

# Tüberküloz İmmünitesi

Günay Ezer

Tüberküloz enfeksiyonu kronik seyirli, intrasellüler bir bakteri enfeksiyonudur. Akut bakteriyel enfeksiyonların seyirinde gelişen immün mekanizmaların büyük bir çoğunluğu tam bir açıklığa kavuşmasına rağmen, intrasellüler kronik bakteri enfeksiyonlarındaki olaylar; tüm gelişen teknik olanaklara rağmen kesinlik kazanmamıştır. Bunun nedeni, enfeksiyonda rol oynayan bakterilerin antijenik özellikleri ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan immün reaksiyonların karmaşıklığıdır.

Tüberküloz immünitesinde rol alan immün mekanizmaları kısaca özetlersek;

-**Fagositoz:** Polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar olmak üzere iki farklı hücre grubu fagositozda etkindir.

-**Hücrel İmmün Reaksiyonlar**

-**Hücrel İmmün Reaksiyonlar**

-**III. Tip Aşırı Duyarlık Reaksiyonları**

Günümüzde, bu reaksiyonlardan hücrel immün reaksiyonların önemi bilinmekte, diğerlerinin ise etkinliği konusunda kesin bir yorum yapılamamaktadır.

Oldukça karmaşık ve henüz tam bir açıklığa kavuşmamış olan tüberküloz immünitesini anlayabilmek için; hücrel immünitenin, tüberküloz basilinin antijenik özelliklerinin ve hücrel mekanizmanın enfeksiyon seyirindeki özelliklerinin bilinmesi gerekir.

## Hücrel immünite

Hücrel immünite, normal ve patolojik olayları içine alan, duyarlı T lenfositleri ve bunların aktivitesine yardımcı olan diğer hücreler ve humoral faktörleri içerir. Hücrel immünite kısa süre öncesine kadar, geç aşırı duyarlık reaksiyonu ile eş anlam taşımakta idi. Bugün geç aşırı duyarlık reaksiyonu sadece, hücrel immünitenin doku hasarı ile birlikte giden reaksiyonları için kullanılmaktadır.

Hücrel immünitede rol alan hücreler ve özellikleri Tablo: 1'de verilmiştir.

## T Lenfositler

Kemik iliğinde oluşurlar ve timusta eğitilirler. Olgun şekilleri özel antijenler taşırlar. B lenfositleri üzerine süpressör ve yardımcı etkileri yanısıra T lenfositleri hücrel immünitenin temel elemanlarından. T hücrelerinin farklılaşması sonucu sitotoksik T lenfositleri gelişmektedir. Sitotoksik T lenfositleri doğrudan doğruya veya lenfokinler aracılığı ile hedef hücreleri harab ederler. Sitotoksik lenfosit alt grubu, in-vitro MLC (karışık lenfosit kültürü) veya GVH (Graft versus host) reaksiyonlarında, allograft rejeksiyonlarında, tümör hücreleri, virüs veya kimyasal maddelerle modifiye edilmiş hedef

hücreleri ile temas sonucu gelişirler.

## Mononükleer fagositler

Mononükleer fagositik hücreler T ve B lenfositlerine antijen sunarlar. T hücreleri üzerinden etki yaparak hücrel immüniteyi etkilerler. Bu etki T lenfositlerini aktive eden interlökin-1 adını verdiğimiz monokin, koloni stimulan faktör, nötral proteinazlar (protein aktivatör, elastaz ve kollogenaz), kompleman proteinleri aracılığı ile olmaktadır. Ayrıca fagositoz ve direkt sitotoksik etki ile de hedef hücrelerini yok ederler. T lenfositlerinin salgıladığı MİF (makrofaj migrasyonu inhibe eden faktör) bu hücrelerin hareket ve metabolizmalarını etkilemektedir. Hücre yüzeyindeki Fc ve C3b reseptörleri, antijen+antikor veya antijen+antikor+kompleman komplekslerinin ortadan kaldırılmalarını kolaylaştırır. Hücre yüzeyindeki Fc reseptörü ADCC (antikora bağımlı hücrel sitotoksiste) de etkin rol oynamasını sağlar.

## K-Hücreleri: Öldürücü hücreler

Hücre kökeni bilinmemektedir. Yüzeyleri Fc reseptörü taşırlar ve ADCC'de etkin rol oynarlar. Bu reaksiyonda, Fab parçası ile antijene ve Fc parçası ile K hücrelerine bağlanan antikor köprü görevi görür. Komplemanın bu reaksiyonda etkisi yoktur.

## NK Hücreleri (natural killer cell): Doğal öldürücü hücreler

Hücre kökeni bilinmemektedir. Fagositoz yapmayan nonaderan hücrelerdir. Büyük granüler lenfositlere benzerler. Periferik kan ve dalak lökositlerinin % 5'ini içerirler. T, B markırlarından hiçbirini taşımazlar. Gelişmeleri için önceden antijeni tanımaları gerekmez. Doğal olarak bulunurlar. Timusu çıkarılmış farelerde sayıları artmıştır. Bu hücreler virüsle transforme olmuş hücreleri, allograftları ortadan kaldırmada, bazı enfeksiyonlara karşı direnç mekanizmasında, tümör rejeksiyonlarında nonspesifik rol oynarlar. NK hücrelerinin fonksiyonu için HLA uyumu şart değildir. Interferon hücrelerin aktivitesini artırır.

Tablo: 1. Hücrel immünitenin efektör hücreleri

Hücre	Öncül hücre veya Değişim bölgeleri	Hücre yüzey markırları				Etki mekanizmaları
		M1g	Fc	C3b	T <sub>ag</sub>	
T lenfosit	timus	-	-	-	+	Direkt veya lenfokin etkisi ile
Makrofaj	Monosit Prekütösör	±	+	+	-	Direkt veya MİF ve antikor aracılığıyla
K-Hücre	?	-	+	-	-	Antikor ile (ADCC)
NK-Hücre	?	-	-	-	-	Direkt etki

Corrahpasa Tıp Fakültesi Emekli Öğretim Üyesi  
2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (20-22 Eylül 1988, İstanbul) bildirilmiştir.

### Hücrel reaksiyonlara antikorların etkisi

ADCC dışında, antikorlar komplemana bağlı reaksiyonlar aracılığı ile hedef hücre üzerine öldürücü etki yaparlar. Antikorların bir diğer etkisi, hedef hücre yüzeyini kaplayarak, blokan etki yapmaları ve hedef hücreyi T, K, NK ve makrofajların etkisinden korumalarıdır.

### Hücrel immün reaksiyonlar

Hücrel immün reaksiyonlar üç aşamada gerçekleşmektedir.

Birinci aşama, antijenin antijen reseptörü taşıyan T lenfosit ile birleşmesiyle başlar. Bu birleşme doğrudan doğruya olabileceği gibi, daha sık olarak makrofaja bağlı antijen aracılığı ile olmaktadır. Bu birleşme sonucu morfolojik ve kimyasal olaylar meydana gelir ki, bunlar ikinci basamağı oluştururlar.

İkinci basamak reaksiyonları, hücrel immünitenin in vitro belirtilerini içermektedir. Antijen ile birleşen T lenfositlerinde membran değişiklikleri olmaktadır. Morfolojik değişiklikler blastik transformasyon ve bunu takiben mitozdur. Biyokimyasal değişiklikler ise DNA, RNA ve protein sentezidir. Bu devrede biyolojik efektör moleküller de salgılanır.

Üçüncü aşamada, yardımcı ve süpressör T hücre, sitotoksik T hücre, hücrel immünitenin efektör moleküllerini sağlayan T hücre ve hafıza hücrelerinin gelişimi sağlanır (Şekil 1).

T hücreleri heterojen bir popülasyondur. Bu heterojen yapı, hücrelerin organ lokalizasyonlarında, yüzey antijen özelliklerinde, resirkülasyon potansiyellerinde ve fonksiyonlarında belirir.

İmmün reaksiyonların başlaması için antijen hazırlayan bir grup hücreye gerek vardır. Bu hücreler genellikle makrofajlardır. Dendritik hücreler, derideki Langerhans hücreleri de bu görevi yapabilir. Olayın başlangıcında makrofaj, Ia aracılığı ile, antijeni önceden tanıyan az sayıdaki yardımcı T lenfositlerini uyarmaktadır. Aktive olan T yardımcı hücreler, ortama verdikleri lenfokinler aracılığı ile duyarlı olmayan (antijeni tanımayan) diğer lenfositleri, monositleri ve makrofajları olay yerine toplarlar. Lenfokin aracılığı ile aktive olan makrofajlar, T hücre aktivasyonu ve iltihabi reaksiyon için gerekli olan monokinleri salgılar. Böylece, başlangıçta az sayıda antijen duyarlı hücre ile başlayan reaksiyon, geniş bir antijen spesifik olmayan hücre topluluğuna yayılmış olur.

Monositlerden salgılanan ve lökosit pirojenleri ile eş olduğu sanılan, interlökin-1, T yardımcı lenfosit aktivasyonu için gereklidir. Yardımcı T lenfositleri interlökin-1 (IL-1), etkisi ile IL-2 salgılar. IL-1 ve IL-2 ile birlikte TDTH (geç aşırı duyarlıktan sorumlu hücreler) hücrelerinin farklılaşmasını sağlar. Farklılaşan TDTH hücreleri, CF, MIF, MAF, MAggF gibi makrofaj fonksiyonunu artıran faktörler salgılar. Bu faktörlerden MAF'in salgılanması ile makrofajlar aktive olduklarında, interlökin-1 yansısıra bağ dokusunu sindiren birçok enzimler, lokal koagülasyona neden olan prokoagülan maddeler (doku faktörü ve faktör VII), ve plazminojen aktivatör salgılar. Plazminojen aktivatör, plazminojeni plazmine çevirir ve plazmin fibrini sindirerek, pıhtı oluşumunu ağır ağır geriye döndürür. Diğer lenfokinlerden CF (kemotoksik faktör), salgılanması, hücrelerin o bölgeye toplanmasına, MIF'in salgılanması makrofajların diğer bölgelere göçünün engellenmesine, MAggF (makrofaj agrege

edici faktör) salgılanması, hücrelerin birbirleri ile agregasyonuna yol açar.

IL-2 süpressör hücre yüzeyindeki reseptörlerle birleşir, IL-1 ile birlikte süpressör T lenfositlerini aktive ederler. Aktive olan bu hücreler yardımcı T (T<sub>H</sub>) ve B lenfositlerini baskırlar. Diğer taraftan IL-2 tümör hücrelerinin destrüksiyonu ve transplantasyonların rejeksiyonundan sorumlu olan sitotoksik T (T<sub>S</sub>) hücrelerinin de aktivasyonunu sağlar.

T<sub>H</sub> hücreleri, B hücre büyüme faktörü (BCGF), B hücre farklılaşma faktörü (BCDF), salgılar.

IL-1 bazı sistemlerde B hücre aktivasyonuna neden olmaktadır. Hücrel reaksiyonlar sırasında salgılanan değişik lenfokinler, diğer birtakım lenfosit fonksiyonlarını da etkilemektedir. Örneğin NK hücreleri lenfokin aracılığı ile aktive olurlar. Gama interferon bu aktivasyonu daha da artırmaktadır.

IL-3 kemik iliğinden mast hücre proliferasyonunu sağlar. Bu yolla sağlanan mast hücreleri, mukoza yüzeyindeki mast hücrelerini oluştururlar ki bunlar doku mast hücrelerinden farklı bir subpopülasyondur.

### Tüberküloz basilinin immüniteye ilişkin özellikleri

Tbc basilleri, organizmada monosit, RES hücreleri ve dev hücreler içinde bulunan fakültatif hücre içi parazitlerdir.

Bakterinin hücre duvarı, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ve enfeksiyona karşı dirençten sorumludur. Bundan dolayı enfeksiyon seyrinde hücre aracılığı ile olan bağışıklık olayları ön plandadır.

Tbc basilinin değişik antijenlerine karşı antikorlar meydana gelmekte ve fakat bu antikorların enfeksiyona karşı dirençteki rolü bilinmemektedir. Önceden tbc basili üzerine spesifik antikor içeren serum eklenmesi, bakteri fagositozunu takiben, lizozomal membran ile fagozomun füzyonunu bir miktar arttırmakta isede, intrasellüler öldürme işlemine katkısı yoktur. Tbc enfeksiyonu sırasında PPD'e karşı IgG karakterinde hemagglütine edici antikorlar bildirilmiştir. Antikor yapımından, akciğerde uzun süre canlı kalan tbc basilleri sorumlu tutulmaktadır. Tbc seyrinde IgM antikorlarından IgG yapımına geçiş, bazı olgularda birkaç ay sürmekte ve yine bir kısım olgularda IgM antikorları, birkaç yıl gibi uzun süre ısrarlılık göstermektedir. Spesifik antikor titresi, anergi gösteren formlarda yüksek, buna karşılık, hücrel immünitesi normal reaktif formlarda düşük bulunmaktadır. Hastalık seyrinde spesifik IgE yapımına rastlanmamıştır.

Tbc basili organizmada genel bağışıklık cevabının artmasına neden olur. 1924'de Lewis ve Looms, tüberkülozlu kobayların, koyun eritrosit antijenine karşı normallerden daha çok antikor yaptıklarını gösterdiler. 1942'de Freund ve McDermott antijenin sudaki eriğini, ölü tbc basilleri bulunan parafin içinde hayvanlara verdiklerinde, antikor cevabında artış gözlediler. Böylece Freund komplet adjuvanı geliştirildi.

Tbc basilinin birçok antijenleri vardır. Bloc'un "cord factor" adını verdiği trehalose 6-6 dimycolate, önceleri yalnızca virülen bakterilerde gösterilmiş isede, bugün zayıflatılmış ve saprofit basillerde de bulunmuştur. Bu faktör lökosit göçünü inhibe etmekte ve kronik gidişli granulomlara neden olmaktadır. Diğer önemli antijenler D-Wax ve B-Wax antijenleridir. D-Wax antijeninin, tüberküloprotein ile birlikte geç aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir.

Basilin yüksek lipit içeriği, birçok biyolojik özelliğini

açıklar. Aside dirençli olması, süda eriyen bileşiklerin bakteri içine diffüze olmayışı, yabancı cisim reaksiyonuna ne-den olarak granulomatöz lezyonların gelişmesi yüksek lipid içeriği ile ilgilidir.

Normalde doku nekrozu olduğu zaman, nekrotik dokular, doku proteolitik enzimleri tarafından sindirilirler. Kazeöz lezyonlarda ise proteoliz, tbc basilinun doku proteazlarını inhibe etmesi nedeniyle mümkün olmamaktadır.

### İnfekte konağın Tbc basillerine karşı immün cevabı

Organizmaya giren tbc basilleri ilk önce polimorf nüveli lökositler (PMN) ile karşılaşır. Tbc basillerini fagosite eden PMN'ler lipid kapsülü parçalayamazlar. Bunun sonucu olarak PMN'ler içerisinde bakteriler bir taraftan derin dokulara yayılırken, diğer taraftan salgısal faktörlerin ekstrasellüler etkisinden korunurlar. PMN'ler basile kısa bir süre hücre içi parazitlik olasılığı sağlarlar. Bu sürenin sonunda PMN'ler lizise uğrarlar ve serbest kalan basiller, makrofajlar tarafından fagosite edilirler.

İmmünitenin gelişiminde duyarlı lenfoid hücrenin, mikobakteri antijenini tanınması önemlidir. T hücresi antijenik uyarıları aldıktan sonra, lenfokin salgılar ve makrofaj aktivitesinden sorumlu olan lenfokinler dirençte anahtar rol oynarlar.

Son yıllarda Japon araştırmacıların bildirdiklerine göre, bakteri membranı ile, fago-lizozomal membran arasındaki olaylar infeksiyonun sonucunu etkilemektedir. Klasik bilgiye göre, fagosit tarafından yutulan madde, hücrenin kendi zarı ile çevrili fagozom içinde kalır. Fagosite edilen maddenin sindirimi için fagozomun lizozom ile birleşmesi gerekir. Lizozomlar lipoprotein zarla çevrili olup, hidroliz yapıcı enzimleri içerirler. Tbc basillerini fagosite eden makrofajların fagozomlarında, CAMP artışı nedeniyle, fagozom-lizozom birleşmesi inhibe olmaktadır. Ölü tbc basilleri bu özelliği taşımazlar. Artan CAMP'nin, makrofaj ve bakteri kaynaklı olduğu sanılıyor. Ayrıca tbc basilleri yüksek moleküler ağırlıklı glikolipit sülfat içerirler. Lizozomlar içerisindeki mikobakteriyel sülfatların çok düşük konsantrasyonları bile, fagozom-lizozom füzyonunu engellemektedir. Fagozom içerisindeki öldürme mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Organizmaya tbc basillerinin girişini takiben, tbc allerji ve immünitenin geliştiği ve bunların farklı kavramlar olduğu bilinmektedir. Tbc'ye karşı bağışıklığın mikobakteri RNA'sı ile sağlandığı, aşırı duyarlığın ise tüberkülo-protein ve D-Wax antijeni ile geliştiği deneysel olarak gösterilmiştir. Bugünkü bilgilerin ışığı altında bu iki reaksiyonun farklı hücre popülasyonları tarafından sağlandığı varsayımı da ileri

sürülebilir. Bu olaylarda nerede-immünitenin başladığı, nerede allerjinin geliştiğini söylemek ise mümkün değildir.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, tüberküloz infeksiyonu seyrinde belirgin hücrel immün süpresyon olduğu bildirilmektedir. Süpresyon nedeni olarak ileri sürülen faktörlerden en önemlisi süpresör T hücrelerinde artmadır. Deneysel olarak farelerde, süpresör T hücre aktivitesinin başlıyabilmesi için, dalakta canlı bakteri sayısının bir eşik değere ulaşması gerektiğine işaret ediliyor. Ölü bakterilerle bu süpresyon sağlanmıyor. Aşırı bakteri yükü olan hastalarda, immün cevapsızlığın, "high dose tolerans" veya immünparalizi sonucu olabileceği de ileri sürülmektedir. İmmünüsüpresyondan ayrıca; MIF'i inhibe eden bir plazma faktörü, antijen spesifik süpresör monositlerin varlığı, T lenfositlerinin sekestrasyonu, süpresif hümmoral faktörler ve antijenler (PPD-anti PPD antikor kompleksi, Nondializabl lipoprotein, mikobakteriyel orijinli süpresör faktörler), Aderan süpresör hücreler (T-B-Monosit), genetik faktörler (HL-AB7), (HLA-D<sub>3</sub>), hipoproteinemi ve defektif iltihabi cevap sorumlu tutulmaktadır.

Görüldüğü gibi tbc immünitesi hala tam bir açıklık kazanmamıştır. Devam eden yoğun çalışmalar ileri yıllarda konuya daha kesin bir yorum getirecektir.

### Kaynaklar

- 1- Bellanti JA: Immunology III. W.B. Saunders Company (1985).
- 2- Bhatnagar R, Malavia A N, Narayanan S, Rajgopalan P, Kumar R, Bharadwaj O P: Spectrum of immun response abnormalities in different clinical forms of tuberculosis. *Am Rev Resp Disease* 115: 207, (1977).
- 3- Chaparas S D: Immunity in tuberculosis. *Bulletin of the World-Health Organization* 60 (4): 447 (1982).
- 4- Freedman S O: Circulating antibodies in pulmonary tuberculosis. *Chest* 70: 1 (1976).
- 5- Hsieh K H, Cheng F R: Further study on the role of active T lymphocytes in human immunity to tuberculous infections. *Annals of Immunol* 48: 3, 187 (1983).
- 6- Johnson NMel, McNicol M W, Burton-Kee E J, Mowbray J F: Circulating immun complexis in tuberculosis. *Thorax* 36: 610 (1981).
- 7- Margolis M L, Uitert B L W: Anergy in tuberculosis. *Biomed Pharmacother* 39: 292 (1985).
- 8- Stantford J L, Carswell J W, Rook G A W: Preliminary evidence for the trapping of antigen specific lymphocytes in the lymphoid tissue of anergic tuberculous patients. *Clin Exp Immunol* 26: 129 (1976).
- 9- Turk J L: Dissosiation between allergy and immunity in mycobacterial infections. *Lepr Rev* 54: 1 (1983).
- 10- Watson S R, Collins F M: Development of supressor T cells in mice heavily infected with myobacteria. *Immunology* 39: 367 (1980).