

DERS NOTLARI –ARASINAVA KADAR OLAN KONULAR

Sorular- komplement

1. Komplementin enfeksiyonların önlemlerindeki rolünü belirtiniz?

Opsonizasyon ile kapsül gibi fagosite edilemeyen yapılara komplement faktörleri (C3b) bağlanarak fagosite edilemeyen mikroorganizmaların adezyonu sağlanır. Böylece fagositoz başlar.

Hedef hücrelerin lizisi (komplement bağlandığı hücre yüzeyinde por açarak **ozmotik lizise** neden olur)

Çeşitli komplement faktörleri (C3a, C4a, C5a-anaflatoksin) yangı oluşumunu uyarır. Böylece bölgede bir aktivasyon başlar (hücre aktivasyonu, permeabilite artışı)

Çeşitli antijenlere karşı oluşan antikorların varlığında, antijen-antikor kompleksi (immünkompleks) oluştuğunda, komplement antikorun Fc kısmındaki komplement bağlanma bölgesine bağlanır ve hedef antijeni **ozmotik lizis** ile yıkımlar.

2. Bireylerde komplement eksikliğinde beklenen nedir?

Enfeksiyonlara duyarlılık,

3. Komplement aktivasyonunu sağlayan yolları ve bu yollardaki aktivatorleri tartışınız?

Komplement aktivasyonu 3 yol ile sağlanmaktadır. 1. Klasik yol: antijen-antikor kompleksinin oluştuğu durumda komplementin immünkompleksde antikora bağlanması 2. Lektin yolu: Komplement mikroorganizmanın yüzeyindeki lektin yapılı karbonhidrat yapılı yapılara (**mannoz, LPS, lipoprotein**) bağlanır.3. Alternatif yol: Klasik ve lektin yolu dışındaki diğer yollar veya maddelere bağlanarak gerçekleşen yoldur.

4. Komplement inhibe eden faktörler ne için önemlidir?

Komplement alternatif yol ile sialik asit yapılı maddelere bağlanmaktadır. Sialik asitte sağlıklı hücrelerde bulunmaktadır. Sağlıklı hücrelere bağlanma ancak komplement inhibitörleri ile önlenmektedir. Komplement yolunun her aşamasında sağlıklı hücrelere bağlanma inhibitörleri ile kontrol edilmektedir. Eğer bu inhibitörler fonksiyonel değilse sağlıklı hücrelere olumsuz etkileri meydana gelir.

5. Komplement hangi hayvanın serumunda daha yüksektir ve hangi enfeksiyonların teşhisinde referans kabul edilir?

Kobay serumunda en çok bulunur. Bruselloz, paratüberküloz, klamidiyoz

Fagositoz

6. Bazofil, Mast hücresi, Fagositik hücreler:

Bazofil hücrelerinin fagositik yetenekleri yoktur. Ancak stoplazmaları, mast hücreleri gibi vazoaktif madde içeren granüller ile doludur. Çeşitli yangı mediyatörleri (yangı oluşturunucular) açığa çıktığında uyarılır. Sonuçta istenmeyen ve kontrol edilemeyen yangı oluşumuna neden olurlar.

Mast hücreleri de bazofiller gibi granüllerinde vazoaktif madde içerirler. Yangı ile uyarıldığında granüllerden heparin, histamin, bradikinin, prostaglandin gibi vazoaktif maddeler açığa çıkar. Vazoaktif maddeler genel olarak damar permeabilitesinde artış, düz kas kontraksiyonunda artış ve sıvı sekresyonunda artışa neden olurlar. Açığa çıkan bu maddelerin konsantrasyonuna göre lokal (ödem, kızarıklık, ağrı) veya sistemik reaksiyonlar (ateş, damar içi pıhtılaşma, solunum yetmezliği, akciğer ödemi) meydana gelir.

Fagositik hücreler: Mononükleer (monosit ve makrofajlar) ve polimorfnükleer hücreler (nötrofil, eozinofil, bazofil) dir. Nötrofiller bakteriyel, eozinofiller paraziter, lenfositler ise viral enfeksiyonlarda artar. Bunun nedeni açığa çıkan kemotaktik maddelerin bu hücrelerden salınması nedeniyledir.

7. Bağışıklığa direnç gelişim mekanizmalarını tartışınız?

1. Antijenik değişim (mutasyon)
2. Antijenik maskeleyme
3. Kapsül
4. Hücre içi yaşam

8. Fagositoza direnç nedenlerini biliniz?

1. Adherens inhibisyonu
2. Fagosit ölümü
3. Fagosit lizisi
4. Fagozomdan kaçış
5. Fagozom-lizozom birleşmesinin önlenmesi
6. Fagolizozomda yaşam-lizozomal enzimlere direnç
7. Oponizasyonun önlenmesi
8. Kemotaksisin önlenmesi

9. Fagositoz hücrelerdeki respiratorik/oksidatif yıkımlara mekanizmalarını tartışınız?

Nötrofiller; Süperoksit anyonlarını SOD (süperoksit dismutaz) etkisi ile H₂O ile reaksiyona girererek hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşur. H₂O₂ ve myeloperoksidaz Cl iyonlarını reaksiyona sokarak hipoklorid iyonları oluşturur.

Eozinofillerde, Hipoklorid yerine hipobromid iyonları oluşur

Makrofajlarda; myeloperoksidaz enzimi yoktur. NO sentetaz enzimi NADPH ve O₂ i kullanarak L-argininden NO ve sitrulin oluşturur. NO süperoksit anyonlarla reaksiyona girerek NO₃, NO₂, O₃ oluşturur.

Antikor oluşumu, Bu bölümde antijen işlenmesinden başlayan bir süreç bilinmelidir. Antikor oluşum sürecinde son basamak, aktive ve prolifer B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümü ile Bellek B lenfositlere dönüşümü gerçekleşir. Bellek B hücreleri, antijen ile aktive B hücrelerinin bir hafıza modelidir. Bu bellek hücreleri sekonder lenfoid organlarda olgunlastıktan sonra burada kalabildiği gibi kemik iliği gibi primer lenfoid organlara da gider. Benzer veya aynı antijenik yapıyı etken vücuda girdiğinde bellek hücreleri aktive olurlar. Aktivasyon sonrası bellek hücre hangi immunglobulin reseptörüne sahip bir hücre ise (ornegin IgG) o izotipte Immunglobulin sentezleyen plazma hücrelerine dönüşür. Artık bol miktarda ve kısa sürede (3-5 günde) antijene özgü immunglobulin (IgG, IgA,) üretilir. Plazma hücreleri kemik iligine gitmez. Sekonder lenfoid organlarda germinal merkez alanlarında antikor üretir veya farklı lenf damarları ile diğer lenfoid dokulara giderek orada antikor

üretir. Ayrıca sekonder lenfoid dokuda üretilen antikorlar da lenf damarı ile vücuda dağılırlar. Sizden isteğim deri altı ve konjunktival inaktif bir aşı yapıldığında oluşan immünyanıt sürecini kavramanız. (ölü yani inaktif asiya karşı humoral, attenué asiya karşı ise hem humoral hem de hücresele bir yanıt gelişeceğini bilmeniz gerekir) B lenfositleri yüzeyindeki antijen reseptörleri sayesinde çeşitli antijenleri tanır. Antijenlere göre gelişen B hücreleri (klonal seleksiyon) çoğalarak plazma hücrelerine dönüşürler. Sekonder lenfoid organlardaki bu bölgelere germinal merkez ismi verilir. B lenfositler ayrıca MHC-2 sunumu ile aktive olan yardımcı T hücreleri ile de uyarılmaktadır. T lenfositler ise sadece MHC-1 ve/veya MHC-2 ile sunulan antijenler ile aktive olabilmektedir. Buna T lenfositler için MHC kısıtlaması denilmektedir. B ve T lenfositlerin aktivasyonu sonucu hücresele ve/veya humoral immünyanıt oluşmaktadır.

Dokularda immünyanıt gelişiminde; öncelikli olarak non-spesifik immünyanıt ile yabancı ajanlar elimine edilmeye çalışılır veya tahrip edilir. Sonraki aşamada yani lenfositlerin aktive olduğu dönemde oluşan yanıtta ilk oluştuğu için primer immünyanıt adı verilir. Burada ilk antijenik uyarımlar meydana gelir. Sonuçta plazma hücrelerine kadar bir uyarım var ise primer immün yanıtta antikor oluşur. İlk oluşan antikorlar IgM dir ve çok spesifik değildir. Oluşan antikorların izotipine göre değişmekle birlikte primer immünyanıt da antikorların koruyucu düzeyleri yaklaşık 3 haftadır. Daha sonra aynı antijen (primer immünyaniti uyarıcı) ikinci kez vücuda verildiğinde oluşan yanıtta sekonder immünyanıt adı verilir. Uzun süreli ve koruyucu olan immünyanıt tipidir. Yalnız farklı antijen ikinci kez verilirse oluşan yanıt yine primer immünyanittir.

Primer ve sekonder immünyanıtın karşılaştırılması:

Primer kısa süreli koruma sağlar, sekonder ise uzun süreli bir koruma sağlar. İnaktif aşılarda sekonder immünyanıt suresi ortalama 6 ay, canlı aşılarla ise bu süre yıllar ile ifade edilmektedir. Primer immünyanıtta en çok IgM daha az IgG oluşurken, sekonder immünyanıtta en çok IgG, daha az IgM oluşmaktadır. IgG nin konsantrasyonu sekonder yanıtta primere göre en az 4 kat ve üzerindedir. Sekonder immünyanıt oluşum süresi 3-5 gün olup primerde bu süre 7-10 güne kadar çıkabilmektedir. **Bunun nedenini zaman zaman sormusumdur.** Primer immün yanıtın son aşamasında bellek B ler oluşurken sekonder immünyanıtta hazır olarak bellek hücreleri vardır. Bu nedenle kısa sürede plazmaya dönüşürler.

Aşılamalarda tekrar uygulamaya rapel adı verilir. İki uygulama arasındaki bu süre genellikle 15 veya 21 gündür. Canlı aşılar canlı olduğundan genellikle tekrar uygulanmazlar veya 1 yıl gibi bir süre sonra tekrarlanırlar. **Primer ve sekonder immünyaniti grafik üzerinde gösteriniz?** Canlı aşılarla da hem primer hem de sekonder immünyanıt gelişir ancak bu durum primer ve sekonder immünyanıt olarak ifade edilmez. Sadece immünyanıt şeklinde ifade edilir. Ölü aşılarla rapel yapılmasının sebebi kısa sürede yıkılanmaları sebebiyledir. Surenin nedeni daha önce belirtilmiştir. **Asılı hayvanlarda bağışıklık takibi nasıl yapılır? Kronik enfekte hayvanlarda hastalık takibinde kriter nedir? Bunu da ben cevaplayayım.** En az 15 gün ara ile 2 serum örneği alınması gerekir. İlk serumdaki antikorun titresi ile ikinci serumdaki karşılaştırıldığında en az 4 kat ve üzeri artış anlamlı kabul edilir ama yine yeterli kabul görmeyebilir.

Sorular

10. Hastalıklara dirençte rol oynayan spesifik olmayan savunma faktörlerinin neler olduğunu tartışınız (sıvısal, hücresele olarak)

Sıvısal faktörler: sitokinler (IFN γ , TNF α ,) laktoferrin, transferrin, komplement

Hücrel faktörler: NKC, makrofajlar, fagositik hücreler (nötrofil, eozinofil, monosit)

11. İlk sorudaki faktörlerin önemini belirtiniz? (Komplement, sitokinler, NKC,.....)

Komplement: Kan serumunda bulunan temel olarak karaciğer ve makrofajlar tarafından üretilen enzimatik özellikli serum proteindir. Fonksiyonları yukarıda anlatılmıştır.

Sitokinler: Vücudun savunma hücreleri ve yerleşik hücreleri tarafından salgılanan uyarıcı veya baskılayıcı rolü olan proteinlerdir. Pikogram düzeyleri etkili olan maddelerdir. Sitokinlerin yüksek konsantrasyonları hücrelerde olumsuz etkiler meydana getirir. TNF α : hücrelerde nekroz, damar içi koagülasyon meydana getirir. IL-1, IL-6 ateş, uyku ve halsizliğe yol açar. Uyarıcı dozları ile çeşitli hücrel ve humoral reaksiyonları aktive ederler.

IFN: Alfa ve beta IFNlar, antiviral özelliğe sahip olup sağlıklı hücreler tarafından salgılanır ve sağlıklı hücrelere virusun girişi önlenir. Bir diğer IFN, IFN gama olup bu sitokin bağışıklık sistem hücrelerinin çoğunu aktive eden bir sitokindir(NKC, makrofajlar, sitotoksik T hücresi, Thelper 1 hücresi). İmmün IFN olarak da bilinir.

Laktoferrin, transferrin: Fe bağlayan proteinler olup mikroorganizmanın ihtiyacı olan Fe'yi bağlayarak mikroorganizmanın üremesini önlerler.

Hücrel faktörler: NKC ler 2 şekilde etkili olurlar. 1. Antijene bağlı antikor aracılığı ile (NKC lere bağlanarak NKC ler antijeni yıkımlar). 2. Direkt sitotoksik ile hedef hücreyi öldürürler. NKC ler hedef hücreyi sitotoksik T hücreleri gibi sahip olduğu perforin ve granzim enzimleri ile apoptozis ile yıkımlarlar. (hücredeki apoptotik genler aktive edilerek hücre tomurcuklanarak ölür yani stoplazmanın yıkımlanması olmaz)

Fagositik hücreler hedef hücreleri 1. Enzimatik 2. Oksidatif mekanizma ile yıkımlarlar.

12.Sitokini tanımlayarak yangı öncesi sitokinleri ve neye sebep olduklarını tartışınız? (IL-1, IL-6,TNF-alfa,.) Covid19 'daki durumu da buna göre izah ediniz?

İştahsızlık, depresyon, uyku durumu, nötrofili, ateş, protein yıkımı, KC den akut faz protein sentezi, septik şok

13. Sitokinlerin asiri salgılanması nelere neden olur?

Sitokinlerin aşırı salgılanması covid'de olduğu üzere organ yetmezliklerine kadar değişikliklere neden olur.

14. Yangıyı tanımlayarak sonuçlanma senaryolarını tartışınız (akut-iyileşme,.....)

Vücudun fiziksel, kimyasal, mekanik ve biyolojik etkenlere karşı tüm savunma sistemleri ile gösterdiği bir yanıttır. Yangı sonucunda akut iyileşme (1-Yangı mediatörlerinin2- Mediatör oluşturan enzimlerin inaktivasyonu sonucu) ile sonuçlanabileceği gibi yangı mediatörlerinin devamlı uyarımı sonucu kronik (granülasyon dokusu oluşumu) forma dönüşür. Kronik form organın fonksiyonunu yerine getirememesi (yetmezlik) ile sonuçlanabilir.

15. Ateş nedir? Ateşin oluşum mekanizmasını belirterek az-orta ve yüksek seviyelerde neler geliştiğini tartışınız?

Çeşitli faktörlere hipotalamusun uyarımı sonucu gelişen bir savunma reaksiyonudur. Beden ısısının hafif yükselme fagositozu uyarır, bakteri üremesini yavaşlatır, yüksek olması enzim denaturasyonu ve normal biyokimyasal reaksiyonlarda aksamaya neden olur.

Yani düşük ateş, monosit-makrofaj aktivasyonu, endotel hücre aktivasyonu ile komplement aktivasyonunu (C3a, C5a- permeabiliteyi artırır) uyarır. Kemikiliği aktivasyonu sonucu lökositosis meydana gelir. Orta düzeyde ateş ile karaciğerden akut faz proteini sentezlenerek sistemik etkiler meydana gelir. Yüksek ateşte ise, kalp-dolaşım sistemi etkilenecek damar içinde pıhtılaşma, akciğerlerin etkilenecek akut solunum yetmezliği ortaya çıkar. Bu dönemde mutlaka müdahale edilmelidir.

16. Bağışıklığı kazanılma (edinilme) şekillerine göre sınıflandırıp birbirlerine avantaj ve dezavantajlarını tartışınız?

1-Aktif bağışıklık (hücresel/hümmoral)

2-Pasif bağışıklık (hümmoral)

Aktif bağışıklık

Hem hücresel hem de hümmoral olarak kazanılır.

Hem doğal hem de yapay olarak kazanılır.

Doğal olanı geçirilen enfeksiyonlara, mikroflora etkenlerine ve gıdalara karşı kazanılır.

Yapay olan aşılama ile sağlanır

Pasif bağışıklık

Hümmoral olarak kazanılır

Hem doğal hem de yapay

Doğal olanı plasenta,

kolostrum ve kanatlılarda yumurta sarısı ile elde edilir.

Yapay olan immünserum uygulamaları ile sağlanır.

Pasife göre uzun süreli bağışıklık sağlar. Doğal bağışıklık yapaya göre daha uzun sürelidir. Yapay aktif bağışıklık yapılan aşının özelliğine göre (inaktif veya aktif) koruyuculuk süresi değişir. İnaktif aşılama ile genellikle 6 ay civarında bir korunma sağlanır. Canlı (attenüe) aşılama ile de birkaç yıl süren bir korunma sağlanır.

Pasif bağışıklıkta korunma, içeriğinde spesifik koruyucu antikorların bulunmasına bağlıdır. Spesifik antikorlar var ve etkinlik konsantrasyonu (titresi diye de ifade edebiliriz) yüksek ise uzun süreli, düşük ise kısa süreli korunma sağlanır. Bu süre antikorun konsantrasyonu ve yarılanma süresi ile ilgilidir.

Pasif bağışıklıkta korunma sadece hazır olarak verilen antikorlar ile sağlanırken aktif bağışıklık da korunma uyarım sonucu elde edilen antikorlar ile (humoral) veya fagositik hücreler ve lenfositlerce sağlanan uyarım ile (hücre sel) sağlanır.

Pasif bağışıklık ile korunma hücre dışı enfeksiyonlarda veya hücre içi enfeksiyonların hücre dışında buldukları dönemde etkili olur iken, aktif bağışıklık ile hem hücre içi hem de hücre dışı enfeksiyonlara karşı korunma sağlanmaktadır. Hücre içi enfeksiyonlarına karşı korunma aktif bağışıklıkta canlı aşı uygulaması ile daha etkilidir. Şap hastalığında olduğu gibi canlı aşı mevcut değil ise inaktif aşından da yararlanılabilmektedir.

İmmünglobulin; kan serumunda veya plazmasında bulunan glikoprotein yapıda proteinlerdir. İmmünglobulin terimi ile antikor çoğu zaman eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Ancak antikor spesifik immünglobulinleri ifade etmek için kullanılmaktadır. Bu durumu şu örnek ile pekiştirelim. Buzağılar ishal yapan etkenlere karşı aşılandığında (E. coli, Salmonella, Pasteurella, Corona virüs gibi) oluşan proteinlere immünglobulin denilirken, aşılanan hastalık etkenlerinden herbirine karşı durumu ifade etmek karşıtlık anlamında kullanılan "anti"terimi kullanılmaktadır. Örneğin E. coli immünglobulinleri yerine anti-E. coli antikorları ifadesinin kullanımı doğru bir ifadedir. İmmünglobulinler, pasif bağışıklık sağlamak amacıyla kullanılan serum proteinleridir. Korunma amacıyla kullanılabilceği gibi tedavi amaçlı olarak da kullanılabilir. Tedavi dozu koruyucu dozun en az 2 katı kadar olmaktadır. Konsantrasyonu, internasyonel ünite (IU) olarak ifade edilmektedir. Serumun yapısında albümin ve globülin proteinleri yer almaktadır. Serum, albumin konsantrasyonu en fazla protein olup bunu globülinler (alfa-beta ve gama globülinler) izler. Serum, elektroforez yapıldığında albümin, alfa-beta ve gama globülinlere ayrılmaktadır. Antikorların büyük bir çoğunluğu serumun gama globülin fraksiyonunda bulunmaktadır. Bu nedenle bağışık serum eldesinde elde edilen serum (aşı ile veya enfeksiyon sonucu) dan gama globülin ayrıştırılarak kullanılmaktadır. Ancak bu ayrıştırma yönteminin pahalılığı sebebiyle, hayvanlarda birçok hastalık için bağışık serum (immünserum) ayrıştırılmadan direkt kullanılmaktadır. İnsanlardaki hastalıklara karşı ve hayvanlarda kuduz, köpek gençlik hastalığı gibi önemli enfeksiyonların tedavisinde gamaglobülin spesifik serumlar kullanılmaktadır. Gamaglobulin spesifik serumun total immünglobulin spesifik seruma tercih nedenleri, katabolizma süresinin daha uzun olması ve diğer proteinlere karşı allerji geliştirme potansiyelinin düşük olmasıdır. **Bağışık bir serumda antikor içeren kısmın nasıl tespit edildiğini grafik üzerinde açıklayınız (not immunglobulinslaytı)**

17. İmmünglobulin veya antikor uygulamaları sonucu nasıl bir etkinlik beklenir?

Pasif bağışıklık ile kısa süreli bir korunma sağlanır. Antikorların nötralizan, aglütinan ve presipitan özelliklerinden dolayı antijenleri bloke etme özelliği ön plandadır. Ayrıca, antikorların antijen ile immün kompleks oluşturmasından sonra biyolojik fonksiyonlarından fagositik hücre aktivasyonu ve komplement aktivasyonu da gerçekleşir.

18. Antikorlar hücrede hangi aşamada etkili olur? (hücre içi veya hücre dışı)

En küçük Ig molekülü IgG olmasına rağmen hücre içine girebilecek büyüklükte değildir. Bu nedenle tüm Ig molekülleri hücre dışında etkilidir. Ancak IgA molekülü epitel hücrelerinden lümenine geçerken hücre içinden geçer. Bu dönemde hücre içinde kalmış olur. Bu dönemde hücre enfekte ise antijenik maddeler IgA'ya bağlanarak hücrenin enfeksiyonu önlenmiş olur. Bu duruma immün dışlama adı verilir.

İmmünglobulinin 5 izotipi vardır. Bu izotiplerin herbirinin ayrı fonksiyonları vardır. Benzer özellikleri hepsinin aynı antijenik epitopa yönelik olmasıdır. Farklılıklar, Fc reseptörleri ile kurulan ilişki ile sağlanmaktadır.

19. Herbir immünglobulinin fonksiyonunu karşılaştırmalı olarak inceleyiniz?

Aglütinasyon, presipitasyon ve nötralizan aktiviteye sahip olanlar: IgG, IgA, IgM

Komplementfikze edenler: IgG, IgM

Monomerik olanlar: IgG, IgD, IgE

Dimerik olanlar: IgA

Pentamerik: IgM

Allerjik reaksiyonlarda rol oynayan: IgE

B lenfosit yüzeyinde: IgM ve IgD reseptörleri bulunur.

Plasentayı geçebilen Ig: IgG

Plasental transfer kedi, köpek ve insanların dahil olduğu primatlarda mümkündür.

Mukozal bağışıklıkta rol oynayan Ig: IgAdır.

Aktif ve pasif bağışıklığı avantaj ve dezavantajları yönünden tartışınız?

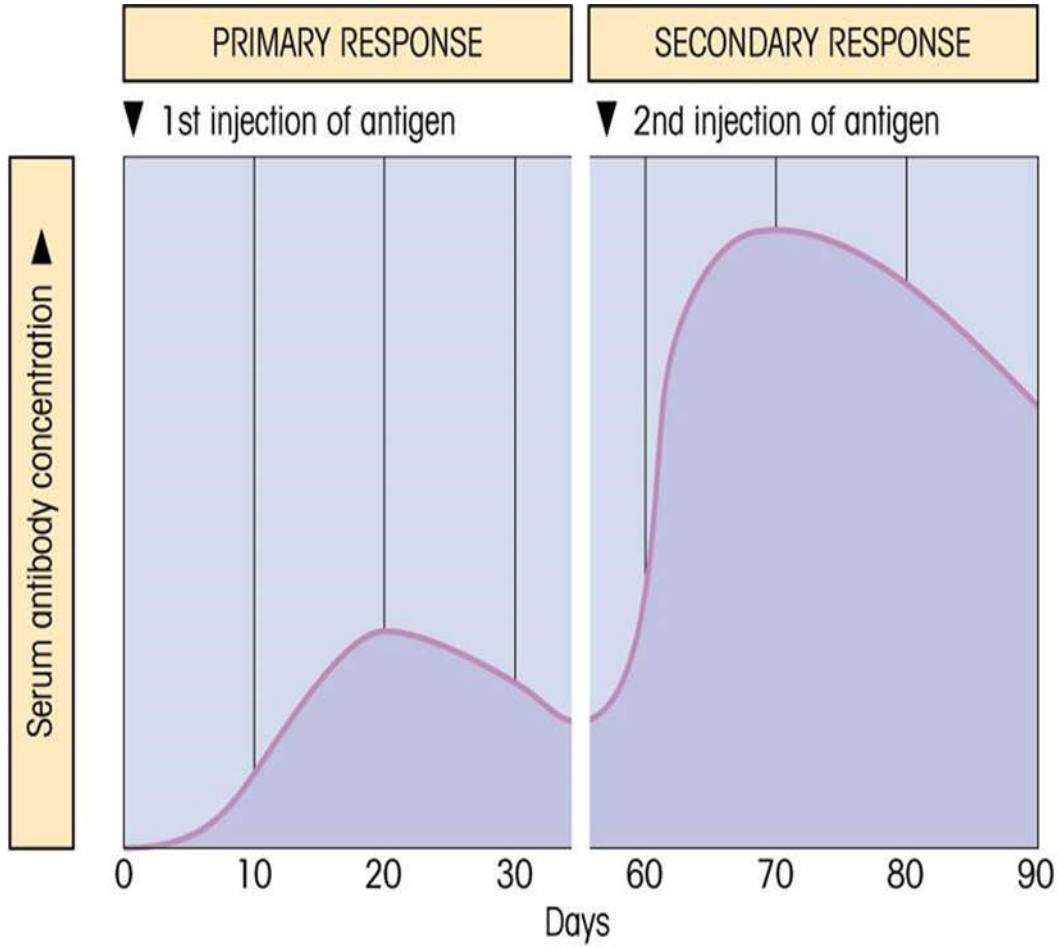
Daha önce anlatıldı.

20. Primer ve sekonder immünyanıtı tanımlayarak sekonder immünyanıtı primere üstün kılan özellikleri izah ediniz?

Primer immünyanıt: Antijen vücuda ilk kez girdikten sonra oluşan immünyanıttır.

Sekonder immün yanıt: Aynı antijen vücuda ikinci kez girdiğinde oluşan immünyanıttır. Sekonder immünyanıtta, primer ile sağlanan aktivite hücreler sekonder uyarı ile yeniden uyarılır. Primer yanıtın sonuna doğru oluşan bellek lenfositler, sekonder yanıt ile aktive edilir. Bellek hücreler kısa sürede (2-3 gün) plazma hücrelerine dönüşerek antikor üretirler. Şekilde görüldüğü üzere primer yanıtta koruma süresi 30 günden sonra azalmaktadır.

Primer yanıtta oluşan antikorlar daha çok IgM ağırlıklıdır. 20. günden sonra IgG ve IgA da oluşmaktadır. Sekonder yanıtta en çok IgG oluşmakta ve bu IgG aylarca vücutta kalmakta ve primerdeki miktarının en az 4 katı düzeyinde bulunmaktadır. Primer yanıtta antikor oluşumu yaklaşık 1 hafta sürerken sekonder immün yanıtta bu süre 2-3 gündür.

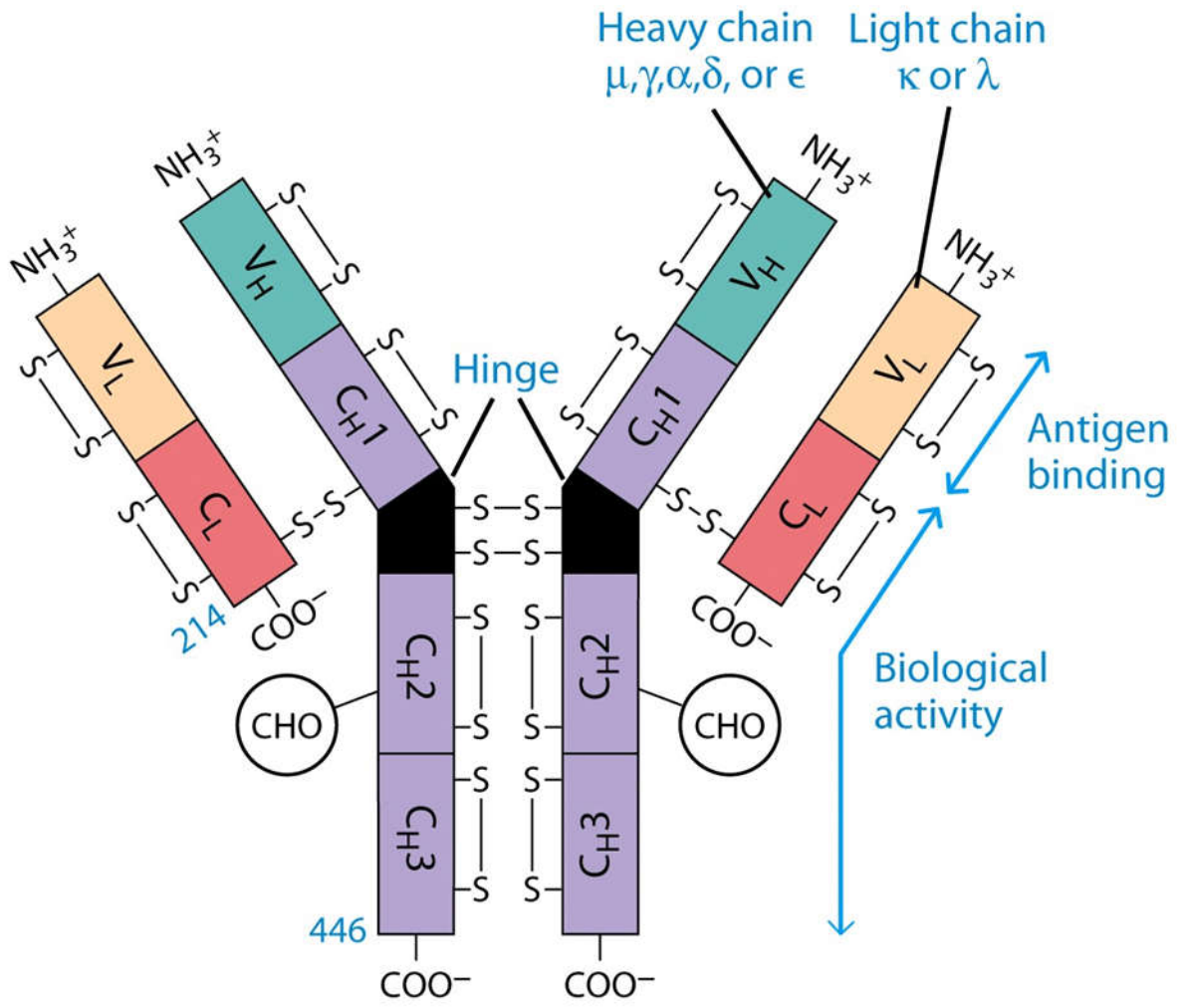


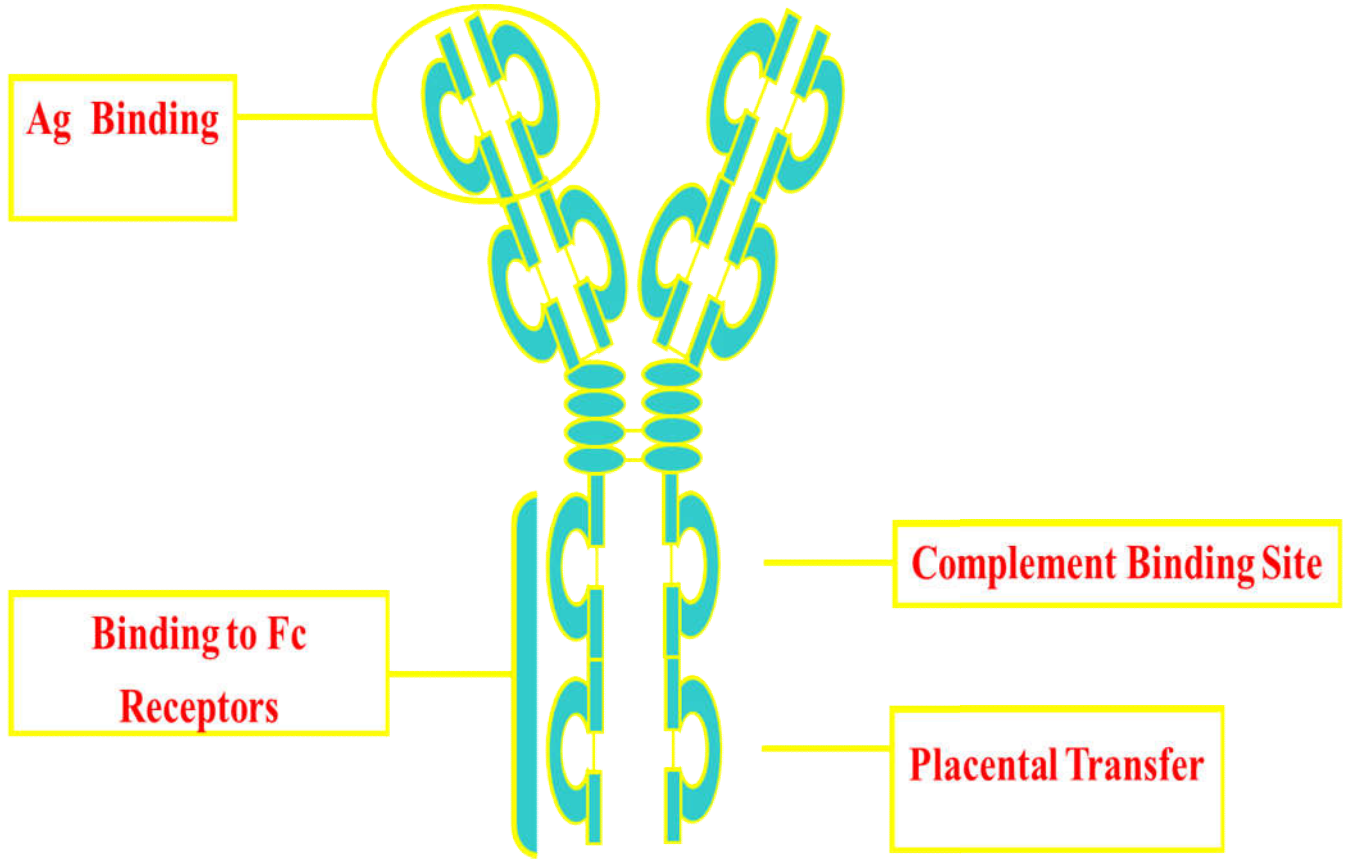
© 2001 Blackwell Publishing Ltd, Roitt's Essential Immunology

21. Yarılanma süresine göre immünglobulinler sınıflandırınız?

Yarılanma süreleri : IgG için 23 gün, IgM için 5 gün, IgA için 6 gün, IgE için 2 gündür.

22. Monomerik bir immünglobulin (IgG) yapısını çizerek üzerinde fonksiyonel kısımları gösteriniz?





Geçirilen enfeksiyonların sonra 2 tür bağışıklık oluşumu mümkündür. Bunlardan biri humoral bağışıklık diğeri de hücrel bağışıklıktır. Humoral bağışıklıkta koruyucu maddeler immünglobulinler daha özel ifade edecek olursak antikor adı verilen glikoproteinlerdir. Hücrel bağışıklıkta ise koruyucu moleküller hücreler ve ürettikleri sitokinlerdir. Bu hücreler antijene spesifik olarak aktive olan T lenfositler (T helper, T sitotoksik, T bellek), ile antijene özgü olmayan aktive NK hücreleri, makrofajlar, monositler, nötrofiller ve eozinofillerdir. Bu hücreler aktivitelerini efektör fonksiyonlarına göre yerine getirirler. Örneğin monositler, nötrofiller, eozinofiller, makrofajlar fagositoz ve antikora bağlı sitotoksosite ile, NK hücreleri direkt sitotoksosite ve antikora bağlı sitotoksosite ile T lenfositler ise ürettikleri sitokinler ile yerine getirirler. T lenfositleri dışındaki hücrelerce spesifik yani antijene özgü yanıt, antijene özgü oluşan antikorların (IgG) bu hücrelerdeki IgG reseptörlerine bağlanarak bu hücreleri aktive etmesi ile (antikora bağlı hücre sitotoksitesi, ADCC) sağlanmaktadır. Buradan anlaşılması gereken spesifik yanıt yani antijene özgü yanıt; NK hücreleri, monositler, makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller ve T lenfositler ile korunma sağlanmaktadır. Sitokin aktivitesi nedir diye düşündüğümüzde, bunları fonksiyonlarına göre, stimulan olanlar ve baskılayıcı olanlar diye ikiye ayırabiliriz. Veya yangı öncesi ve yangı sonrası sitokinler diye de gruplara ayırabiliriz. Fonksiyonları ise başlıklar halinde; hedef hücrenin apoptoz ile öldürülmesi, yangı oluşumu ve baskılanması, affinitesi olduğu hücrelerin aktivasyonu veya baskılanması şeklindedir. Bu bilgiler ışığında; korunma amacıyla bu bağışıklık elemanlarından nasıl yararlanılır diye düşündüğümüzde; 1. humoral bağışıklık ürünü antikorların kullanımına dayalı bir yaklaşım (pasif bağışıklık) 2. Hücrel bağışıklıkta rol oynayan spesifik T hücrelerinin kullanımı (adoptif bağışıklık) 1. humoral bağışıklık ürünü antikorların kullanımına dayalı bir yaklaşım (pasif bağışıklık) Antikor kullanımına dayalı yaklaşım: İmmün (bağışık) serum veya immün (bağışık) plazma uygulaması ile mümkündür. Bu konu ile ilgili bilgileri immünglobulinler bölümünde sizlere anlatmıştım. Burada

önemli olan enfeksiyona yol açan etkenin hastalığa neden olan antijenik kısımlarına yönelik antikorların oluşması ve bu antikorların vücutta uzun süre etkili olabilecek konsantrasyonda (titrede) kullanılmasıdır. Covid19'da bu antikorların oluşup oluşmadığı veya oluşmuş ise koruyucu olup olmadığı ve koruyuculuk sağlanması için olması gereken konsantrasyonu henüz bilinmemektedir. Bu nedenle Covid19'a yönelik yaklaşımlar deneysel aşamadır.

Antikorlar bildiğiniz gibi hücre içinde etkili olan glikoproteinler değildir. (Çünkü hücre içine giremezler). Sadece virüs veya ajan hücreye girmeden hücre yüzeyinde (hücre dışında) iken etkin olan maddelerdir. Serum ve plazmada çok sayıda protein olması sebebiyle alerjik reaksiyonların gelişimi de mümkün olabildiğinden kullanımında dikkatli olmak gerekir. Aslında yapılması gereken serum veya plazma proteinlerinden antikorların ayrılarak (saflaştırılarak) kullanılmasıdır. Ancak bu yüksek teknoloji gerektirdiğinden ve uzun sürede yapılabileceğinden saflaştırılmış antikor tercih edilmemektedir. Plazmada ve serumda bulunan enzimatik proteinlerden biri de komplementtir. Komplement bildiğiniz üzere antijen-antikor kompleksinde aktive olan bir proteindir. Kan nakli ayı kan grupları arasındaki bireyler arasında yapılmaktadır. Ya da verici ve alıcı bireylerin serum ve eritrositleri bir araya getirilerek, çökelti ve lizis oluşturmadığı durumda yapılmaktadır. Bu ne demektir? Verici bireyde alıcının kan grubu antijenlerine karşı (veya tersi durum) antikor olabilir. Böyle olunca da antijen-antikor kompleksine, komplement bağlanarak eritrositler yıkılmakta veya lizis olmaktadır. İşte bu durum ve çok sayıda protein içeriği nedeni ile ancak aynı kan grubuna sahip bireylerde immün plazma uygulamaları yapılmaktadır. Antikordardan beklenen bir diğer etki de uzun süre vücutta kalabilmesidir. Bu süre de antikorun konsantrasyonuna bağlıdır. Etkinlik, antikorun yarılanma süresi ile ilişkili olduğundan (IgG için yarılanma süresi 23 gündür) bu konsantrasyonun en az bir yarılanma süresinin üzerinde olması beklenir. 2. Hücresel bağışıklıkta rol oynayan spesifik T hücrelerinin kullanımı (adoptif bağışıklık) Bu yaklaşım ile korunma bireysel olarak uygulanmaktadır. Bağışık bireyin lenfositleri özel yöntemler ile ayrılarak duyarlı bireye verilerek korunma sağlanmaktadır. Buradaki bağışıklık, hücresel unsurlar ile sağlanmaktadır. T lenfositlerin (yardımcı, sitotoksik, bellek hücre) enjeksiyonu sonucu sentezlenen sitokinlerin etkileri ile korunma sağlanmaktadır. Bu tür yaklaşım ile korunma daha çok kanser tedavisinde tercih edilmektedir. (Burada duyarlı bireyin hücreleri alınmakta in vitro ortamda bu hücreler aktive edilmekte ve tekrar vücuda enjekte edilmektedir). Burada kontrol edilemeyen aşırı sitokin sentezi mümkün olabildiğinden istenmeyen bir durum ile karşılaşmak mümkündür. Bu nedenle bireyin aktif olarak bağışık kılınması tercih edilmektedir. (aşılama) Covid19 enfeksiyonunda da aşırı sitokin sentezi olduğundan akciğerlerde önemli tahribat oluşmaktadır. Covid19 da bu yöntem konuşulmakta ama henüz bir uygulama yapılmamıştır.

23. IgG'nin diğer Ig lere tercih nedeni nedir?

Yarılanma süresi en uzun olan Ig olması. Fagositik hücrelerde Fc reseptörlerinin olması. Komplementin bağlanacağı bölgeyi içermesi. Oponizasyon aktivitesinin olması. Nötralizan antikor olması. En küçük Ig olması.

24. Immunglobulinin komplement ile ilişkisi neden önemlidir?

Antijen-antikor kompleksi oluştuğunda antikorun Fc bölümünde komplement bağlanma bölgesi ile komplement bağlanır. Böylece antijen yüzeyine diğer komplement faktörleri (C5-9) bağlanarak hedef

hücrenin ozmotik lizis ile ölümü gerçekleştirilir. Yalnız komplementin bağlandığı antikorlar IgG ve IgMdir. Diğerlerinin komplementi fikze etme özelliği yoktur.

25. Immunglobulinin koruma süresi hangi faktörler ile ilişkilidir?

İçerdiği immünglobulin türü, immünglobulin konsantrasyonu

26. Deneysel olarak IgG oluşturmak için ne kadar süreye ihtiyaç duyulur?

Deney hayvanlarında sekonder immünyanın uyarımı gereklidir. Sekonder immünyanit için en az 14 gün arayla uygulama gereklidir. Son uygulamadan 2 hafta sonra da kan alınabilir. Yani en az 4 hafta olmalıdır.

27. IgG'nin biyolojik fonksiyonları nelerdir?

Plasentayı geçebilme, komplementi fikze etme, fagositik hücrelerdeki IgG reseptörlerine bağlanarak ADCC ile antijenlerin yıkımının sağlanması

28. Humoral ve hücrel immünitenin avantaj ve dezavantajlarını tartışınız?

Humoral immünite antikor oluşumu ve antikorların etkileri ile sağlanan bir immünitedir. Antikorların etkileri hücre içinde etkinliğe sahip değildir. Ancak hedef moleküller ya ADCC mekanizması veya oluşan antijen-antikor kompleksine komplement yolu ile hedef molekülü yıkımlanmaktadır. Hücrel immünitede ise tüm hücrel reaksiyonlar (fagositoz, apoptoz, sitotoksiste) meydana gelir. Enfekte hücre apoptoz ile yıkılır. Halbuki humoral immünitede sitotoksik T hücre aktivasyonu meydana gelmez. Süre yönünden değerlendirdiğimizde her iki immünyanit da aşağı yukarı aynı süre olan 3 haftada etkin olur.

29. Primer ve sekonder immünite nedir? Avantaj ve dezavantajlarını tartışınız?

Başka sorularda cevaplandırıldı.

30. Primer ve sekonder immün yanıtta hücreleri belirtiniz?

Primer immün yanıtta hücreler: antijen işleyen hücreler olarak dendritik hücreler, makrofajlar, B lenfositler, primer immünyanın sonlarına doğru bellek hücreleri ve plazma hücreleridir.

Sekonder immünyanit hücreleri: Bellek B ve T hücreleri, T ve B lenfositler, sitotoksik T hücreleri, plazma hücreleri

31. Immunglobulinlerin fonksiyonlarını Ig sınıflarına göre tek tek belirtiniz?

Bu konu ile ilgili soru diğer bölümlerde cevaplandırıldı.

32. Kros-reaksiyon nedir? Bağışıklıktaki önemi nedir? Enfeksiyonların teşhisindeki olumsuzluk nedir?

Kros-reaksiyon: Mikroorganizmalar arasında ortak antijenik yapılar mümkündür. Bu yapılara karşı oluşan antikorlar mikroorganizmaların benzer yapılara sahip olduğunu gösterir. Yani A mikroorganizması ile B mikroorganizmasının ortak antijenik yapıya sahip olduğunu düşünelim. A mikroorganizmasına karşı oluşan antikor ile B mikroorganizması A ile ortak antijene sahip olduğundan

B'ye karşı oluşan antikor ile benzer özellikli olacaktır. Bu durumda A ya karşı oluşan antikor hem A hem de B ile ortak özellik içerecektir. Bu duruma kros-reaksiyon adı verilir. Örneğin B. abortus ile Y. Enterocolitica serotip O:9 ortak antijenik yapıya sahiptir. Serolojik test ile bu bakteriler tanımlandığında yanlış tanımlanmaktadır. Böylece bakteriler yanlış tanımlanmaktadır. Ancak bağışıklıkta bu ortak antijenler koruyucu karakterde antijen içeriyorsa o zaman çapraz bağışıklık gelişimi söz konusu olacaktır. Ortak koruyucu antijenlerden yararlanılarak aynı virüs grubundan suşlar birbirinin yerine aşı olarak tercih edilmektedir. Ancak ortak antijenler koruyucu karakterde antijen içermiyorsa aşı olarak kullanılması ile korunma sağlanması mümkün olmayacaktır.

33. Epitop ve paratop nedir? Linear ve konformasyonel epitop nedir. Hangi durumda konformasyonel yapı korunur?

Epitop: İmmün sistem tarafından tanınıp spesifik immünyanıt oluşturan özel bölgelere denir. 4-8 aa den ibarettir.

Paratop: Antikor yüzeyinde yer alan ve epitopa özgü olarak oluşan bölgedir. Antijenlerin bloke edilmesinde fonksiyoneldir.

Linear epitop: Antijenik yapı kimyasal yöntemler ile denatüre edildiğinde oluşan doğrusal yapıdır. AA leri bir arada tutan disülfid yapı bozulmuştur. İnaktif aşılarında belirgin bir yapıdır.

Konformasyonel epitop: Antijen fiziki şekli ile tanınırsa buna konformasyonel epitop denir. Doğal formda aktiftir. Yani canlı aşı uygulamalarında belirgindir.

34. Kimyasal yapısı itibarı ile en iyi antijenik yapı hangisidir? İyi bir antijen hangi özelliklere sahiptir?

Proteinlerdir çünkü MHC ile işlenip T lenfosit uyarımını sağlarlar.

İyi bir antijen; vücuda yabancı olmalıdır. Filogenetik yakınlık ne kadar uzak ise o kadar iyi bir antijen olur. Moleküler yapısı kompleks olmalıdır. Tekrarlayan aa lerden ibaret olmalıdır.

Molekül ağırlığı büyük olmalıdır. Böyle olunca çeşitlilik artmaktadır.

Çözünürlük; belirli düzeye çözünebilir olmalıdır. Tamamen çözünmemelidir.

Dayanıklılık; moleküller yıkılmaya dirençli olmalıdır.

35. Canlı aşıda bağışıklık gelişimi nasıl olur?

Canlı aşılar genellikle rapel yapılmaz veya yıllık rapel uygulamaları yapılır. Canlı aşıdaki etken canlı olduğundan belli sayıda etken vücutta bulunur. Burada işlenen antijenler (MHC-1 ve/veya MHC-2 ile) T lenfositleri aktive ederler. Aktive T hücresi türüne göre humoral veya hücreli bağışıklık gelişir.

36. Ölü aşıya karşı bağışıklık gelişimi nasıl olur?

Ölü aşılar rapel olarak ve enjeksiyon tarzında uygulanır. İlk uygulamada primer immünyanıt oluşur. Burada IgM antikorlar oluşur. Primer immünyanıtın sonuna doğru IgG oluşur. Bellek B lenfositler primer immünyanıtın sonunda oluşur. Aynı aşı (antijen) ikinci kez uygulandığında primere göre daha kısa sürede 3-4 günde bellek B hücrelerinden dolayı antikorlar oluşur. Oluşan antikorların affinitesi

yüksek olur. Oluşan IgG ağırlıklı antikorlar uzun süre etkili olur. Ölü aşısındaki antijenler ya direkt B hücrelerini uyarırlar ya da antijen işleyen hücrelerce işlenerek T lenfositlerini aktive ederler. T lenfositlerinin de (TH) B lenfositleri uyarması ile B lenfositleri ve nihayetinde plazma hücreleri aktive olur. Plazma hücreleri de antikor salgılar.

37. Hapten nedir. Hangi maddeler hapten olarak bilinmektedir. Antijenik olabilmesi için ne gereklidir?

Antijenik olmayan küçük moleküllerdir. Genellikle çeşitli ilaçlar, hormonlar, kimyasal gruplar (penisilin-ketokanazol vb) hapten özelliğindedir. Ancak bu maddeler taşıyıcı bir protein ile birleştiğinde antijenik özellik kazanabilmektedirler.

38. Antikorların biyolojik fonksiyonları nelerdir?

Diğer sorularda cevaplandırıldı.

39. Oponizasyon, aglütinasyon ve presipitasyon nedir?

Oponizasyon: fagosite edilemeyen mikroorganizmaların yüzeyinin opsonin olarak adlandırılan C3b, IgG gibi moleküllerle kaplanması ve böylece fagositik hücre tarafından temas sağlanarak fagosite edilmesidir.

Aglütinasyon: Partiküler antijenlerin (total bakteri, total virüs,...) antikorlar ile birleşip çökelti oluşturmasına denir.

Presipitasyon: Suda çözülebilir antijenlerin (protein, toksin, enzim...) antikorlar ile birleşip bir bant oluşturmasına denir.

40. Serolojik testler hangi amaçla yapılır?

Bağışıklık kontrolü için, Anneden yavruya geçen maternal antikor düzeyinin tespiti, çeşitli hastalıkların teşhisi için, dokulardaki antijenlerin tespiti

41. MHC nedir ve fonksiyonlarını yazınız?

Major Histocompatibility Complex (MHC) (büyük doku uyuşum antijeni): Çeşitli hücrelerde bulunan doku antijenleridir. MHC-1,2 ve 3 olmak üzere 3 çeşit antijen mevcuttur. MHC-1 tüm çekirdekli hücrelerde bulunur. MHC-2 ise profesyonel antijen sunan hücrelerde bulunur. Yani özellikle makrofajlarda, dendritik hücreler ve B lenfositlerde bulunur. MHC ile antijenler T lenfositlere sunulur. Diğer uyarıcılar ile birlikte aktive olan T lenfositler hücreyel veya humoral yönde bağışıklık gelişimini sağlarlar. MHC-1 ile sunulan peptid antijenler endojen antijenler olup sitotoksik T hücrelerini ve yardımcı T hücrelerini aktive ederken, MHC-2 ile sunulan peptidler yardımcı T lenfositleri aktive ederler. T helper 1 aktivasyonu ile hücreyel immünite, T helper 2 aktivasyonu ile humoral immünite gelişir.

42. Primer lenfoid organlar nelerdir? Bağışıklıktaki rollerini belirtiniz?

Kemikiliği, timüs, kanatlılarda B lenfosit gelişimi olan bursa Fabricius, ruminantlarda peyer plakları. Sekonder lenfoid organlar için öncü hücreler burada gelişir. Primer lenfoid organlarda myeloid ve

lenfoid sistem hücreleri gelişir ve buradan sekonder lenfoid organlara lokalize olurlar. İkinci aşı yapıldığında bellek lenfositler kemikiliğinde olduğundan sekonder yanıtın bir kısmı burada da oluşur.

43. Sekonder lenfoid organlar nelerdir. Bağışıklıktaki rollerini belirtiniz?

Dalak, lenf nodülleri, MALT olarak bilinen mukozal dokular (peyer plakları, konjuktival, bronşiyal lenf yumruları) ve lenfoid foliküller. Antijen veya patojen vücuda girdiğinde ilk savaş alanlarıdır. Ancak antijen tekrar girdiğinde de antijene yanıt gelişimi olan organlardır.

44. İnaktif bir aşı ilk kez ve ikinci kez uygulandığında hangi organlar işlevsel olur?

Aşı ilk kez uygulandığında sekonder lenfoid organlar olan dalak ve lenf nodüllerinde primer immünyanıt gelişimi olur, ikinci kez uygulandığında hem sekonder lenfoid organlarda hem de primer lenfoid organ olan kemik iliğinde sekonder immünyanıt gelişimi olur.

45. Dalak ve lenf yumrusundaki T ve B lenfosit alanları neresidir?

B lenfositler kortikal bölgede , T lenfositler parakortikal bölgede----lenf yumrusunda

B lenfositler beyaz pulpa, T lenfositler periarteriol lenfoid kılıf etrafında----dalakta

46. Makrofajlar nasıl gelişir?

Kemikiliğinde monoblast-kanda monosit-dokularda makrofaj

47. Yüzeyinde Ig yapısında reseptör taşıyan ve antikor oluşumunda rol oynayan hücre hangisidir?

B lenfositler

48. Spesifik immünyanıt hücreleri hangisidir?

T ve B lenfositler

49. Hücresel bağışıklıkta rol oynayan hücreler hangileridir?

NKC, monositler, makrofajlar, polimorfnükleer lökositler, T lenfositler

50. Plazma ve serum arasındaki fark nedir? Hangisinde immünglobulinler bulunur?

Plazma fibrinojen içerir. Serumda fibrin bulunur. Her ikisinde de immünglobulin bulunur.

51. Komplement nedir. Nerede bulunur. Fonksiyonları nedir?

Daha önceden cevaplandı.