

## TÜBERKÜLOZDA DOĞAL DİRENÇ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Prof. Dr. Recep ÖZTÜRK

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Tüberküloz, 90'dan fazla antijene ve değişik virülans faktörlerine sahip *Mycobacterium tuberculosis* basili ile konağın mononükleer fagositleri ve T lenfositlerinin ilişkisine bağlı olarak gelişen kronik granülatöz bir infeksiyon hastalığıdır. Tüberkülozda hastalık oluşumunun temeli, basil ile konak arasındaki savaşın seyrine bağlıdır. Her ikisinin birbirine karşı kuvvetli ve zayıf tarafları vardır.

Dünya nüfusunun üçte biri *M.tuberculosis* basili ile infekte olmuş durumdadır. *M. tuberculosis* ile infekte olan kişilerin %90 kadarında mikroorganizmalar sessiz kalan odaklarda tutulur ve klinik belirti vermezler, yani hastalık oluşturmazlar. Basille infekte kişilerin %3-4 kadarında basille karşılaşma sonrasındaki bir yıl içinde hastalık gelişebilir; %5-15 olguda hastalık hayatın her hangi bir devresinde "geç nüks" biçiminde görülür.

Bu yazıda tüberkülozda doğal direnç ve risk faktörleri özetle ele alınacaktır.

Konulara girmeden önce tüberküloz patogenezi özetleyelim:

Basil solunum, sindirim, deri, genitoüriner sistem, konjuktivadan girebilir. Sıklıkla solunum yoluyla alveole ulaşan basil burada alveolar makrofajlarca fagosit edilir. Basil, aktif olmayan makrofajlarda ürer, sonunda bu hücreler parçalanır, yeni hücreler infekte olur. Bu dönemde mikobakterilerin yıkılarak yok edilmesi alınan mikobakterilerin virulansı ve konak fagositlerinin intrensek mikrobisidal kapasitelerine bağlıdır. Başlangıçtaki hücre içi yıkımdan kaçabilen mikobakteriler çoğalıp makrofajların parçalanmasına yol açacaktır.

Basiller, hücre debris, konak kemotaktik faktörleri (C5a....) ile dolaşımdan monositleri ve lenfositleri bu bölgeye çekilir. Bölgeye gelen monositler makrofajlara diferansiye olur; bunlar basilleri daha kolay fagosit eder, ama tahrip edemez. Bu devrede mikobakteriler logaritmik olarak çoğalır, monositler birikmeye devam eder.

Basiller lenf yoluyla komşu lenf bezlerine taşınır; kan akımına karışan basiller kemik iliği, dalak, böbrek, karaciğer, kemik, merkezi sinir sistemine(MSS) yayılır.

Olayın başlangıcından 2-4 hafta sonra kendilerine sunulan antijen ile aktive olan CD4+T hücreleri bölgeye gelir ve erken lezyonlarda çoğalırlar. Bu yardımcı T hücreleri saldıkları değişik sitokinlerle makrofajları aktive edip basilleri öldürebilme yeteneği kazandırır. Bu devrede basillerin logaritmik çoğalması durur. Bu primer lezyonlardaki merkezi solid nekroz mikobakterilerin hücre dışı üremesini inhibe eder. Sonuçta infeksiyon stasyonere veya dormant hale geçebilir. İmmün denetim yetersiz kalırsa hastalık ilerler(primer infeksiyon); veya dormant hale gelen lezyonlar sonraki dönemlerde (yıllar sonra) immün sistem her hangi bir nedenle zayıflarsa yeniden aktive olur(post primer tüberküloz).

Özetle basil akciğer ulaştıktan sonra farklı konak mekanizmaları ile karşılaşır. *M.tuberculosis* ile infeksiyonun sonucu, basilin üreme ve öldürülmesi ile doku nekrozu, fibröz, ve rejenerasyon arasındaki dengeye bağlıdır.

### **Tüberküloza karşı korunma**

*M.tuberculosis* infeksiyonunun sonlandırılması infekte makrofajlar ile T lenfositleri arasındaki ilişkinin başarısına bağlıdır. Primer veya sekonder bağışıklık yetmezliklerinde ve özellikle AIDS'te tüberkülozda hücreli immunitenin önemi açıkça gösterilmiştir.

Basil antijenleriyle uyarılma sonrasında esas olarak  $\gamma$ -interferon( $\gamma$ -İFN) olmak üzere CD4+T hücreleri sitokinler salarak koruyuculuk oluşturur.

CD8+ T hücreleri ve diğer T hücre alt grupları da sitokinler salarak veya infekte hücreleri eriterek savunmada katkıda bulunur. T hücre cevabı ağırlıklı olarak antijen özgüdür.

Kazanılmış T hücre cevabı ağırlıklı olarak MHC ile ilişkilidir ve MHC polimorfizmi hastalık duyarlılığı ve sonuçları arasında farklılık olmasından sorumludur.

T hücrelerinin fonksiyonel çeşitliliği de farklılıkla ilişkili olabilir. Mikobakteriyel infeksiyonlarda Th1 yanıtı koruyucu bağışıklık için esastır. Nitekim  $\gamma$ -İFN geni çalışmasına engel olunmuş fareler *M.tuberculosis* infeksiyonuna oldukça duyarlıdır ve  $\gamma$ -İFN reseptörü olmayan kişilerde tekrarlayan ve bazen öldürücü mikobakteri infeksiyonları gelişir. Th2 tipi sitokinler (İL-4)  $\gamma$ -İFN uyarımını ve makrofaj aktivasyonunu in vitro inhibe eder; buna göre konak yanıtını zayıflatabilir. Tüberküloz hastalarında Th2 tipi sitokinlerde artış saptanmıştır. Bu konu henüz tam netleşmemiş olup daha ayrıntılı bilgilere ihtiyaç vardır

### **Doğal bağışıklık**

Fagositik hücreler, mikobakteri antijenlerinin sunumuyla birlikte diğer uyarıcı ve sitokinlerin ekspresyonu ile kazanılmış T hücre aracılığıyla bağışıklığın başlaması ve devamında önemli göreve sahiptir. Ayrıca, fagositik hücrelerin doğal savunma mekanizması da önemlidir. Yapılan bir deneyde mikobakterilere hassas olan tavşanlar dirençli tavşanlara göre inhalasyondan 7 gün sonra akciğerlerinde 20-30 kat daha fazla canlı basile sahiptiler. Nitekim aşılınmış farelerde yapılan çalışmalarda kazanılmış T hücre

bağışıklığının dissemine tüberkülozdan onları koruduğunu, ama başlangıç akciğer infeksiyonunu önleyemediğini göstermiştir.

İnsanda da BCG ile kazanılmış T hücre aracılıklı bağışıklık, akciğer infeksiyonundan ziyade dissemine hastalığa karşı daha fazla koruyucudur. Benzer şekilde doğal olarak kazanılmış T hücre bağışıklığı ekzojen akciğer reinfeksiyonuna karşı koruyucu değildir. Bu bilgiler lokal, T hücrelerden bağımsız konak savunma mekanizmalarının akciğer infeksiyonuna karşı korunmada önemli olduğunu gösterir. Ayrıca değişik epidemiyolojik veriler tüberkülozda doğal direncin önemini göstermektedir. Örneğin bakım evlerinde aynı şekilde aktif tüberkülozla maruz kalan beyazlar ve zenciler arasında tüberkülin deri reaksiyonu pozitifleşmesi zencilerde iki kat fazladır. Bu durum, erken devrede siyahlarda doğal direncin daha az etkili olduğunu göstermektedir.

Ayrıca in vitro deneylerde(virülan mikobakterilen makrofajlarca üremesinin inhibe edilmesi, değişik makrofaj ürünlerinin gen polimorfizimi) bu gözlem doğrulanmıştır.

Aşağıda *M.tuberculosis*'e karşı doğal direnci sağlayan konak elemanları hakkında daha ayrıntılı bilgi sunulmuştur.

### **Mikobakterilerin fagositozu**

İnhale edilen basiller alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu ilk karşılaşma sonrasında dendritik hücreler ve monosit kaynaklı makrofajlar fagositoza katılır. Makrofajlar aşağıda izah edilen değişik mekanizmalarla basilleri ortadan kaldırmaya uğraşırken, basillerde fagositoza direnmeye çalışır(tablo1, 2).

*M.tuberculosis*, mononukleer fagositlere, kompleman reseptörleri(CR1, CR3, CR4), mannoz reseptörleri ve diğer hücre yüzey reseptör molekülleri aracılığıyla tutunur. Basilin endositozunda fagositik hücreler üzerindeki farklı reseptörler rol alır; fagositler opsonize olan veya olmayan *M.tuberculosis*'e bağlanır. Mikobakteriler, komplemant faktörle opsonizasyondan sonra CR1, CR3 ve CR4 aracılığıyla tutunup konak makrofajları tarafından alınabilir. CR3 yokluğunda insan makrofajları ve monositleri tarafından basil fagositozu %70-%80 azalır.

#### **Tablo-1.Tüberküloza karşı konak cevabında makrofajların rolü**

1. Basilin makrofaj yüzeyine bağlanması (kompleman reseptörleri:CR1,CR3, CR4; mannoz reseptörleri; surfaktan protein reseptörleri; CD14; toplayıcı reseptörler)
2. Fagozom-lizozom birleşmesi
3. Basil üremesinin önlenmesi(ROI ve RNI yapımı; apoptoz)
4. Diğer bağışıklık hücrelerinin toplanması ve bölgesel inflamasyon yanıtı (sitokinlerin etkisi:TNF- $\alpha$ , kemokinlerin etkisi:İL-8; antijen sunumu)

**Tablo-2. Fagositoza karşı mikobakterilerin savunması**

1. Fagozom-lizozom birleşmesinin önlenmesi
2. Fagolizozomdan sitoplazmaya kaçış
3. Lizozom içeriğinin alkalizasyonu
4. ROI'nin inhibisyonu(katalaz üretimi ve kalın lipid duvar)
5. iNOS gen aktivasyonunun baskılanması
6. Lizozomal enzimlere direnç(hücre duvarı yüksek mol ağırlıklı lipidleri aracılığıyla)
7. Makrofajlarda CD1 ve Fas molekül yapımının baskılanması
8. Makrofaj aktive edici moleküllerin yapımının önlenmesi
9. Metabolizma veya hücre döngüsünün durdurulması

C3'le opsonizasyon için, komplement sistemi aktivasyonu ile ilk olarak yıkım ürünü C3b oluşmalıdır. *M.tuberculosis* C4b yokluğunda bile C2a'ya direkt bağlanarak klasik komplement aktivasyon yolunu kullanır; bu yolda CR1'e bağlanmak için gerekli olan C3b oluşturulur. Bu mekanizma akciğer gibi opsonince düşük çevrelerde mikobakterilerin fagositozunu sağlar. Bununla birlikte, opsonize olmamış basiller CR3 ve CR4'e direkt bağlanabilir; ama opsonize olmamış basiller için en iyi bilinen reseptör makrofaj mannoz reseptörüdür(MR), ki bu mikobakterilerdeki terminal mannoz rezidülerini tanıır. CR ve MR ile alım bloke edilince, makrofajlar tip A toplayıcı(scavenger) reseptörleri ile de basilleri internalize edilebilir. IgG kaplı partiküllerin fagositozunu sağlayan Fcγ reseptörleri tüberkülozda az bir role sahiptir.

Epitel hücreleri veya alveoler makrofajlara artmış bağlanma klinik tüberküloz gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Sürfaktan proteinleri, mannoz bağlayan lektinleri(MBL)

ve C1q'yu içeren yapısal olarak ilişkili proteinler olan kollektinler bu açıdan önemli olabilir. Sürfaktan protein A (Sp-A), ya makrofaj tip II pnömositlere yada nötrofillere bağlanarak *M.tuberculosis*'in alımına aracılık eder. HIV pozitif hastalarda akciğerlerde Sp-A düzeyleri artmıştır, ki bu basillerin alveoler makrofajlara bağlanmasını üç kat artırır. Aksine diğer bir surfaktan proteini olan Sp-D makrofajlarda patojen basillerin alımını bloke eder. Hipotez olarak farklı surfaktan proteinlerinin nispi miktarları infeksiyon gelişim riskiyle ilişkilidir denebilir.

Diğer bir kollektin üyesi olan plazma faktör MBL fagositlerce mikobakterilerin alımına katkıda bulunabilir. MBL değişik patojenler üzerindeki karbonhidrat yapıları tanıır ve doğrudan (henüz belirlenmemiş reseptörler aracılığıyla) yada dolaylı (komplement sistem aktivasyonu) fagositozu uyarır. MBL geninde genetik polimorfizm farklı popülasyonlardaki serum MBL miktar değişkenliklerini izah eder. MBL artışı mikobakteri infeksiyonu için nispi dezavantajdır.

*M. tuberculosis* fagositik hücreler için tropizm göstermesine rağmen, alveoler epitel hücreler gibi aktive olmamış fagositik hücrelerle de ilişkiye girebilir. Bu bağlanmada değişik hücre yüzeylerinde ve plazmada bulunan bir glikoprotein olan fibronektin rol alabilir. *M.leprae* gibi *M.tuberculosis* de epitel hücrelerine bağlanabilir; bu bağlanmayı basilin salgıladığı 30-31 kDa antijen 85 kompleksi (fibronektin bağlayıcı protein ailesi üyesi) sağlar. Ayrıca *M.tuberculosis* tarafından oluşturulan 28-kDa heparin bağlayan adhezin konak hücrelerdeki sulfatlı glikokonjugatlara bağlanacaktır.

Böylece çok sayıda değişik konak reseptörleri dahil *M.tuberculosis* fagositozu için değişik mekanizmalar vardır.

*M.tuberculosis*'in hücreye farklı giriş yolları sinyal iletimi, immun aktivasyon ve basilin hücre içi yaşamını etkiler. Örneğin, Fcγ aracılıklı fagositoz inflamatuvar cevapla doğrudan ilişkilidir ve CR'e bağlanma olmaz. CR1'e bağlanma sonrası basilin yaşaması CR3 ve CR4'e bağlanma sonrasına göre daha iyidir. Aynı zamanda alveoler makrofajlar tarafından Sp-A opsonize basillerin fagositozu reaktif nitrojen ara ürünlerini(RNI, mikobakterinin öldürülmesinde etkili mekanizmalardan biri) suprese eder.

Bunun gibi virulan tüberküloz basilleri MR aracılığıyla fagosite edilirken, atenüe kökenler edilmez. MR aracılıklı fagositoz O<sub>2</sub><sup>-</sup> oluşumunu uyarır ve *M.tuberculosis* MR aracılıklı antiinflamatuvar sinyali açığa çıkarır. Bu in vitro saptamaların in vivo sonuçları için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır

İlginç olarak, Hindistanda 245 lepralı ailenin taramasında MR geninin yerleştiği 10p12 kromozomu üzerindeki değişik belirteçlerle (marker) kuvvetli bir ilişki saptanmıştır.

### ***M.tuberculosis*'in tanınması: Toll-benzeri reseptörlerin görevi**

Fagositoz yanında basillerin veya ürünlerinin tanınması etkili bir konak cevabı için önemli adımlardan biridir. Basil hücre duvarı ürünü lipoarabinomannan (LAM), gram negatif LPS'lerine benzer.

Değişik dolaşan faktörler ve reseptörler olaya dahil olur. Plazma LPS-bağlayan protein hücre yüzey reseptörü CD14'e bu mikrop ürünlerini transfer ederek LPS ve LAM'a karşı makrofaj yanıtlarını artırır. Benzer şekilde "solubl" CD14, CD14 negatif hücrelerde hem LAM hem de LPS'ye karşı cevabı sağlar. Aktif tüberkülozlu hastalarda serumda CD14 ve LPS bağlayan protein miktarları artmış olarak saptanmıştır.

Toll benzeri reseptörler(Toll-like receptors, TLR), makrofaj ve dendritik hücrelerde mikrop tanınması için esas olan doğal direnç araçlarından biridir. TLR ailesi üyeleri transmembran proteinleridir; hücre dışı domainlerinde tekrarlayan lösince zengin motifler vardır. TLR sitoplazmik domaini İL-1 reseptör sinyal domainine homologdur ve IRAK'a bağlıdır (IRAK: IL-1 asosiye kinaz), ki bu da sitokin oluşumunu sinyal vermek için NF-kB gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eden bir serin kinazdır. Bugüne kadar en az 10 TLR ayrılmıştır. TLR2, TLR4 ve TLR9 sırasıyla peptidoglikan, bakteri lipopeptidleri ve gram negatif endotoksinlerine karşı hücresel immun cevaptan sorumludur.

TLR'ler mikobakteri tanınmasında da görev alır. TLR aracılığıyla, *M.tuberculosis* lizati veya solubl mikobakteri hücre duvarı ilişkili lipoproteinler kuvvetli bir proinflamatuvar sitokin olan İL-12 salınımını uyarır. MyD88 (myeloid differentiation protein 88) bütün TLR'den IRAK'a bağlantı sağlayan mutad sinyal komponenti, *M.tuberculosis* tarafından indüklenen makrofaj aktivasyonu için esastır.

TLR2 mutasyonu *M.tuberculosis* ile indüklenen TNF- $\alpha$  oluşumunu inhibe eder; burada diğer TLR'lerin de rolü olabilir. Çin hamsteri ovarium hücreleri (TLR bakımından nispeten eksik) kullanarak yapılan bir transfeksiyon modelinde, TLR2 ve TLR4 ekspresyonu hem virülen hem de atenüe basillere karşı cevap sağlamıştır. TLR2, mikobakteri LPS LAM ve 19-kDa *M.tuberculosis* lipoprotein sinyali için gereklidir (TLR4 değil); belirlenmemiş ısıya duyarlı bir mikobakteriyel faktörün TLR4 için ligand olduğu saptanmıştır.

Mikobakteri infeksiyonu ve proinflamatuvar sitokinler TLR2 yüzey ekspresyonunu artırır. TLR2 ve 4 yanında diğer TLR'ler *M.tuberculosis* immun tanınmasında rol alabilir. TLR6 veya TLR1 ile birlikte TLR2'nin heterodimerizasyonu sinyal iletimi için gereklidir ve TLR9 bakteri DNA'sında CpG dinukleotidlerine bağlanır. Çalışmalar fonksiyonel TLR yokluğunda fagositozun immun aktivasyona sebep olmayacağını göstermiştir.

TLR2 fagositoz anında fagozomlarda toplanınca bile, sitokin oluşumu mutant TLR2 ekspresyonu ile elimine edilmiş, fakat partikül bağlanması ve internalize edilmesi etkilenmemiştir. CD14 ve TLR'lerin

ekspresyonu in vitro çalışmalarda *M.tuberculosis* alımını değiştirmiştir. TLR'ler mikobakterilerin doğal tanınmasında önemli rol oynar. Yeni bir çalışmada TLR2 aktivasyonunun in vitro olarak alveolar makrofajlarda hücre içi basillerin ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. TLR veya azalma yönündeki sinyal proteinlerinde genetik polimorfizm ve mutasyonlar mikobakterilere karşı doğal direnç gücünü etkiler.

Özetle TLRler, *M.tuberculosis*'in tanınmasında merkezi rol oynar. CD14 ve TLR2 LAM'ı bağlar; TLR2 ve TLR 6 heterodimeri 19 kDa *M.tuberculosis* lipoproteinini bağlar; TLR4 belirlenmemiş ısıya duyarlı hücre ilişkili bir faktöre bağlanır ve muhtemelen TLR9 *M.tuberculosis* DNA'sına bağlanır. TLR'lere bağlanma sonrasında, olağan sinyal yolları hücre aktivasyonu ve sitokin oluşumuna yol açar. TLR'ler sadece hücre yüzeyinde değil, aynı zamanda fagozomlarda eksprese edilir; bu nedenle immun aktivasyon fagositoz olarak veya olmadan meydana gelebilir. Diğer taraftan, fagositoz tek başına (TLRler katılmaksızın) immun aktivasyona yol açmaz.

### ***M.tuberculosis* uyarımına bağlı sitokin oluşumu**

Fagositler tarafından *M.tuberculosis*'in tanınması hücre aktivasyonu ve sitokin salınımına yol açar. Bu olaylardan sonra bizzat kendileri daha ileri aktivasyon ve sitokin salınımına neden olur. Bu kompleks sitokin salınımı inflamatuvar yanıtı ve mikobakteri infeksiyonunun sonucunu belirler. Burada değişik sitokinler rol alır.

**TNF- $\alpha$** 

Mikobakteri veya ürünleriyle monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerin uyarılması proinflatuar sitokinlerin prototipi olan TNF- $\alpha$  salınımını uyarır. TNF- $\alpha$  granülom oluşumunda esas rol oynar; makrofaj aktivasyonunu indükler ve immun düzenleyici özellikleri vardır. Tüberküloz hastalarında TNF- $\alpha$  oluşumu hastalık bölgesinde mevcuttur. TNF- $\alpha$ 'nın sistemik olarak artışı ateş ve yıkım gibi istenmeyen inflamatuvar etkilerden sorumludur. Tedavide erken klinik kötüleşme TNF- $\alpha$  seviyesinde selektif artışla, hızlı klinik iyileşme azalışla birlikte. TNF- $\alpha$ 'nın kötü etkilerini sınırlamak için, TNF- $\alpha$  sistemik oluşumu azalma yönünde düzenlenir ve TNF- $\alpha$  aktivitesini bloke eden "solubl" TNF- $\alpha$  reseptörleri artar.

TNF- $\alpha$  yapımı engellenmiş fareler veya TNF- $\alpha$  reseptörü p55 mikobakterilere duyarlılığın artmasına neden olur. Nitekim, güçlü bir monoklonal anti-TNF- $\alpha$  antikorlarının Crohn hastalığı ve romatod artritte kullanılması miliyer ve akciğer dışı tüberküloz dahil tüberküloz reaktivasyonunu artırmıştır. İnsan tüberkülozlarında TNF- $\alpha$  gen mutasyonları bulunmamıştır; TNF- $\alpha$  gen polimorfizmi ve hastalık arasında henüz bir ilişki kurulamamıştır.

**İL-1  $\beta$** 

*M.tuberculosis*'e karşı konak cevabında rol alan ikinci proinflatuar sitokin İL-1 $\beta$ 'dir. TNF- $\alpha$  gibi monosit, makrofaj ve dendritik hücreler tarafından salgılanır. Tüberküloz hastalarında İL-1 $\beta$  fazla miktarda salınır. İL-1 $\alpha$  ve İL-1 $\beta$  yapamayan farelerde

mikobakteriler aşırı ürer ve ayrıca granülom oluşumu defektlidir

Tüberküloz plörezili hastalarda İL-1  $\beta$ /İL-1R antagonist oranı diğer tip tüberkülozlarından yüksek bulunmuştur; ki tüberküloz plörezi genellikle primer tüberkülozun kendiliğinden düzelen şeklidir; bu nedenle İL-1  $\beta$ /İL-1Ra oranının artması tüberkülozun daha ciddi prezantasyonuna karşı koruyucudur hipotezini ortaya attırmıştır.

**İL-6**

Pro ve antiinflamtuvar sitokin özellikleri vardır. İnfeksiyon yerinde mikobakteriyel infeksiyonun erken devrinde oluşturulur. İL-6 mikobakteriyel infeksiyonlarda zararlı olabilir; çünkü TNF- $\alpha$  ve İL-1  $\beta$  salınımını inhibe eder ve *M.avium*'un in vitro üremesini artırır. Bazı diğer raporlar İL-6'nın koruyuculuğuna işaret eder. İL-6 eksikliği olan fareler mikobakteri infeksiyonlarına karşı artmış duyarlılık gösterir; bu durum erken devrede  $\gamma$ -İFN oluşumundaki eksiklikle ilişkilidir.

**İL-12**

*M.tuberculosis*'e karşı savunmada önemli role sahiptir. Esas olarak fagositik hücrelerce oluşturulur ve *M.tuberculosis*'in fagositozu için gereklidir. İL-12,  $\gamma$ -İFN oluşumu için gereklidir. Tüberkülozda İL-12 akciğer infiltratlarında, plörezide, granülomlarda ve lenfadenitlerde saptanmıştır. İL-12 reseptörlerinin ekspresyonu da hastalık bölgesinde artmıştır. İL-12'si olmayan fareler mikobakteri infeksiyonlarına oldukça duyarlıdır.

İnsanlardaki tekrarlayan atipik mikobakteri infeksiyonlarında İL-12p40 ve İL-12R

kodlayan genlerde genetik mutasyonlar saptanmıştır; ki bunlarda  $\gamma$ -İFN yapım kapasitesi azalmıştır. İL-12 mikobakterilere karşı doğal ve kazanılmış konak direncini ayarlayan düzenleyici bir sitokin olup koruyucu etkisini  $\gamma$ -İFN indüksiyonu yoluyla sağlamaktadır.

### **İL-18 ve İL-15**

İL-12'den başka  $\gamma$ -İFN aksındaki iki önemli sitokindirler.

İL-18, İL-12 ile sinerji gösterir ve İL-1 ile ortak özellikleri vardır. İL-18 diğer proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, ve transkripsiyon faktörlerin salınışını uyarır. Mikobakteri infeksiyonlarına karşı koruyucudur; nitekim İL-18'i eksik fareler BCG ve *M.tuberculosis* infeksiyonlarına oldukça duyarlıdır.  $\gamma$ -İFN oluşumunu uyarır. Tüberküloz plörezide İL-18 ve  $\gamma$ -İFN paralel yoğunlukları bulunmuştur. Tüberküloz hastalarında periferik mononükleer hücrelerce oluşan İL-18 azalır; bu düşüklük azalmış  $\gamma$ -İFN oluşumundan sorumludur.

### **İL-15**

Monosit ve makrofajlar tarafından salınır. İL-15 mRNA'sı tüberküloid lepralılarda lepramatöz lepralılardan çok daha fazla eksprese edilir bulunmuştur. İL-15 ile tüberküloz arasında açık bir ilişki henüz bilinmemektedir.

### **$\gamma$ -İFN**

$\gamma$ -İFN'nun tüberkülozdaki koruyucu rolü iyi belirlenmiştir. Esas olarak antijen özgül T hücre bağıışıklığında rolü vardır. Mikobakteri antijeni özgül in vitro  $\gamma$ -İFN oluşumu, *M.tuberculosis*'le infeksiyonun bir yardımcı

belirteci olarak kullanılabilir. Mikobakterilerle karşılaşmamış kişilerde in vitro PPD ile uyarılan  $\gamma$ -İFN yanıtı olmaz; *M.tuberculosis* ile infekte monositler  $\gamma$ -İFN oluşumu için lenfositleri uyarır. PPD, PPD pozitif kişilerde  $\gamma$ -İFN oluşumunu selektif olarak uyarır; mikobakteri sonikatu(mikobakteri poliglikanları ve fosfolipidleri) PPD pozitif ve negatif kişilerde  $\gamma$ -İFN oluşumunu selektif olmayarak uyarır.

*M.tuberculosis* sonikatu monosit kaynaklı sitokinlerin (TNF- $\alpha$  ve İL-1 $\beta$ ) oluşumunu uyarır. İL-12 ve İL-18 gibi bunlar da antijen-bağımsız  $\gamma$ -İFN oluşumunu birlikte uyarıcı etki gösterebilir..

Kazanılmış T hücre bağıışıklığı gelişmeden önce NK hücreleri İL-12 veya İL-18'e veya mikobakteriyel oligodeoksinukleotidlere temasla cevap vererek  $\gamma$ -İFN oluşumunda önemli rol alır. Ayrıca akciğer makrofajları *M.tuberculosis*'le infekte farelerde  $\gamma$ -İFN kaynağı olarak saptanmıştır. Üçüncü olarak,  $\gamma\delta$  T hücreleri ve CD-1 sınırlı T hücreleri erken infeksiyonda  $\gamma$ -İFN oluşturabilir.  $\gamma\delta$  T hücreleri antijen sunan moleküller yokluğunda küçük mikobakteriyel proteinleri ve protein olmayan ligandları tanır. Fare deneylerinde  $\gamma\delta$  T hücreleri tüberküloz erken devresinde hastalık yerinde birikir; bu durum mikobakteriyel infeksiyonların erken devrede sınırlanmasında bu hücrelerin önemini gösterir. Ayrıca CD1-sınırlı T hücreleri MHC I ve MHC II ile birlikte protein antijenlerle reaksiyon vermezler. Bu hücreler sitotoksik aktivite gösterir ve  $\gamma$ -İFN oluşturabilir.



### Antiinflamatuvar sitokinler

*M.tuberculosis* ile başlatılan proinflamatuvar yanıt antiinflamatuvar mekanizmalarla antagonize edilir. "Solubl" sitokin reseptörleri (solubl TNF- $\alpha$  reseptör I ve II) hücresele reseptörlere sitokinlerin bağlanmasını önleyerek, sinyal iletimini bloke eder. İL-1 $\beta$ 'nin etkisi özgül bir antagonist olan İL-1Ra ile önlenir. Ayrıca, İL-4, İL-10 ve "transforming growth faktör beta(TGF $\beta$ )" tüberkülozda proinflamatuvar sitokinlerin oluşum ve etkilerini inhibe edebilir.

#### İL-10

*M. tuberculosis*'in fagositozu ve mikobakteriyel LAM'ın bağlanması sonrasında makrofajlar tarafından üretilir. *M.tuberculosis* reaktif T hücreleri dahil T lenfositleri de İL-10 sentez edebilir. Tüberkülozlu hastalarda İL-10 mRNA ekspresyonu dolaşımdaki mononükleer hücrelerde, hastalık bölgesindeki plevra sıvısında, alveoler lavajda gösterilmiştir. İL-10,  $\gamma$ -İFN ve TNF- $\alpha$  oluşumunu baskılayarak proinflamatuvar sitokin cevabını antagonize eder. İL-10, *M.tuberculosis*'e karşı konak cevabını engeller.

#### TGF $\beta$ (Transforming growth factor $\beta$ )

Mikobakteriyel ürünler monosit ve dendritik hücrelerden TGF $\beta$  yapılmasını uyarır. Virulan mikobakterilerden elde edilen LAM'ın TGF $\beta$  oluşumunu selektif olarak indüklemesi ilginçtir. Tüberküloz esnasında fazla miktarda TGF $\beta$  oluşturulur ve hastalık yerinde eksprese edilir. TGF $\beta$  hücre aracılıklı bağışıklığı baskılar: T hücrelerinde, TGF $\beta$  proliferasyonu ve  $\gamma$ -İFN oluşumunu inhibe

eder. Makrofajlarda antijen sunumunu, proinflamatuvar sitokin oluşturulmasını ve hücresele aktivasyonu inhibe eder. TGF $\beta$  tüberküloz esnasında doku hasarı ve fibrozise katkıda bulunur; çünkü o makrofaj kollajenaz ve kollajen matriks oluşumunu ve depolanmasını artırır. Doğal olarak oluşan TGF $\beta$  inhibitörleri basille infekte makrofajlarda ve tüberkülozlu hastalardan elde edilen mononükleer hücrelerde TGF $\beta$ 'nin süpresif etkilerini ortadan kaldırır. Antiinflamatuvar yanıtta, TGF $\beta$  ve İL-10 sinerjik etki gösterir. TGF $\beta$  selektif olarak İL-10 oluşumunu indükler; her iki sitokin  $\gamma$ -İFN süpresyonu üzerine sinerjik etkilidir. TGF $\beta$ , İL-4 ile de etkileşebilir. Paradoksal olarak, her iki sitokin varlığında T hücreleri koruyucu Th1 profiline doğru yönelebilir.

#### İL-4

Tüberküloz ve diğer hücre içi bakteri infeksiyonlarında İL-4,  $\gamma$ -İFN oluşumunu ve makrofaj aktivasyonunu suprese eder.

*M.tuberculosis*'le infekte farelerde, ilerleyici hastalık ve latent infeksiyonun reaktif olması artmış İL-4 oluşumuyla ilişkilidir. Bununla birlikte değişik çalışmalarda İL-4'un tüberküloz gelişiminden ziyade tüberkülozun bir sonucu olabileceği görülmektedir. İL-4 oluşturamayan farelerde tüberküloza duyarlılık artmamaktadır. Bunun yanında başka bir çalışmada granülom boyutlarının arttığı ve hava yoluyla bulaş sonrasında aşırı basil üremesinin olduğunu gösteren yayınlar da vardır.

İL-4 özellikle kaviter tüberkülozlu hastalarda yüksek bulunmuştur.

İL-4'un tüberkülozdaki rolü bu araştırmalara rağmen henüz tam belirlenememiştir.

"Solübl" sitokin reseptörleri ve antiinflamatuvar sitokinler tüberküloz esnasında inflamatuvar cevabın düzenlenmesine yardımcı olabilir.

Kontrol edilmeyen proinflamatuvar cevap aşırı doku yıkımına neden olabilir (İL-4 yapamayan farelerde olduğu gibi); bununla birlikte antiinflamatuvar etkilerin baskın olması *M.tuberculosis*'in aşırı üremesini hızlandırır. *M.tuberculosis* antiinflamatuvar sitokinlerin seçici indüksiyonuyla, konağın koruyucu immun mekanizmalarından kaçabilir. Ayrıca, bu sitokinleri genetik olarak yüksek miktarda üretmeye yatkın olanlar, *M.tuberculosis*'e karşı artmış doğal direnç gösterir. Bugüne kadar, böyle bir genetik yatkınlık insanlarda bildirilmemiştir.

### **Kemokinler**

Kemotaktik sitokinler (kemokinler) infeksiyon yerlerinde inflamatuvar hücrelerin toplanmasından büyük oranda sorumludur. Şimdiye kadar yaklaşık 40 kemokin, 16 kemokin reseptörü tanımlanmıştır.

İL-8, nötrofil, T lenfosit ve muhtemelen monositleri çeker. *M.tuberculosis* fagosite edilmesi veya LAM ile uyarılma, makrofajlardan İL-8 salınımına neden olur. Bu oluşum TNF- $\alpha$  ve İL-1 $\beta$ 'nin nötralizasyonu ile esasen bloke edilir. Buradan İL-8'in yapımının bu iki sitokinin kontrolü altında gerçekleştiği anlaşılır. Akciğer epitel hücreleri de *M.tuberculosis*'e karşı İL-8 oluşturur. Tüberkülozlu hastalarda, İL-8 bronkoalveoler lavajda, lenf nodları ve plazmada bulunmuştur. Tüberkülozdan ölen

hastalarda İL-8'in yüksek miktarlarda bulunduğu saptanmıştır. Tüberküloz tedavisine rağmen İL-8 düzeyleri alveoler lavaj sıvısı ve serumda aylarca yüksek kalmaya devam eder, ki bu şaşırtıcı bir bulgudur.

Diğer bir ana kemokin, monosit kemoatraktan protein 1(MCP-1)dir; monosit(tüberkülozda esas olarak bunlardan) ve makrofajlardan salınıp bunlar üzerine etkilidir. Fare modelinde MCP-1 eksikliği olanlarda granülom oluşumu inhibe olur. Aynı zamanda, MCP-1 e karşı cevap veremeyen, C-C kemokin reseptör eksikliği olan farede azalmış granülom oluşumu, suprese olan Th1 tip sitokin cevabı ve *M.tuberculosis* infeksiyonundan sonra erken ölüm görülür. Tüberkülozlu hastaların alveoler lavaj, serum ve plevra sıvılarında MCP-1 yoğunlukları yüksek bulunmuştur.

Üçüncü bir kemokin değişik hücreler tarafından oluşturulan RANTES'dir, ki çok sayıda kemokin reseptörlere rasgele bir bağlanma gösterir. Fare modelinde RANTES ekspresyonu *M.bovis* ile indüklenen granülom oluşumuyla ilişkilidir

Bu üç kemokin dışında da değişik kemokinler tüberkülozda rol alabilir.

Kemokin oluşumunun inhibe edilmesi yetersiz lokal doku yanıtına yol açar

### ***M.tuberculosis* öldürülmesinde etkili mekanizmalar**

Makrofajlar basilleri öldürmede esas etkili hücrelerdir. Basillere karşı etki göstermek için makrofajlar aktive olmuş olmalıdır. Makrofaj aktivasyonunda  $\gamma$ -İFN, TNF- $\alpha$  gibi

proinflamatuar sitokinler ve ayrıca D vitamininin önemli rolü vardır.

D vitaminin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksivitamin D, *M.tuberculosis* üremesinin makrofajlar tarafından suprese edilmesine yardım eder. D vitamini eksikliğinin tüberküloz gelişiminde risk faktörü olduğu vejetaryen Hindularda gösterilmiştir.

Aktif makrofajların fagolizozomları içerisinde *M.tuberculosis*'i öldürmede etkili olduğu düşünülen mekanizmalar reaktif oksijen ara ürünleri(ROI) veya reaktif nitrojen ara ürünleridir(RNI). Haliyle fareyle insan arasında bu mekanizmaların çalışması açısından farklılıklar vardır. In vitro, mikobakterilerin superoksid ve hidrojen peroksit gibi ROI ile öldürülmeye dirençli oldukları gözükmektedir. Sulfatidler, LAM gibi değişik basil ürünlerinin ROI maddelerini ortadan kaldıracaktır.

Diğer taraftan, ROI'leri defektif olan, kronik granüloamatöz hastalıklı kişilerin tüberküloza karşı duyarlılıklarının artmadığı da bilinmektedir.

RNI'lerinin tüberkülozdaki rolü de tartışılmaktadır. In vitro, *M.bovis* BCG ile infekte insan alveoler makrofajları artmış induklenebilir nitrik oksit sintaz(iNOS) mRNA'sı gösterir; iNOS inhibisyonu basil artması ile takip edilir. Tüberkülozlu hastalarda da alveoler makrofajlar artmış iNOS gösterir. Buna rağmen, iNOS gen ekspresyonunun in vivo NO oluşumuna yol açıp açmadığı belli değildir. İnsanda iNOS'un translyasyon sonrası modifikasyonu fonksiyonel aktivite için gerekli olabilir.

Kısacası, insan tüberkülozunda RNI'lerin tam katkısının ne olduğu ayrıntılı olarak bilinmemektedir.

*M.tuberculosis*'in devamlı hücre içi üremesi lizozomal enzimler, ROI ve RNI ile yıkılmaktan kaçabilmesine bağlıdır. Makrofajlar tarafından fagosite edilince, basiller tipik olarak özelleşmiş fagozomlara girer, ki bunlar lizozom füzyonu sonrasında progresif asidifikasyona uğrar. Bununla birlikte, *M.tuberculosis* fagozom lizozom füzyonunu geciktirir veya inhibe eder. Ayrıca, *M.tuberculosis*, fagozom olgunlaşmasını ve fagozomların asidifikasyonunu önler; böylece asidik hidrolazların sindirici aktivitelerini bloke eder.

Doğal dirençle ilişkili makrofaj proteini kodlayan SLC11A1(solute carrier family 11 member 1; daha önceki adı NRAMP1: natural resistance-associated macrophage protein1), infeksiyon erken devresinde makrofaj aktivasyonu ve mikobakteri öldürülmesine katkıda bulunan ilginç bir genidir. SLC11A1, İL-10 regülasyonu ile tüberküloza karşı duyarlılığı etkiler. Protein metal iyon taşıyıcılar ailesine ait integral membran proteindir. Bu metal iyonlar( özellikle Fe<sup>2+</sup>) makrofaj aktivasyonu ve toksik antimikrobik radikallerin oluşumunda katkısı vardır. Fagositoz sonrasında, SLC11A1(NRAMP1) fagozomun bir parçası olur. SLC11A1(NRAMP1) mutant fareler azalmış fagozomal olgunlaşma ve asidifikasyon gösterir. Sürpriz bir şekilde bu hayvanlarda mikobakteri üremesi etkilenmez. İnsanlarda, SLC11A1(NRAMP1) promoter bölgesinde fonksiyonel polimorfizm azalmış

gen ekspresyonu ile ilişkili olup, tüberküloza karşı duyarlılık oluşturur.

Apoptoz, *M.tuberculosis*'in üremesini sınırlamak için infekte konaktaki diğer etkili bir mekanizmadır. Fagositik hücrelerin apoptozu infeksiyonun yayılmasını önler. Ayrıca, infekte hücrelerin apoptozu hücre içi mikobakterilerin yaşam yeteneğini azaltır. TNF- $\alpha$  *M.tuberculosis* ile infeksiyona cevapta apoptoz indüksiyonu için gereklidir. İlginç olarak, patojenik basiller atenüe kökenlere göre konak hücre apoptozunu daha az indükler. Bu fark, patojenik basiller tarafından nötralize "solubl" TNF- $\alpha$  reseptörlerinin selektif indüksiyon ve salınımı ile açıklanabilir. TNF- $\alpha$  reseptörlerinin salınması İL-10 oluşumu ile düzenlenir. Böylece, patojen basiller selektif olarak İL-10'u indükleyebilir; ki bu azalmış TNF- $\alpha$  aktivitesi ve infekte hücrelerde azalmış apoptoza yol açar. Sitokin oluşumundan bağımsız olarak, LAM Ca<sup>2+</sup> bağımlı mekanizma ile basille infekte hücrelerin in vitro apoptozunu önleyebilir. Ayrıca infekte makrofajlarda Fas ligandın ekspresyonunun artması makrofaj apoptozuna katkıda bulunabilir.

İnsan nötrofilleri de basilleri öldürmede katkıda bulunabilir. Bununla birlikte nötrofil aktivitesi bozuk kişilerde tüberküloza karşı duyarlılık artışı saptanmamıştır.

Sitotoksik hücrelerin katkısı olabilir. Nitekim sitotoksik T hücreleri ve NK hücreleri mikobakteri membran bütünlüğünü doğrudan etkileyen ve bu şekilde basilleri öldüren bir molekül olan granulozin içerir.

### ***M.tuberculosis*'e karşı kazanılmış direncin başlatılması**

Doğal ve kazanılmış direnç açıkça iç içe geçen, yakın bir ilişki gösterir. Mikobakterilere karşı doğal dirençte rol alan esas hücreler olan makrofajlar ve dendritik hücreler kazanılmış direncin başlatılmasında çok önemli görev alır.

Yazımızın konusu olmamakla birlikte mikobakterilere karşı kazanılmış direnci özetleyelim.

Kazanılmış bağışıklıkta üç ana işlem vardır: antijen sunumu, kostimülasyon ve sitokin oluşumu. Aktif tüberkülozlu hastalar anergi veya T hücre yanıtızsızlığı gösterebilir. Bu olay içsel bir defektle veya bu üç işlemde birinin dinamik inhibisyonu ile oluşturulabilir.

### **Antijen sunulması**

Makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından antijen sunumu farklı mekanizmaları kapsar. İlk olarak, MHC II molekülleri mikobakteriyel proteinleri CD4+ T hücrelerine sunar. Bu antijenler profesyonel antijen sunan hücreler içinde fagolizozomal bölümlerde işlenir.

İkinci olarak, bütün nükleuslu hücrelerde eksprese edilen MHC sınıf I molekülleri mikobakteriyel proteinleri antijen özgül CD8+ T hücrelerine sunabilir. Bu mekanizma, bazı mikobakteriyel antijenlerin fagozomdan bir yolunu bulup kaçabilmeleri nedeniyle önemli olabilen sitozolik antijenlerin sunumuna imkan sağlar.

Üçüncüsü, makrofaj ve dendritik hücrelerde eksprese olan tip I CD1(-a,-b ve -c) molekülleri gibi nonpolimorfik sınıf I MHC molekülleri mikobakteriyel lipoproteinleri

CD1-kısıtlı T hücrelerine sunabilir. Bu antijen sunum mekanizması antijen özgüllüğü gelişmeden önce infeksiyonun erken döneminde T hücrelerinin büyük bir bölümünü aktive edebilir.

Dördüncü yol nonpolimorfik MC sınıf Ib moleküllerini içerebilir.

Bireylerde özel sınıf I ve II MHC allelerinin eksprese olması, kişilerin özel(mikobakteriyel) antijen ve epitoplara yanıt verebilmesini belirler. Bazı allelik insan lökosit antijen(HLA) varyantları tüberkülozla ilişkilendirilmiştir. HLA polimorfizmi tüberkülozla ancak yeni temas eden Amazon Kızılderilileri gibi bazı özel popülasyonlardaki etkilenmeyi açıklayabilir. Leprada da benzeri mekanizmalarla ilişkili ana temel bulgular vardır. Antijen sunan moleküllerin eksprese edilmesi aynı zamanda sitokinlerle düzenlenen dinamik bir işlemdir. Esas olarak  $\gamma$ -İFN olmak üzere proinflamatuvar sitokinler MHC ekspresyonunu uyarırken, antiinflamatuvar sitokinler onun eksprese olmasını inhibe eder.

Mikobakteriler antijen sunum fonksiyonunu değiştirebilir. Mikobakteriler makrofajlarda antijen sunan moleküllerin ekspresyonunu muhtemelen antiinflamatuvar sitokinleri aracılığıyla azalan yönde düzenler. Diğer taraftan dendritik hücrelerde MHC ekspresyonu *M.tuberculosis* infeksiyonu sonrasında artan yönde düzenlenir.

### **Kostimülasyon**

Antijen sunumunun ancak özel ortak sinyallerin varlığında T hücre uyarısına yol açtığı bilinmektedir. T hücre uyarılması için en iyi bilinen ortak sinyaller B-7.1 (CD80) ve

B-7.2(CD86)'dir. Bu moleküller makrofajlar ve dendritik hücrelerde eksprese edilir ve T hücreler üzerindeki CD28 ve CTLA-4'e bağlanır. İlginç olarak, *M.tuberculosis*'le monositlerin in vitro infeksiyonu azalmış B-7.1 ekspresyonuna yol açar. Diğer taraftan, dendritik hücrelerin *M.tuberculosis* infeksiyonu B-7.1, CD40 ve ICAM-1 ekspresyonunu indükler. Uygun ortak sinyallerin yokluğunda antijen sunumu T hücrelerin artmış apoptozuna yol açabilir.

### **Sitokin oluşumu**

Aktif makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından oluşturulan değişik sitokinler T lenfositlerin uyarılması için esastır. Makrofajlar ve dendritik hücreler tip 1 sitokinleri oluşturur:İL-12, İL-18 ve İL-23. Tekrarlayan veya öldürücü atipik mikobakteri infeksiyonlarında, İL12p40, İL-12R $\beta$ 1,  $\gamma$ -İFN reseptor1 ve  $\gamma$ -İFN reseptor2 kodlayan genlerde fonksiyonel genetik mutasyonlar saptanmıştır, ki bunların hepsi makrofajlar ve dendritik hücrelerde  $\gamma$ -İFN reseptor sinyalinde görev alır. Bu hücrelerin Th1 tip sitokinleri uyarılması veya cevap vermesi için uygun T hücre uyarısı gereklidir. Ayrıca, İL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler önemli T hücre uyarıcı özelliklere sahiptir. Tip1 veya proinflamatuvar sitokinlerin yapımının azalması T hücre uyarısı ve antijene özgül T hücre cevabının başlamasında azalma veya gecikmeye neden olur. Bu bağlamda antiinflamatuvar sitokinlerde ilişkili olabilir. Örneğin, anerjik tüberkülozlu hastalarda İL-10 yapımının yapısal olarak mevcut olduğu ve T hücre reseptor aracılıklı uyarının defektif sinyal transdüksiyonu oluşturduğu

gösterilmiştir. TGF $\beta$  da benzeri antagonistik role sahiptir.

### **Sonuçlar**

Tüberkülozda hem doğal hem de kazanılmış direnç mekanizmaları savunmada önemlidir. Basile karşı konak cevabı pro ve antiinflamatuvar sitokin ve kemokin ağıyla düzenlenir. Bu noktada aracı maddeler çoğunlukla makrofajlar ve dendritik hücrelerden salınır; ama  $\gamma$ -İFN'un NK hücreleri,  $\gamma\delta$  T hücreleri ve CD1 kısıtlı T hücreleri dahil değişik hücre kaynakları vardır. Bu başlangıç cevabı *M.tuberculosis*'in lokal üremesini (bazen disseminasyon) veya enfeksiyonun baskılanmasını tayin eder. Fagositik hücreler, antijen sunumunda ve takiben T hücre aracılıklı bağışıklığın başlamasında anahtar rol oynar. Konak cevabında çoğu safhada *M.tuberculosis* koruyucu bağışıklığı önleyici veya antagonize edici mekanizmalar geliştirmiştir.

*M.tuberculosis* alveoler makrofajlarca alındıktan sonra değişik muhtemel senaryolar gelişebilir: Kazanılmış T hücre bağışıklığının gelişmediği bir olguda başlangıç konak cevabı etkiliyse *M.tuberculosis* hemen tahrip edilebilir. Basil başlangıçta çoğalabilir, ama zamanla gelişen bağışık cevapla enfeksiyon kontrol edilir; PPD pozitifleşir (primer enfeksiyon). Bu durumda fokal özgül olmayan bir inflamatuvar cevap oluşur Üçüncü bir durum, primer enfeksiyonu takiben basillerin çoğalmağa devam edip hastalık oluşturmasıdır(primer tüberküloz). Primer enfeksiyondan yıllar sonra kontrol altına alınıp dormant hale geçen basiller yeniden çoğalıp hastalık oluşturabilirler(sekonder tüberküloz=reaktivasyon tüberkülozu)

*M.tuberculosis* ile enfeksiyon sonrasında kişiler arasındaki farklılıklar değişik doğal direnç mekanizmalarının etkinliğiyle kısmen açıklanabilir. Fagositoz, immün tanıma, sitokin oluşumu ve efektör mekanizmaların hepsi doğal dirence katkı sağlar. Bu noktada, farklı gen polimorfizminin tüberküloz duyarlılığı ve ciddiyetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu polimorfizmin bazıları fonksiyoneldir; ama çoğunun fonksiyonel (imunolojik) değişiklikleri henüz gösterilmemiştir; ki bu konularda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Tüberkülozda risk faktörleri**

Tüberküloz enfeksiyonu ve aktif hastalık gelişimiyle ilişkili risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir.

*Tüberküloz enfeksiyonu gelişiminde risk faktörleri* :Tüberküloz enfeksiyonunda en fazla bulaştırıcı olan olgular balgamıyla basil çıkaran hastalardır. Basil çıkaran tüberkülozlu hastayla temas süresi ve alınan basilin yoğunluğu enfeksiyon gelişiminde risk faktörüdür. Hasta ne kadar sık öksürürse bulaşma riski o kadar artar; günlük öksürük sayısı ile bulaştırma arasında doğrusal bir ilişki vardır. Temasin yakınlığı bulaşmada ana sorumludur. Kültür pozitif hastanın ev teması, yakın arkadaşına göre 5-6, iş arkadaşlarına göre 50-60 kat daha fazla risk altındadır. Uygun olmayan havalandırma sistemleri ve güneş görmeyen karanlık ortamlar bulaşmada risk oluşturur.

*Aktif tüberküloz hastalığı gelişiminde risk faktörleri* :Malnütrisyon, alkolizm (risk 10 kat fazla), evsizlik, hapisane yaşamı, kronik debilizan hastalıklar, böbrek yetmezliği,

bağışıklık yetmezliği (AIDS, hematolojik maliniteler), yaşlılık (5 yaş altı, adolesan ve 65 yaş üzeri), sigara içimi infeksiyonun aktif hastalığa dönüşümüyle ilişkili risk faktörleridir (tablo 3).

Bireylerin ağır stresi ve araya giren ağır seyirli hastalıkları, gebelik (postpartum erken dönem), kortikosteroidler dahil immunsupresif ilaç kullanımı, damar içi ilaç bağımlılığı, gastrektomi ve jejun-ileal bypass operasyonları, bazı lokal ve genel travmalar ve tüberküloz servislerinde sağlık personeli olarak çalışma diğer risk faktörleridir.

Tüberkülin pozitif HIV enfekte kişilerde her yıl % 8 olguda aktif tüberküloz gelişir. HIV enfekte kişilerde norma toplumdan 500 kat fazla aktif tüberküloz gelişir.

HLA-DR2'nin ilerlemiş akciğer hastalığı, DRB1\*1501'in aktif hastalık gelişimi ve tedavi yetmezliği için risk faktörü olduğu belirlenmiştir; DRB1\*1502 risk azalmasıyla ilişkilidir.

SLC11A1(NRAMP1) gen polimorfizmi de risk oluşturur; nitekim bir çalışmada üç SLC11A1(NRAMP1) alleli kontrol grubuna göre tüberkülozlu hastalarda daha sık bulunmuştur.

25-hidroksikolekalsiferol (D vit) eksikliği ve Vitamin D düzenleyici gende (VDR) polimorfizm tüberküloza duyarlılık oluşturur.

O kan grubu olanlar tüberküloza daha dirençli, AB kan grupları ise daha duyarlı bulunmuştur.

Son yıllarda kromozom 15 ve X üzerinde tüberkülozla ilişkili belirteçler saptanmıştır.

### **Tablo-3. Tüberküloza karşı duyarlılığı artıran risk faktörleri**

#### **Dirençte özgül olmayan azalma**

Yaş: beş yaş altı çocuk, adolesan, yaşlılık  
Malnütrisyon  
Postgastrektomi durumu  
Diabetes mellitus

#### **Hormonal etkilerden dolayı dirençte azalma**

Gebelik  
Kortikosteroid kullanımı

#### **Bölgesel dirençte azalma**

Silikozis

#### **Özgül bağışıklıkta azalma**

Lenfomalar  
Üremi  
İmmün supresif tedavi  
Sarkoidoz  
Canlı virus aşılması  
AIDS

Sonuç olarak tüberküloz immunpatogenezinin iyi anlaşılması destekleyici tedavi olanakları (daha etkili yeni aşılar, immunotetrap gibi yeni tedavi seçenekleri) oluşturacaktır.

Tüberküloz risk faktörlerinin dikkate alınması ise hastalıktan korunma ve öncelikli önlemlerin riskli gruplar için alınmasına yönlendirerek tüberkülozla mücadelede başarıyı artıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bellamy R. Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics. *Genes Immun* 2003 ;4:4-11.
2. Buu N, Sanchez F, Schurr E. The Bcg host-resistance gene. *Clin Infect Dis* 2000 ;31 Suppl 3:S81-5
3. Ferguson JS, Schlesinger LS. Pulmonary surfactant in innate immunity and the pathogenesis of tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 2000;80:173-84
4. Flad HD, Grage-Griebenow E, Petersen F, Scheuerer B, Brandt E, Baran J, Pryjma J, Ernst M. The role of cytokines in monocyte apoptosis. *Pathobiology* 1999;67:291-3
5. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. : *Annu Rev Immunol* 2001;19:93-129
6. Heldwein KA, Fenton MJ. The role of Toll-like receptors in immunity against mycobacterial infection. *Microbes Infect* 2002 ;4:937-44.
7. Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu, Willke Topçu A, Söyletir G , Doğanay M, (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 1, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002:538-91*
8. Macallan D.C. Malnutrition and tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34:153-57
9. Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002 ;6:942-51
10. Pieters J. Entry and survival of pathogenic mycobacteria in macrophages. *Microbes Infect* 2001 ;3:249-55. Poccia F, Agrati C, Ippolito G, Colizzi V, Malkovsky M. Natural T cell immunity to intracellular pathogens and nonpeptidic immunoregulatory drugs. *Curr Mol Med* 2001;1:137-51.
11. Ramachandra L, Noss E, Boom WH, Harding CV. Phagocytic processing of antigens for presentation by class II major histocompatibility complex molecules. : *Cell Microbiol* 1999 1:205-14
12. Schaible UE, Kaufmann SH. CD1 molecules and CD1-dependent T cells in bacterial infections: a link from innate to acquired immunity? *Semin Immunol* 2000;12:527-35
13. Schluger NW. Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis. *Respir Res* 2001;2:157-63
14. van Crevel R, Ottenhoff TH, van der Meer JW. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Rev* 2002 ;15:294-309
15. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, Wright D, Latif M, Davidson RN. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000;355:618-21.