

# Tüberküloz İmmünolojisi

Dr. Münire ÇAKIR

İlk kez 1882'de Robert Koch tarafından mikrobiyoloji dünyasına tanıtılan mikobakterium tüberkülozis, günümüzde, özellikle AIDS'in tanımlanmasından sonra önemli bir enfeksiyon etkeni olmaya devam etmektedir. Hastalığa karşı yeni tedavi şekilleri ve yeni aşılar araştırılmakta ve bunlar genellikle organizmaya konakçı cevabını değiştirmeye yönelik tedavi ve korunma yöntemleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüberküloz immünitesi, hastalığa rezistans ile veya hastalığın rezolüsyonu ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle yeni terapötik yöntemlerin rasyonel kullanımı için immünitenin anlaşılması önemlidir.

Tüberküloz basili inhale edilip, akciğerlere ulaştığında, önce alveoler makrofaj tarafından fagosite edilir (1). Basilin enfeksiyon oluşturup oluşturmaması, virülansına ve onu fagosite eden makrofajın sahip olduğu mikrobisidal kabiliyetine bağlıdır (1). Eğer basil ilk savunmaya rağmen canlı kalmaya başarsa, alveoler makrofaj içinde çoğalır. Alveoler makrofajın basili öldürme mekanizmalarına karşı M.tüberkülozis; sülfatidler, kord faktör ve diğer asidik lipidler gibi bir takım virülans faktörleri ile korunmaya çalışır (2). Virülans faktörlerinin muhtemel çalışma mekanizmalarından birisi fagozom-lizozom füzyonunun bozulmasıdır. Armstrong ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda makrofajların basili fagosite etmelerinden sonra fagozom-lizozom füzyonunun bozulduğunu gösterdiler (2). fvlrvik ve ark. daha sonra, virülen basillerin alveoler makrofajlar içindeki fagozomu harab ettiğini, ancak avirülen basillerin ise fagozom içinde kaldıklarını gösterdiler (3). Ancak bakterinin canlı kalabilmesine başka mekanizmalar da neden olabilir, çünkü, fagozom-lizozom füzyonu suni yöntemlerle sağlandığında bile, basilin ölmediği gözlenmiştir. Lovvrie, fagozomların içindeki yüksek cAMP düzeylerinin mikobakteriyi sindirilmekten koruduğunu öne sürerken (2), Crowle bazı mikobakterilerin çevrelerine amonyum iyonları pompalılarak bunu başardıklarını gösterdi (4).

Tüberküloz basili, 18 ile 24 saatte bir bölünen ve yavaş üreyen bir organizmadır. Bilinen endotoksini

veya ekzotoksini olmamasına bağlı olarak konakta ani cevaba neden olmaz. Basiller 4 ile 8 haftalık bir süre sonrasında selüler immün cevap oluşana değin çoğalmaya devam ederler. Ancak, daha önce, basil sayısı belli bir değere ulaştığında inflamatuvar cevap gelişmeye başlar. Bu inflamatuvar lezyon; tüberküloz basilinın lenfatikler aracılığı ile hiler lenf düğümlerine ulaşmasıyla veya kan akımına karışmasıyla sonuçlanır.

Hücre-yollu immunité geliştğinde, aktive T hücreleri ve makrofajların, basilleri çevreleyerek granülomlar oluşturduğu görülür. Granülomatöz enflamasyon, değişik derecelerde aktive olmuş, T hücreleri ve makrofajların organize bir lezyonda toplanmaları ile karakterize non-spesifik konak cevabıdır. Basiller, bu granülomların nekrotik olan santral bölgelerinde bulunurlar (kazeum), Lezyonu çevreleyen kan damarlarından dokuya geçen CD4+T lenfositleri ve monositler, çeşitli monokinler ve ienfokinleri salgılayarak lezyon içindeki hücrelerin aktivasyonuna yardımcı olurlar. Monositlerden köken alan doku makrofajları epiteloid hücreler dönüşürler, bunlar ise birleşerek çok nükleuslu dev hücreleri oluştururlar (5). Akciğerdeki granülom ile onu drene eden lenf düğümlerine primer kompleks veya Ghon kompleksi adı verilir.

Aktive makrofajlar, hidrojen peroksit ve oksijen radikalleri gibi enzim ve toksinlerle, fagosite ettikleri basili öldürmeye çalışırlar: Asid fosfataz ve lizozim gibi hidrolitik enzimler hücre duvarını tahrip ederken, serbest yağ asitleri mikobakterilerin büyümesini inhibe eder. Sonuç olarak, aktive makrofajların basille savaşında hem oksidatif, hem de nonoksidatif mekanizmalar rol oynar (6,7).

Normal immün fonksiyonu olan bireylerin çoğunda basille ilk enfeksiyon, hücre yollu immünitenin oluşumu ile durdurulur. Primer enfeksiyonun tek belirlisi, çoğu kez tüberkülin deri testinin müspetleşmesidir. Bu normal immüniteye sahip enfekte bireylerin, %10'unda, hayatlarının bir döneminde aktif tüberküloz gelişir.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları ve Tbc ABD, ANKARA

Hücre yollu immüniteninin basille oluşan enfeksiyonu kontrol altına alamadığı bazı bireylerde ise, bireyde primer enfeksiyonun devamında aktif hastalık gelişebilir. Aktif hastalık belirtileri, bakteriyel virülans ile konağın savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bir sonucudur.

Tüberküloz hastalığının çeşitli şekillerinden biri olan miliyer tüberküloz, çok sayıda tüberküloz basillinin kan yolu ile vücuda yayılması ve küçük granülatöz lezyonların tüm vücutta oluşması ile karakterizedir. Tüberkülozun bu masif yayımı yalnızca, yetersiz hücrel immüniteye sahip kişilerde ortaya çıkar. Bu nedenle miliyer tüberküloz çoğunlukla, henüz hücrel immünitesi tamamiyle gelişmemiş olan 5 yaşından küçük çocuklar ve bebekler ile, malign hastalığı olan, yetersiz beslenen, alkolik veya immünsupresif tedavi alan erişkinlerde görülür. HIV ile enfekte hastalarda da miliyer tüberküloz insidansı yüksektir. Miliyer tüberkülozun sistemik semptomları, tümör nekrozis faktör, infektörlükler gibi immün medyatörlerin salınımı sonucudur.

Tüberküloz ile oluşan primer enfeksiyon sırasında oluşan hematojen yayılım akciğer apekslerinde basillerin yerleşmesi ile sonuçlanır. Bundan aylar veya yıllar sonra bu odaklarda basillerin yeniden üreyerek hastalık oluşturmaya reaktivasyon tüberkülozu denir. Reaktivasyon tüberkülozu, hücre yollu immünite oluştuğundan sonra ortaya çıktığı için, klinik bulguları, primer enfeksiyondan farklıdır.

Reaktivasyon tüberkülozunda da, selüler immünite sonucu oluşan, granülatöz enflamasyon olur ve kazeifikasyon görülür. Kazeum avasküler ve asidik yapıdadır (8). Küçük kazeöz nekroz odakları ve içlerindeki tüberküloz basilleri makrofajlar tarafından elimine edilirler, ancak daha büyük kazeasyon alanları içlerinde canlı basiller ile kalırlar. Yine hücre yollu immüniteye bağlı olarak, dokudaki protein, lipid ve nükleik asit komponentlerinin hidrolizi sonucu kazeöz bölgelerin ilkefikasyonu meydana gelir. Likefiye kazeum, basillerin üremesi için uygun bir ortamdır. Likefiye kazeumun bir bronşa açılmasıyla kavltasyon oluşur (8).

Kronik enfeksiyon bölgelerinde fibrozis oluşur. Fibrozis, granülatöz iyileşmesiyle olur. PDGF-p {platelet-derived-growth factor-p} veya TGF-p (transforming growth factor-p) (9) gibi immün medyatörlerin fibroblastları aktive etmesi sonucu oluşur. Fibrozis kazeifikasyon bölgelerinde de gelişebilir. Fibrokazeöz lezyonlar yıllarca mikobakterileri barındırabilirler ve yıllar sonra reaktivasyon görülen lezyonlar bu lezyonlardır. Fibrokazeöz lezyonların en derin bölgelerinde hücre bulunmaz, mikobakteriler ekstraselüler olarak bulunurlar. Koruyucu selüler immünite, bu lezyonların dormant olarak kalmasıyla ve sıklıkla lezyonların kalsifikasyonu ile sonuçlanır. Kalsifiye lezyonların genellikle az sayıda basil içerirler, bu lezyonların %85'i sterilidir.

Akciğer dışı organlarda oluşan tüberküloz enfeksiyonunda da, aynı reaktivasyon tüberkülozuna benzer şekilde bir konak cevabı görülür.

## M.TÜBERKÜLOZİSE İMMÜNİTE GELİŞİMİ

### Erken Konak Cevabı

M. tüberkülozis ile enfekte olduktan hemen sonra, konak akciğerinde, vazodilatasyon, ödem, fibrinöz eksuda, PMNL, lenfosit ve monositleri içeren bir lökosit hücre akını ile karakterize enflamasyon veya eksudatif bir cevap görülür. Bu devrede, henüz selüler immünite gelişmediğinden, tüberküloz basili üremeye devam eder. TB enfeksiyonunun gıdısı, konak cevabı ve bakteriyel virülans arasındaki dengenin sonucudur. Bazı lezyonlarda fibrinöz bir reaksiyon gelişir. Bu tip lezyonda oldukça az sayıda basil olduğu bildirilmiştir (2). Diğer lezyonlarda, PMNL baskındır, PMNL'nin varlığı, büyük ihtimalle, alveoler makrofajlardan salınan kemotaktik maddelere bağlıdır. Bu PMNL'ten zengin lezyonlarda basil sayısı relatif olarak daha yüksektir (2). Tüberkülozlu vakalarda, enfekte olmayan şahıslara göre PMNL aktivasyonunun daha yüksek derecede olduğunu ve opsonize mikobakteriyi hemen fagosite ettiğini gösteren belirtiler mevcutsa da, PMNL'nin tüberküloz basili- ni efektif olarak öldürüp öldürmediği konusu tartışmalıdır (10,11). PMNL'ler granülatöz enflamasyonda monositlerden önce dokuya gelirler, granülom oluşumunda önemli hücrelerdir.

### Hücrel İmmünitenin Gelişimi

Hücrel immüniteye karşı gecikmiş hipersensitivite

Konağın tüberküloz enfeksiyonunu kontrol yeteneği, etkin bir hücrel immün cevap oluşturmaya bağlıdır. Hücrel immünite, spesifik antijenle karşılaşan T lenfositlerinin duyarlanması ve makrofaj fonksiyonlarını düzenlemek üzere medyatörler salgılaması ile olur. Bu nedenle hücrel immünitenin spesifitesi, primer olarak makrofaja değil, T lenfositine bağlıdır (8). Hücrel immünitenin, tüberküloz basillerini içinde tutma ve öldürme yeteneğine sahip aktive makrofajlar oluşturduğu düşünülmektedir.

Hücrel immünite ve gecikmiş tip hipersensitivite (GTH) spesifik olarak aktive olmuş T hücrelerinin konakta oluşturduğu birbiriyle yakın ilişkili olaylardır. Her iki fenomen, aynı immünolojik mekanizmanın sonucu olup, konağın antijene sonraki maruziyetinde vereceği cevabı değiştirirler. GTH, konağın enfeksiyona karşı verdiği immünolojik bir reaksiyondur, ancak enfekte eden organizmayı öldürmeyle alakalı değildir. Örneğin, GTH, tüberkülin deri testi pozitifliğinden sorumludur (4). GTH, özellikle antijenin yoğun olduğu TB enfeksiyonlarında, tüberkülozun gözlenen zararlı etkilerinden sorumlu tutulmaktadır (4). GTH, kazeifikasyon ve kavltasyona neden olur. Kazeifikasyon, enflamasyon alanlarına yakın kan damarlarının tromboze oluşu sonucu ortaya çıkan doku nekrozudur (8). GTH, makrofajları bölgeye çeken ve aktive eden lenfosit üretiminin bir sonucu olan like (aksiyonda da rol alır. Makrofajlar daha sonra nekrotik debris sindirmek üzere hidrolitik enzimler salgırlarlar.

Bu nedenle, GTH, zararlı, hücrel immünite ise yararlı bir olay olarak kabul edilmektedir. GTH ve hücrel immünite arasındaki denge bireyler arasında farklılık göstermektedir ve genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir (4). Bu denge, bireyin aktif tüberküloz enfeksiyonuna vereceği cevapta önemli bir belirleyici faktördür.

#### T Lenfositlerin Rolü

T lenfositler, bir T hücre reseptörü aracılığı ile antijeni tanıdıktan sonra spesifik olarak aktive olurlar. Periferik T hücrelerinin %90'ından fazlasında T hücre reseptörü  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirinden oluşurken, %1 (Tundan azında  $\gamma$  ve  $\delta$  zincirinden oluşur (12).  $\alpha/\beta$  T hücreleri ise taşıdıkları CD (cluster designation) antijenlerine göre yeniden **CD4** (yardımcı) ve CDg (sitotoksik/supresör) hücreler olarak iki gruba ayrılırlar. Önceleri T hücrelerinin fonksiyonel özelliklerinin taşıdıkları antijenden anlaşılacağı düşünülmüş, yardımcı-T, sitotoksik/supresör-T terimleri kullanılıyordu. Bu kavram artık geçerli değildir, çünkü, nadir de olsa fonksiyonlar ile hücre markırları arasında uyumsuzluk olabilmektedir (13). Mikobakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olarak, CDs yerine **CD4** antijeni taşıyan sitotoksik T hücrelerinin, mikobakteri taşıyan makrofajların parçalanmasında önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Bu sitotoksik T hücreleri, lenfokinlerle yönetilmekte ve enfeksiyonun değişik bölgelerinde değişik tarzda regüle olabilmektedirler.

**CD4+** hücreler, antijeni Klas II major histokompatibilite kompleksi (MHK) aracılığı ile, CDs+hücreler ise Klas I MHK aracılığıyla tanınırlar. Farelerde, **CD4+** T hücreleri ürettikleri lenfokinlere göre yeniden subgruplara ayrılırlar. Örneğin, Th1 sub grubu, interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interlökin-2, tümör nekrozis faktör beta (TNF $\beta$ ) üretir ve GTH reaksiyonlarına neden olur (13). Th2 hücreleri interlökin 4, 5 ve 10'u salgırlar, insanlarda da **CD4** T hücrelerinin subgrupları tanımlanmıştır, ancak her sub grubun lenfokin repertuarı kesin olarak bilinmemektedir. T hücrelerinin, değişik kabiliyete sahip subpopülasyonlarının bulunması, farklı bireylerde hücrel immünite ve GTH arasındaki dengenin, T hücre subgruplarının farklı derecelerde aktivasyonu ile ilgili olabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Spesifik antijenlerin tercihan bir fonksiyonel **CD4+** sub grubunu aktive ettiği yolunda kanıtlar mevcuttur (13). Bu durum farklı bireylerin basile farklı immün cevabını açıklamakta ve bazı aşılarla (hücrel immünite) koruyucu cevabın, deri testi reaktivitesi (GTH) ile korelasyon göstermemesini de anlamlı kılmaktadır.

Hem **CD4+**, hem de CDs T hücre subgruplarının TB basiline karşı savunmada önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. **CD4+** veya CDg T hücrelerinden yoksun bırakılan farelerin, enfeksiyonu kontrol yeteneklerini kaybettikleri ve basil sayılarının giderek arttığı gözlenmiştir. Aynı hayvanlarda her iki T hücre sub grubunun yok edilmesi ek bir enfeksiyon eksaserebasyonuna neden olmamıştır (2). Yine M. tüberküloz ile immünize

edilen farelerde CDs+ T hücre klanları tespit edilmiş ve bu hücrelerin, mikobakteriye karşı immünitede rol aldıklarını destekler tarzda, mikobakteriye! proteinlerle donatılmış konak makrofajlarını parçaladıkları saptanmıştır (14).

$\gamma/\delta$  T hücrelerinin rolü henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bu hücrelerin çoğu **CD4** ve CDs molekülleri taşımazlar, ancak mikobakteriyel antijenlere, özellikle de ısı-şok proteinlerine cevap verirler (15). Normal bireylerden alınan periferik kan lökositleri, in vitro ortamda, mikobakteriyel lizatlar ile silmüle edildiğinde,  $\gamma/\delta$  T hücrelerinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Normalde tüm T lenfositlerinin %10'undan az oranda bulunurken, %40'dan yüksek bir orana çıktıkları gözlenmiştir. Sonuç olarak  $\gamma/\delta$  T hücreleri poliklonal olarak çoğaltılabilmektedir. Ancak bu hücrelerin antijen-spesifik aktivitenin de mevcuttur. Bu hücreler mikobakteri veya streptokok ile stimüle edildiklerinde, aynı ajanla enfekte otolog hücreler spesifik olarak öldürdükleri gözlenmiştir (16). Ayrıca, mikobakteriye-reaktif  $\gamma/\delta$  T hücrelerin interlökin-2 ve granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktörle sinerjistik etki gösteren bir faktörü salgıladıkları anlaşılmıştır (16,17).

#### Makrofajların Rolü

Makrofaj, aktive lenfositlerle etkileşime bağımlı olarak çalışan, hücrel immünitenin önemli bir hücresidir. Tüberkülozda, monositopoezis ve monositlerin kemik iliğinden prematür salınımları sözkonusudur. Kandaki monositler daha sonra dolaşımdan ayrılıp doku makrofajlarına dönüşürler. Dokularda M.tüberküloz ile temas ederler ve lenfokinlerle aktive olurlar. Aktive makrofajlar daha büyük hücrelerdir, yüksek metaboük hızı ve artmış lizozim ve enzim içeriğine sahiptirler (1). Ölü mikobakteriler makrofaj aktive edemezler, yalnızca granülosit ve makrofaj akümülyasyonundan ibaret olan enflamatuvar bir cevap oluştururlar (18). Makrofajlar, aktive olduktan sonra, fagositoz, sindirim, basili öldürme, enzim sekresyonu ve antijen sunma gibi çeşitli fonksiyonları daha efektif olarak gerçekleştirirler (5). Ancak tüm makrofajların aynı olduğu düşünülemez. Bazı makrofaj gruplarının spesifik fonksiyonları olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (5), ancak bu makrofaj gruplarını ayırt etmeye yarayacak spesifik yüzey antijenleri henüz elde edilememiştir, inflamasyon alanındaki lokal faktörlerin makrofaj diferansiyasyonunda rolü olup olmadığı ise bugün için bilinmemektedir.

Etkin hücrel immünitenin gerçekleşmesi için, T hücrelere sunulmak üzere antijenlerin işlenmesi makrofajların önemli bir fonksiyonudur. Bakteriyel antijenler fagosite edildikten sonra makrofajın endozomal kompartmanında işlenirler. Burada antijen, MHK Klas II molekülleri ile birleştikten sonra, bu kompleks makrofajın yüzeyinde eksprese edilir. Mikobakteriyel immünitede dominant olduğu düşünülen **CD4+** T hücreleri, kompleksi tanır ve aktive olurlar. Bu aktive **CD4+** T

hücreleri daha sonra lenfokinler salgılayarak, daha fazla makrofajın aktive olmasını sağlarlar,

Makrofajın sitoplazmasına alınan bakteriyel antijenler, rVIHK Klas I molekülleri ile de birleşebilirler. Bu antijen kompleksi ise CD8+ T hücrelerini uyarırlar, CD8+ T hücrelerinin mikobakteriyel immünitedeki rolleri henüz tam olarak anlaşılammıştır. Aktive CD8+ T hücrelerinin, fagosite ettikleri bakteriyi öldüremeyen makrofajlardan bakterinin salınımını kolaylaştırdıkları, böylece etkin olmayan makrofajlardan salınan bakterilerin, daha etkin hücreler tarafından yeniden fagosite edilmelerine yardımcı oldukları düşünülmüştür. Bu etkin olmayan hücrelerden salınan mikobakterilerin fagosite edilmelerinde ve serbest mikobakterilerin öldürülmesinde aktive granülositlerin önemli rol oynayabilecekleri hipotezi öne sürülmüştür (19,20,21).

Monositlerin aktivasyonu lenfokinlere bağlı olmakla birlikte, spesifik lenfokinlerin hangileri olduğu bilinmemektedir. CD4+ T lenfositler tarafından salınan Interferon gama (IFN  $\gamma$ ), makrofajları aktive etmektedir, in vitro ortamda, interferon gamaya maruz bırakılan makrofajların la antijen ekspresyonunu ve süperoksid salınımını arttırdıkları ve intraselüler toxoplasma gondü'yl öldürdükleri saptanmıştır (22). Ancak Interferon gama'nın makrofaj üzerine, mikobakterinin öldürülmesiyle ilgili etkileri konusunda çeşitli gözlemler mevcuttur (22).-in vivo ortamda, interferon gamanın etkilerini diğer sitokinlerin tek tek veya birlikte arttırdıkları zannediliyor. B hücre stimulan faktörleri olan IL-4 ve IL-6'nın da makrofaj aktivasyonunda rolleri mevcuttur. Bu sitokinler interferon gamaya göre enfeksiyonun daha ileri bir safhasında makrofaj üzerine etki ederler, fakat makrofaj üzerindeki spesifik etkileri bilinmemektedir (23,24).

Diğer lenfokin olmayan makrofaj aktivatörleri de mikobakteriyel immünitede rol alabilirler. Kalsitriol, insan monositlerindeki antitüberküloz aktivitenin en etkili aktivatörü olarak bilinmekte, ancak insandaki hastalıkta rolü net olarak bilinmemektedir (25). Aktif granülamatöz inflamasyonda, makrofajlar içindeki 1-hidroksilaz aktiviteleri, vitamin D3'ün inaktif formu olan 25-OH-kolekalsiferolü kalsiferole dönüştürür, Kalsiferol makrofajları aktive eder ve makrofajların interferon gamaya cevabını artırır. Bu etkinin mikobakteriyel hastalığıdaki önemi bilinmemektedir. Fakat artmış kalsiferol, yalnız lokal, enflamatuvar çevreyi değil sistemik kalsiyum metabolizmasını da etkiler. Bu da bazı aktif tüberkülozlu hastalarda görülen hiperkalsemiye neden olur.

Makrofajların aktivasyonu yalnız enfeksiyonun kontrol edilmesiyle değil, aynı zamanda bazı zararlı moleküllerin salınımıyla sonuçlanır. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF  $\alpha$ ), insan makrofajlarında M.avium'u inhibe etmektedir (26). Yine TNF  $\alpha$ 'nın, IFN  $\gamma$  ile birlikte makrofaj aktivasyonunda rolü olduğu bilinmektedir (23), Ancak TNF  $\alpha$ , tüberkülozun çoğu sistemik belirtilerinden de sorumlu tutulmaktadır. Ateş, kilo kaybı ve doku nekrozu TNF  $\alpha$ 'nın bilinen etkilerinin sonucudur. TNF  $\alpha$

seviyeleri düşük oldukça ve yalnızca basilin çoğaldığı bölgeye sınırlı kaldıkça, koruyucu etkileri baskın olacaktır. Ancak eğer konak cevabı çok güçlü ise, immün cevabın kendisi konağın ölümüne neden olabilir. TNF  $\alpha$  tüberküloz plörezilerde de saptanmıştır (27). Tüberkülozlu hastaların serumunda serbest TNF bulunmamakla birlikte, bu medyatöre inhibitör bir madde, yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır.

### Hümörai İmmünite

Mikobakteriyel enfeksiyonlar, hümörai antikor cevabı uyarırlar, ancak tüberküloz immünitesinde spesifik immünglobulinlerin rolleri olmadığı düşünülmüyor. Mikobakterilerin makrofaj tarafından fagosite edilmesinde opsonize eden antikorların önemli etkileri olmadığı görülmüştür. Ancak, mikobakteriyel süspansiyona, makrofajla maruziyetten önce, spesifik immün antiserum eklenmesinin, fagozom-ızozom füzyonunu arttırdığı gözlenmiştir, ilginç olan, bu durumun intraselüler öldürme üzerine önemli bir etkisinin olmayışdır. Ancak, spesifik antikorlar, PMN lökositlerin mikobakteriyel enfeksiyona cevabında önemli olabilirler. PMN lökositlerin tüberkülozdaki rolleri iyi anlaşılammamakla birlikte, çalışmalar göstermektedir ki, bu hücreler özellikle otolog serumun varlığında, nonoksidatif olaylarla M.tüberkülozisin üremesini azaltırlar. Bu olayın mikobakteriyeye karşı korunmada önemli bilinmiyor.

Aktif hastalığı teşhis etmek üzere, spesifik antitüberküloz antikor ölçmeye yarayan metodlar geliştirilmiştir. Ancak hem organizma ile enfekte şahıslar, hem de aktif hastalığı olan kişiler antikor oluşturduğundan, serolojik testler klinik olarak fazla kullanışlı değildir. Yakin zamanda, canlı mikobakterilerden salınan antijenlere karşı oluşan antikor seviyelerinin ölçülmesi ile, enfekte ve aktif hastalıklı popülasyonların ayırt edilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Aktif tüberkülozlu hastaların serumunda, dolaşan immün kompleksler saptanmıştır (28). Bu kompleksler IgG, IgM ve IgA ile mikobakteriyel antijenleri içerirler. Dolaşan immün komplekslerin düzeyi arttıkça prognoz kötüleşir (2). Bu immün komplekslere bağlı olarak TB hastalarında immün kompleks nefriti gelişebilir.

### TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ

Pürifiye protein derivesi (PPD), ısı ile sterilize edilmiş M.tüberkülozis kültürlerinin filtratlarından hazırlanmış bir karışımdır. Bu madde, Florence Slebert tarafından 1939'da geliştirilmiş olup, tüm tüberkülinler için referans standart materyaldir. PPD'nin bileşiminde, çoğunlukla 10,000 dalton moleküler ağırlığındaki küçük proteinler ile, polisakkaridler ve bazı lipidler bulunur. PPD'nin bileşimindeki proteinler küçük molekül ağırlığında olduklarından, mikobakteriyeye maruziyeti olmayan şahıslarda duyarlılığa yol açmazlar.

PPD deri testinin immünolojik temeli tam olarak bilinmemekle birlikte, injeksiyon yerindeki endüras-

yonun, duyarlanmış T hücrelerinin buraya akınına ve bu hücrelerden salınan lenfokinlere bağlı olduğu düşünülmektedir (29). Lenfokinlerin salınımı lokal vazodilatafasyona, ödem oluşumuna ve diğer enflamatuar hücrelerin bölgeye toplanmasına neden olur.

Bireyin PPD deri testine reaktivitesi, hastalığı düşündürür ancak tüberküloz tanısı koydurmaz. PPD reaktivitesi aynı zamanda bireyin gecikmiş tip hipersensitivite immün cevabının bir ölçütüdür. Dermal reaksiyonun büyüklüğü ile hastalığın derecesi arasında bir korelasyon yoktur. Örneğin, büyük bir reaksiyon, kişinin aktif lenfositleri ve monositleri biriktirme yeteneğini ve dolayısıyla enfeksiyona olan yüksek direncini gösterebilir. Yine, büyük bir dermal reaksiyon, kişinin çok sayıda organizmanın üremesine izin verdiğinin ve daha fazla antijenik stimülasyon ve dolayısıyla daha fazla GTH cevabı verdiğinin ve sonuç olarak da enfeksiyona direncinin düşük olduğunun bir göstergesi de olabilir (8).

### Booster Fenomeni

Çoğu bireyde, PPD deri testine duyarlılık hayat boyu sürer. Ancak eğer, tüm mikobakteriyel organizmalar ve antijenleri vücuttan elimine olursa, PPD-spesifik T hücrelerinin sayısı da zamanla azalır ve tüberkülin deri testi duyarlılığı kaybolur (8). Eğer bu kişilere PPD, tekrar uygulanırsa, ilk teste oranla cevapta artış olduğu görülür ki, buna booster etki denir. Booster etki, deri testinin müspetliği şeklinde yanlış yorumlanmamalıdır. Hastalık kontrolü merkezinin önerilerine göre, periyodik test yapılan kişilerde, PPD negatif olanlara bir hafta sonra PPD tekrarlanmalıdır. Eğer ikinci test müspet bulunursa, bu booster etkiye bağlıdır. Eğer negatif bulunursa, PPD deri testinin müspetleşmesi doğru olarak değerlendirilmelidir.

### Anerji

Aktif tüberkülozlu hastaların tümü PPD deri testine duyarlılık göstermezler. Bu duyarlılık veya "anerji" enfeksiyonun başında müspet olan testin, enfeksiyon ilerledikçe kaybolmasıyla gerçekleşebilir. Yapılan iki ayrı çalışmada, yeni tanı konularak hastaneye yatırılan tüberküloz hastalarının %17'sinde ve %30'unda PPD menfi bulunmuştur (2). Anerji hastalığın derecesi ile ilgili olabilir, çünkü millyer tüberkülozlu hastalar pulmoner tüberkülozlu hastalara oranla daha fazla anerji gösterme eğilimindedir. Kural olarak, tüberküloz tedavisinde başarı sağlandıkça, deri testi reaktivitesi yeniden ortaya çıkar.

Tüberkülozdaki anerjik durumun temeli tamamlıyyla anlaşılammıştır. Duyarlı **CD4+** T hücrelerinin aktif hastalık bölgesinde toplanmalarının rolü olabilir (30). Bu hücreler akciğerde veya diğer İnflamasyon bölgelerinde hapis olduklarından, enjeksiyon yerine ulaşamazlar, dolayısıyla deri testine reaksiyon görülmez. Anerjinin diğer muhtemel komponenti, periferik kanda supresör hücrelerin varlığıdır, Ellner anerjik bireylerde, adheran supre-

sör hücre popülasyonunun kandan alınmasının, anti-jene T-hücre cevabım yeniden ortaya çıkaracağını gösterdi. Dolaşan immün kompleksler, mikobakteri hücre duvarı komponentleri ve prostaglandinler de supresör hücre popülasyonlarını stimule ederek veya antijen reseptörlerini bloke ederek T hücrelerinin PPD'ye cevabına engel olurlar.

Deri testine reaktivitenin kaybolması, bireyde tüberküloz ile birlikte malignité, sifilis, ciddi sistemik viral enfeksiyon, sarkoidoz, malnütrisyon ve HIV enfeksiyonu bulunduğu durumlarda da görülür. Bu durumların tümünde, selüler immunité baskılanmıştır ve dolayısıyla deri testine reaktivitenin kaybolması M.tüberküloz enfeksiyonuna artmış duyarlılık ile korelasyon gösterir.

### MİKOBAKTERİLERİNİN ANTİJENİSİTESİ

Tüberküloz basili yapı itibariyle oldukça kompleks olup, lipid, polisakkarid ve protein komponentlerin tümü immünojeniktir. Bu komponentlerin bir kısmı immünespresif iken, diğerleri granülom oluşumuna, makrofaj aktivasyonuna ve konakta toksisiteye neden olurlar (1). M, tüberküloz tarafından salınan veya basilin yüzeyinde taşıdığı bir düzinenin üzerinde antijen bilinmemesine karşın, hangilerinin koruyucu immunitéyi ortaya çıkardığı bilinmemektedir (30). Hayvan modellerinde, ölü mikobakterilerin canlı olanlara oranla daha az koruyucu oldukları gözlemlendiğinden, koruyucu antijenlerin salınan moleküler olduğu konusunda umutlar vardır (31). Korunma için gereken immün cevabın niteliği konusunda ise cevaplanacak pekçok soru mevcuttur.

### BCG (BACILLUS CALMETTE-GUERIN) AŞILAMASI

Tüberküloz aşılmasında günümüzde, BCG'nin Intrakütan İnokülasyonu kullanılmaktadır. Bugün dek, milyonlarca kişi BCG ile aşılandığı halde, aşının 'Kinllği kesin değildir. BCG aşısının çocukları dissémine tüberküloza ve menenjitte karşı koruduğuna dair pekçok veri mevcuttur. Ancak BCG'nin pulmoner hastalığa karşı koruyuculuğu hem erişkinlerde, hem de çocuklarda kanıtlanmış değildir. Aşının etkisinin araştırıldığı pekçok çalışma yapılmış ve -%50 ile %77 koruyuculuk saptanmıştır (-%50, aşılanan kişilerde enfeksiyonun daha fazla görüldüğü anlamında) (32,33). Şaşırtıcı olarak, aşılama ile elde edilen deri testi müspetliğinin tüberküloza karşı koruyuculukla korelasyon göstermediği de anlaşılmiştir. Bu da gösteriyor ki, bazı bireylerde aşılama, ya hücrel immunitéyi veya GTH'yi uyarır. Aşının etkinliğindeki bu değişkenlik, aşılanan kişilerin genetik farklılığına, dünyanın çeşitli bölgelerindeki endemik mikobakterilerin özelliklerine, immünizasyonda farklı BCG soylarının kullanımına, farklı dozlarda bakteri ve değişik immünizasyon şemalarının kullanımına bağlı olabilir (7).

**KONAK İMMÜNİTESİNDE  
DEFEKTLER**

Selüler immüniteyi baskılayan hastalıklar veya tedaviler, tüberküloz insidansının artmasına neden olurlar (4). Malnütrasyon, malignite, immünsüpresif ajanlarla tedavi, bireyin basili inhale edişinden sonra, hastalığa yakalanma riskini artırırlar, Sillkozis de, muhtemelen alveoler makrofaj fonksiyonunu baskıladığından, tüberküloz insidansını artırır (5). Aktif tüberkülozun klinik belirtileri baktehyel virülans ve konak savunmasının dengesi sonucu oluştuğundan, immünkompromize hastalarda hastalık prezantasyonu farklılık gösterir,

HIV epidemisi, tüberküloza yatkınlık gösteren bireylerin sayısında artışa neden olmuştur. HIV ile enfekte kişilerde CD4+ T hücrelerin sayı ve fonksiyonundaki azalma selüler immüniteyi etkilemektedir, makrofajlar HIV için rezervuar oluştururlar, ancak HIV ile enfekte kişilerden alınan makrofajların in vitro ortamda, tüberküloz basilinin intraselüler çoğalmasını inhibe etme yeteneklerinde fark olmadığı gözlenmiştir (4). HIV ile enfekte kişilerde tüberkülozun klinik belirtilerinin farklılık göstermesi, bu kişilerde lenfokin üretiminin farklı olduğundan kaynaklanabilir. Yine, tüberküloz enfeksi-

yonuna cevaben oluşan lenfokinler, HIV enfeksiyonunun gidişini değiştirebilir. Tümör nekrozis faktörün in vitro şartlarda, insan hücre serilerinde HIV aktivasyonunu artırdığı ve dolaşımdaki HIV antijen düzeylerini artırdığı gösterilmiştir.

Tüberküloz, AIDS için gözcü hastalıktır, çünkü genellikle HIV enfeksiyonunun ilk delilidir. PPD müspetliği olup reaktivasyon tüberkülozu gelişen kişilerde, sonradan HIV pozitifliği saptanma oranı yılda %8 olarak bulunmuştur (34). Bu, PPD pozitif sağlıklı bireylerde hayat boyu beklenen %10 riske göre çok yüksek bir orandır. HIV seropozitif kişilerde tüberkülozun gidişi hızlıdır, hastalık belirtileri değişkenlik gösterir. Ciddi derecede immünkompromize kişilerde, granülom formasyonu kötüdür, veya görülmez, basil taşıyan lezyonlar ise yaygındır. Enflamasyon alanlarında yoğun nekroz ve nötrofil hakimiyeti mevcuttur. Makrofajlar bakteri ile yüklü ve köpüklü görünümündedir (35). Mikobakteriyel yük oldukça fazladır. Kan kültüründe basil üretildiğine dair yayınlar mevcuttur. Millyer tüberküloz ve menenjit gibi ekstrapulmoner tutulum siktir. Akciğer graflerinde yalnızca difüz infiltrasyon görülmesi ve PPD'ye anergi olması dolayısıyla HIV ile enfekte kişilerde tüberküloz tanısı koymak güçtür (35).

**KAYNAKLAR**

1. Edwards D, Kirkpatrick CH. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1062-71.
2. Dunlap NE, Briles DE. Immunology of tuberculosis. *Med Clin North Am* 1993; 77(6):1235-51.
3. Myrvik QN, Leake ES, Wright MJ. Disruption of phagosomal membranes of normal alveolar macrophages by the H37 strain of *Mycobacterium tuberculosis*: A correlate of virulence. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:322-8.
4. Sifford M, Bates JH. Host determinants of susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis*. *Semin Respir Infect* 1991; 6:44-50.
5. Dannenberg AMJ, Tomaszefski JF JR. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill, 1988:1821-42.
6. Douvas GS, Bergen EM, Reppe JD. Natural mycobacteriostatic activity in human monocyte-derived adherent cells. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:44-8.
7. Flesch IEA, Kaufmann SHE. Attempts to characterize the mechanisms involved in mycobacterial growth inhibition by gamma-interferon activated bone marrow macrophages. *Infect Immunol* 1988; 56:1464-9.
8. Dannenberg AMJ. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11:S369-78.
9. Massegue J. The TGF family of growth and differentiation factors. *Cell* 1987; 49:437-40.
10. Denis M. Human neutrophils, activated with cytokines or not, do not kill virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1991; 163:919-20.
11. Jones GS, Amirault HJ, Andersen BR. Killing of *Mycobacterium tuberculosis* by neutrophils: A nonoxidative process. *J Infect Dis* 1990; 162:700-4.
12. Raulet DH. The structure, function and molecular genetics of the gamma/delta T cell receptor. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:175-207.
13. Plessens WF. Introduction to the immunology of tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11:S436-S442.
14. Chiplunkar S, DeLlbero G, Kaufmann SHE. *Mycobacterium leprae*-specific Lyt2+T lymphocytes with cytolytic activity. *Infect Immun* 1986; 54:793-7.
15. Born W, Happ MP, Dallas A. Recognition of heat shock proteins and gamma delta cell function. *Immunol Today* 1990; 11:40-3.
16. Munk ME, Gatrill A, Kaufmann SHE. Antigen specific target cell lysis and interleukin-2 secretion by *Mycobacterium tuberculosis* activated gamma/delta T cells. *J Immunol* 1990; 339:544-8.
17. Modlin RL, Pirmez C, Hofmann FM et al. Lymphocytes bearing antigen specific gamma/delta T cell receptors accumulate in human infectious disease lesions. *Nature* 1989; 339:544-8.
18. Nibbering PH, Van der Heide GA, Van Furth R. Immunocytochemical analysis of cellular responses to BCG. *Clin Exp Immunol* 1989; 75:147-54.

19. Kaufmann SHE. CD8 T lymphocytes in intracellular microbial infections. *Immunol Today* 1988; 9:168-73.
20. Koga R, Wand-Wurtenberger A, DeBruyn J et al. T cells against a bacterial heat shock protein recognize stressed macrophages. *Science* 1989; 245:1112-5.
21. Ottenhof THM, Kaleab B, Van Embden JDA et al. The recombinant 65-kD heat shock protein of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin/*M.tuberculosis* is a target molecule for CD4+ cytotoxic T lymphocytes that lyse human monocytes. *J Exp Med* 1988; 168:1947-52.
22. Douvas GS, Looker DL, Vatter AE et al. Gamma interferon activates human macrophages to become tumoricidal and leishmanicidal but enhances replication of macrophage associated mycobacteria. *Infect Immun* 1985; 50:1-8.
23. Flesch IEA, Kaufmann SHE. Activation of tuberculostatic macrophage activities by interferon-gamma, interleukin-4 and tumor necrosis factor. *Infect Immun* 1990; 58:2675-7.
24. Flesch IEA, Kaufmann SHE. Stimulation of antibacterial macrophage activities by B cell stimulatory factor 2/interleukin 6. *Infect Immun* 1990; 58:269-71.
25. Rook GAW, Steele J, Fraher L et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986; 57:159-63.
26. Bermudez LE, Young LS. Tumor necrosis factor, alone or in combination with IL-2, but not IFN gamma, is associated with macrophage killing of *Mycobacterium avium* complex. *J Immunol* 1988; 140:3006-13.
27. Barnes PF, Fong SJ, Brennan PJ. Local reduction of tumor necrosis factor and interferon gamma in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 1990; 145:149-54.
28. May JJ, Katilus J, Henson PM et al. The purification and identification of circulating immune complexes in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:920-5.
29. Stead WW, Bates JH. Epidemiology and prevention of tuberculosis. In: Fishmann AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*, New York; McGraw Hill, 1988:1795-810.
30. Rohrbach FS, William DE. T lymphocytes and pleural tuberculosis. *Chest* 1986; 89:473.
31. Orme I. Induction of nonspecific acquired resistance and delayed type hypersensitivity, but not specific acquired resistance in mice inoculated with killed mycobacterial vaccines. *Infect Immun* 1988; 56:3310-2.
32. Fine PEM. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. *Br Med Bull* 1988; 44:691-703.
33. Fine PEM. The BCG story: Lessons from the past and implications for the future. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (suppl):S353-359.
34. Bloom BR, Murray CJR. Tuberculosis: Commentary on a reemerging killer. *Science* 1992; 257:1055-64.
35. Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple drug resistant bacilli. *Ann Intern Med* 1992; 117:184-90.