve kemotaktik faktör vardır. Aurelian ve ark. (21) reküran herpeste lökosit inhibitör faktörün azaldığını insan ve hayvanlarda göstermiştir.

Gecikmiş Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu T hücrelerinin oluşturduğu antijenin dermal infeksiyonundan 24-48 saat sonra görülen mononükleer hücre infiltrasyonudur. Yapılan çalışmalar bu reaksiyonun HSV immünitesi için gerekli olmadığı yönündedir (22).

Hüresel İmmünite

Nötralizan Antikor: HSV'de primer infeksiyon sonucu nötralizan antikorlar oluşur. Bunlar tipe özgüdür. HSV-1 ile HSV-2 arasında çapraz reaksiyon vardır. Nötralizan antikorlar akut infeksiyonu modere etmez. Sadece reküran infeksiyonu önler. Yeager ve ark. (23)'ün çalışmasında hafif HSV infeksiyonunda nötralizan antikor yüksek bulunmuş fakat çok merkezli bir çalışmada nötralizan antikorun hastalığın ağırlığı ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır (24).

Antikora Bağlı Hüresel Sitotoksitesite (ADCC): Virüsle infekte hedef hücrelerin antikor + granülosit veya monosit ile öldürülmesi reaksiyonu, antikora bağlı hüresel sitotoksitesitedir. Kohl ve ark. (25)'nin çalışmaları kordon kanının HSV'ye karşı ADCC'sinin erişkinden az olduğunu göstermiştir.

Antikor + Kompleman İle Sitoliz olayının herpesteki rolü de tartışmalıdır (2).

Kaynaklar

1. Nahmias AJ, Roizman B. Infection with herpes simplex viruses 1 and 2, part 1, *N Engl J Med* 1973; 289: 667.
2. Shore SL, Feoring PM. Immunology of primary herpes virus infections in humans. In: Nahmias AJ, Dowdle WR, Shinazi RW, eds. *The Human Herpesviruses*. Amsterdam: Elsevier-North Holland, 1981: 267.
3. Wildy P, Gell PGH. The host response to herpes simplex virus. *Br Med Bull* 1985; 41: 86.
4. Lopez C. Natural resistance mechanism in herpes simplex virus infections. In: Roizman B, Lopez C, eds. *The Herpes Viruses. Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpes Virus Infections*. Vol. 4. New York: Plenum Press, 1985: 37.
5. Herberman RB, Ortaldo JR. Natural killer cells: their role in defenses against disease. *Science* 1981; 214: 24.
6. Welsh R. Regulation of virus infections by natural killer cells. *Nat Immun Cell Growth Regul* 1986; 5: 169.
7. Lopez C, Kilpatrick D, Read S, et al. Correlation between low natural kill of HSV-1 infected fibroblasts, NK HSV-1 and susceptibility to herpesvirus infections. *J Infect Dis* 1983; 147: 1030.

8. Stiehm ER, Kronenberg LH, Resenblatt HM, Bryson Y, Merigan TC. Interferon: Immunobiology and clinical significance. *Ann Intern Med* 1982; 96: 80.
9. Gresser I, Tovey MG, Chantal M, Bandu M. Role of interferon in the pathogenesis of virus diseases in mice as demonstrated by the use of anti-interferon serum. *J Exp Med* 1976; 144: 1316.
10. Kohl S, Harmon MW. Human neonatal leucocyte interferon production and natural cytotoxicity in response to herpes simplex virus. *J Interferon Res* 1983; 3: 461.
11. Lopez C, Fitzgerald PA, Siegal FP. Severe acquired immunodeficiency syndrome in male homosexuals diminished capacity to make interferon alpha in vitro is associated with susceptibility to severe opportunistic infections. *J Infect Dis* 1983; 148: 962.
12. Mogensen SC. Role of macrophages in natural resistance to virus infections. *Microbiol Rev* 1979; 43: 1.
13. Morahan PS, Connor JR, Leary KR. Viruses and the versatile macrophage. *Br Med Bull* 1985; 41: 15.
14. Stiehm ER, Marshall SP, Ank B. Decreased intrinsic resistance of neonatal monocyte/macrophage with respect to herpes simplex virus. *Abst Annu Meet Wes Soc Ped Res* 1987: 285.
15. Morahan PS. Intereactions of herpes viruses with mononuclear phagocytes. In: Rouse B, Lopez C, eds. *Immunobiology of Herpes Simplex Virus Infection*, Boca Raton, Florida: CRC Press, 1984: 71.
16. Salman N, Ank B, Marshall SP, Stiehm ER. Yenidoğanlarda herpes simplekse karşı immünite: monosit sitotoksitesininin rolü. In: *X. Ulusal İmmunoloji Kongresi (12-14 Ekim 1988, Ankara) Program ve Bildiri Özelleri*. 1988: 50.
17. Reinherz EL, Schlossman SF. The characterization and function of human immunoregulatory T lymphocyte subsets. *Immunol Today* 1981; 2: 69.
18. Lawman MB, Rouse BT, Courtney RJ, Walker RJ. Cell mediated immunity against herpes simplex induction of cytotoxic T lymphocytes. *Infect Immun* 1980; 27: 133.
19. Yusukawa M, Zarling JM. Human cytotoxic T cell clones against herpes simplex virus-infected cells. *J Immunol* 1984; 133: 422.
20. Kohl S. Immune response of the neonate to herpes simplex virus infection In: Rouse B, Lopez C, eds. *Immunobiology of Herpes Simplex Virus Infection*. Boca Raton, Florida: CRC Press 1984: 121.
21. Aurelian L, Sheridan JF, Donenberg AD, Chaikof E, Nigida S. Cellular and humoral immunity in herpes virus infections. In: Schlessinger D, ed. *Microbiology-1981*. American Society for Microbiology: Washington DC, 1981: 176.
22. Nash AA, Gell PGH. The delayed hypersensitivity T cell and its interaction with other T cells. *Immunol Today* 1981; 2: 162.
23. Yeager AS, Arvin AM, Urban LJ, Kemp LA. Relationship of antibody to outcome in neonatal herpes simplex virus infection. *Infect Immun* 1980; 29: 532.
24. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, Takei Y, Alfor CA. The Collaborative Antiviral Study Group. Herpes simplex encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 1982; 145: 829.
25. Kohl S, Cox PA, Loo LS. Defective production of antibody to herpes simplex virus in neonates. *J Infect Dis* 1987; 155: 1179.