

İ M M Ü N İ T E

(Yeni görüşler ve immüno-supressiflerin organizmada)
etki mekanizmaları

Dr. Arif Kayaalp (*) - Dr. Nimet Kayaalp (**)

İmmunolojik bütünlüğü tam olan bir organizmada; immün yeteneklere sahip hücreler immunojen substanslarla karşılaştıkları zaman, bildiğimiz gibi klinik olarak belirti veren veya vermeyen bir dizi olaylar husule gelir ki bunlar «İmmun Reaksiyonlar» olarak nitelendirilir.

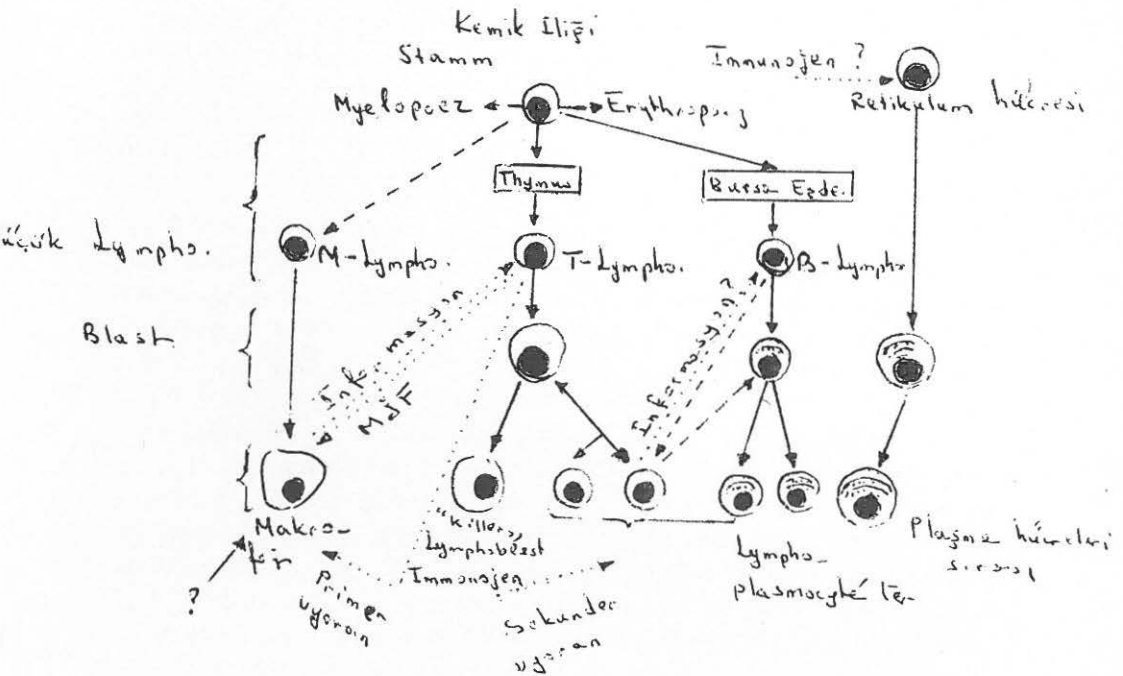
Biyolojik ölçüden tetkik edildiği zaman görülür ki; İmmunojen substans organizmaya dış ortamdan girebildiği gibi bizzat belirli bir ölçüde organizmanın kendisine özgü substanslarının değişikliğe uğramaları sonucu da meydana çıkabilirler. Ayrıca bildiğimiz organizmanın immunolojik mekanizmasında bir defekt nedeni ile İmmunocyt'ler ile de olabilirler. Bu immunolojik reaksiyonlar her ne yönden husule gelirlerse gelsinler, gidişleri ve sonuçları biyolojik açıdan tamamen ihmâl edilecek cinsten değildir ve bunlara neden teşkil eden İmmunocyt'lerdir.

Bu olayların ölçüsü ve şiddeti çok değişik olabilir ve gerek endojen ve gerekse de ekzogen teşekkül eden immunojenlerin miktar ve cinsine bağlı olabildikleri gibi ayrıca da Makroorganizmanın reaksiyon verebilme yetenekleri ile de doğrudan doğruya ilgilidirler.

Biyolojik noktai nazar dışında Mediko-Teleolojik yönden bu olaylar zincirini birbirinden farklı iki büyük kategoriye ayırmak mümkündür. Bunlardan birincisi; immün reaksiyonların arzu olunmayanlarıdır ki bunlara misâl olarak Allerjik reaksiyonlar ve Organ Transplantasyonlarının reddini gösterebiliriz. İkinci kategoride ise istenen yani arzu olunan immün reaksiyonlar yer alırlar; bunlarda Enfeksiyon İmmuniteleri ve Tümör hücrelerinin immunolojik yoldan organizmada bertaraf edilmeleri olaylarıdır. Bütün immün reaksiyonlar (istenen veya istenmeyen olsunlar) sonuncudan bir evveline kadar belirli biyolojik prensipler altında seyrederek ve bunlara fizik ve şimik et-

(*) Şişli Çocuk Hastahanesi, Çocuk Enfeksiyon Servisi Şefi.

(**) Şişli Çocuk Hastahanesi, Çocuk Kliniği Başasistanı.



Primer ve sekonder uyarıcılar sonucu oluşan reaksiyon zincirlerinin gölgesi ve Immun sisteminin şematiği olarak takdimi.

- hücre differansiasyonu ve transformasyonu (yetkili).
- - - - yetkili olmayan hücre differansiasyonu ve transformasyonu.
- etki ve informasyonlar

Şema : 1

ketlerle etki yapabilme olanağı her zaman için mevcuttur ve bu olanak hiçte küçümsenecek bir deneme değildir.

Pratik hayatta tıbbî yönden istenmeyen immun reaksiyonları belirli ölçülerde baskı altında tutmak istenirse, her şeyden önce imkân nisbetinde bu olaylara iştirakî olan hücre sistemlerini ve olayların/sonuncudan bir evvelki safhalarını iyice bilmek ve ayrıca da organizmayı etkileyen immun uyarıcıların sonuçlarını tüm olarak tanımak zorunluluğu vardır. Burada, son yıllarda gelişmeler gösteren hücre sel sistemde cereyan eden olaylar teker teker ele alınacak ve özellikle bunların analizleri üzerindeki deneylere hassasiyetle değinilecektir. Bu deneylerin bir kısmı hâlen hipotez halindedir ama kanımızca konuyu daha anlamlı kılmak yönünden üzerine eğilmek yararlı olacaktır.

Son yıllarda yapılan sayısız ve zengin denemeler sonucu immun reaksiyonların gidiş ve sonuçları esnasında Fagosit ve Plazmasitlerin yanında fonksiyonları uzun zamandan beri bilinmekte olan Lefositlerin santral bir rol oynadıkları saptanmıştır. Bugüne kadar kabul edilmiş bulunan görüş *Nowell*'in göstermiş olduğu gibi tamamen değişmiş ve Lenfositlerin olgunlaşmanın son safhasına geldikten sonra potansiyellerini kaybetmedikleri anlaşılmıştır. Eski görüşün aksine, Lenfositler proliferasyona devam etmekte ve diferansiye olabilme yeteneklerini muhafaza edebilmektedirler. Bir kaç yıl öncelerine kadar morfolojik kriterler açısından değerlendirilen «Küçük Lenfosit»lerin hücre yığınları bir birlik gösterir kanısı, bugün için geçersiz olmuştur. Bir birlik göstermeyen bu yığınlarda üç veya dört farklı fonksiyonu kendine özgü bünyesinde taşıyan «Küçük Lenfosit» tiplerini ayırt etmek mümkün olmaktadır.

Yine son yıllarda yapılan hayvan deneyleri ile kazanılan sonuçlara göre, kemik iliğinde rastlanılan «Küçük Lenfosit»lerin Çok Yönlü Patensiyele «Pluripotent» sahip buldukları saptanmıştır. Bunlar Stammzelle'lerin temel fonksiyonları olan Myelopoiez ve Erythropoiez yanında, özellikle bir de immunolojik aktiviteye sahip bulunmaktadır. Muhtelif araştırmacı guruplarının çok yönlü ve zengin denemeleri sonucu elde olunmuş bulunan materyellerin değerlendirilmelerinden anlaşılmıştır ki; kemik iliğinin immunolojik yönden ehil olmayan bu tür Lenfositer hücreleri için iki ihtimâl mevcuttur:

1. Ehil olmayan bu hücreler, kemik iliğinden Thymus'a göç etmekte ve orada bir «Öğrenim ve Eğitim»den geçmektedirler.
2. Thymus'a göç eden bu hücreler orada harap olmaktadır.

Yıllarca görevi ve fonksiyonları yönünden bir bilmece hüviyeti taşıyan Thymus organında, bu ehil olmayan ve kemik iliğinden buraya göç etmiş bulunan hücreleri bir eğitim ve öğrenimden geçirmektedir. Belirli bir immunolojik olgunluğa erişince, bu organı terkedip periferik lenfatik organlara yani Dalak ve Lenf bezlerine yerleşirler. Bu nedenle alışlagelenin aksine, uzun yaşantılı olan ve devamlı olarak periferik lenfatik organlar ile Lenf, Kan ve Doku sirkülasyonunda dolaşan hücrelere Thymus'a bağımlılıklarını belirlemek için «T» — Lymphocyte'ler adı verilmektedir. Bunun yanında kısa yaşantılı, pluripotent yani çok yönlü potensiyellere sahip Lenfosit yığınlarının kaynaklarını kemik iliği indiferansiye (Stammzelle) hücrelerinden aldıkları zannedilmektedir.

Henüz üzerinde tartışmaların tamamlanmamış bulunduğu bu konuda, «T» — Lymphocyte'lere benzerlik gösteren ve fakat bunlara nazaran daha az immunolojik kompetenzleri olan «Küçük-Lymphocyte» lere bazı kuşlarda raslanılmaktadır. Kuş embriyonunda iki santral organ mevcuttur, bunlardan birincisi Thymus, diğeri ise Bursa Fabricii'dir. Kuş embriyonundan, Bursa Fabricii'nin izole olarak çıkarılması ergin hayvanlardaki tipik Agammaglobulinemi Sendromu Defektine neden teşkil eder. Ve bunlarda «Büyük Lymphocyte»lerin büyük oranlarda azaldığı saptanır. Aksine prenatal period da yapılan Thymektomie sonucu dolaşımında ki «Küçük-Lymphocyte»lerin yüksek oranda azalmalarına sebebiyet vermektedir.

Klinik gözlemler, insanlarda da Thymus'un aynı fonksiyonları organize ettiklerini göstermektedirler. Cıvcıvlerdeki santral organ Bursa Fabricii'nin rolü, insanlardaki spesifik humoral antikor teşekkülü ile paralellik göstermektedir. Belki de, insanlarda bulunan Tonsilla, Peyer plâkları, Appendix ve Kemik iliğine tekabül etmektedir. Büyük bir ihtimâlle bunlar immunglobulin sentezi yapan küçük plazmositlerin öncüleridirler. Bunları «T» — Lymphocyte'lerden ayırt edebilmek için «B-Lymphocyte»ler olarak isimlendirebiliriz.

Son olarak «M» — Lymphocyte'lerden bahsetmek istiyoruz. Bu lenfositlerin, yuvarlak-mononükleer hücreler olduklarını ve bunların makrofaj özellikleri bulunduğunu belirtmek tanımlama yönünden yeterli olur kanısındayız.

Belkide yakın bir gelecekte, Lenfositlerin bu fonksiyon ve yeteneklerine göre yeniden tasnif ve taarifleri gerekecektir. Tartışmaların devam ettiği bu konu üzerinde daha fazla fikir yürütme imkânı olmadığı kabul edilmesi gereken bir gerçektir.

Plazmositlerde; Lenfositler gibi hücre topluluklarında bir birlik

göstermezler. Bir kaç yıl öncelerine kadar Plazma hücrelerinin de, heteroplastik olan retikulum hücrelerinden neş'et ettikleri kabul olunmakta idi. Son zamanlarda ki gözlemlerde bu görüşün gerçek olduğunu doğrulamışlardır. *Holub*; elektron mikroskobu ile yapmış olduğu incelemelerde, fare omentumlarını ışınlarla maruz bırakmakta ve bu yolla retikulum hücrelerinin heteroplastik transformasyonu ile plazmositlerin husulünü sağlayabilme olanağını göstermiştir. Bu görüşü doğrulayıcı yani plazma hücrelerinin heterojenite göstermelerini destekleyen araştırmaları *Avrameas* ve *Leduc* yapmışlardır. Bu otörler hücrelerde birbirinden ayırt edilebilen farklı iki görünümü sitoplazmada tesbit etmiş bulunmaktadırlar. İki plazma tipinden biri, büyük-açık ve diğeri ise küçük-koyu tiptedir. Bunları ancak elektron mikroskobunda tesbit etmek mümkün olabilmektedir, bildiğimiz âdi mikroskopta bu plazmaları ayırt edebilme olanağı yoktur ve bunlar sadece Lenfosit görünümünde görülebilmektedirler. Bunların arasında birbirine geçiş şekilleri yapılan incelemelerde tesbit olunamamıştır. Büyük-açık ve küçük-koyu plazmositer hücreler yalnız morfolojik kriteriyumlar açısından değil ayrıca aynı zamanda kinetik ve gerekse de hücre içi antikor prodüksiyonu ve antikor-sekresyonu yönlerinden de belirli olarak birbirlerinden ayırt edilebilmektedir. Bu araştırmalar işaretlenmiş hücrelerin tekniği yardımıyla elektron mikroskobunda gösterilebilmektedir.

Kabul edilmesi zorunlu olan bir hususta, muhtemelen küçük-koyu hücreler, antikor yani Immunglobulin prodüksiyonu ve harabiyeti ile ilgili bulunmaktadırlar. Bu hususlar daha önceleri *Moeschlin*, *Avrameas* ve *Leduc* tarafından «Lymphoplasmocyte»ler olarak tarif ve tavsif olunmuştur. Yine bu otörler tarafından «T»-Lymphocyte'ler gibi yer tutan ve «B»-Lymphocyte'lerden neş'et eden ve ayrıca büyük-açık olanlara ise, kemik iliğinde rastlanılan, klâsik plazma hücrelerinin gelişmesini aynen gösteren retikulum hücreleri gibi disküte edilmeleri zorunlu olmaktadır.

Buraya kadar bahsi geçen hususlar, halen deneme ve hipotez dönemlerinde bulunmaktadırlar. Bazı hayvan denemeleri sonuçları kat'iyet göstermektedirler. Bu konuyu daha anlamlı kılmak amacı ile aşağıya almış bulunduğumuz şemayı takdim etmekle oldukça karışık gibi görünen hususları aydınlığa kavuşturabileceğimizi umuyoruz.

İmmunolojik bütünlüğü tam olan bir organizmaya bir İmmunogen girdiği zaman, hücre yüzeyinde ve bünyesinde acaba ne gibi olaylar vuku bulmaktadır?

Bu öncelikle, organizmanın kuvvetli immunreaksiyon verebilme

yetenekleri dışında, İmmunojenin cins ve miktarına bağlıdır. Çok yüksek dozlarda ki İmmunojenler, her türlü İmmun reaksiyonları paraliz etme yeteneğindedirler ve İmmunolojik tolerans teşekkülü, aksine İmmunojenleri bertaraf edebilme olanağındadır.

Bilhassa İmmunosupresiyonun spesifik etkisi için çok ilginç ve enteresan olan bu İmmunolojik Tolerans problemini pratik yönden bugün için izah etmekten bizler çok uzakta bulunmaktayız, İmmunojenin cinsi ve miktarı yanında husule getirebileceği İmmun-reaksiyonun şiddeti ve süresi de büyük önem taşır. Ayrıca İmmunojen ile karşılaşan Makroorganizmanın ilk defası yoksa daha önceleri de bir veya birkaç kez kontakt edip İmmunocyte'ler vasıtasıyla sansibilize olup olmadıkları hususunda ilgi çekicidir. Burada esas sual non-spesifik yani fiziksel veya medikamentöz İmmunosupresiyon için gerçek nedir olmalıdır. Bugünkü görüşlere göre, ilk kontakt mevzuu bahis ise önce Makrofajlarla birleşirler yani onların yüzeylerinde adsorbe edilirler. Aynı İmmunojenler veya bunların degradasyon mahsülleri «T»-Lymphocyte'ler tarafından taşınırlar ve bu yolla spesifik sansibilizasyona uğradıkları kabul olunmak gerekir.

Özet

Bugünkü görüş ve gözlemlere göre henüz bir kısmı hipotez halinde bulunan İmmun-uyaranların primer veya sekonder olmalarına göre, Makroorganizmada İmmun-reaksiyonlar husule gelmektedirler. İmmun-uyaranların sebep oldukları sellüler reaksiyonlar ve Makroorganizmada ki etkileri İmmunosupresiyonun temel noktalarını teşkil etmektedirler. Bu ana noktaları şu şekilde özetleyebiliriz.

1. İndiferansiye (Stammzelle) kemik iliği hücrelerinden menşe alan «ehil olmayan» İmmun hücrelere engel olunması (Thymektomie, Bursektomie).
2. Yine bu hücrelerin tahribini veya inaktive olmalarını sağlamak (Antilymphocyter - yani Antithymocyter Serum, Işın aplikasyonu gibi).
3. Sansibilize İmmunocyte'lerin proliferasyonunu yani diferansiye olmalarını önlemek (Antimetabolit, Radiomimetica ve Işın aplikasyonları).
4. Protein ve özellikle İmmunglobulin sentezini engellemek (Aminoasid-analogları, Puromycin ve Işın tatbikatı).
5. Makrofajların tahribi veya inaktive edilmeleri (Antimakro-phage Serum, Işın).

6. İmmunparalizi yani Spesifik Tolerans Etkisi temini (Şimik veya İmmunolojik yolla).

Summary

Recent views on the pathogenesis of immunity and the actions of immunosuppressive drugs have been reviewed.

LİTERATÜR

- 1 — Avrameas, S., Leduc, H.H. : Detection of simultaneous antibody synthesis in plasma cells and specialized lymphocytes in rabbit lymph nodes. J. exp. Med. 131, 1137 (1970)
- 2 — Fanconi/Wallgren : Lehrbuch der Pædiatrie, (1972)
- 3 — Handbuch der Kinderheilkunde : Immunologie und Soziale Pædiatrie Dritter Band, (1966)
- 4 — Holub, M. : Pers. Mitteilungen.
- 5 — Thiele, H.G. : Monatsschrift für Kinderheilkunde, 120. Band, Juni (1972)
- 6 — Kayaalp, A. : İmmünosupressif Medikasyonda Yan Etkiler. İstanbul Çocuk Hastahanesi Tıp Bülteni (1973)
- 7 — Kayaalp, A. : Nephrotic Syndrom Tedavisinde İmmünosupressif Tedavinin Yeri ve Aldığımız Sonuçlar. İstanbul Çocuk Hastahanesi Tıp Bülteni.