

Bağışıklık Sistemi: Güvenilir Bir Dost mu, İşbirlikçi Bir Düşman mı? Immune System: Is a Trusted Friend, is a Collaborative Enemy?

© Gülден DİNİZ^{1,2}, © Yüksel YAŞIN², © Cansu ÇOBAN², © Şevval EVCİMEN², © Müge KARAKAYALI²

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
²İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf: Diniz G, Yaşin Y, Çoban C, Evcimen Ş, Karakayalı M. Immune System: Is a Trusted Friend, is a Collaborative Enemy?
Forbes J Med 2022;3(1):1-9

ÖZ

Bağışıklık sistemi, kendi kalıtsal yapısına yabancı maddeleri ayırt edebilecek gelişme düzeyi ve yeteneğindeki canlıların, bu maddelere karşı gösterdikleri tepkimeleri oluşturan savunma sistemidir. İmmün yanıt olarak adlandırılan bu tepkimeler temelde makro organizmayı, olası zararlı etkenlerden koruma amaçlıdır. Deri ve mukozalar benzeri fiziksel bariyerler bile, immün sistem kapsamında ele alınmakla birlikte, rol oynayan hücrelerin hemen tümü hematopoetik sistemin elemanlarıdır. İmmün sistem hücreleri ve fonksiyonları manipüle edilebilir ve insanoğlunun hastalıklara karşı kazandığı en büyük zafer olan aşılarda manipülasyonun örneğidir. İmmün sistem işleyiş ve tepkimelerinde son derece hassas bir ayar vardır. Bu ayardaki artı veya eksi yöndeki sapmalar çok çeşitli ciddi, hayati tehlike yaratan durumlara yol açabilir. Özellikle Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi boyunca yaşanan kayıpların çoğu kez virüsün direkt etkisinden çok, immün sistemin abartılı reaksiyonu sonucu gelişmesi immün sistemin işlevlerinin çok şaşırtıcı olabileceğini göstermektedir. Bu derlemede; immün sistemin özellikleri, fonksiyonları, aşılarda yapım teknikleri, COVID-19 pandemisi ve immün sistem fonksiyonları güncel literatür eşliğinde irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmmün sistem, aşılarda, COVID-19, immün yanıt

ABSTRACT

The immune system is the defense system that creates the reactions of living things, which are at the level of development and ability to distinguish foreign substances in their hereditary structure, against these substances. These reactions, which are called immune responses, are basically aimed at protecting the macro organism from possible harmful factors. Even physical barriers such as skin and mucous membranes are considered within the scope of the immune system, but almost all of the cells that play a role are members of the hematopoietic system. Immune system cells and their functions can be manipulated, and vaccines, humanity's greatest victory against diseases, are an example of this manipulation. There is an extremely sensitive setting in the functioning and reactions of the immune system. Deviations from this setting to plus or minus can result in a wide variety of serious, life-threatening conditions. In particular, the fact that the losses experienced during the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic are often the result of an exaggerated reaction of the immune system rather than the direct effect of the virus shows that the functions of the immune system can be very surprising. In this review; The characteristics and functions of the immune system, the production techniques of vaccines and the COVID-19 pandemic and immune system functions are discussed in the light of current literature.

Keywords: Immune system, vaccines, COVID-19, immune response

Geliş/Received: 19.08.2021

Kabul/Accepted: 27.09.2021

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:

Dr. Gülден DİNİZ,

İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca
Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir,
Türkiye

Tel.: +90 542 243 13 09

✉ gulden.diniz@idu.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1512-7584



GİRİŞ

İmmün yanıt, eski Yunancada askerlikten ve vergiden muaf tutulan kişiler için kullanılan immünis sözcüğünden türetilmiştir. Kendi kalıtsal yapısına yabancı maddeleri (antijen) ayırt edebilecek gelişme düzeyi ve yeteneğindeki canlıların, bu maddelere karşı gösterdikleri tepkimelere immün (bağışık) yanıt adı verilir.¹ Bu yanıt temelde makro organizmayı, olası zararlı etkenlerden koruma amaçlıdır. O nedenle, deri ve mukozalar benzeri fiziksel bariyerler, kan ve dokulardaki fagositik hücreler ile yine dolaşımdaki çeşitli kimyasal moleküller immün yanıt kavramı içinde ele alınır. İmmün yanıtta rol oynayan hücrelerin hemen tümü hemopoetik sistemin elemanlarıdır. İlk kez kuşlarda memelilerdekine yakın gelişmişlikte immün sistem saptanmış ve kuşların timusunda gelişip olgunlaşan lenfositlere T lenfosit, bursa fabrikusunda gelişenlere B lenfosit adı verilmiştir. Memelilerde bursa fabrikus yoktur ve B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırlar. Ancak hem bu ad yaygınlaştığı için hem de "bone marrow" sözcüklerinin ilk harfi de B olduğundan bu adlandırma sürdürülmüştür.²

İmmün sistem; yabancı olanın tanınması, aktif moleküllerin yapımı ya da aktivasyonu, hücrelerin yabancı ajanın girdiği bölgede toplanması ve ajanın yok edilmesi benzeri özellikleriyle sinir sistemine benzer. Günümüzde genetik incelemelerin yaygınlaşmasıyla hematopoetik sistem hücrelerinin ilginç bir özelliği daha belirlenmiştir. Tüm diğer sistem hücrelerinin yaşam boyu genetik özellikleri neredeyse sabittir. Sadece çevresel etkenlerle mutasyon denen bazı değişiklikler oluşabilir. Oysa immün sistemin başrol oyuncularını olan lenfositlerin gen ekspresyonları, hücrenin oluşum ve gelişim evrelerinde sürekli olarak değişir ve genetik bütünlüklerini tehlikeye atacak ciddiyette yeniden düzenlenmeler (re-aranjman=rearrangement) geçirirler.^{1,2}

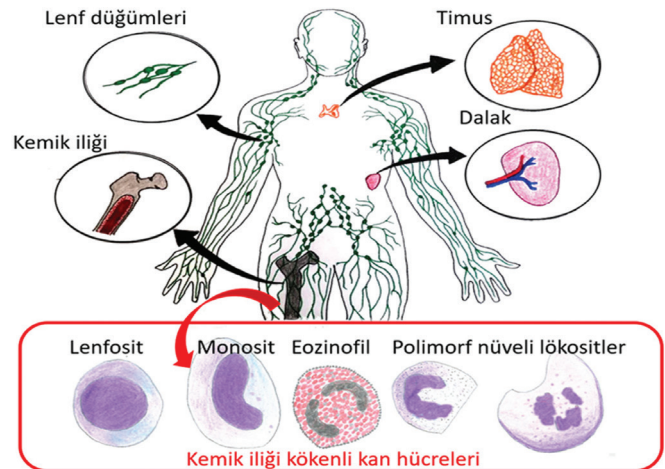
İmmün sistemin temel özelliklerinden biri de otokontrol ya da otoregülasyondur.³ Yetersiz bir immün yanıt immün yetmezliğe yol açarak makro organizmanın enfeksiyon etkenleri, toksinler veya malign dönüşüme uğramış kanser hücreleriyle savaşmasını engeller. Bununla birlikte uygun olmayan abartılı immün yanıt, alerjik reaksiyonlardan otoimmün hastalıklara kadar pek çok istenmeyen duruma yol açabilir. Otoregülasyon sürecinde antijen, antikor, sitokin denen kimyasal mediatörler, başta lenfositler olmak üzere kan hücreleri ve nöroendokrin sistem dahil pek çok hücre ve organın rolü vardır.^{3,4} Otoregülasyonun en önemli komponentlerinden biri de toleranstır. Maternal-föetal dokuların birbirlerine karşı davranışlarında tolerans çok önemli bir rol oynar. Tolerans, immün yanıtın istemli olarak inhibe edilmesidir.^{3,5} Hastalıklarla, hastalık etkeniyle karşılaşmadan çok önce savunma stratejisi geliştirme olarak da tanımlanabilecek aşılama, yine

immün sistem fonksiyonların aracılığıyla insanoğlunun mikroorganizmalarla savaşta kazandığı en önemli cephelerden biridir. Bu derlemede, immün sistemin temel özelliklerinin; güncel literatür ışığında incelenmesi amaçlanmıştır.

Doğal ve Kazanılmış Bağışıklık

Omurgalılarda bağışıklık doğal ve kazanılmış olmak üzere ikiye ayrılır. İlki doğuştan gelen bağışıklık, bir enfeksiyon etkenine ya da genel olarak vücuda yabancı molekül daha önce hiç karşılaşmamış olsa bile hemen tanır, dakikalar veya saatler içinde ilk tepkiyi verir. Tüm bu işlevler etkene özgü değildir, hafızası da yoktur. Yani o düşmanla daha önce karşılaşmış da olsa doğal bağışıklığın tepkimeleri değişmez. Doğal bağışıklığın hücresel bileşenleri doğal öldürücü (natural killer/NK) hücreler ile makrofajlar, monositler ve nötrofiller gibi fagositoz yeteneği olan hücrelerdir. Kazanılmış (edinsel) bağışıklığın temel hücresel bileşeni olan T ve B lenfositler ise özellikle bir patojeni tanır, çoğalır ve bu patojene karşı aktive olur. Bu hücreler aynı zamanda o spesifik enfeksiyon etkeninin immünolojik hafızasını oluştururlar. Kazanılmış bağışıklık sistemi yanıtının özgüllüğü, lenfosit düzeyinde immünoglobulin genlerinin veya T hücre reseptör genlerinin rekombinasyonu yoluyla olur. Bu oluşan hafıza daha önce karşılaşılacak bir antijene karşı daha hızlı ve nicel olarak daha iyi bir immün yanıtla sonuçlanır.¹⁻⁵

İmmün yanıtta görevli hücrelerin üretildiği ya da modifiye edildiği organlar; santral (primer) veya periferik (sekonder) olarak sınıflanır (Şekil 1). Memelilerde kemik iliği ve timüs primer lenfoid organlardır. Dalak, lenf düğümleri ve mukozayla ilişkili lenfoid dokular (mucosa-associated lymphoid tissue) ise periferik lenfoid organlardır.¹ Kemik iliği kökenli hücrelerin hemen hepsi bağışık yanıtta işlev görür. Makrofajlar, kan monositlerinden dokulara dağılmış



Şekil 1. İmmün sistemde rol alan organ ve hücreler

fagositik hücrelerdir.³ Tüm dokularda bulunup, organa özgü adlandırılırlar.¹ Fagositik makrofajlar ve antijen sunucu hücreler (ASH) olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Makrofajlar, gereksiz ve hatta zararlı birtakım maddeleri fagositoz işlevleri ile ortadan kaldırdıklarından vücudun doğal savunmasında önemli rol oynarlar. Aynı zamanda ASH olarak işlev gördüklerinden spesifik bağışık yanıtın başlaması için de önemlidirler.¹⁻³ Lenfositler, iri çekirdekli, dar sitoplazmalı hücreler olup, B ve T lenfosit olmak üzere temelde 2 tiptedirler. Farklılaşma kümesi (cluster of differentiation/CD) olarak adlandırılan yüzey proteinleri aracılığıyla birbirinden ayrılırlar. T hücreleri de kendi içinde; CD4 pozitif T yardımcı (helper) hücreler (Th) ve CD8 pozitif T sitotoksik (cytotoxic/Tc-Ts) hücreler olarak 2 temel gruba ayrılır. B lenfositler antikor üretebilen tek hücre grubudur ve B lenfosit aşamasında yüzeylerinde reseptör görevi gören antikorlar içerir, ancak antikorları salgılayamazlar.^{1,2} Her bir B hücresi salt tek tip antijene bağlanabilen yüzey immünglobülin (Ig) reseptörleri taşır. Yüzey Ig reseptörleri tarafından tanınan antijen ile karşılaşılıp, Th hücreden yardım alan B lenfositler, antikor salgılayan plazma hücrelerine veya B hafıza hücrelerine dönüşebilmek için bazı değişikliklere uğrarlar. Plazma hücresine dönüşen aktive B hücresi dakikalar içinde yüzbinlerce antikor molekülü üretebilir. Antikorlar dolaşıma karışarak vücudun her alanında kendilerine özgü antijenleri bağlayabilirler. Uzun ömürlü bellek B hücreleri ise, aynı antijenle bir sonraki karşılaşmaya hazır bir şekilde periferel dokulara yerleşirler.⁴

NK hücreler, T ve B lenfositlerden farklı olarak enfekte hücreleri ya da vücuda zararlı hale gelmiş hücreleri doğrudan öldürebilme özelliğine sahip lenfositlerdir. NK hücreleri, önceden tanıyıp, duyarlılaşmadan da hedeflediği hücreleri doğrudan tahrip edebilir. NK hücreleri; enfekte hücreleri, onarılamayan hasarlı hücreleri ve tümörlü hücreleri yok eder. Genellikle NK hücrelerinin hedeflediği hücreler; mantar, parazit, bakteri ve virüs benzeri mikroorganizmalarla enfekte hücreler, tümör hücreleri ya da doku nakli hücreleridir. Bu nedenle doğal immünitede çok önemlidirler.¹ NK hücreler, interferon-gama (IFN- γ) salgılayan lenfosit sınıfından hücrelerdir. Etkin NK hücreleri IFN- γ sitokini üretir ve salgırlar. IFN- γ , makrofajları etkin kılarak fagosite ettikleri mikroorganizmaları daha etkin bir biçimde yıkıma uğrattırır. NK hücrelerini etkin kılan sitokinler interlökin-15 (IL-15) NK hücrelerinin gelişiminde, tip 1 IFN (T1IFN) ve IL-12 NK hücrelerinin öldürme işlevlerinin güçlendirilmesinde etkilidir.² Bu hücrelere NK hücreler denmesinin nedeni, T sitotoksik hücrelerin aksine, aktive olmaları için antijeni tanımaya ve ASH aracılığına gereksinim duymamalarıdır. Nötrofiller, 10-14 mikron çapında, nükleusları çok parçalı, silik granüllü geniş lizozomları olan, aktif fagositlerdir.¹⁻³ Güçlü fagositoz

özellikleriyle vücut savunmasında rol alarak; yabancı maddeleri, mikroorganizmaları ve doku yıkım artıklarını temizlerler.¹⁻³ Nötrofiller ve monositler, enfeksiyon bölgesindeki mikroorganizmaları tanı ve fagosite ederek hücre içi yıkımı gerçekleştirirler. Doğal immünitede rol alırlar ve erken yanıt verirler, sitokinler tarafından nötrofil üretimi artırılır. Beyaz kan hücrelerinin en çok miktarda görülen tipidir. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı akut enflamatuvar yanıtlara aracılık eden hücre grubudur.^{1,2} Bakteri ve hücre fragmanlarını sindirirler. Fagositoz yapıp, antijen-antikor kompleksini sindirir ve histaminaz salarak enflamasyonu inhibe ederler.³

Mikroorganizmaları Tanıyan Reseptörler

Doğal bağışıklığın en önemli komponentlerinden biri de vücuda yabancı olanın tanınmasıdır. Bu tanıma bazı reseptörler aracılığıyla yapılır. Patern (kalıp/desen/motif) tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors-PRR) denen bu reseptörler, mikrobiyolojik patojenler veya hücre sel strese bağlı oluşan molekülleri tanımak için immün sistem tarafından üretilirler. Bu reseptörlerin tanıdığı yapılar ise; mikroorganizmanın komponentleri olup patojenle ilişkili moleküler paternler (pathogen-associated molecular patterns/PAMPs) veya hasar görmüş hücreden salındığı için hasarla ilişkili moleküler paternler (damage-associated molecular patterns/DAMPs) olarak adlandırılırlar. PRR'lerin en önemli özelliği, daha önce hiç karşılaşmamış olsa da belli yapıları ayırt edebilmesidir. Bu reseptörler tarafından tanınan mikroorganizma komponentlerinin de en önemli özelliği, o mikroorganizmanın sağkalımı için can alıcı önemde olmalarıdır. O nedendir ki, bu komponentlerde reseptörlerin tanımasını engelleyecek mutasyon mikroorganizmanın da yok olmasıyla sonuçlanmaktadır.⁶

En iyi bilinen tanıma reseptörleri olan Toll benzeri reseptörler (TLR), makrofaj, dendritik hücre, B lenfosit gibi bağışıklık sistemi hücreleri yanı sıra fibroblast ve epitel hücrelerinde de bulunurlar. Membranöz yerleşmiş, doğal immün yanıtın düzenlenmesinde görev alan motif tanıma reseptörleridir. TLR'ler sadece hücre yüzeyinde değil; endozom, lizozom, endolizozom gibi hücre içi organellerde de bulunurlar. Memelilerde ondan fazla tip TLR tanımlanmıştır.^{7,8}

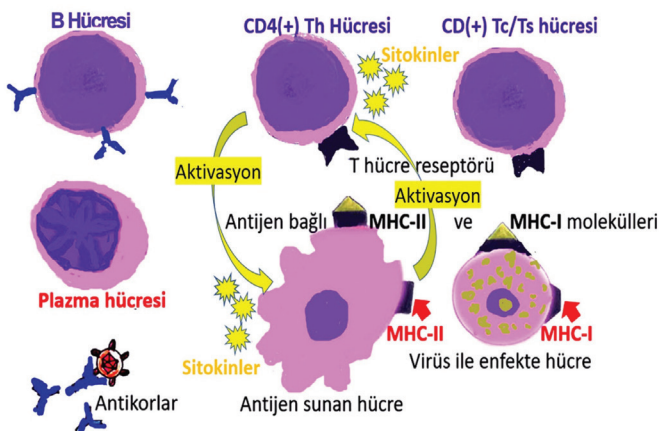
Eğer patojenler makrofajlardaki endozom/lizozom sisteminden kaçarak ya da hücreyi penetre ederek sitoplazmaya ulaşabilmiş ise, sitoplazmada bulunan sitoplazmik patojen avcıları nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like reseptör adı verilen reseptörler tarafından tanınırlar.⁹ Sitozolik NOD benzeri reseptörler (NLR), maligniteler ve enflamatuvar bozukluklar dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu doğuştan gelen immün örüntü tanıma molekülleri, kimyasal mediatörlerin salınması ve

anti-mikrobiyal genlerin indüksiyonu yoluyla enflamatuvar mekanizmaları kontrol etmek için gereklidir. Son yıllarda, bazı NLR'lerin, enflamasyonda görevli kompleksler oluştururken, diğerlerinin kaspazdan bağımsız nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyalini düzenlediği anlaşılmıştır. Benzer şekilde TLR'lerin kendilerine özgü PAMP'larla etkileşimleri NF- κ B sinyallerini, MAPK yolunu aktive ederek pro-enflamatuvar sitokinlerin yapımını ve çeşitli yardımcı baskılayıcı özellikteki molekülleri aktive ederler. TLR aktivasyon sinyalini izleyerek diğer hücrelerce salınan moleküller, TLR'leri doğal ve edinsel immün sistemin önemli bir ögesi yapmaktadır. NLR'ler ise sitoplazmadaki patojen avcıları olarak karsinogenezde kritik önemi olan hücre ölümü ve otofaji üzerinde etkilidir. Son zamanlarda, artan kanıtlar, anormal NLR işlevlerinin neden olduğu kronik enflamasyonun, genetik mutasyonlara ve tümör büyümesine neden olabileceğini göstermiştir.⁷⁻⁹

Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) helikaz reseptörleri ise enfekte hücrelerin sitoplazmasında bulunan, virüslerin nükleik asitlerini tanıyan reseptörlerdir. RIG-I, IFN yanıtından sorumlu bir sitozolik PRR'dir. RIG-I, bir virüsle enfekte olmuş hücreleri tanımak için doğal bağışıklıkta önemli bir moleküldür. Bu virüsler arasında Batı Nil virüsü, Japon ensefalit virüsü, influenza A, Sendai virüsü, flavivirüs ve koronavirüsler sayılabilir. RIG-I yapısal olarak bir viral enfeksiyon etkeninin RNA'sını veya kodlamayan RNA moleküllerini tanır. IFN'ler ise; virüsün yakındaki hücrelere yayılmasını sınırlamak yanı sıra doğal ve adaptif bağışıklık sistemini harekete geçirmeye yardımcı olur.¹⁰

Hücrel ve Humoral İmmünite

Kazanılmış immün yanıt; vücuda yabancı yapının, ASH yoluyla antijene özgü B ve T lenfositlerin yüzeyindeki özgü reseptörlere bağlanması ve ardından B veya T hücrelerinin aktive olması şeklinde tanımlanabilir (Şekil 2). Hücrel ve humoral alt tipleri vardır.^{1-5,11}



Şekil 2. Humoral ve hücrel immünitede görevli hücreler

Hücrel bağışıklığın ilk aşamasında yardımcı Th lenfositlerinin aktive olmaları gerekir; ASH işleyerek küçük peptidlere dönüştürdüğü, sonra da major histokompatibilite kompleksi (MHC) II oluşuna yerleştirdiği işlenmiş antijenin uyarısını alan Th hücreleri, farklı sitokin paketleri üretme özelliğindeki Th1 ya da Th2 alt tiplerine farklılaşırlar. Farklılaşma Th2 yönüne doğru gelişirse IL-4 ve IL-10 gibi sitokinlerin sentezi gerçekleşir ve bu sitokinler ağırlıklı olarak humoral yanıtın ortaya çıkmasını destekler. Farklılaşmanın Th1 yönüne doğru gerçekleşmesi durumunda ise bu kez başlıca IFN- γ sentezlenir ve hücrel yanıt aktive olur. Bu durumda enfekte hücreleri hedef alacak Ts lenfositlerinin aktivasyonu ve efektör özellik kazanmaları söz konusu olur.¹¹⁻¹⁵

Hücrel immünitede, baş rolde T lenfositler ve makrofajlar vardır. En temel fagosite edici hücre olan makrofaj, başta IFN- γ olmak üzere T lenfosit kaynaklı sitokinlerle karşılaşınca aktive olur. Antijen-MHC kompleksinin T hücre reseptörü (TCR) ile tanınmasından ve IL-1 ile hazırlanmasından sonra, Th lenfositler aktifleşir. Th hücreleri aktivasyon sonrası IL-2 ve IL-2 reseptörü sentezler. Bunlar, Th hücresi klonlarının çoğalmasını yönetir ki, bu durum immün yanıtın güçlenmesini sağlar. Th lenfositlerin daha ileri farklılaşması daha fazla sitokin üretimine neden olarak Th hücreleri ve makrofajların aktivitesini güçlendirir.¹⁵ Bağışıklık sistemi içinde, Ts ve Th1 hücreleri, tipik olarak üretilen sitokin IFN- γ ile birlikte, başlıca antitümör immün efektör hücreleri olarak işlev görürler.¹¹⁻¹⁷

Humoral immünite; antikorlar aracılığı ile oluşturulan hücre dışı mikroorganizmaların ve mikrobiyal toksinlerin yok edilmesini sağlayan edinsel immün yanıtın bir koludur. B lenfositler humoral immünitenin temel hücre grubudur. Humoral immün yanıtın ana aktörleri antikorlardır ve sistemik dolaşım yoluyla her yere ulaşabilirler. B lenfositlerin en önemli fonksiyonları kazanılmış immün sistemde rol alan immüno globülini sentez etmeleri ve aktive olup plazma hücresine farklılaşarak antikor salgılamalarıdır. Ig veya antikorlar B lenfositler tarafından sentez edilen ve humoral bağışıklıkta rol alan, belirli antijen veya haptentlerin determinant gruplarına karşı oluşmuş, protein yapısında maddelerdir.¹⁻⁵ İmmüno globülin (Ig) molekülleri, disülfid bağları ile bağlanan 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşur. Ig sınıfını belirleyen, α , γ , δ , ϵ ve μ harfleriyle simgelenen 5 farklı tipte ağır zincir bulunmaktadır. Ağır zincir tiplerine göre IgA, IgG, IgD, IgE ve IgM olarak adlandırılan farklı Ig tiplerinin farklı işlevleri vardır. Antijen bağlama özgülüğü Ig molekülünün antijen bağlama bölgeleri (Fab) tarafından belirlenirken, hücreye bağlanma görevi Fc kısmınıdır. Antikorlar bir yanda antijenleri nötralize ederken, opsonin gibi davranarak fagositozu artırır. Kompleman aktivasyonu ve antikor bağımlı hücrel sitotoksitede de rol oynarlar. Pek çok enfeksiyon hastalığında iyileşme,

antikor konsantrasyonunun pik yaptığı primer yanıt esnasında ortaya çıkar. İkincil veya bellek yanıtı antijen ile sonraki karşılaşmalarda ortaya çıkar. Sekonder yanıt esnasında, antikordaki artış daha kısa zamanda oluşur ve hafıza hücrelerinin varlığı nedeniyle hızla yüksek düzeye ulaşır.¹⁻⁵

Kimyasal Mediatörler ve COVID-19 Arasındaki İlişki

Lenfokin, sitokin, IFN veya kemokin benzeri isimler verilen tüm maddeler aslında ortak kimyasal mediatör havuzuna aittirler. Temel olarak CD4 pozitif yardımcı T-lenfosit ve aktive makrofajlar tarafından üretilirler. Kimyasal mediatörler doğal immüniteden sorumludur. İmmün yanıt düzenlenmesinde anahtar rol oynar, immün kompleksler, bakteriyel ürünler, toksinler, fiziksel incinmeler ve çeşitli enflamatuvar olaylar sitokin sekresyonunu uyarabilir. Enflamasyonda önemli rol oynayan başlıca mediatörler; IL ve tümör nekroz faktörüdür (TNF). IL-1 ve TNF- α proenflamatuvar sitokinlerdir ve akut faz proteinlerin artışı, ateş oluşumu ve iştah kaybına neden olurlar. Lenfokin ve monokin, lökosit ve monosit kökenli olup lenfosit hareketini sağladığını gösterir. IL'ler; lökosit arası iletişimi sağlar. IFN, virüslere karşı bağışıklık sağlayan, koloni stimülant faktörler (CSF) hematopoezi uyarıcı sitokinlerdir.³ Sitokinler, bağışıklık yanıtının her aşamasında üretilen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Tüm bağışıklık sistemi hücrelerinin hareketini, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu düzenleyerek konağın yabancı ajanlara karşı reaksiyonlarını ayarlarlar. Sitokinler, bir tepkime zinciri içinde oluşur ve immün yanıtın uygun kontrolünü sağlarlar. Aşırı sitokin üretiminin septik şok, gıda zehirlenmesi ve bazı kanserlerde olduğu gibi şiddetli yan etkileri olabilir. Sitokinler yanıtlarını hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlerine bağlanarak oluştururlar. Bazı sitokinler hücreleri olay yerine çekip onları aktive ederek ateş ve akut-faz yanıtı oluşturur. Bazıları ise kemik iliği hücrelerinin oluşumuna yönelik olgunlaşma faktörleri olarak işlev görürler. Rekombinant sitokinlerin mevcudiyeti, immün yanıtın stimülasyonu veya inhibisyonunun istendiği bazı klinik tedaviler için olanak sağlar.⁴ TNF, T hücreleri için bir ko-stimülantör olarak işlev görür. Bu sitokin özellikle IL-1, IL-6 ve IL-8 için güçlü bir uyarandır.¹⁻⁵ Büyüme faktörleri, aktive makrofajlardan salınır ve etkilerini hücre membranındaki reseptörlere bağlanarak gösterirler. IL-1'in başlıca fonksiyonu yangısal yanıtı aracılıktır. IL-1, aynı zamanda CD4+ Th lenfositlerin etkinleştirilmesinde, B hücrelerinin gelişme ve farklılaşmasında öncü sinyal olarak işlev görür. IL-1'in başlıca kaynağı makrofajlardır. IL-2, aktive edilmiş T hücrelerinde bulunan özgül hücre zarı reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerle etkileşir. T lenfosit çoğalmasının sürdürülmesi IL-2 ve IL-2 reseptörlerinin varlığına bağlıdır. Eğer IL-2 veya reseptörü yoksa hücre proliferasyonu durur ve hücre yaşamını sürdüremez. Bu sitokin antijen varlığında immün yanıtı en

üst seviyeye yükseltir. Organ transplantasyonu sonrası doku reddini önlemek için kullanılan sikloporin ve takrolimus gibi ilaçların asıl etkisi IL-2 sentezini inhibe etmektedir.^{1-5,11}

IFN'lar hücreleri, virüsler, riketsiyalar gibi hücre içi parazit enfeksiyonlarından koruyan bir sitokin grubudur. Bakteriyel toksinler, kompleks polisakkaritler ve diğer bazı kimyasal maddeler IFN üretimini indükleyebilir. Lökositler tarafından üretilen IFN- α ; fibroblastlar tarafından üretilen IFN- β ile T ve NK hücreleri tarafından üretilen IFN- γ olmak üzere 3 tür IFN vardır: İmmün reaksiyon esnasında üretilen temel IFN olan IFN- γ ; makrofaj aktivasyonu, sitotoksik lenfosit üretimi ve NK hücrelerinin aktivasyonunun artırılması gibi görevleri yerine getirirler.^{1-5,11}

Hematopoetik koloni uyarıcı faktörler, çok sayıda matür kemik iliği hücresi üretimi için, kemik iliğinde pluripotent kök hücreleri ve prekürsör hücreleri uyaran sitokinlerdir. Bunlar etkiledikleri hedef hücre tipine göre adlandırılırlar. Granülosit- monosit-CSF monositler, nötrofiller ve dentritik hücreleri uyarıp çoğaltır; G-CSF özellikle nötrofil üretimini, M-CSF ise spesifik olarak mononükleer fagositik hücre progenitörlerini etkiler. IL-1, IL-2; IL3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 ve IL-11 gibi başka birçok sitokin de hematopoezi uyarabilir.^{4,11}

Yapılan çalışmalarda Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi sırasında hastalardaki klinik bulgular; erken enfeksiyon fazı, akciğer fazı ve aşırı enflamasyon fazı olarak üç aşamada tanımlanmaktadır. Erken enfeksiyon fazında lenfositler uyarılır. IL-1 β , IL-6, IL-18 ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu ve salınımı artar. Doğal immün sistem hücrelerini etkisi altına alan pro-enflamatuvar sitokin fırtınası, koagülopati ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile sonuçlanır. Pro-enflamatuvar sitokinler olarak bilinen IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α ve dönüştürücü büyüme faktörü- β ile kemokin olarak sınıflanan CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 ve CXCL10'un immün sistem hücreleri tarafından aşırı salınımı sistemik enflamatuvar yanıtın hızlanmasına yol açar. Sitokin fırtınası sonucu immün sistem hücreleri doku ve organlara zarar verecek bir saldırı başlatır. Tüm bu süreç ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olur. Ağır seyirli hastaların serum değerleri hastalığı hafif/orta şiddette geçirenlerle karşılaştırıldığında IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α seviyelerinin daha yüksek, IFN- γ 'nın ise daha düşük seviyede salındığı saptanmıştır. Şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun ARDS'ye dönüştüğü hastalardaki ölümler IL-1 ve IL-6'nın aşırı salınımıyla ilişkili bulunmuştur.¹⁸⁻²¹

İmmün Sistem ve Aşılama

Aşılama, bağışıklık sisteminin bir hastalıktan korunma geliştirmesine yardımcı olmak için etkenin antijenik yapısına benzer bir maddenin uygulanarak, bağışıklık sistemini yapay

olarak etkinleştirilmesidir. Aktivasyon, bağışıklık sistemini bir immünojenle hazırlayarak gerçekleşir. Aşılar, zayıflamış, canlı veya öldürülmüş durumda bir mikroorganizma veya organizmadan proteinler, nükleik asitler veya toksinler içerir. Vücudun bağışıklığını uyararak, bulaşıcı hastalıkların önlenmesine yardımcı olurlar. Bir popülasyonun yeterince büyük bir yüzdesi aşılandığında, sürü bağışıklığı ortaya çıkar. Sürü bağışıklığı denen durum, bağışıklığı baskılanmış ve aşı olamayanları bile koruyabilir. Aşıya bağlı yaygın bağışıklık, çiçek hastalığının dünya çapında eradikasyonundan, çocuk felci ve tetanoz gibi hastalıkların pek çok ülkede ortadan kaldırılmasına kadar pek çok başarıdan büyük ölçüde sorumludur. İlk aşı inekleri etkileyen bir virüsten (Latince: vacca 'inek') elde edildiğinden, aşılama vaksinasyon olarak adlandırılmıştır.²²⁻²⁴

Çoğu aşı, gelecekteki korumayı artırmaya yardımcı olmak için bir hasta bir hastalığa yakalanmadan önce uygulanır. Ancak kuduz aşısı gibi bazı aşılar, hasta etkeni aldıktan sonra da uygulanabilir. Aşı uygulaması oral, enjeksiyon (kas içi, deri içi, deri altı), ponksiyon, transdermal veya intranazal olabilir. Çoğu aşı, bağırsaklardan güvenilir bir şekilde emilmediği için enjeksiyon yoluyla verilir. Canlı zayıflatılmış çocuk felci, rotavirüs, bazı tifo ve bazı kolera aşıları, bağırsakta bağışıklık oluşturmak için ağızdan verilir. Aşılama kalıcı bir etki sağlarken, genellikle gelişmesi birkaç hafta sürer.²²⁻²⁴ Aşı başarısızlığı, bireyin aşı olmasına rağmen bir hastalığa yakalanmasıdır. Çoğu aşı başarısızlığı, bağışıklık tepkisindeki bireysel varyasyonlardan kaynaklanmaktadır.²⁴ Aşıya bağlı, ağrı, hafif ateş gibi yan etkiler nispeten yaygın olsa da, anafilaksi benzeri ciddi yan etkiler çok nadirdir ve her 100.000 aşıdan birinde görülür.²⁵ Bazı aşıların, toplu aşılama programlarında kullanıldıktan sonra bildirilen nörolojik semptomlara yol açtığı, otizm insidansını artırdığı benzeri iddialar ortaya atılmıştır. Bugüne kadar, tüm doğrulanmış ve kesin çalışmalar, aşılar ve otizm arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir.²⁶ Benzer şekilde bazı aşılarında adjuvan olarak kullanılan alüminyum ve kontaminasyona karşı koruyucu olarak kullanılan cıva içeren organik bir bileşik timerosal hakkında ciddi çekinceler ileri sürülse de, kanıtlanmış ciddi yan etki saptanmamıştır.^{22,25-29}

Aşı Çalışma Prensipleri ve COVID-19 Aşı Çalışmaları

Aktif bağışıklık için kullanılan aşılar içinde ilk geliştirilen geleneksel aşılar; canlı zayıflatılmış (atenüe), inaktif (ölü) ve inaktif toksin (toksoid) aşılarıdır. Bu tip aşılar da immün cevabı oluşturmak için patojenin kendi antijenleri kullanılır. BCG aşısı, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık karma aşıları benzeri canlı atenüe aşılar, hastalık etmeni canlı mikroorganizmaların laboratuvar koşullarında zayıflatılması ile elde edilmektedir. Doğal enfeksiyonu taklit ettiği için oldukça etkili bir aşı türüdür. Hepatit A, çocuk felci ve kuduz aşısı benzeri inaktif (ölü) aşılar, genellikle yumurta

veya hücre kültüründe üretilmektedir. Besi yerinden farklı ayırıştırma yöntemleri ile saflaştırılan hastalık etkeninin inaktive edilmesiyle hazırlandığından canlı atenüe aşılar göre daha güvenlidir. Bakteriyel toksinlerin kimyasal veya ısı işlemi ile inaktive edilmesi sonucunda toksoid aşıları elde edilir. Yaygın olarak kullanılan toksoid aşıları; difteri için *Corynebacterium diphtheria* ve tetanoz için *Clostridium tetani*'nin toksinleri ayırıştırılarak üretilen aşılarıdır. Toksoid aşılar da sadece bakteri toksini bulunduğu için güvenlidir. Canlı atenüe aşıların tekrar virülens özellik kazanma riski olduğundan özellikle immün yetmezliği olanlarda kullanılmaz. İnaktif aşılar, canlı atenüe aşılar göre daha güvenli ama daha az etkilidir. Yumurta ve hayvan hücre kültürü teknikleri ile üretilen bu aşılar da potansiyel olarak reaksiyon oluşturabilecek yabancı proteinlerin bulunması da geleneksel aşıların dezavantajları arasındadır. Ayrıca, organizmaların tümünün kullanıldığı aşıların üretiminde bulaşıcı ajanların kullanılması ilgili laboratuvar personeli ve çevre için potansiyel bir tehlike oluşturur. Geleneksel aşıların bu istenmeyen etkileri nedeniyle günümüzde sofistike biyoteknolojik yöntemlerle daha kısa sürede, daha fazla miktarda, saf ve güvenli ürünün üretildiği aşılar geliştirilmiştir.³⁰⁻³²

Subünit aşılar, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak, kültürlenemeyen, yüksek oranda patojen olan ya da kültürü çok masraflı organizmaların antijenik proteinleri üretilerek oluşturulur. Subunit aşılar, zayıflatılmış aşıların yeniden virülans kazanması ve antijenik peptitlerin inaktivasyon esnasında denatüre edilmesi gibi riskleri azaltmaktadır. Subunit aşılar daha az immünojenik etki gösterir. İmmün stimülatör moleküller veya aşılar karşı bağışıklık tepkisini artıran adjuvantlar eklenerek immünojen özelliği artırılabilir. *Hepatit B virüsüne* ve insan papilloma virüsüne karşı geliştirilen bazı aşılar örnek verilebilir.³⁰⁻³²

Rekombinant alt birim ve protein aşıları, genetiği değiştirilmiş *E. coli*'den elde edilen aşırı ekspres edilmiş proteinler kullanılarak üretilen aşılarıdır. Doğal alt birim aşılar ile rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak elde edilenler arasındadır. Rekombinant protein aşıları, tüm proteinin bir kısmını, receptor binding domain/reseptör bağlanma bölgesi (RBD) gibi bir protein fragmanını veya RBD'nin antijen olarak bir taşıyıcı protein ile füzyonunu kullanır. Antijen sunan hücreler tarafından alındıktan sonra, antijen proteini endozomda sindirilirken, sindirilmiş parçaların küçük bir kısmı kesilir ve ana doku uyumluluk kompleksi (MHC) II moleküllerine sunulur ve bağışıklık tepkilerini tetikler. Rekombinant protein aşısının dezavantajı, genellikle sadece spesifik hümmoral immün yanıtları indüklemesi ve bazen viral enfeksiyonlara sadece kısmi koruma sağlamasıdır. Canlı aşı stratejileri, konakta çoğalarak, doğal enfeksiyonu daha doğru bir şekilde taklit ederler ve genellikle uygulanmaları kolaydır, uzun ömürlü

bağışıklık sağlarlar ve humoral antikorlar, salgı antikorları ve sitotoksik T hücreleri dahil olmak üzere daha kapsamlı bir bağışıklık tepkisini uyarırlar. Çoğu virüs vektörü çalışması *pox virüsler*, *herpes virüsler* ve *adenovirüsler* üzerinde yoğunlaşmıştır. Bakteriyel vektör açısından *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* ve *Helicobacter pylori* çeşitli antijenleri vektörlük için deneysel olarak kullanılmıştır.³⁰⁻³²

Nükleik asit aşıları, bir dağıtım plazmitine klonlanmış DNA'nın veya haberci RNA'nın doğrudan enjeksiyonuna dayanır. Uygun maliyetli bir şekilde üretilebilirler ve endojen protein sentezi doğal bir enfeksiyonu taklit eder. Böylece antijenler doğal formlarında sunulur ve dendritik hücreler tarafından işlenip hem MHC sınıf I hem de sınıf II T-hücre yanıtının yanı sıra bir antikor yanıtı ortaya çıkarır. Ayrıca enfeksiyon riski yoktur ve bu aşılar pasif bağışıklığı aktive etmek için kullanılabilir. Viral vektör bazı aşılarda antijen, çoğalma yeteneğinden yoksun bir viral vektöre klonlanır. Yaygın vektörler arasında *lentivirüs*, *adenovirüs* ve *adeno-ilişkili virüs* bulunur. Viral vektör, viral enfeksiyon hastalığı durumunu taklit eder ve bu nedenle rekombinant protein aşısına kıyasla daha güçlü hücresel bağışıklık tepkileri üretebilir. Bakteriyel vektör tabanlı aşılar arasında patojenik olmayan laktik asit bakterileri en umut verici olanlardır. Plazmit DNA aşıları, canlı virüs kullanma ihtiyacını ortadan kaldırarak daha iyi bir güvenlik profiline sahip aşılardır. Plazmid DNA'nın üretim süreci nispeten basittir ve çift sarmallı DNA molekülleri virüs, protein ve mRNA'dan daha karardır ve uzun süreli depolama için dondurularak kurutulabilir. Messenger RNA aşıları, tüm bileşenlerin kimyasal sentez yoluyla üretilebildiği en yeni nesil aşılardır ve mRNA'dan antijen ekspresyonu geçicidir. Canlı malzeme kullanımının ortadan kaldırılması, kalite kontrol açısından bir avantajdır ve üretim tesislerinde hızlı ürün değişimine olanak tanır. Tam sentetik olmak, özellikle *Ebola virüs* gibi yüksek riskli patojenler için üretim tesisinden hastalık bulaşma riskini de ortadan kaldırır. COVID-19 aşılarını kuru toz halinde formüle etmek, aşılardan termostabilitesini iyileştirmeye ve aşı maliyetlerini düşürmeye yardımcı olabilir.³⁰⁻³²

COVID-19'a karşı aşı araştırma-geliştirme çalışmaları, tüm dünyada daha önce yaşanmamış bir hız ve yaygınlıktadır. Geçmişte SARS-CoV-1 ve Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu CoV genom diziliminin açığa çıkarılmış olması ve virüs yüzeyindeki Spike (S) glikoproteininin ve nükleokapsit proteinlerinin aşı için uygun antijenik bölge olduğunun bilinmesi, faz I aşamasına geçişi hızlandırmıştır. Ancak tüm deneme aşamaları başarıyla tamamlandıktan sonra bile, üretilen aşının ne derece etkili ve güvenli olacağı, tek dozun yetip yetmeyeceği, virüsün mutasyon geçirerek aşığı etkisiz kılıp kılmayacağı, aşının depolama ve stoklamaya uygun olup olmayacağı ve milyarlarca dozluk bir seri üretimin

ne denli hızlı gerçekleşebileceği gibi, birçok belirsizliğin varlığı kaçınılmazdır. Temmuz 2020'ye kadar Dünya Sağlık Örgütü'ne COVID-19'a karşı faz çalışmaları yapılan 19 aşı geliştirme projesi bildirilmiştir. Bu projelerin beşi RNA aşısı, dördü *inaktive* aşı, dördü protein subunit aşı, üçü non-replik viral vektör aşısı ve diğer üçü de DNA aşısı çalışmasıdır.²⁹ Söz konusu bu aşılardan çalışma prensipleri şöyle özetlenebilir:

En eski, denenmiş teknolojiyle üretilen aşıda, vücuda enfeksiyon yapma yeteneği ortadan kaldırılmış *inaktif* virüs enjekte edilir ve kişinin virüsün antijenik determinantlarına karşı antikor üretmesi beklenir. Diğer grup aşıları, vücutta bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için haberci RNA (mRNA) teknolojisini kullanır. Bu teknolojiye vücuda canlı veya inaktif virüs enjekte edilmez, bunun yerine yeni koronavirüsün insan hücrelerine tutunan kısmı olan S (başak) proteinini kodlayan mRNA enjekte edilir. Daha sonra mRNA, aşılardan kişinin hücreleri için bir dizi talimat görevi görür ve hücreler bu proteini geliştirmeye başlarlar. Vücudumuz bu proteinleri hiçbir tehdit olmamasına ve enfeksiyona yol açma riskleri olmamasına rağmen istilacı olarak algılar. Sonuç olarak COVID-19 ile savaşabilen antikorları ve hücresel immün cevabı oluşturmaya başlar. Bu cevap sonucu proteinler ve mRNA ortadan kaldırılır ama bu tehlikeyi tanıyan hafıza hücreleri ve antikorlar üretilmeye devam eder. Ancak henüz COVID-19 enfeksiyonu ve kullanılan aşılardan çok yeni olduğundan bu savunma gücünün ne kadar süreceği belirsizdir. Üçüncü grup aşılarda, genellikle soğuk algınlığına neden olan mevcut bir adenovirüsü S proteini taşır. Sonuç olarak ortaya çıkan adenovirüs, insan vücudunda çoğalma yeteneğine sahip değildir, yani COVID-19 veya başka herhangi bir hastalığa neden olamaz. Modifiye edilmiş adenovirüs, hücre içine alındığında hücre çekirdeğine gider ve burada yer alır. Protein geni okunur. Daha sonra mRNA'ya kopyalanır ve hücreler virüs proteinini üretmeye başlar. Tabii bu durum istilacı yabancı proteine karşı antikor üretilmesine neden olur.³⁰⁻³²

SONUÇ

İmmün sistem, inanılmaz karmaşıklıkta ve neredeyse her yaşamsal fonksiyonda işe karışan bir sistemdir. Örneğin; COVID-19 pandemisi süresince elde edilen bulgular ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olan sitokin fırtınasının, bağışıklık sisteminin abartılı reaksiyonu sonucunda ölüme yol açtığını göstermektedir.³³ Benzer şekilde otoimmün hastalıklarda da, vasküler yapılara, sinovyalara, glomerüllere saldırı dışardan değil, bizzat kendi immün sistem hücrelerimizden gelmektedir. Özetle immün sistem çalışmasında regülasyon, hücreler arası koordinasyon ve reaksiyon şiddetinde ince ayar olması çok önemlidir. Bazen immün sistem fonksiyonlarının kısıtlanması

gerekebilmektedir. Örneğin birçok açıdan klasik CD4 (+) T hücrelerine benzeyen fakat, içerdikleri forkhead transkripsiyon faktör (Foxp3) ve yapısal CD25 molekülü ile ayrılan regülatör T hücreleri CD8 (+) T hücrelerinin fonksiyonunu kısıtlama özelliğine sahiptir. Önceleri tümör mikro çevresindeki enflamatuvar hücrelerin konak yararına çalıştığı düşünülürken, yeni pek çok çalışmada Treg hücrelerinin tümör çevresinde yoğun bulunması kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Malignitelerin ileri evrelerinde CD4+ helper ve CD8+ sitotoksik T hücrelerinin tümör mikro çevresinde antitümör rol üstlenecek şekilde arttığı belirlenmiştir. Ancak Treg'ler, bağışıklık tepkisini inhibe ederek tümör hücrelerinin büyümesini ve ilerlemesini teşvik etmede rol oynar. Tümörler içinde FoxP3-pozitif hücrelerin varlığının, serviks kanseri, T hücreli lenfoma, mesane kanseri, akciğer kanseri ve meme kanseri gibi bazı tümörlerde daha kötü prognozu öngördüğü gösterilmiştir.³³⁻³⁶

Programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) ise, T hücre yanıtlarını düzenleyen en kritik yardımcı uyarıcı molekülleri içeren B7 süper ailesinin bir üyesidir. Programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1), T-lenfositler de dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir. PD-1 ligandları, PD-L1 veya PD-L2 tarafından aktive edilir ve makrofajlar ve B-lenfositler gibi antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilir. PD-L1 ve PD-1 arasındaki etkileşim, lenfosit aktivasyonunu zayıflatır, Treg'lerin gelişimini ve işlevini destekler ve antitümör etkili T-hücreyi bağışıklık tepkisini bozar. Günümüzde kanser immünolojini çözmeye yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Bu yolla, tümör hücreleri, tümör mikro çevresi ve bağışıklık sistemi hücreleri, özellikle sitotoksik ve yardımcı T hücreleri ile düzenleyici T hücreleri arasındaki karmaşık ilişkiler aydınlatılmaya başlamıştır. Bir immün kontrol noktası olarak işlev gören bu PD-1 reseptörü, otoimmüniteyi azaltan ve toleransı sağlayan T hücrelerinin aktivasyonunu önleyerek bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Engelleyici etkisi, lenf düğümlerinde antijen spesifik T hücrelerinde apoptozu artıran ve düzenleyici T hücrelerinde azaltıcı apoptozu destekleyen çift bir mekanizma ile gerçekleştirilir. Ligandları PDL1 ve PD-L2'dir. Günümüzde PD-1'i veya PD-L1'i hedefleyen bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin tümörün büyümesini azaltabileceği ve birkaç kanser tedavisinde kullanılabileceği saptanmıştır. Kısacası derinlemesine incelediğimizde immün sistemin her zaman emrimizdeki bir dost mu, yoksa işbirlikçi bir düşman mı olduğuna karar verebilmek zordur.³⁷

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K., Dizayn: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K., Veri Toplama veya İşleme: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K., Analiz veya Yorumlama: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K., Literatür Arama: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K., Yazan: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Diniz G. Canselin Otobiyografisi. Ankara: Başak Matbaacılık; 2009.
- Diniz G. Pediatrik Lenfomalar. Orhan D. Pediatrik Tümör Patolojisi. İzmir: Otıp Kitabevi; 2015.
- Songu M, Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. J Med Updates. 2012;2:31-42.
- Alkan ŞŞ. İmmün Sistem ve Barsak Mikrobiyotası. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1:7-16.
- Uyar FA. Doğal İmmün Sistem: Erken İnflamatuvar Yanıtın Kontrolü. Klinik Gelişim Dergisi. 2009;22:26-30.
- Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, Zanetti LC, Weinlich R, Bortoluci KR. Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. Front Immunol. 2018;9:2379.
- Beutler B, Jiang Z, Georgel P, et al. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. Annu Rev Immunol. 2006;24:353-8.
- Doyle SL, O'Neill LA. Toll-like receptors: from the discovery of NFkappaB to new insights into transcriptional regulations in innate immunity. Biochem Pharmacol. 2006;72:1102-13.
- Saxena M, Yeretssian G. NOD-Like Receptors: Master Regulators of Inflammation and Cancer. Front Immunol. 2014;5:327.
- Brisse M, Ly H. Comparative Structure and Function Analysis of the RIG-I-Like Receptors: RIG-I and MDA5. Front Immunol. 2019;10:1586.
- Abbas AK, Lichtman AH, Shiv P. Temel İmmünoloji. 4. baskı. Güneş Tıp Kitabevi; 2015. p. 163-88.
- Özbek M. T Lenfositlerin gelişimi. MAKÜ Sag Bil Enst Derg. 2014;2:104-13.
- Ulusoy M, Acar M, Zararsız İ. Lenfatik sistem ve klinik önemi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2014;15:365-70.
- Yılmaz YA. Tıbbi Mikrobiyoloji Akıl Notları. 1. baskı. Güneş Tıp Kitabevi. 2018.
- Thapa P, Farber DL. The Role of the Thymus in the Immune Response. Thorac Surg Clin. 2019;29:123-31.
- Dağdeviren T, Saraydın SÜ. Mukozal bağışıklığın anahtarı "M" hücreleri. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg. 2020;46:247-54.
- Duramaz ÖE. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi. Türkderm. 2013;47:Özel Sayı 1:24-7.
- Kurtuluş M, Pirim İ. Covid-19 ve Sitokin fırtınası. Forbes J Med. 2020;1:55-60.
- Beydoğan AB, Çolak DK, Bilge BN, Bolkent S. The Effects of COVID-19 on Immune System and Diabetes. Cerrahpaşa Med J. 2020;44:65-73.

20. Bayrakal V, Baskın H. COVID-19 ve Doğal İmmün Sistem Cevabı. Atak Yücel A, editör. İmmünoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-8.
21. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 20;26:845-8.
22. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol.* 2011;12:509-17.
23. Lombard M, Pastoret PP, Moulin AM. A brief history of vaccines and vaccination. *Rev Sci Tech.* 2007;26:29-48.
24. Behbehani AM. The smallpox story: life and death of an old disease. *Microbiol Rev.* 1983;47:455-509.
25. Wiedermann U, Garner-Spitzer E, Wagner A. Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:239-43.
26. Chen RT, Hibbs B. Vaccine safety: current and future challenges. *Pediatr Ann.* 1998;27:445-55.
27. Pluviano S, Watt C, Della Sala S. Misinformation lingers in memory: Failure of three pro-vaccination strategies. *PLoS One.* 2017;12:e0181640.
28. Mulder WJM, Ochando J, Joosten LAB, Fayad ZA, Netea MG. Therapeutic targeting of trained immunity. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:553-66.
29. Çolakoğlu F, Selçuk ML. Effects of Sunset Yellow FCF on Immune System Organs During Different Chicken Embryonic Periods. *J Vet Res.* 2020;64:597-607.
30. Topçu İ, Nasuhbeyoğlu N. Gen düzenleme teknolojileri bağlamında COVID-19 aşısı çalışmaları ve etik sorunlar. *Anadolu Klin.* 2020;25:274-84.
31. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21:225.
32. Francis MJ. Recent Advances in Vaccine Technologies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2018;48:231-41.
33. Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut.* 2017;66:794-801.
34. Shen LS, Wang J, Shen DF, et al. CD4(+)CD25(+)CD127(low/-) regulatory T cells express Foxp3 and suppress effector T cell proliferation and contribute to gastric cancers progression. *Clin Immunol.* 2009;131:109-18.
35. Kahraman DS, Diniz G, Sayhan S, et al. The prognostic significance of pd1 and foxp3 expressions in tumor cells and the tumor microenvironment of ovarian epithelial tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11:3884-90.
36. Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2011;350:17-37.
37. Diniz G, Unlu İ, Kömürçüoğlu B. Histopathological and molecular features of Lung Cancer. *Tepecik Eğitim Hast Derg.* 2017;27:77-87.