

Emin Kansu

Bacille Calmette-Guerin (BCG) aşısı, pürifiye protein-derivatın (PPD)'e karşı gecikmiş tür hipersensitiviteyi uyarmaktadır. BCG aşısı ile gelişen bu immünolojik yanıt en az 10 yıl süreyle devam etmektedir. Tüberküloz hücrel immün yanıtın belirgin olduğu infeksiyonların prototipini temsil etmektedir. Tüberküloz basilinın kapsülünde glukan polisakaridi başta olmak üzere, D-arabino-D-mannan ve lipoarabinomannan (LAM) ile çok fazla sayıda polipeptid yapısında protein bulunmaktadır. Bu proteinler arasında FAP-TB, MPT53, mikoloil transferaz, fosfolipazlar, hemolizin ve hemagglütinler bulunmaktadır. Yanısıra basilde lipopolisakarid (LAM), fosfolipidler ve lipooligosakaridler yer alır.

Hastalığın ilk haftalarında konakta Tbc infeksiyonuna karşı bir yanıt yoktur. İnhalasyon yoluyla vücuda giren mikroorganizmalar alveoler makrofajlar içinde çoğalmaya başlarlar. Bu evreyi takiben ilk odakta ve lenfohematojen yayılım gösteren noktalarda doku düzeyinde hipersensitivite ve hücrel immün yanıt başlar. Mikrobakteriyel lipidlerin potent immünolojik adjuvan niteliklerine bağlı olarak dokudaki hipersensitivite reaksiyonunun şiddeti fazladır. *M. tuberculosis*, ekzotoksin üretmez ve kapsülü fagositozu önleyici değildir. *M. tuberculosis*'in konak hücrelerine olan zedeleyici ve doku hasarı yapıcı etkisi hücrel immün sistemde gelişen hücrel immün reaksiyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır.

Tüberküloz basili taşıyan ve antijenleri proses eden makrofajlar ile temasa geçen lenfositler makrofaj-antijen kompleksiyle karşılaşır, aktive olurlar ve benzer şekilde aktive T-lenfositlerden oluşan gruplar oluştururlar. Orta ma salınan sitokinler aracılığı ile makrofaj aktivasyonu gerçekleşir. Aktive makrofajlardan açığa çıkan sitolitik enzimler doku nekrozunu başlatırlar. İnfeksiyon odağında bulunan epiteloid hücreler tüberküloz granülomu (tubercle) için tipik hücrelerdir ve uyarılmış aktif makrofajları temsil etmektedirler. Yine aktive makrofajlardan açığa çıkan fibroblast-uyarıcı faktör (FGF) lokal dokuda kollajen yapımını ve takiben fibrozisi uyarır. Histopatolojik tanıda yardımcı olan "langhans dev hücresi", birleşmiş (füzyon) makrofajların oluşturduğu çok-nukleuslu bir dev hücredir.

Makrofajlar içinde replikasyonu tercih eden basiller hücresel immün sistemi uyarırlar ve granülömler oluşmaya başlar. Bu arada salınan G-CSF, IL-6, TNF- α ve IL-12 yardımıyla B-hücreleri ve T-hücreleri immün cevabın gelişimini kolaylaştırırlar. APC'lerin uyarısı ile bölgeye $\gamma\delta$ -TCR+ T-hücreleri mobilize olurlar. Bu tür T-hücreleri mikrobakteriyel lezyon içinde birikirler. CD4⁺ T-hücreleri *M. tuberculosis* enfeksiyona karşı oluşan immüniteyi transfer edebilirler ve immünolojik bellekten sorumlu popülasyonu temsil ederler. CD8⁺ T-hücreleri ise *M. tuberculosis* enfeksiyonunun kronik fazını kontrol etmekte daha önemlidir. Uyarıların $\gamma\delta$ +T-hücreleri G-CSF, IFN- γ ve TNF- α salınımında bulunurlar.

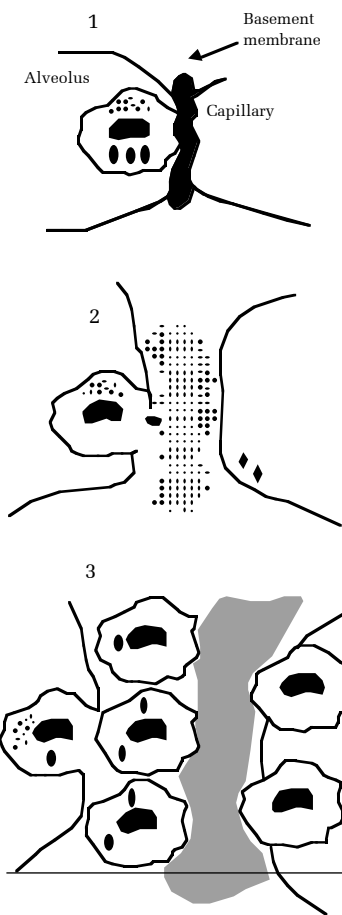
Tüberküloz basili antijenlerine karşı aktive lenfositlerin belirli bir sayıya ulaşması sonucunda tüberkülin deri testinin pozitif reaksiyonu izlenir. Genelde PPD pozitifliği, basil enfeksiyonundan 6-14 hafta sonra görülür.

Aktive T-lenfositleri *M. tuberculosis* ile uyarıldıktan sonra değişik sitokinler salgımladıkları. Tip-1 yanıt veren lenfositlerden gama-interferon (γ -IFN) salgımlanmaktadır ve insanda mikobakteriyel enfeksiyonlara dirençten sorumludur. Bu nedenle koruyucu immüniteyi değerlendirmek amacıyla tip 1 cevabının kapsamına giren sitokinleri değerlendirmek gerekmektedir.

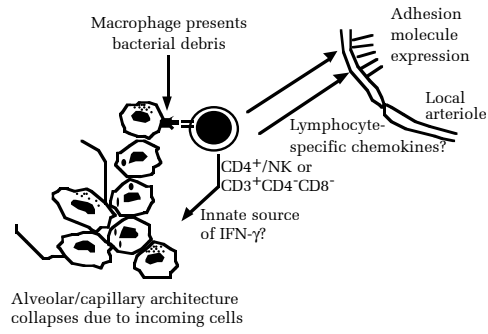
Primer tüberküloz ve BCG uygulaması oligopeptid niteliğinde veya küçük ve büyük moleküler ağırlığında peptiddışı antijenlerine karşı hücresel ve humoral immün yanıtları uyarır. Peptiddışı antijenik determinantlara karşı gelişen T-hücre cevabı primer enfeksiyon geliştiren kişide olumlu bağışıklık yanıtını ortaya çıkartır. Primer enfeksiyon sonrasında en iyi korunma için hücresel immün cevabın yanında IgG tür antikorların da yapımının önemli etkisi vardır. Bazı bireylerde *M. tuberculosis*'in immünsüpresif etkide bulunarak, IL-10, gama-IFN, IL-2 ve IL-6 yapımlarını baskılayarak T-hücre yanıtlarını süprese edebilir. Bu hastalarda peptiddışı antijenlere karşı gelişen immün yanıtın bozulması sonucunda Tbc semptomları ortaya çıkmaktadır.

Aerosol ile *M. tuberculosis* uygulanan fare akciğer modelindeki immünolojik değişiklikler Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir. Hücre içi patojenler ile gelişen *M. tuberculosis* türü enfeksiyonlarda erken ve geç dönem hücresel immün değişiklikler Şekil 2'de ve bireylerin basili aldıktan sonraki koruyucu immün yanıtları ile gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu (DTH) gelişimini özetleyen bilgiler Şekil 3'te gösterilmiştir.

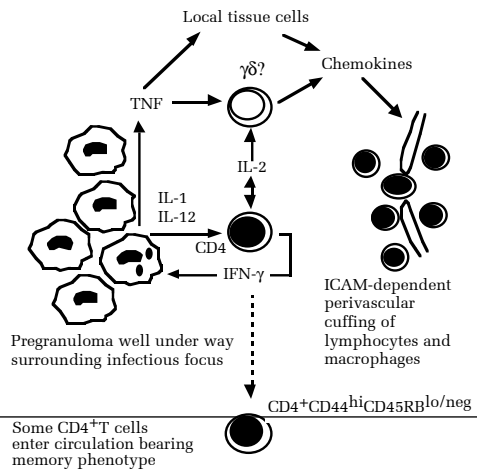
(a) Development of interstitial pneumonitis



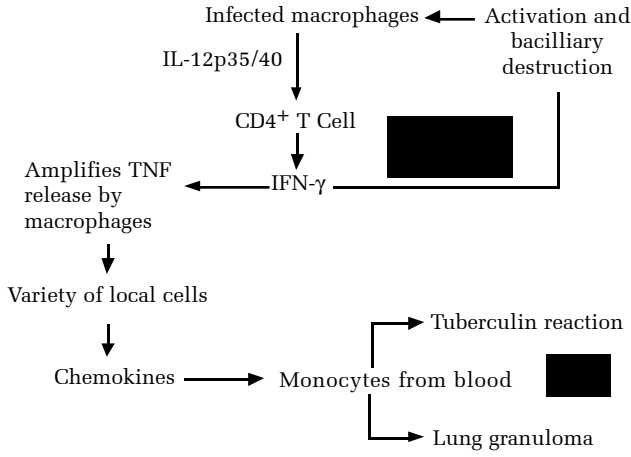
(b) Initial expression of immunity



(c) Acquired immunity



Şekil 1. (Kaynak 5)



Şekil 3. (Kaynak 5)

KAYNAKLAR

1. Kemp EB, et al. Immune responses stimulated by percutaneous and intradermal bacille Calmette-Guerin. *J Infect Dis* 1996;174:113-9.
2. Barnes PF, et al. Immunoreactivity of a 10-kDa antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1992;148:1835-40.
3. Ravn, et al. Human T-cell responses induced by vaccination with *Mycobacterium bovis bacillus* Calmette-Guerin. *J Immunol* 1997;158:1949-55.
4. Hoft DF, Tennat JM. Persistence and boosting of bacille Calmette-Guerin-induced delayed type hypersensitivity. *Annals of Int Med* 1999;131:32-6.
5. Orme IM, Cooper AM. Cytokine/chemokine cascades in immunity to tuberculosis. *Immunology Today* 1999;20:307-12.