



Enfeksiyon Hastalıklarında İmmünoloji

Doç. Dr. Şükran Köse
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Alerji ve İmmünoloji Birimi

İmmünite nedir?

- İmmün (Latince-“immunus”) □ “sorumluluktan muaf”
- Enfeksiyonlara (konağa yabancı yapılara) karşı direnci sağlayan hücrelerin, dokuların ve moleküllerin oluşturduğu bütüne immün sistem
- Bu hücrelerin ve moleküllerin oluşturdukları koordineli reaksiyonlara immün yanıt denir

İmmünolojini tarihçesi

- Bu bilimin ortaya çıkışı, belli enfeksiyon hastalıklardan iyileşen bireylerin gözlenmesiyle olmuştur
- Bir hastalığın sekonder ataklarına karşı oluşan direnç çok eski zamanlardan beri dikkatleri çekmiştir
- Yunanlı tarihçi Thucydides M.Ö. 430 yıl önce Atina'da görülen Veba salgınını tanımlayarak, bu hastalığın aynı kişide kesinlikle iki defa görülmediğini

İmmünolojini tarihçesi

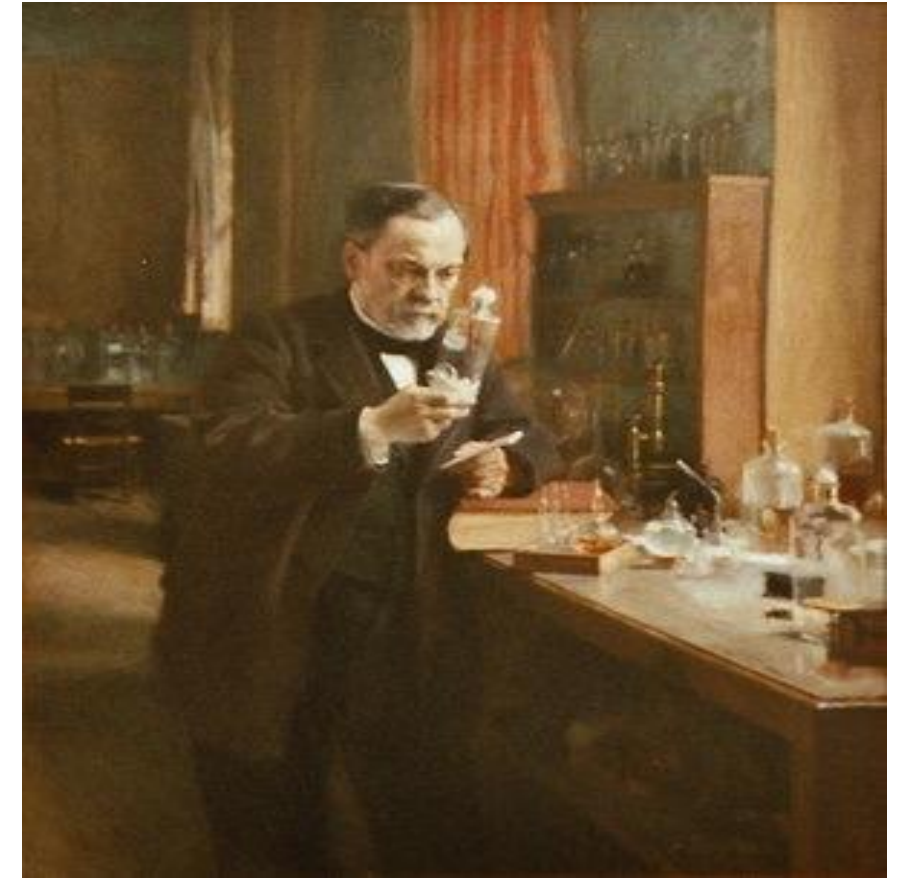
- 1796'da Jenner insanları sığır çiçeği virüsü (pox virusu) ile enfekte ederek çiçek hastalığına karşı korumayı başarmıştır
- Jenner'in kullandığı bu yönteme Latince inek anlamına gelen “**vacca**”dan türetilen bir sözcükle “**vaksinasyon**” (aşılama) denilmiştir



Figure 1-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

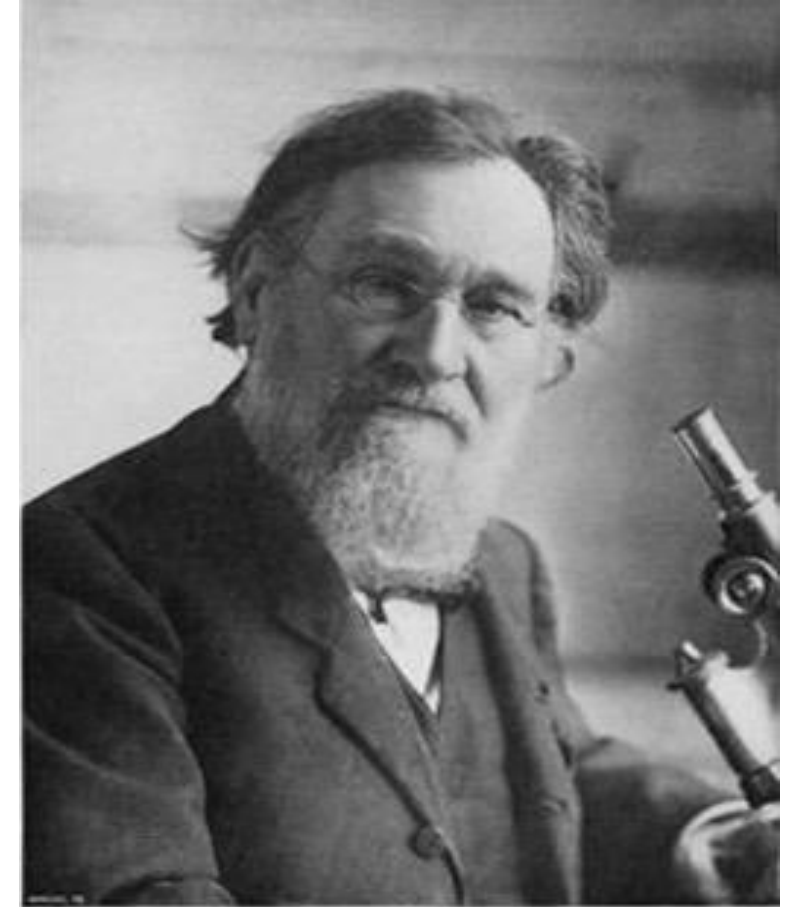
İmmünolojini tarihçesi

- Pasteur tavuk kolerası etkeninin bekletilmekle virulansını kaybettiğini ve tavuklara verildiğinde onları virulan suşun enfeksiyonuna karşı koruduğunu göstermiştir
- Aynı yöntemle hayvanlar için şarbona karşı da aşı geliştirilmiştir
- Pasteur 1885 yılında ilk kez virüs verilmiş tavşanın kurutulmuş omuriliğinden hazırladığı aşığı kuduz köpek tarafından ısırılmış bir çocuk üzerinde deneyerek onun hayatını kurtarmasıyla dünyada büyük yankılar uyandırmıştır

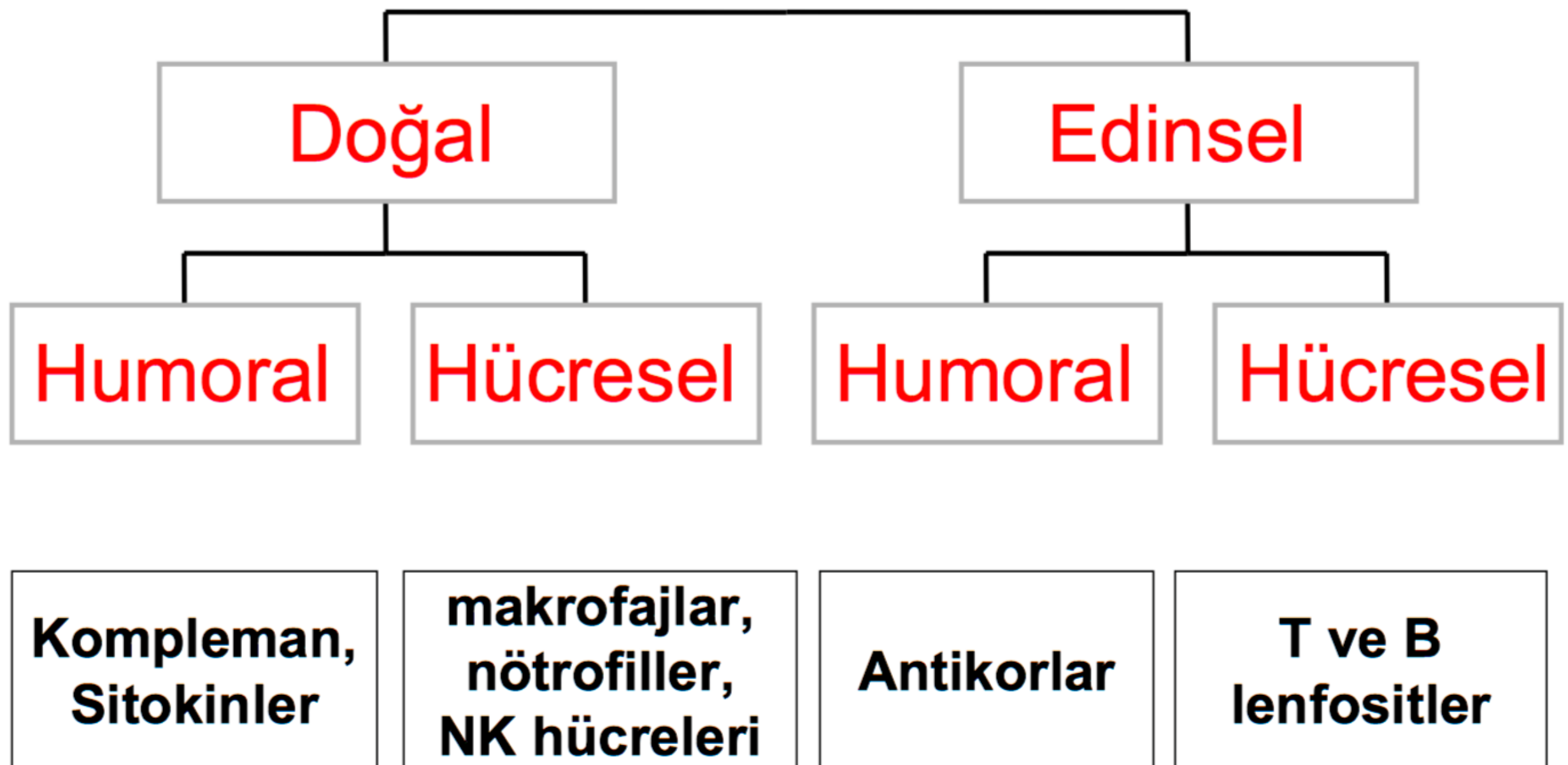


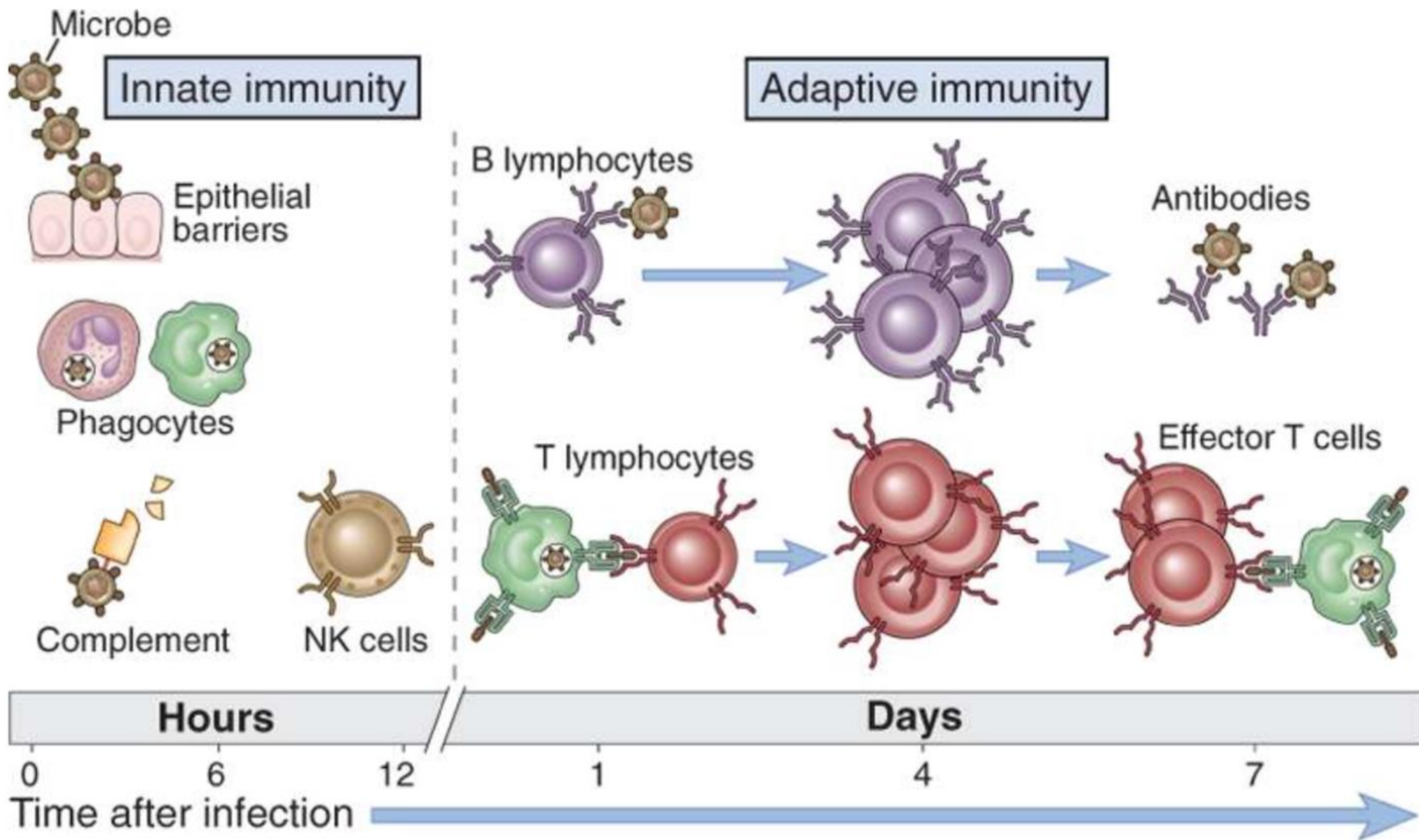
İmmünolojini tarihçesi

- İmmün işlevin ilk bilimsel gözlemi 1883 yılında mikroorganizmaları ve diğer yabancı maddeleri içine alma özelliğiyle (fagositoz) bağışıklık sisteminin bir parçası olarak düşünülen bazı beyaz kan hücrelerini saptayan İlya Metchnikoff tarafından yapılmıştır. Fagositik hücreler tarafından yapılan bu bağışıklığa **“hücre sel bağışıklık”** adı verilmiştir



İmmün Sistemin Komponentleri





Doğal ve Kazanılmış Bağışıklık

- Doğal bağışıklık
 - İlk ve ikincil savunma
 - Doğuştan ve ömür boyu
 - Özgül değil
 - Genel
 - Erken başlar (0-4 saat)

- Kazanılmış bağışıklık
 - Üçüncül savunma
 - Antijenik uyarı ile başlar
 - Özgül
 - Değişken (seçici)
 - Yavaş başlar (4->96 saat)

NONSPECIFIC DEFENSE MECHANISMS		SPECIFIC DEFENSE MECHANISMS (IMMUNE SYSTEM)
First line of defense	Second line of defense	Third line of defense
• Skin • Mucous membranes • Secretions of skin and mucous membranes	• Phagocytic white blood cells • Antimicrobial proteins • The inflammatory response	• Lymphocytes • Antibodies

Doğal Bağışıklık

- Hücresel ve biyokimyasal mekanizmalardan meydana gelir
- Sadece mikroplara ve hasarlanmış dokulara yanıt verir
- Temel bileşenleri
 - Fiziksel ve kimyasal bariyer (epitel ve yüzeyinde antimikrobiyal madde üretimi)
 - Fagositik hücreler (nötrofil, makrofaj) ve NK
 - Komplemanı da içeren kan proteinleri, enflamasyonun diğer mediyatörleri
 - Sitokinler

Edinsel İmmünite

- Özgüllük ve çeşitlilik
- İmmün yanıt protein, polisakkarit veya makromoleküller gibi kompleks yapıların farklı bölümlerine (epitop), farklı antijenlere özgüdür
- Lenfosit repertuarı 10^7 - 10^9 antijenik determinant → Çeşitlilik (diversity)
- Antijenik reseptör yapısındaki farklılıklar repertuarın genişliğine katkı yapar

İyi bir antijenin özellikleri

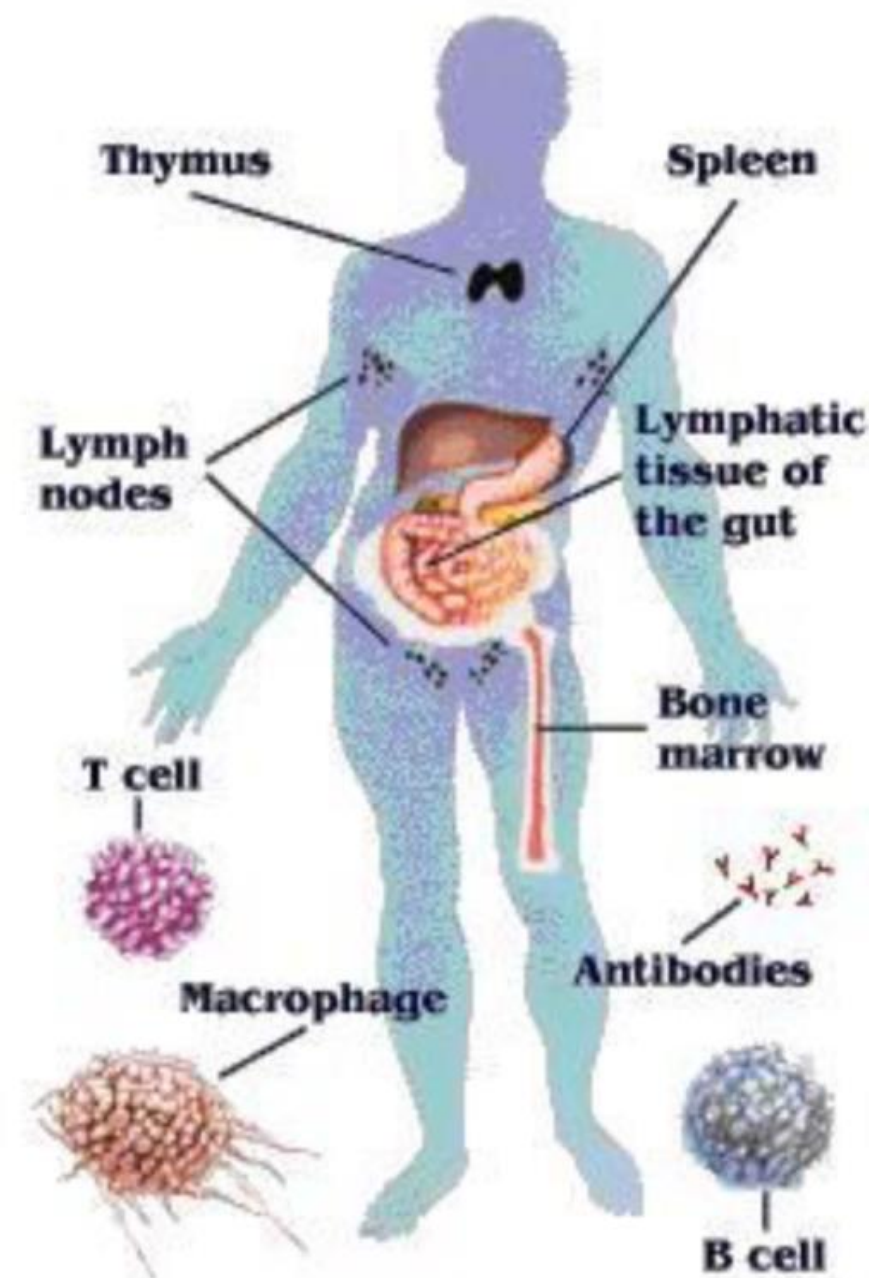
- Molekül organizmaya yabancı olmalı
- Molekül ağırlığı 10 kDa'dan fazla olmalı
- Molekül uzun süre konakta kalabilmeli
- Kimyasal kompleksiteye sahip olmalı
- Molekülün yüzeyinde düzenli olarak tekrarlayan prostetik radikallerin bulunması
- Elektrik yükü taşımali
- Degradе olabilme

Edinsel immün yanıtın özellikleri

- Kendine karşı reaksiyon göstermeme
- İmmün sistem yabancı Ag'leri tanıyıp, yanıt gösterip, ortadan kaldırırken, kendi Ag'lerine yanıt göstermez → Tolerans
- Self-tolerans değişik mekanizmalarla korunur
 - Kendi Ag'lerine spesifik reseptör üreten lenfositlerin eliminasyonu
 - Diğer self Ag'lerin lenfositlerle karşılaşmasına olanak hazırlar (self-reaktif lenfositlerin öldüğü yada fonksiyonel olarak inaktive olduğu sırada)

Bağıışıklık sisteminin elemanları

- Hücreler
 - Monositler, makrofajlar, nötrofiller, bazofiller, mast hücreleri, eozinofiller, lenfositler
- Organ/dokular
 - Primer: Kemik iliği, timus
 - Sekonder: Lenf nodları, dalak, yoğun lenfoid dokular
- Moleküller
 - Enzimler, kompleman bileşenleri, sitokinler (interferon, interlökinler, vs), antikorlar

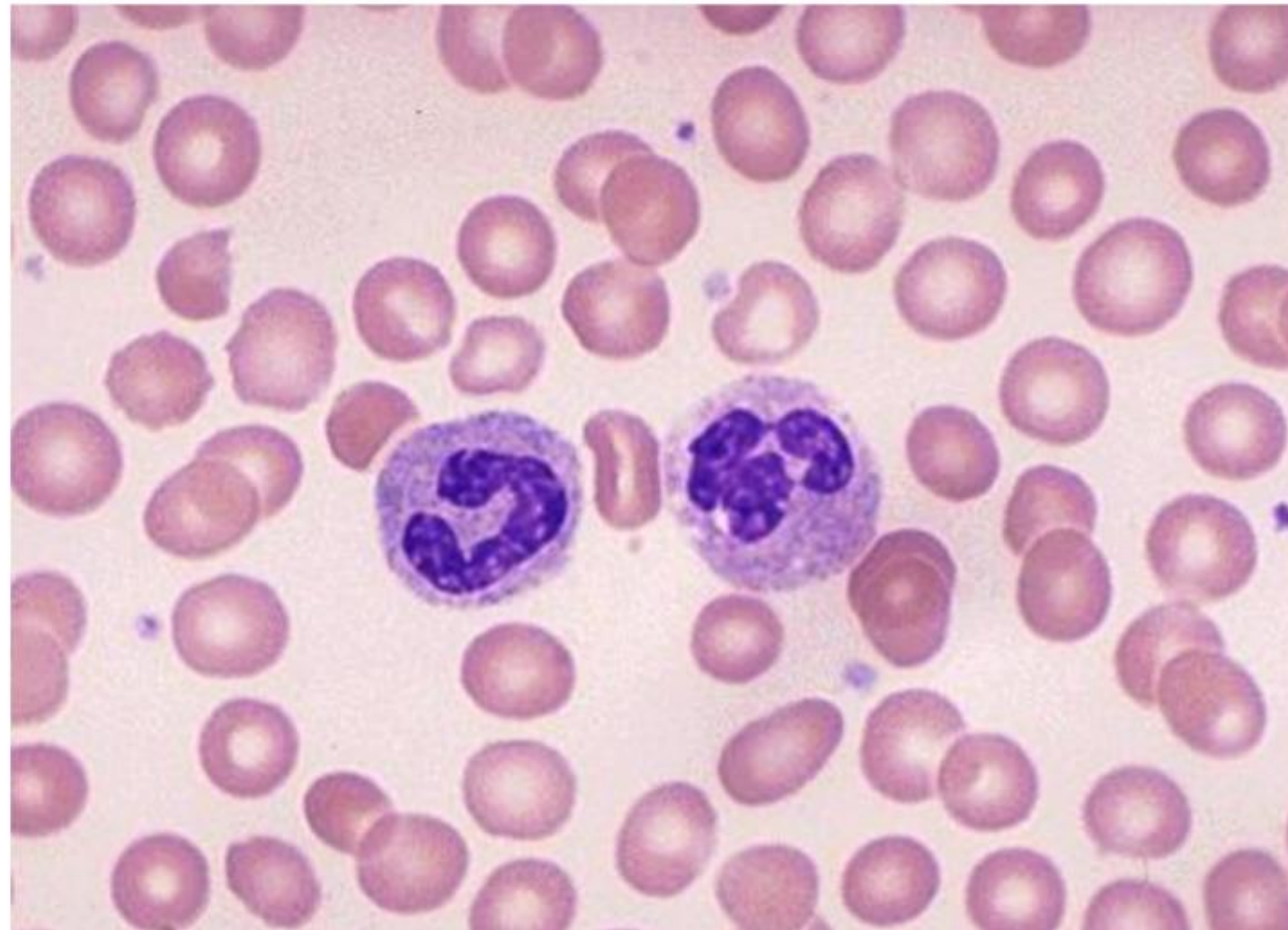


Doğal ve Kazanılmış bağışık yanıtta yer alan başlıca hücreler

- **Doğal bağışık yanıt**
 - **PMNL→ nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri**
 - **Monosit/ Makrofajlar**
 - **Dendritik hücreler**
 - **“Natural Killer” hücreler**
- **Kazanılmış bağışık yanıt**
 - **Küçük lenfositler**
 - **B hücreleri→ hümmoral yanıt**
 - **T hücreleri → hüccresel yanıt**
 - **Yaşam boyu bağışık yanıt bellek hücreleri sayesinde (B ve T hücrelerinin belleği vardır)**

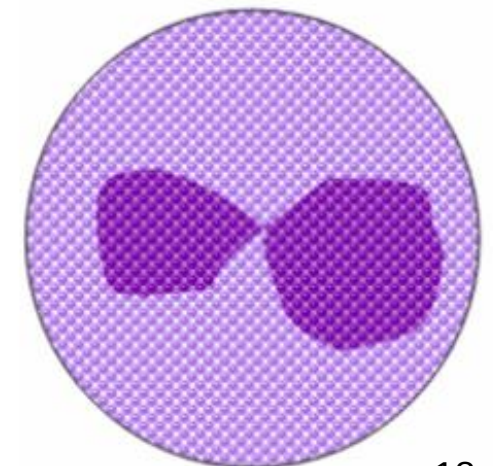
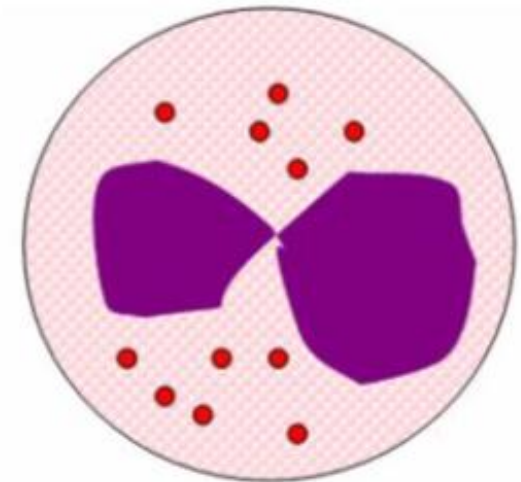
Granülositler

- (PMNL)
- Sitoplazmik granülleri toksik ve enflamatuvar bileşiklerle doludur



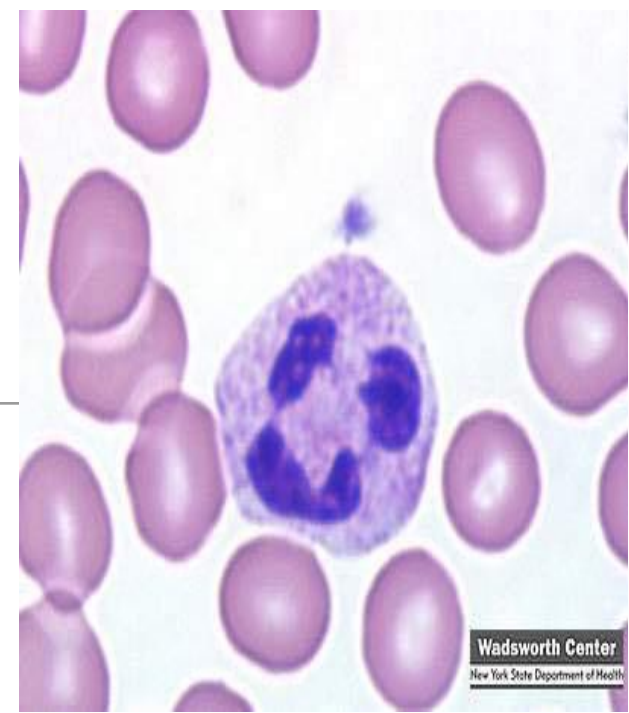
PMNLs

- Nötrofil
 - Doğal bağışık yanıtta fagositik hücre
- Eozinofil
 - Paraziter hastalıklarda ve alerjik reaksiyonlarda
- Bazofil
 - “Kan Mast hücreleri ’ olabilirler
 - Alerjik reaksiyonlarda önemli



Nötrofiller

- Karakteristik çok loplu nükleusa sahip
- 10-20 μm çapında
- Kemik iliğinden dakikada yaklaşık 7 milyon nötrofil salınır
- Kan lökositlerinin en yoğun hücreleridir (% 30 - 75)
- Boya almayan ince granüller
- Granüllerde myeloperoksidaz, lizozim, katepsin, laktoferrin vb. enzimler bulunur
- Kandan dokuya geçerler
- Yaşam süreleri 2-3 gün
- Yüzey molekülleri
 - İmmünglobulin reseptörü, kompleman reseptörü, adezyon molekülleri, MHC molekülleri, sitokin reseptörleri



Nötrofiller

- En önemli görevleri fagositoz
- Vücuda giren yabancı moleküllere ilk temas
- Fagositoz kapasiteleri düşük
- Sitokin ve kemokinlerle nötrofillerin uyarımı nötrofillerin dokuya göç etmesine neden olur
- Yangı olaylarına katılırlar
- İşlevinde bir bozukluk bakteri kökenli enfeksiyonlar

Nötrofiller

Nötrofiller iki temel granül tipinde depoları mevcuttur;

1- Birincil (azurofilik) granüller

Asit hidrolaz, miyeloperoksidaz ve muramidaz
(lizozim) içeren lizozomlardır

2- İkincil granüller

Laktoferrin ve lizozim içerir
Nötrofillere özel granüllerdir

Eozinofiller

- Sitoplazmalarında eosin gibi asidik boyalarla boyanan çok sayıda granüle sahiptirler
- İki loplü nükleusa sahiptir ve 12-14µm çapındadırlar
- Kanda lökositlerin %1-3'ünü oluştururlar
- Toksik maddeler ve bol miktarda üretebildikleri oksijen metabolitleri ile parazitin membranını zedelemeye rol alır
- Granüllerinde eozinofil peroksidaz, asit fosfataz vb. enzimler bulunur
- Deri ve mukozalarda lokalize olurlar
- Birincil görevleri olmamakla beraber, mikroorganizmaları fagosite etme ve öldürme yeteneğine sahiptir
- Yarı ömürleri: kanda 30 dk, dokularda 12 gün

Eozinofiller

Major bazik protein içerir



1. Helmintler için güçlü bir toksin
 2. Mast hücrelerinden histamin salınımını artırır
 3. Nötrofil ve trombositleri uyarır
- Eozinofil uyarımında granüllerin salınımı eozinofillerin fagosit edilemeyen büyük patojenleri öldürebilmesi için tek yol
 - Eozinofiller bu mekanizmaları kullanarak parazitik solucanlara karşı immüñitede özel bir rol oynarlar

Bazofiller

- Kanda en az bulunan hücrelerdir(%0.5)
- Bazik boyalar (hemotoksilen) ile boyanırlar
- 10-14µm çapındadır
- Genelde damarlarda bulunurlar
- Dokulara sızabilir, yangı olaylarına katılabilirler
- Fagositoz yapmazlar
- Yüzey molekülleri nötrofiller ile aynıdır

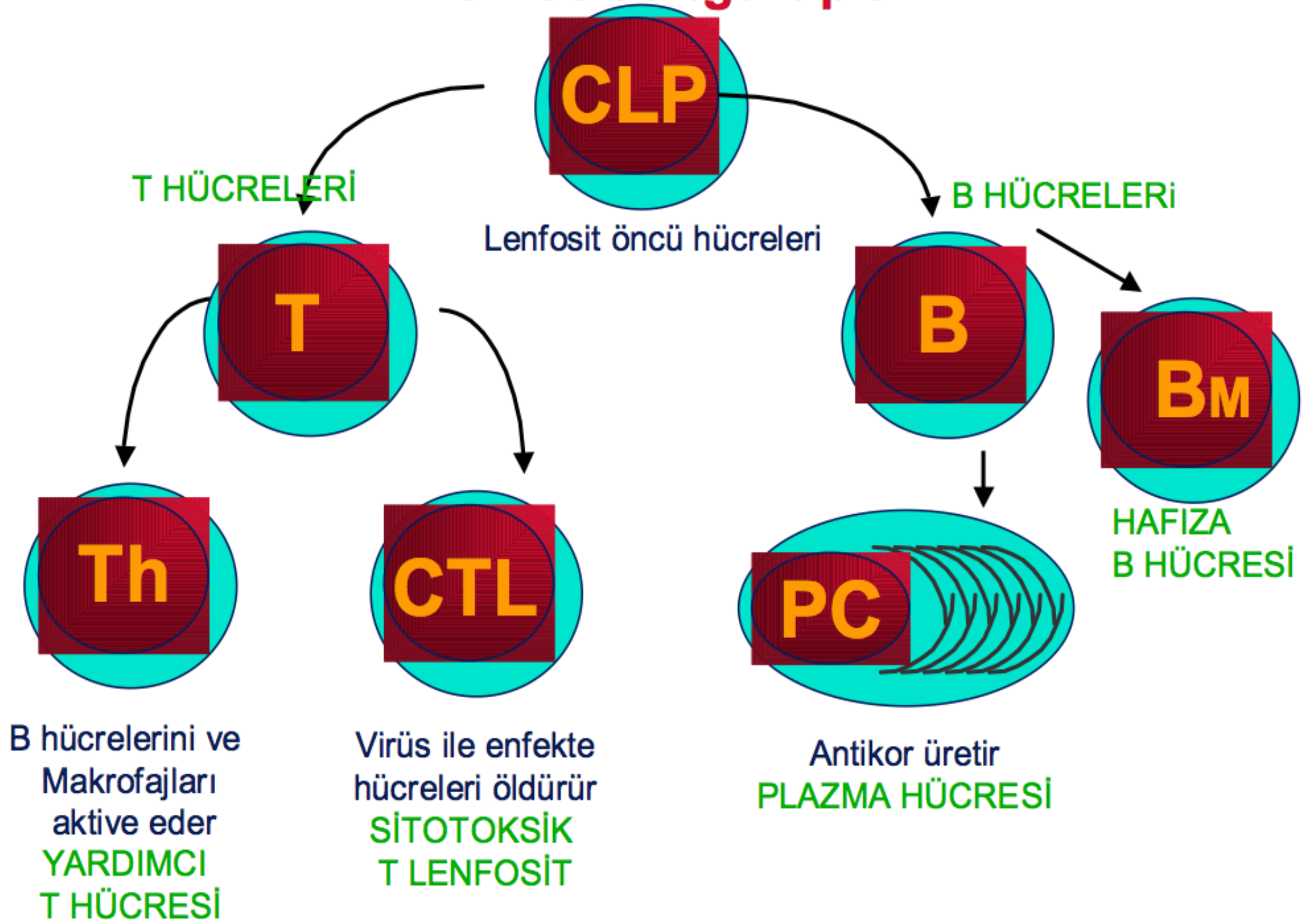
Makrofajlar

- Bulundukları ortama göre farklı morfolojik yapıda ve büyüklükte
- Sıvı içindeki makrofajlar 15µm büyüklüktedir
- İntrasitoplazmik organelleri fazladır
- Yüzeyinde
 - × IgG'nin IgG1 ve IgG3 alt birimlerinin *Fc* kısmına
 - × Komplemanın C3b, C5a komponentine
 - × İnterferon, IL-2, migrasyon inhibisyon faktörü (MIF) gibi lenfokinlere karşı reseptör içerir
- Ömürleri ortalama 100 gün
- Başlıca görevleri:
 - Fagositoz: Nötröfillerden daha geç fagositoza başlarlar, ancak sürekli ve defalarca fagositoz yaparlar
 - Antijen işleme ve sunma
 - Sitokin sentezi
 - Yara iyileşmesi

Lenfositler

- Spesifik bağışıklık hücreleridir
- 7-15 μm çapında küresel hücrelerdir
- B ve T lenfositler ve diğer alt gruplardan oluşur
- Lenfositlerin büyük çoğunluğu birincil ve ikincil lenfoid organlarda günlük olarak üretilirler (timüs ve kemik iliği)
- Bazıları dolaşım yoluyla ikincil lenfoid organlara göçerler (Ör: dalak, lenf nodu)
- Ortalama erişkin bir insan yaklaşık 2×10^{12} lenfoid hücreye sahiptir ve lenfoid organların tamamı vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturur
- Olgun lenfositlerin çoğu uzun ömürlüdür ve yıllarca hafıza hücreleri olarak kalırlar

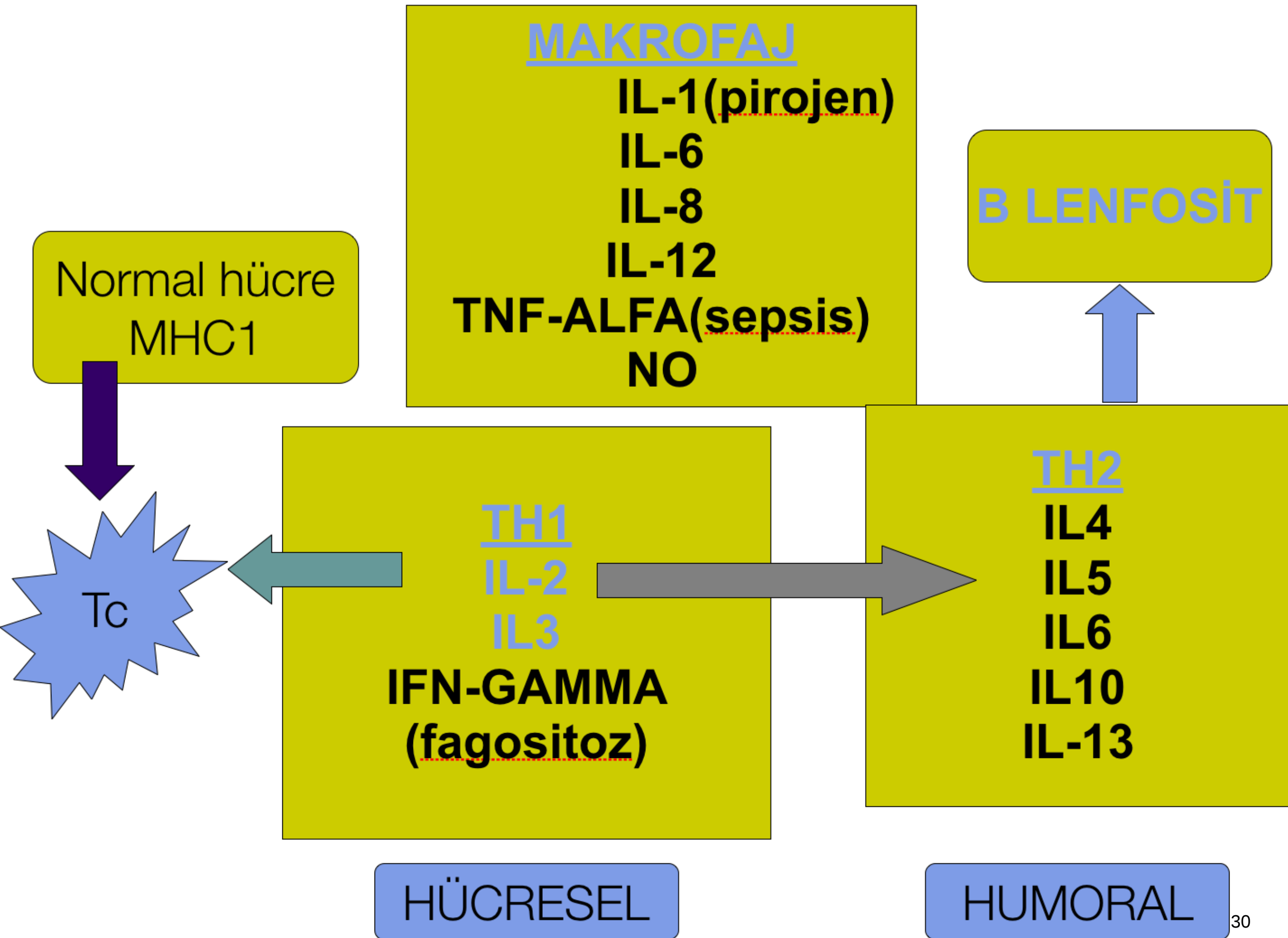
Lenfosit altgrupları



Sitokinler

- ✧ Peptid yada glikoprotein yapısında maddelerden oluşan karmaşık bir sistem
- ✧ Uyarılmış lenfositler, monosit - makrofaj ve diğer bazı hücrelerden salgılanır
- ✧ İmmün ve enflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini artırır
- ✧ Çeşitli immün hücrelerin uyarılmasını sağlar

Sitokin	Kaynaklandığı Ana Hücre	Başlıca İmmünolojik etkisi
IL-1 (α, β)	<u>Makrofajlar</u> Endotel hücreleri Dentritik hücreler Langerhans hücreleri	Makrofajlarda üretilir. T, B lenfositler, nötrofiller, epitel hücreleri, fibroblastları aktive eder. <u>Ateş yapar.</u> endojen pirojen olarak adlandırılır. (Hipotalamusa etki ile) Akut faz reaktanlarını uyarır <u>IL-6'yı uyarır</u> Özgün olmayan direnci arttırır Endojen bir IL-1 reseptör antagonisti ile inhibe olur.
IL-2	Th ₁ hücreleri	T hücresi büyüme faktörü <u>NK ve B hücrelerini aktive eder</u> İnaktif T hücreleri antijen tarafından uyarıldığında hem IL-2 üretir, hemde yüzeyinde IL-2 reseptörü oluşturur. IL-2 nin reseptörü ile etkileşimi DNA sentezini uyarır.
IL-3	T hücreleri	Hematopoezi uyarır.
IL-4	T helper hücreleri	B hücrelerinin IgE sentezini uyarır, böylece tip1 aşırı duyarlılığa yatkınlık oluşturur. İnterferon- γ yı baskılar IL-4 yardımcı T hücrelerinin alt grubu olan Th2 hücrelerinin sayısını artırarak hümmoral bağışıklığı şiddetlendirir.
IL-5	T helper hücreleri	<u>Eosinofillerin büyüme ve farklılaşması</u> (özellikle parazitlere karşı konakçı savunmasında ve allerjik tepkimelerde önemlidir.) B hücresi büyüme faktörü IgA sentezini arttırır
IL-6	<u>Monositler</u> T hücreleri Endotel hücreleri	Akut faz reaktanlarını uyarır <u>Pirojeniktir</u> Geç B hücre farklılaşmasını uyarır
IL-7	Kemik iliği	Pre-B ve pre-T hücrelerini uyarır
IL-8	<u>Monositler</u> Endotel hücreleri Fibroblastlar	Nötrofil ve T hücreleri için kemotaktik faktördür
IL-10	Th ₂ hücreleri	Th ₁ hücrelerinin interferon- γ sentezini inhibe eder Diğer sitokinlerin sentezini inhibe eder
IL-12	<u>Makrofajlar</u> ve B hücreleri	Th ₁ hücrelerinin farklılaşması interferon- γ sentezini uyarır NK ve CD8 ⁺ hücreleri sitoliz için uyarır IL-2 ile sinerjistik etki yapar
Tümör nekroz faktörü α	<u>Makrofajlar</u> , T hücreleri, B hücreleri ve büyük granüler lenfositler	Tümörler için sitotoksiktir, kaşeksi yapar, bakteriyel şoka aracılık eder
Tümör nekroz faktörü β	T hücreleri	<u>Tümörler için sitotoksiktir</u>
Transforme edici büyüme faktörü β	<u>Hemen bütün normal hücre tipleri</u>	T ve B hücrelerinin çoğalmasını inhibe eder Sitokin reseptörlerini azaltır Lökositler için güçlü bir kemotaktik ajandır Enflamasyon ve doku tamirinde rol oynar



Kemokinler

- Makrofaj ve monositleri etkiler
- Makrofaj ve nötrofilleri yangı alanına çeken sitokinler
- 50'nin üstünde kemokin tanımlanmıştır
- Kemotaktik ajan kabul edilen TNF alfa ve C5a nötrofilleri yangı ortamına çekerek immünolojik cevabın oluşumunu sağlar

İnterferonlar

- Özellikle **viral infeksiyonlar karşı** immün yanıttan sorumludurlar
- **Viral m-RNA çevirisini inhibe ederek etki ederler**
- **Hücre dışı virüslere etki etmezler**

İnterferonlar

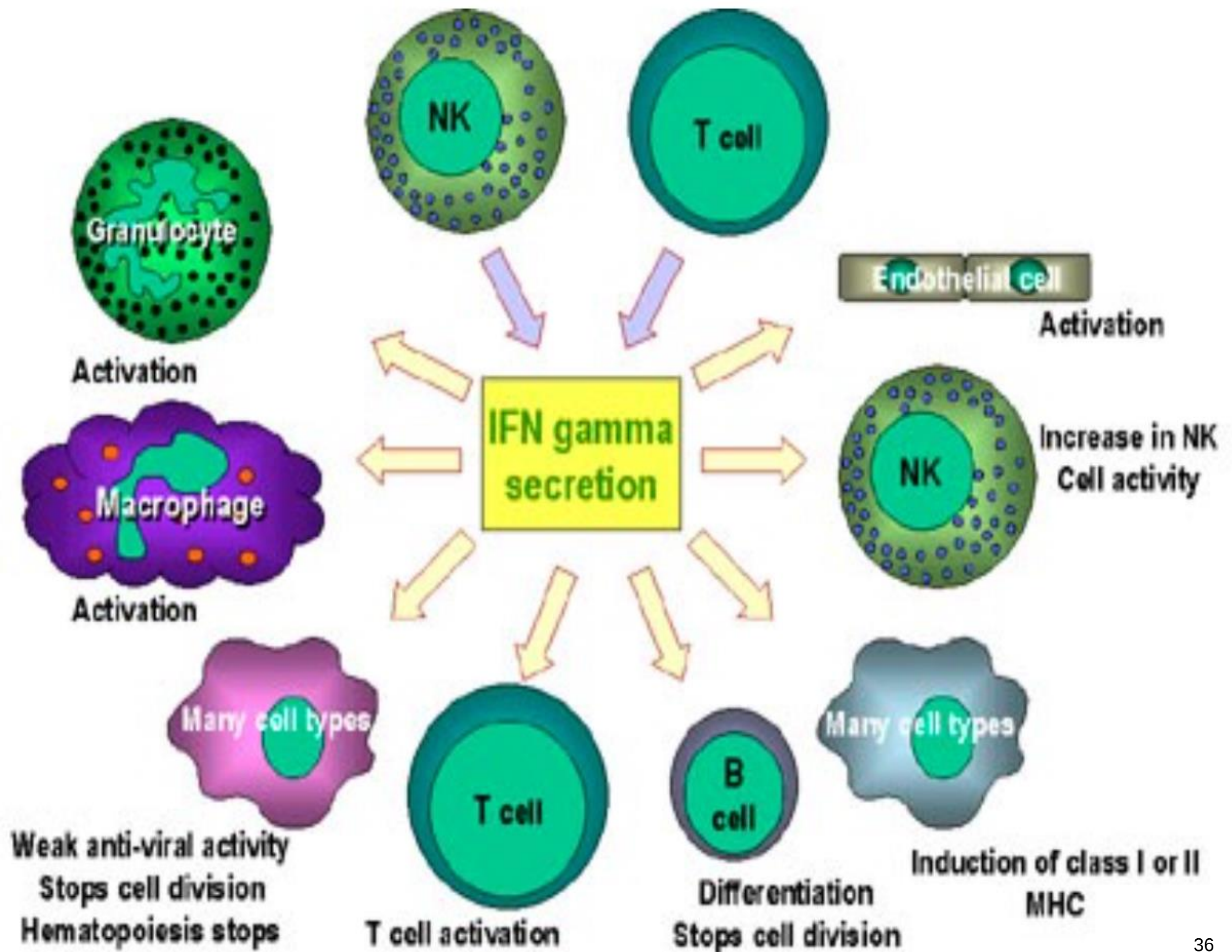
- IFN'lar, diğer sitokinlerin etkisini de artırır
 - Doğal katil hücreler(NK)
 - Monositler
 - Makrofajlar
 - Dendritik hücreler
 - T hücreleri üzerinde etkili
 - Granülom oluşumundan sorumludur

İnterferonlar

- İnterferon Tip I; α ve β : Lökosit ve makrofajlardan üretilir
- İnterferon Tip II; γ : NK ve T lenfositlerden üretilir
- İnterferon Tip III: Yakın zamanlarda tanımlanmış, bazı virüs tiplerinde önemli olduğu gösterilmiş

İnterferonlar

- IFN'lar, hücre içi patojenlere ve bakteriyel toksinlerin çeşitli uyarılarına karşı yanıt olarak
 - NK
 - Monosit
 - Makrofaj
 - Nötrofil
 - Fibroblast
 - Hepatosit
 - Astrosit
 - Mikroglia
 - Endotel hücreleri tarafından üretilir



Lenfositler

- Dolaşımdaki lökositlerin %20 ila 30'unu oluşturur
- Lenfositlerin büyük çoğunluğu dolaşımda yer almamaktadır
 - B- lenfositleri
 - T- lenfositleri
 - NK hücreleri

B-Lenfositler

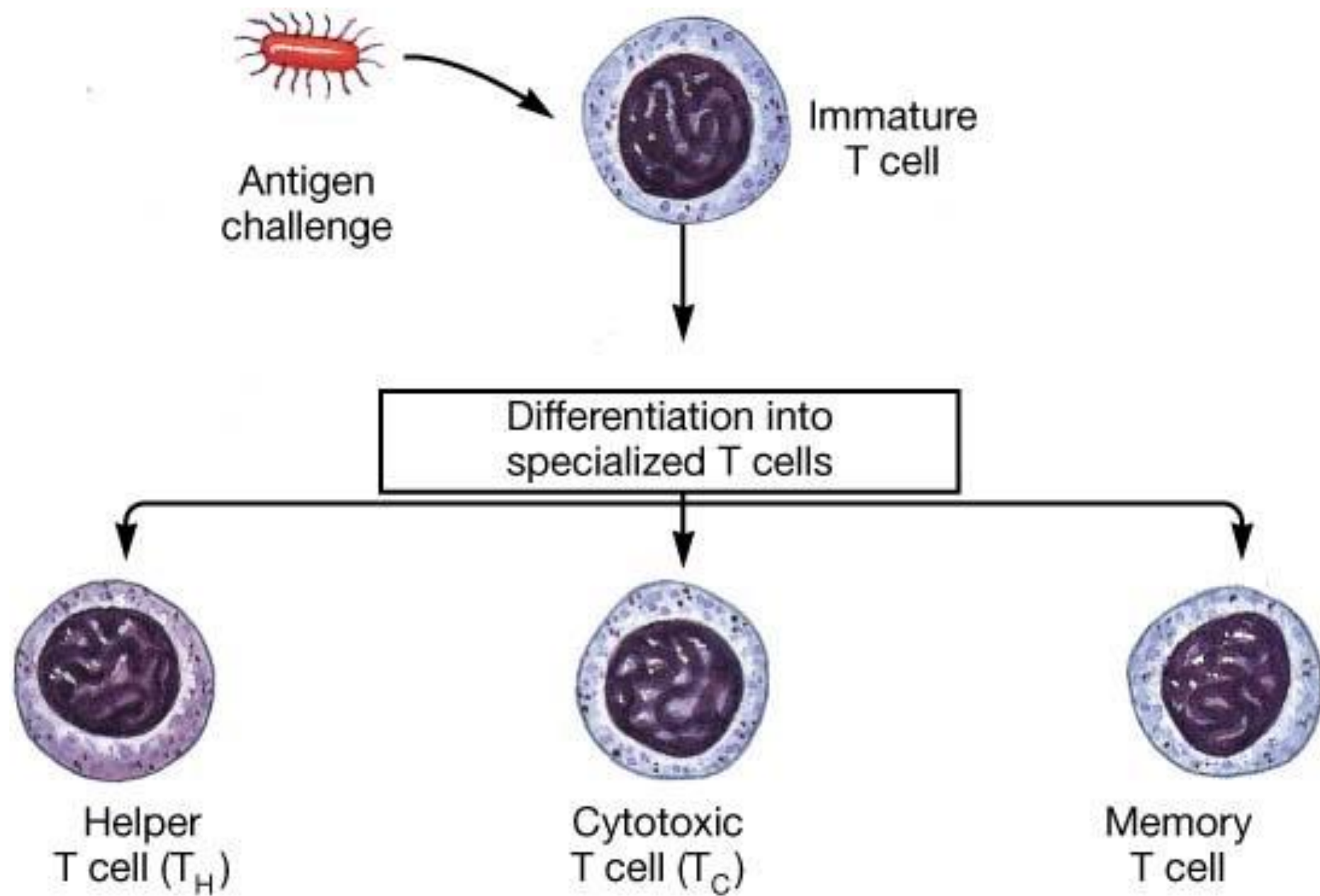
- Antikor üreterek humoral immün yanıtı oluştururlar
- İnsanda embriyonik dönemde fetal karaciğerde üretilirken, sonra olgunlaşmaları **kemik iliğinde (Bone marrow)** tamamlanır
- Yüzeydeki **CD 19, 20, 21, 22** antijenleri taşırlar

B-Lenfositler

- Oluşturduğu yanıt **geçicidir** ve **bellek** hücreleri oluşmaz
- Uyarılmış B-lenfosit çok miktarlarda özgül antikör üretecek bir **plazma hücre**sine dönüşür
- Bazı B-lenfositleri bellek hücrelerine dönüşür (T hücreleri ile aktive olur)
- Direkt olarak antijenlerle etkileşime girebilirler.
- Peptidler, polisakkaridler, nükleik asitler, kimyasal bileşikler (penisilin, hapten,...) gibi farklı moleküler yapıları tanıyabilir

T-lenfositleri

- Dolaşımdaki lenfositlerin % 70-80'i oluşturur
- T-lenfositleri timüste immün yanıtta etkin rol alabilecek hücrelere farklılaşırlar
- Tüm T-lenfositleri yüzeylerinde **CD3** antijeni taşırlar



T-lenfositler

- CD4 ya da CD8 antijenleri taşımalarına göre iki gruba ayrılır
- **CD4 hücreleri**
 - İmmün cevapta önemli rol oynarlar
 - **İntraselüler** patojenlere gelişen **geç tip** reaksiyonda da görev alır
 - HIV gp120'nin bağlandığı reseptör görevi görür
 - CD8 T-lenfositlerinin etkin sitotoksik-T lenfositlerine dönüşümünü sağlar (**IL-2** ile)

Th

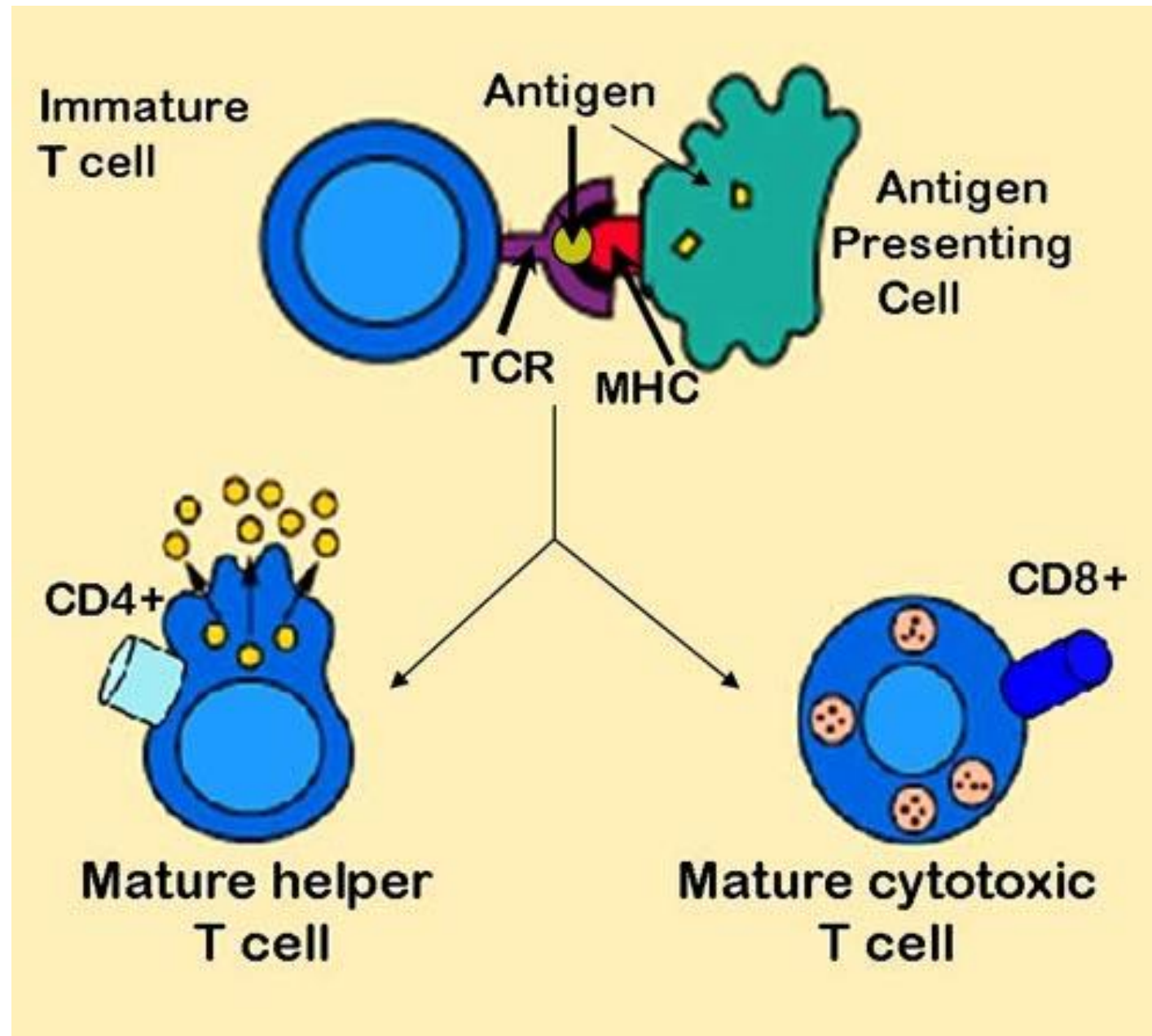
- Humoral ve hücresel immün yanıtta etkili
- **Th1 hücreler**
 - IL-2, interferon gamma sentezler
 - B lenfositlerinin IgM ve IgG2 yapmaları
 - Makrofajların aktivasyonu ile hücresel bağışıklığı başlatır
- **Th2 hücreler**
 - IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 sentezler
 - IL-4 ve IL-5, B lenfositlerinin IgE ve IgG1 antikorlarını oluşturmalarına, kanda eozinofillerin artmasına neden olur
- **Th0 hücreler**
 - Th1 ve Th2 öncüsü

T-lenfositler

- **CD8 T- lenfositleri**
 - Tümör hücreleri
 - Allograft hücreleri
 - Virüsle enfekte hücreler için öldürücü
- Normalde CD4/CD8 oranı 2 'dir
- HIV enfeksiyonunda bu oran CD8 lehine olur
 - Fırsatçı enfeksiyonlar gelişir

T-lenfositler

- İşlenen antijen yardımcı T-lenfositlerine **MHC II** proteinlerle birlikte **sunulmaktadır**



T-lenfositler

- **CD4 T-lenfositlerin** uyarılması çeşitli **lenfokinlerin** üretilmesine neden olur
- **IL-2**, hem **CD-8** lenfositleri hem de **CD-4** hücreleri uyarır
- **IFN-gama** üretimi ile APC üzerinde **MHC II** yapımını artırır
- **TŞST-1 (süperantijen)** işleme tabi tutulmadan **doğrudan MHC II proteinlerine** bağlanabilir

NK

- Lenfosit türü
- Olgunlaşma sürecini **timüste geçirmez**
- TCR, CD3 ve yüzeysel IgM ya da Ig D taşımazlar

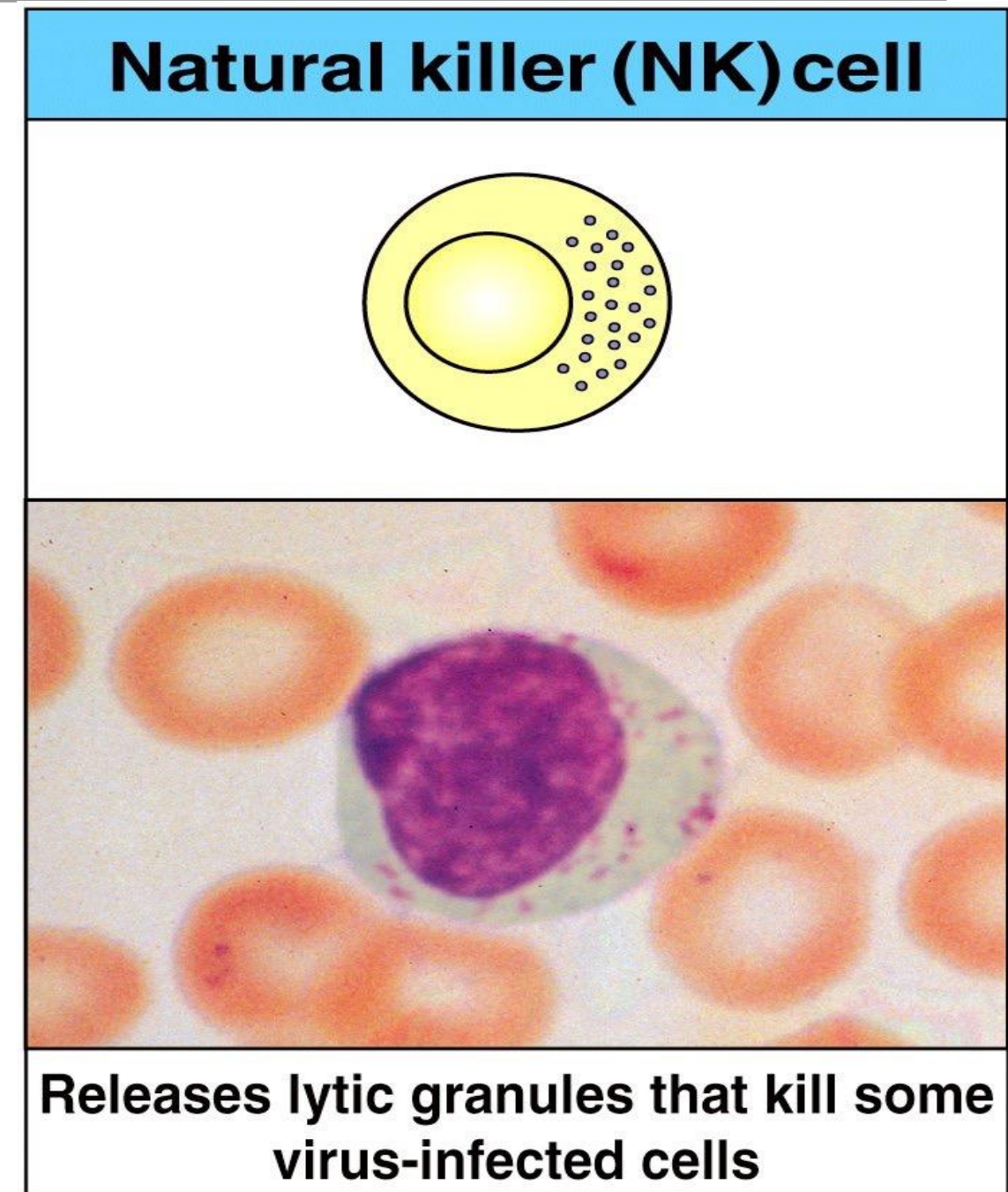
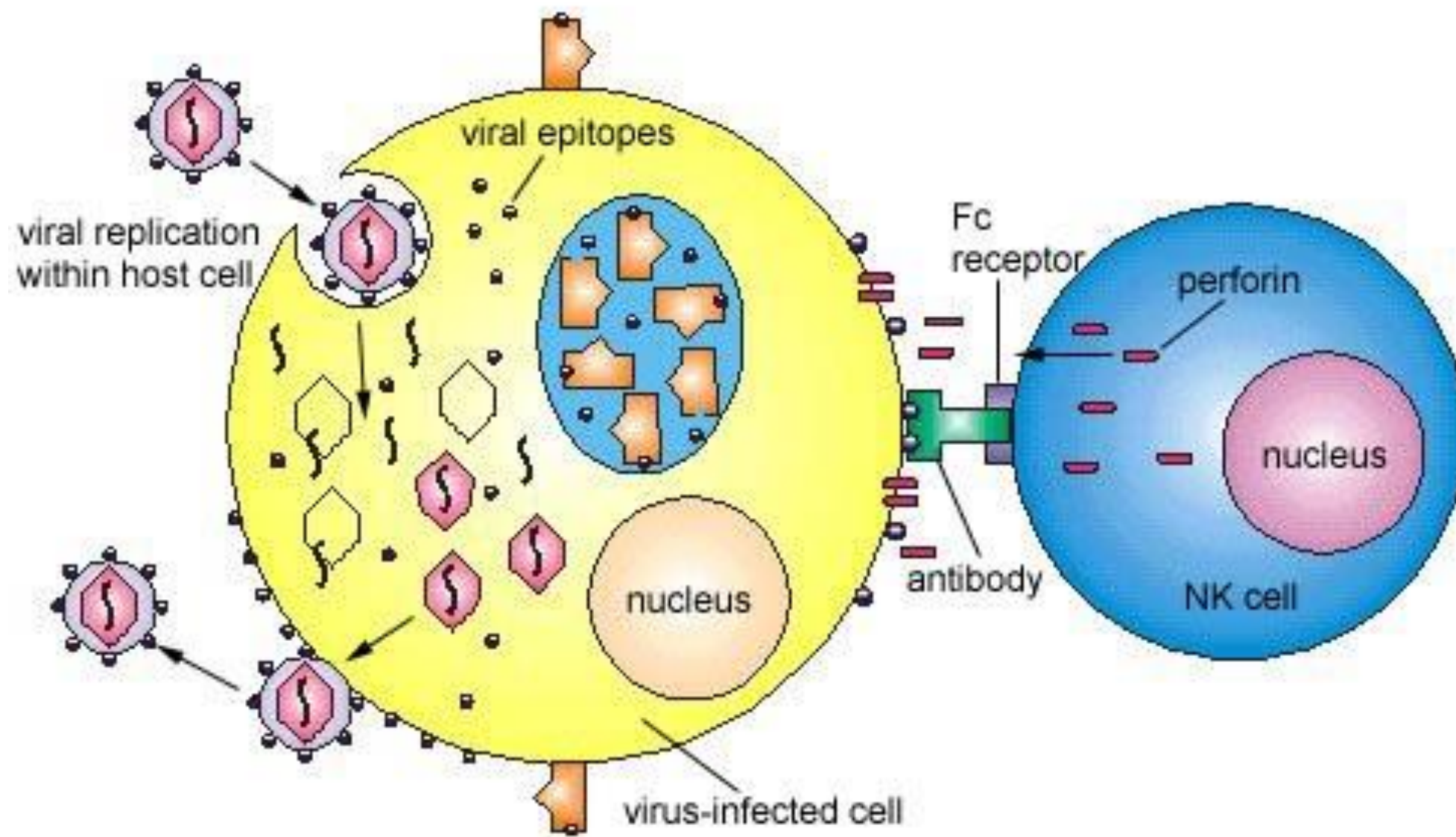


Figure 1-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

NK

- Bellek yok
- Perforin ve granzim içerir
- Virüsle enfekte hücreler
- Tümör hücreleri
- Çeperinde yeterince MHC1 taşımayan hücrelere etkili



Kompleman

- Bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan tabakası ve Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritleri antikor yokluğunda alternatif kompleman yolunu aktive ederler
- Kompleman yangısal yanıtları aktive eder
- Gram negatif bakterileri **öldürebilir (litik)**
- C5a nötrofil ve makrofajları **enfeksiyon yerine çeker (kemotaktik)**
- C3a ve C5a mast hücrelerinden histamin salınmasını sağlar, **vasküler geçirgenlik artar**
- C3b **opsonizasyona** neden olur (**opsonik**)

İmmün sistem organları

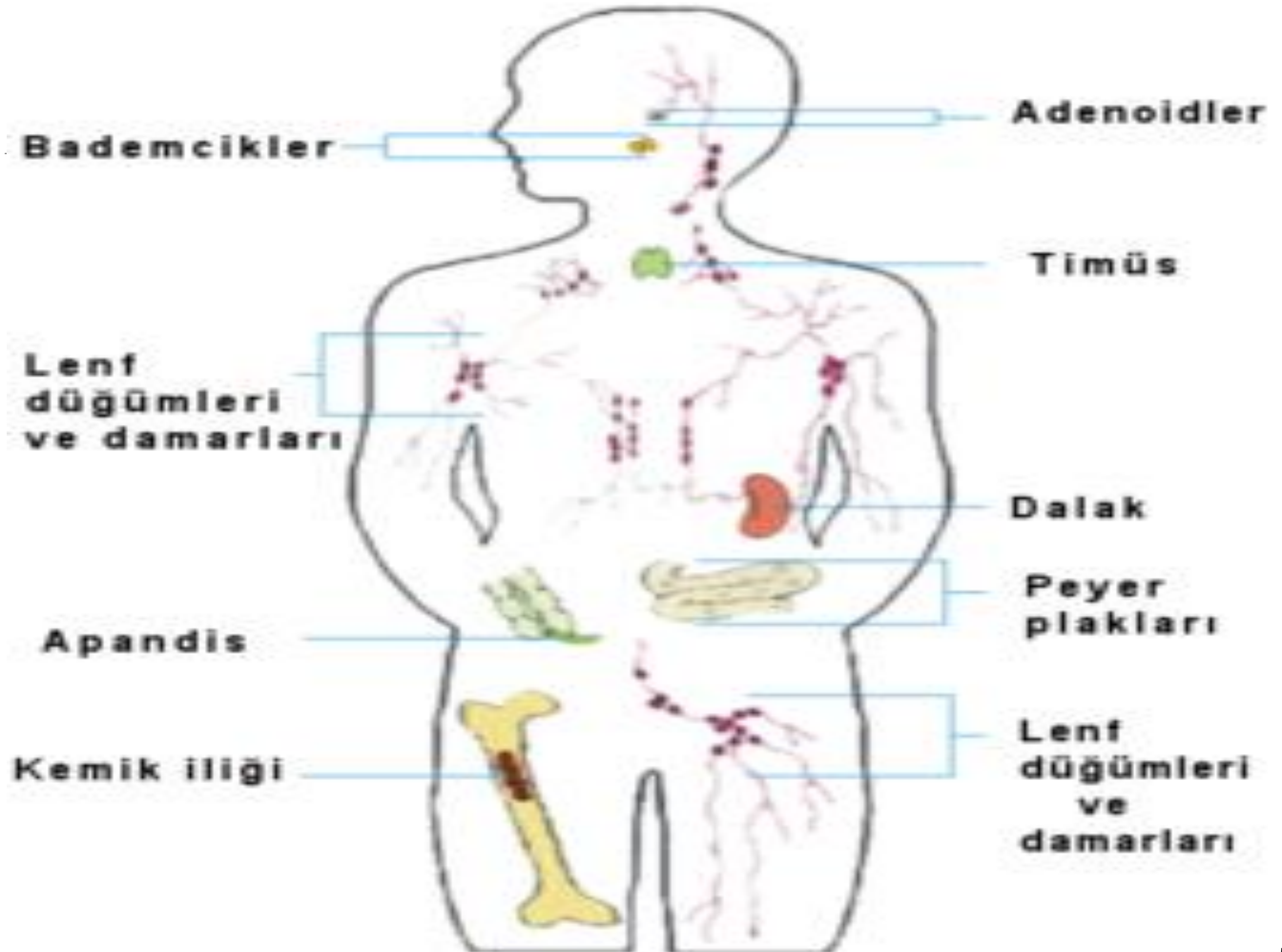
■ Lenfoid organlar

- *Primer lenfoid organlar*

- Fötal hayatta karaciğer,
- Doğumdan sonra *kemik iliği ve timüs*

- *Sekonder lenfoid organlar*

- Lenf düğümleri, dalak, MALT



Kemik iliği

- Fötal hayatın 4. ayından itibaren hem lenfoid hem de miyeloid tüm kan hücrelerinin yapım yeri
- İmmün sistemi oluşturan hücreler, kemik iliğinin çok potensli kök hücre (Pluripotent Stem Cell) ve farklı yönde gelişme yeteneği gösteren hücrelerinden olgunlaşır

Kemik iliği

- *Primer lenfoid organ*

- Stem hücrelerinden bazılarının B lenfositlerine dönüşümünü sağlar

- *Sekonder lenfoid organ*

- Birçok olgun T hücresi ve plazma hücresi de içerir

Timüs

- Hücresel immün cevapta etkin
- İki loplu bir organ
- Her bir lop bağ doku septumları ile lobullere ayrılmıştır
- Korteks ve medulla bölgelerinden oluşur

Timüs - T hücre olgunlaşması

- Timüse gelen kemik iliği stem hücreleri korteksten medullaya geçiş sırasında, olgun T lenfositler şeklinde farklılaşırlar
- T hücre olgunlaşması esas olarak fetal evrede ve doğumdan kısa bir süre sonra oluşmaktadır
- Timositler korteks kısmında yoğun, medulla'da seyrek
- Timositlerin %90-95'i timüste ölmekte, olgunlaşan lenfositlerin ancak %5-10 kadarı canlı olarak dolaşıma katılabilmektedir

Timüs

Başlıca timik hormon ve faktörler

- *Timosin*
- *Timopoietin*
- *Timik hormonal faktör*
- *Timostimulin*
- *Faktör timik serik*
- *Timüs replasman faktör*

Timüsün görevleri

- Stem hücrelerinden T lenfositlerini meydana getirerek hücresel bağışıklık oluşumunu sağlar
- Makrofajları sayesinde patojen ve saprofit mikroorganizmaları fagosit eder
- Lenfoid organlarda hücrelerin olgunlaşmasını sağlayan timik hormonlar sentez eder

Lenf düğümleri

- Bağ dokusundan yapılmış bir kapsülle çevrili
- Trabeküllerle lobüllere ayrılır
- Kapsülün altında *subkapsüller* bölge bulunur
- Sonra *korteks* kısmı gelir
 - Kortekste *primer lenfoid folliküller* bulunur
 - Antijenik uyarımdan sonra bu folliküller içerisinde *germinal merkezler* veya *sekonder folliküller* gelişir
 - Burada ağırlıklı olarak **B lenfositler** bulunur
 - Korteksin altında, en iç kısmında *medulla* yer almaktadır

Lenf düğümleri

- Korteksinde B lenfositleri
- Parakorteksinde T lenfositleri ve makrofajlar
- Medulla bölgesinde ise plazma hücreleri bulunmaktadır
- Sıvısal bağışık yanıtta
 - Korteks: B hücreler + Bellek B hücreler
 - Medulla: Plazmositler
- Hücresel bağışık yanıtta
 - Parakortikal bölge aktiftir

Mukozalara bağlı lenfoid doku (MALT)

- A-Kapsülsüz durumda yaygın lenfoid doku
 - Trakea
 - İnce barsaklar
 - Vajina mukozalarının altındaki kapsülsüz lenfoid doku
- B-Nodüler ve folliküler biçimde
 - Peyer plakları
 - Tonsiller
 - Salgısal IgA antikorlarını salgılama özelliğine sahiptir

Dalak

- Periferik lenfoid organ
- Sekonder lenfoid organların en büyüğü
- Bağ dokusundan yapılmış bir kapsül ile çevrili
- Hücrelerin yaklaşık %50'si B lenfosit, %30-40'ı T lenfosit
- Trabeküllerle loplara ayrılmıştır
 - Kırmızı Pulpa: Bol miktarda sinüsler, eritrositler, makrofajlar bazı lenfositler ve az miktarda diğer hücreler bulunur
 - Beyaz Pulpa: Lenfoid hücreler bulunur
- Yaşlanmış kırmızı kan hücrelerini de toplar ve ortadan kaldırır

Dalak

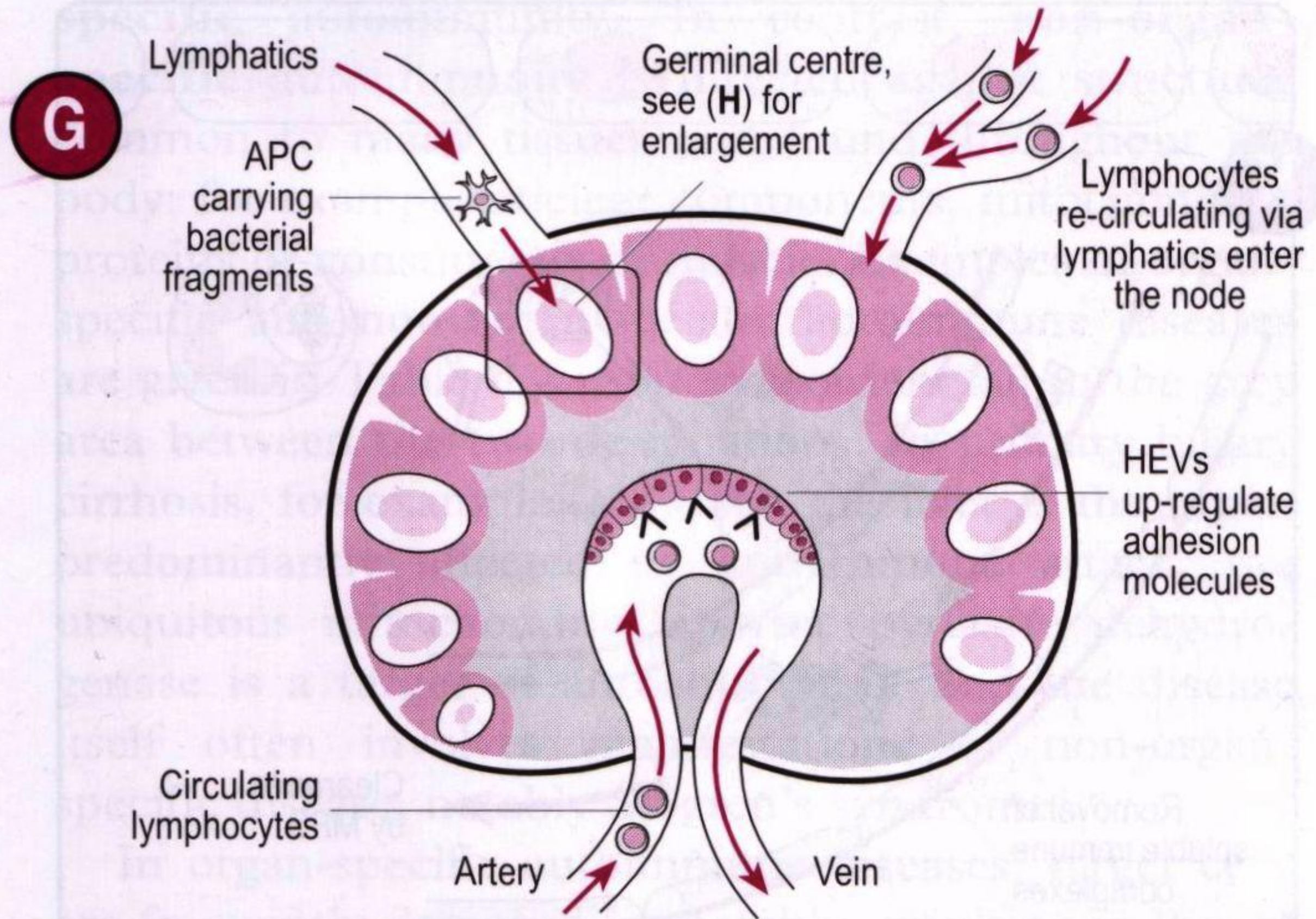
- Humoral ve hücresele yanıtta rol alır
- Güçlü fagositik aktivitesi ile kanı yabancı ve zararlı partiküllerden (mikroorganizmalardan) filtre eder
- Fetüste kemik iliğinin görevini yapar, kan hücrelerinin yapımına katılır
- Fötal hayatta eritrositlerin, postnatal hayatta granülositlerin yapımı
- B lenfositleri aracılığı ile antikor oluşumuna katkı

Enfeksiyonlara karşı bağışık yanıt

- Bakterilere karşı
- Virüslere karşı
- Parazitlere karşı

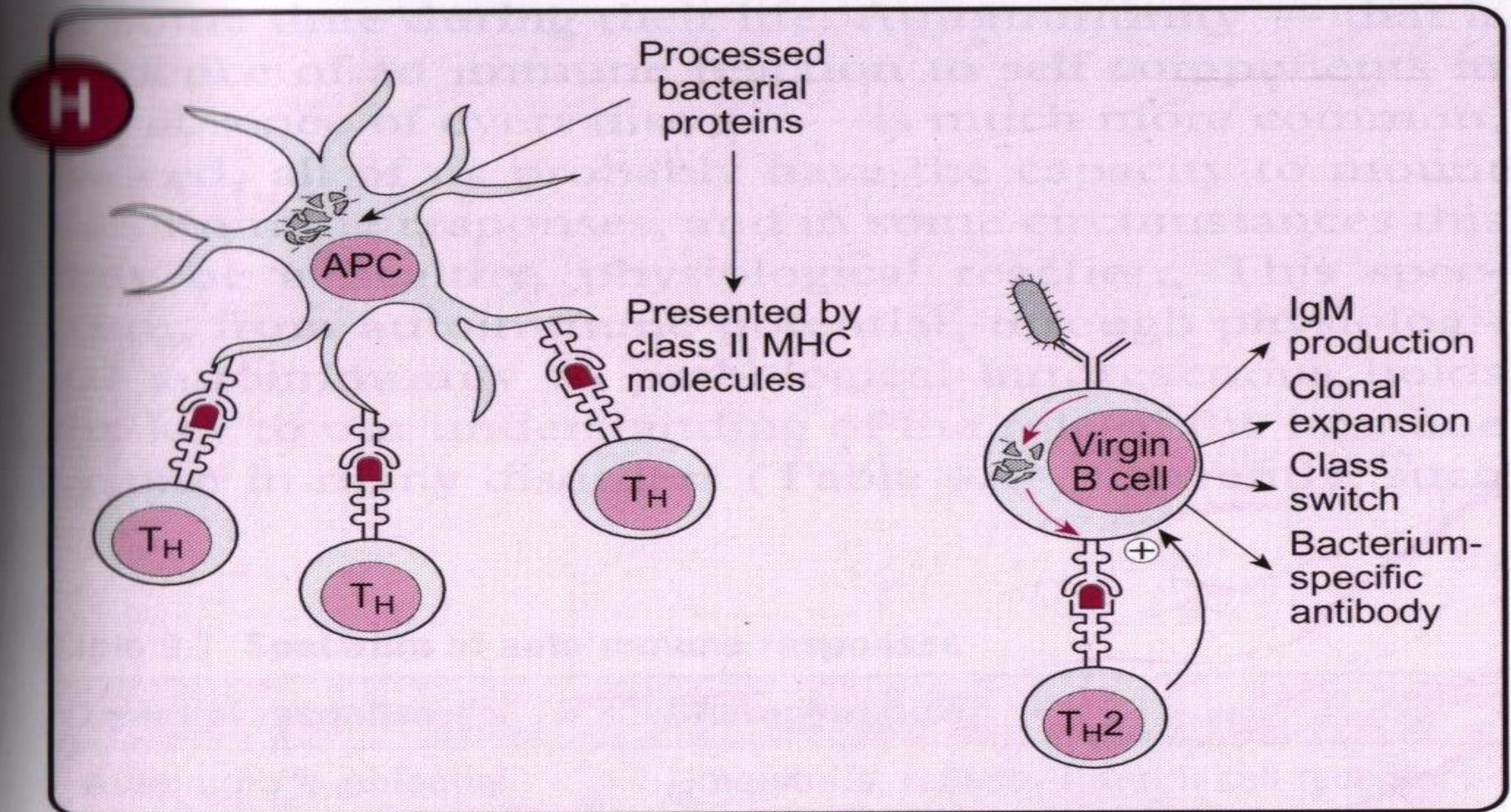
Bakterilere karşı immün yanıt

- Makrofajlar bakteri veya antijenlerini fagositte ettikten sonra lenf düğümlerine yönelirler
- MHC sınıf II antijenleriyle Th CD4 hücreleriyle etkileşirler



Bacterial antigens are processed and presented in local lymph nodes.

Tissue APCs also engulf bacteria, for presentation to T cells.



T_H cells are recruited and activated by professional APCs in the lymph node, and by B cells, promoting the production of bacteria-specific antibodies. Initially, IgM class antibody is produced, followed by clonal expansion and switching to other classes. See *B-cell activation*, p. 76.

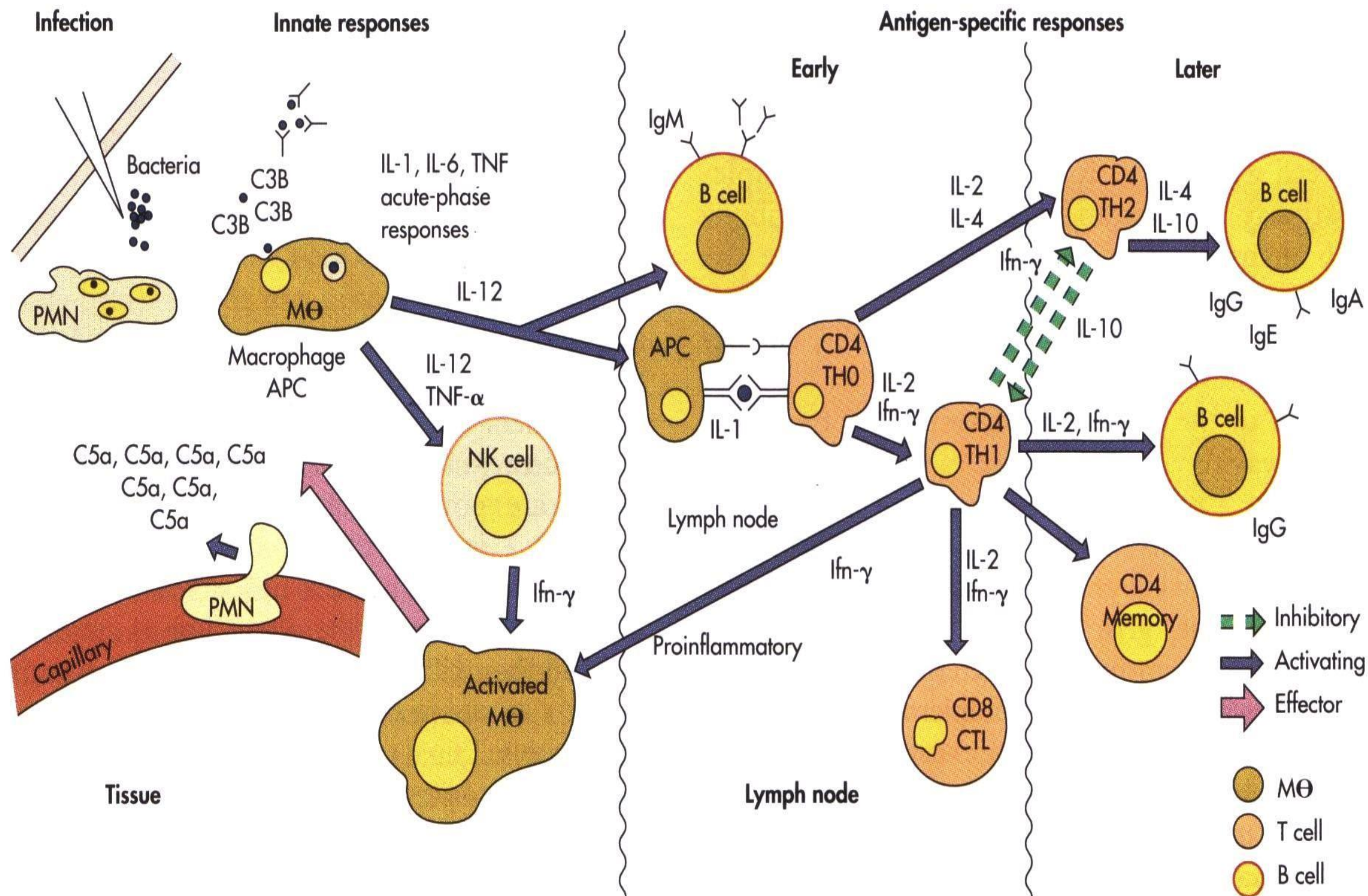
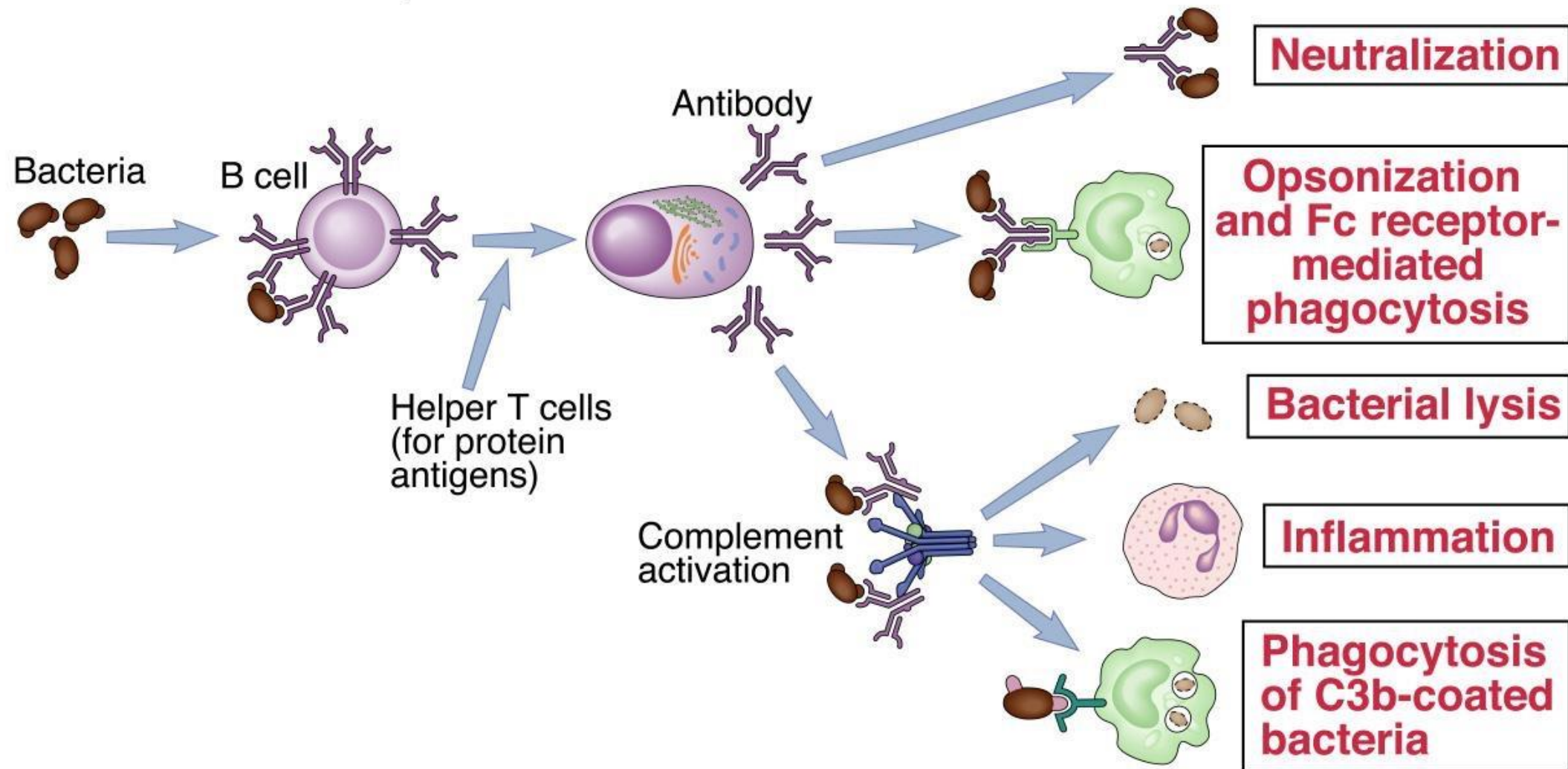


FIGURE 14-2 Antibacterial responses. First, innate antigen-nonspecific responses attract and promote PMN and macrophage responses. Antigen-presenting cells and antigen reach the lymph node to activate early immune responses (TH1 and IgM). Later, TH 2 mature antibody responses and memory cells are developed. *PMN*, Polymorphonuclear neutrophil; *IL*, interleukin; *TNF*, tumor necrosis factor; *IFN*, interferon; *APC*, antigen-presenting cell.

Immunity to extracellular microbes (a)

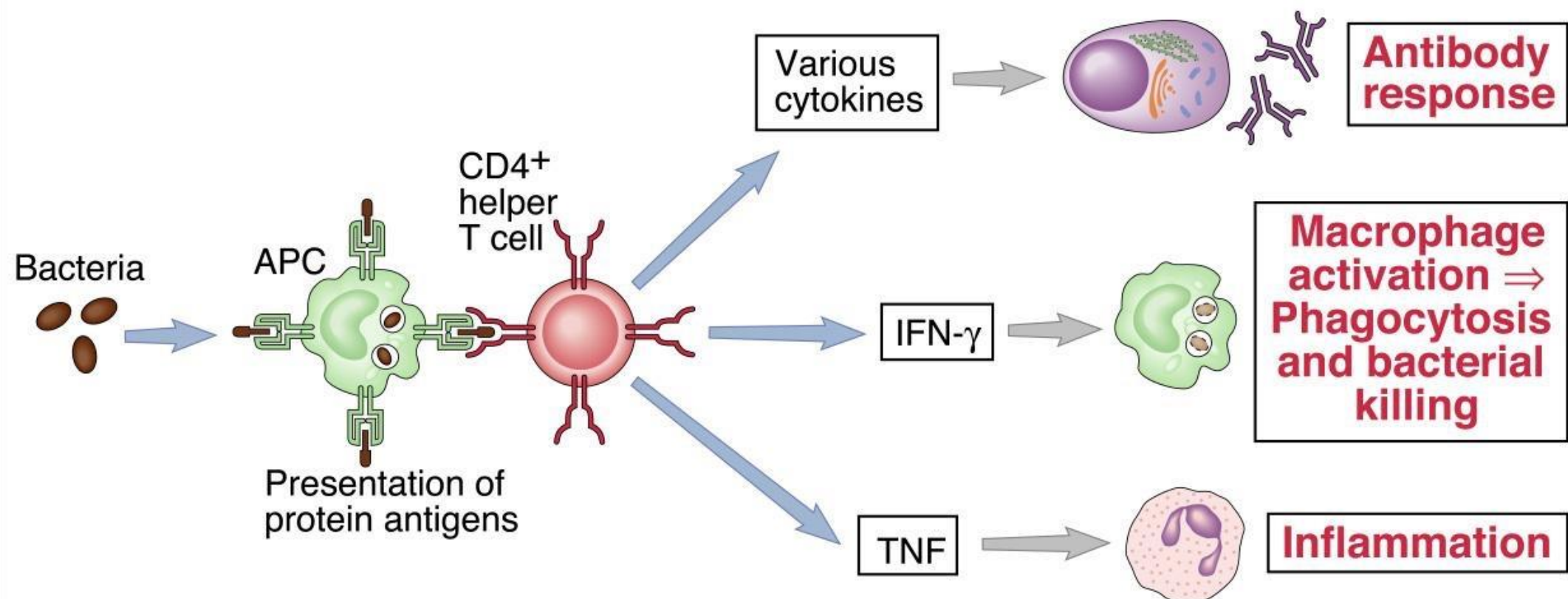
Humoral immunity



From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 15-1a

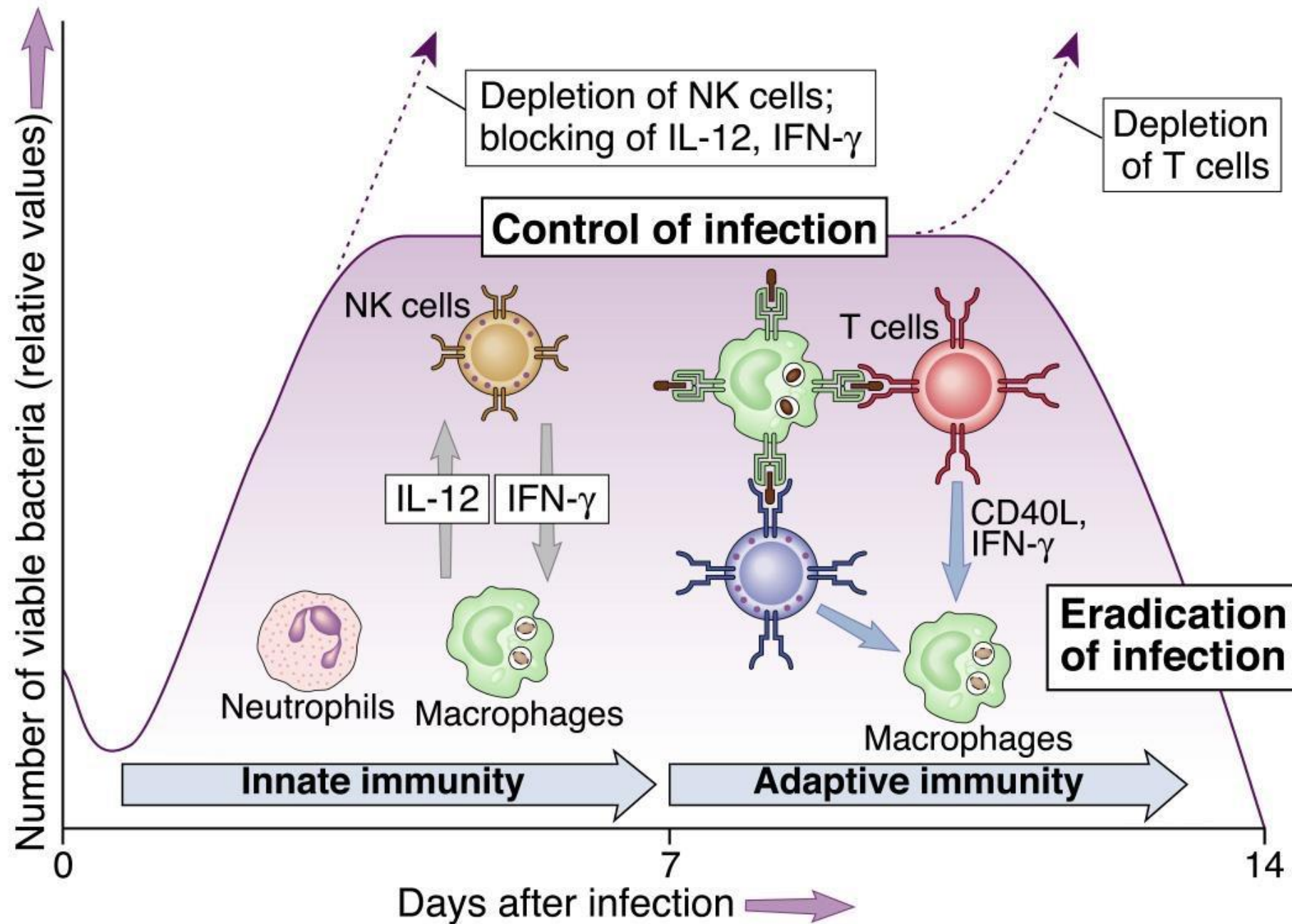
Immunity to extracellular microbes (b)

Cell-mediated immunity



From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 15-1b

Immunity to intracellular bacteria



From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 15-2

Bakterilere karşı immün yanıt (özet)

Kompleman

- C3a ve C5a kemotaksis
- C3b opsonizasyon
- Gram negatif bakterilerin öldürülmesi

Nötrofiller

- Fagositik hücre
- Oksijene bağlı ve bağımsız öldürme

Makrofajlar

- Fagositik hücre
- Oksijene bağlı ve bağımsız öldürme
- IL-1, IL-6, IL-2, TNF-alfa, beta, IFN-alfa üretimi
- CD4 T hücrelerine antijen sunumu

Bakterilere karşı immün yanıt (özet)

T hücreleri

- TH₁ CD₄ yanıtı hücre içi bakterileri için önemlidir
- TH₂ CD₄ yanıtı tüm bakteri enfeksiyonlarında önemlidir
- CD₈ sitolitik hücreler çok önemli değildir

Antikorlar

- Bakteri yüzeylerine bağlanma
- Bakterinin yapışmasını önleme
- Opsonizasyon
- Kompleman aktivasyonu
- Bakterilerin yok edilmesi
- Toksin ve toksik enzimlerin nötralizasyonu

Viral Enfeksiyonlara Bağışıklık

- Doğal bağışıklık viral uyarıma en erken yanıt
- İnterferonlar salınır
- Aktive olan NK hücreleriyle enfekte hücrelerin yok edilmesi başlar
- Virüs ve viral yapılar makrofajlar tarafından fagositte edilir

Viral Enfeksiyonlara Bağışıklık

- Makrofajlar lenf düğümlerine giderler
- Makrofajların MHC sınıf II antijenlerine bağlanan viral yapılar Th lenfositlerine sunulur.
- Th'lar CD8 T lenfositlerini uyarırlar
- CD8 T hücreleri enfeksiyon yerine giderek, virüsle enfekte hücreleri öldürür

Viral Enfeksiyonlara Bağışıklık

- IgM ilk üretilen antikordur
- IgG ve IgA 2-3 hafta sonra üretilir
- Salgısal IgA göz, ağız, solunum ve gastrointestinal sistemdeki yanıtta rolü vardır

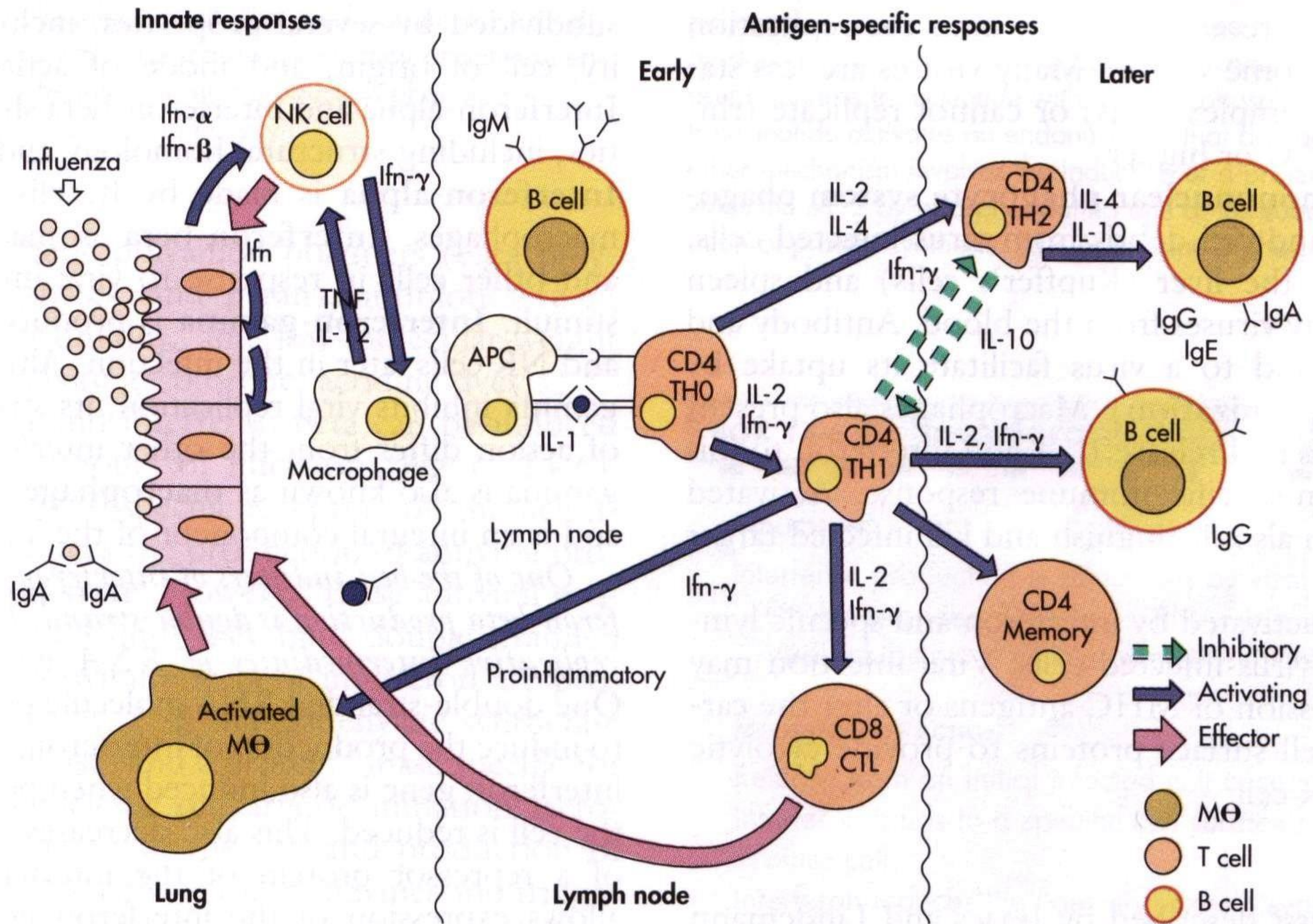


FIGURE 14-5 Antiviral responses. The response to a virus (e.g., influenza virus) initiates with interferon production and action and NK cells. Activation of antigen-specific immunity resembles the antibacterial response except that CD8 CTLs are important antiviral responses. *HLA*, Human leukocyte antigen; *Ifn*, interferon. *TNF*, tumor necrosis factor; *APC*, antigen-presenting cell. 77

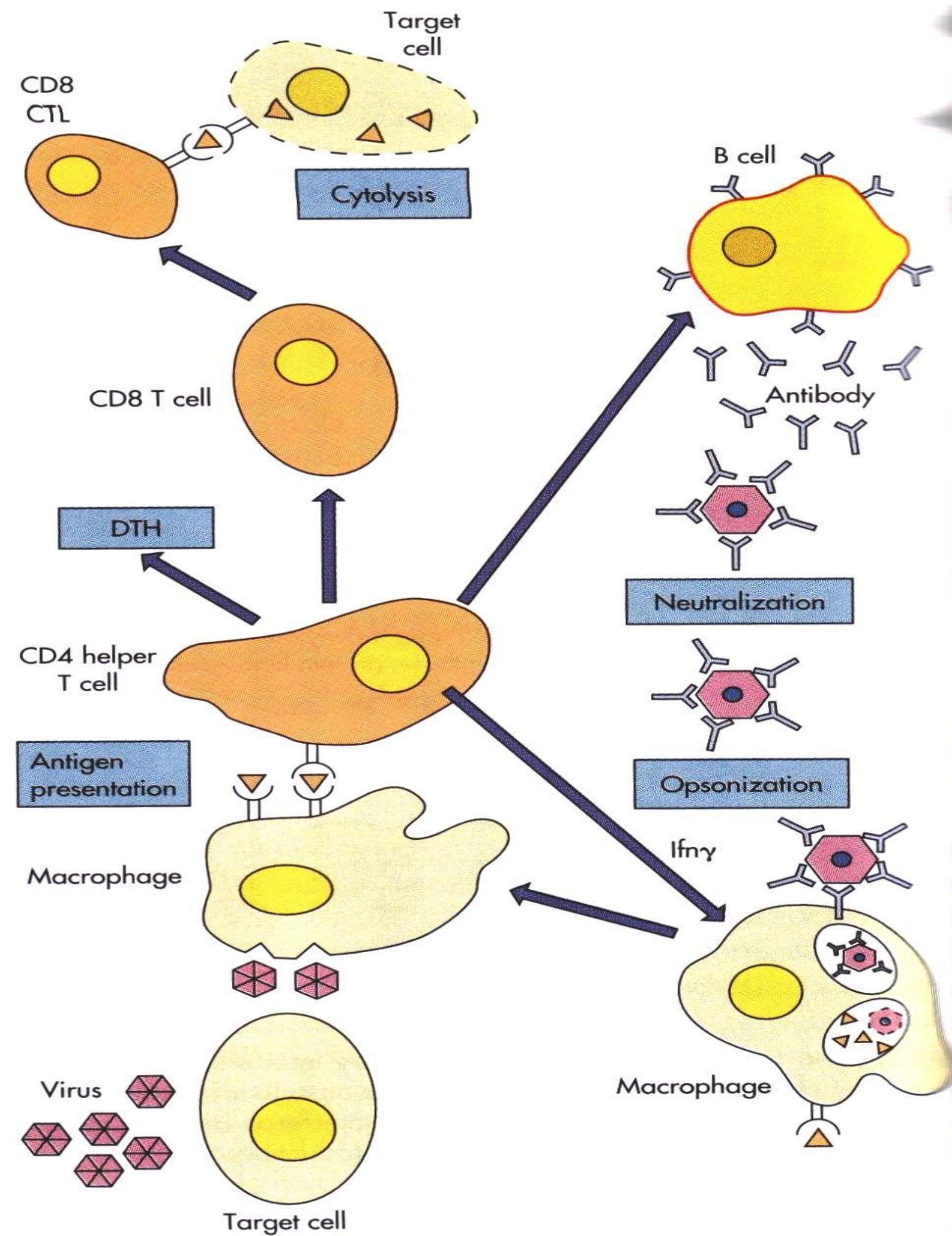


FIGURE 14-8 Antigen-specific antiviral immunity. The immune response is initiated by phagocytosis, proteolysis, and antigen presentation on macrophage lineage cells. Antigen-specific CD4 T cells are activated and release lymphokines, which activate DTH, cytolytic T cells, and B cells. Antibody binds to virus and neutralizes or opsonizes free virus. Macrophages phagocytose virus particles and restart the cycle. *Ifn*, Interferon.

Viral Enfeksiyonlara Bağışıklık

İnterferon

Çift iplikli RNA veya protein sentezinin inhibisyonunu sağlar

- Lokal viral replikasyonu önler
- Sistemik viral yanıtı başlatır

NK hücreleri

- İnterferon alfa ve beta ile aktive edilir
- Virüsle infekte hücreleri öldürür

Makrofajlar

- Kandaki viral partikülleri yok eder
- Opsonize virüsleri inaktive eder
- Viral antijenleri CD4 T hücrelerine sunar

T hücreleri

- Zarflı ve sitolitik olmayan viral enfeksiyonları kontrol eder
- Makrofajlar tarafından sunulan viral peptitleri tanırlar
- Th1 yanıtı Th2 yanıtından daha önemlidir
- CD8 CTL'ler sınıf I MHC taşıyan viral peptitli hücrelerle birleşir
- Th2 CD4 yanıtı antikor oluşmasında önemlidir

Antikorlar

- Hücre dışındaki virüsü nötralize ve opsonize eder
- Hedef hücrenin kompleman ve antikora bağlı hücresel sitotoksisiteyle ölmesini sağlar
- Litik viral enfeksiyonları ortadan kaldırır
- Salgısal IgA mukozal yüzeylerini korumada önemlidir

Parazitik enfeksiyonlarda bağışıklık

- Hücre içi parazitlere Th1, CD8 T hücreleri, makrofajlar
- Hücre dışı parazitlere Th 2 ve antikor yanıtı önemlidir
- Sestod ve nematod enfeksiyonlarında IgE ve mast hücreleri etkilidir

Parazitik enfeksiyonlarda bağışıklık

- *Leishmania* türleri, *T.gondii* makrofajlar tarafından fagosit edilir
- Antikorlar parazitleri opsonize ederler
- IFN gamma veya TNF-alfa ile uyarılan makrofajlar parazitleri yok eder
- Nötrofillerin de etkileri makrofajlara benzer

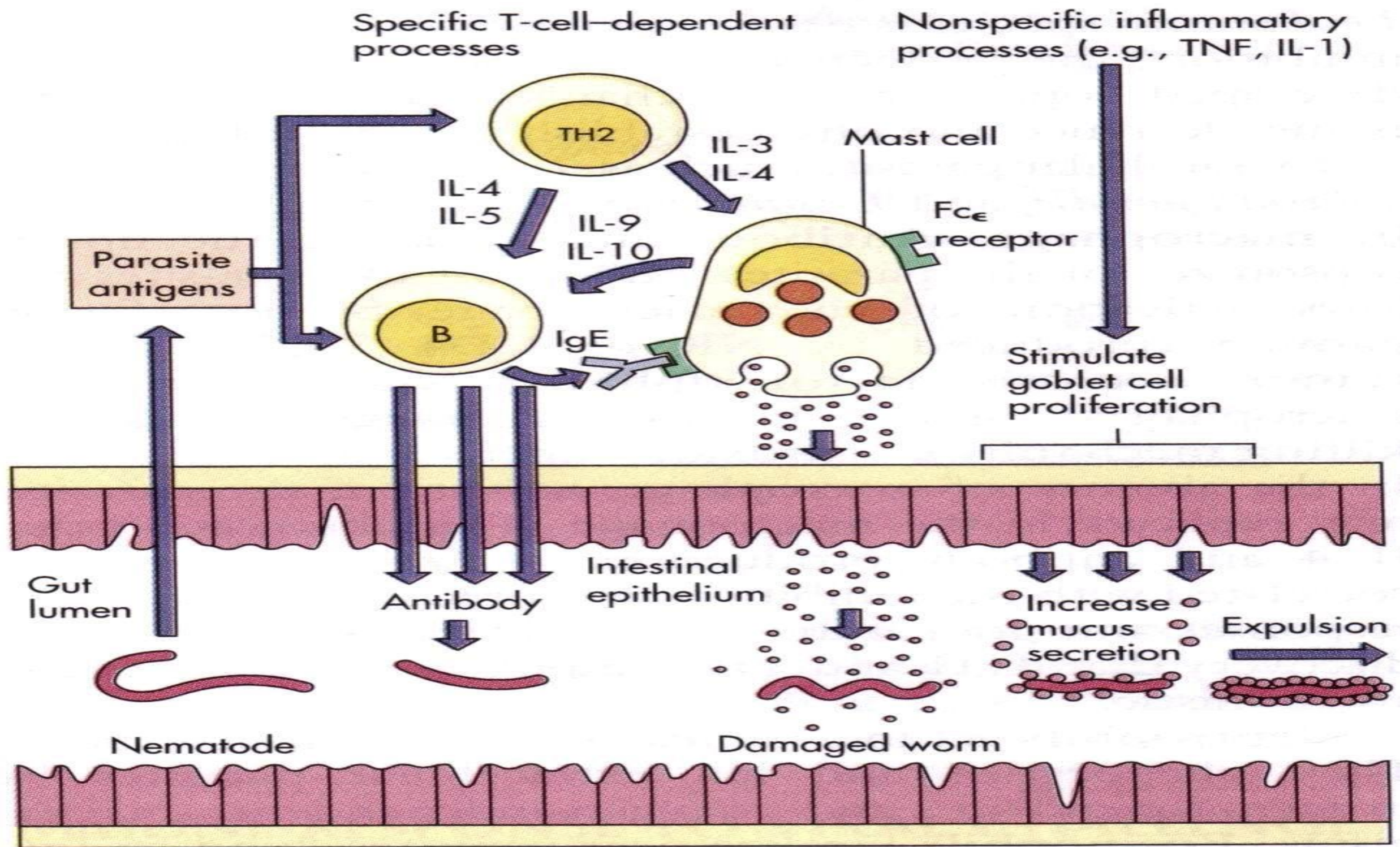


FIGURE 14-9 Elimination of nematodes from the gut. TH2 responses are important for stimulating the production of antibody. Antibody can damage the worm. IgE is associated with mast cells, the release of histamine, and toxic substances. Increased mucus secretion also promotes expulsion. *TNF*, Tumor necrosis factor. (From Roitt I, Brostoff J, Male D: *Immunology*, ed 4, St Louis, 1996, Mosby.)

Özet

- İmmünoloji tüm bilim dallarında önemlidir
- Enfeksiyon hastalıklarının patogeneğinde enfeksiyonun gelişip gelişmemesi, gelişen enfeksiyonun şiddeti ve kronikleşmede immün sistemin rolü büyüktür
- Konunun daha iyi aydınlatılması ile;
 - Hastalıklarının kontrol ve korunması sağlanacak
 - Enfeksiyonların önlenmesi
 - Klinik gidişin düzenlenmesi
 - Bireysel tedavilere katkıda bulunacaktır







Teşekkürler...