

Deri Tüberkülozlarının İmmünolojisi

Ayşegül ALP*, Nihal KUNDAKÇI**

* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD Araştırma Görevlisi,

** Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD Öğretim Üyesi, ANKARA

Çok eski zamanlardan beri insanları etkileyen hastalıkların pek azı tüberküloz kadar korku ve acı yaratmıştır. Hastalığın ilk kez belirtildiği eski Hint din kitaplarında (M.Ö. 1500) tüberküloz, hastalıkların kralı (ragaraj) ve kralların hastalığı (raja yakshma) olarak adlandırılmıştır (1). Deri tüberkülozlarının bazı çeşitleri özellikle lupus vulgaris 17. ve 18. yüzyılda tanımlanmıştır, ilk kez Bayie tüberkülozun sadece akciğerlere sınırlı kalmadığını tüm vücuda yayılabileceğini göstermiştir. Tüberküloz deney hayvanlarında başarılı şekilde oluşturulmuş ve histolojik özellikleri Rokitansky ve Virchov tarafından başarılı şekilde tanımlanmış; Friedlaender lupus vulgaris ve diğer organ tüberkülozları arasında histolojik benzerlikler olduğunu göstermiştir. Fakat tüm bunlara rağmen tüberküloz deri lezyonlarının kesin sebebi tüberküloz basilinın gösterilmesiyle aydınlığa kavuşmuştur (2). Hiç şüphesiz ki tüberküloz tarihinin dönüm noktası Koch'un 24 Mart 1882'de tüberküloza neden olan basili tanımlamasıdır. Ancak Koch tüberküloz etkenini tanımladığı zaman "Tüberküloz hastalığında basiller herşey değildir." diyerek bu hastalıkta birçok konunun araştırılması gerektiğine dikkat çekmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1990 verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ünü oluşturan 1,7 milyar kişi tüberküloz basili ile enfektedir ve bu sayıya her yıl 100-200 milyon kişi eklenmektedir (1).

Bütün tüberküloz tiplerinde olduğu gibi deri tüberkülozları da kötü beslenen, sosyoekonomik düzey düşüklüğü gösteren kalabalık toplumlarda sık olarak gözlenmektedir (3). Bununla beraber 1980'li yıllardan sonra dünyada giderek yayılan HIV enfeksiyonu tüberküloz sorununa yeni bir boyut göstermiştir. Çünkü HIV enfeksiyonuna bağlı gelişen immün süpresyon tüberküloz basili ile enfekte olmuş kişilerde klinik tüberkülozun ortaya çıkışına yol açabilmektedir (1,4).

Geliş Tarihi: 28.4.1995

Yazışma Adresi: Dr.Ayşegül ALP
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

Deri tüberkülozları mikobakterium tüberkülozis (MT), mikobakterium bovis ve nadiren BCG aşısından sonra oluşabilir. MT, aerobik, aside dirençli bir basildir. Sadece insana patojendir. Hücre lipidi çok fazla olduğundan gram boyası ile zor boyanırken, aside dirençli boya (Ziehl Neelsen) ile gösterilebilir. Hücre duvarı komponentleri çok kompleksdir (Kord faktörü, yüksek molekül ağırlıklı lipidler, Wax D, tüberküloproteini) (5).

MT'in ana bulaşma yolları; inhalasyon, oral alım ve inokulasyondur. İnsan ana rezervuardır (5).

Mikroorganizmanın virülansı ve sayısı, hastanın yaşı, beslenmesi, immünolojik durumu ve mikroorganizmanın giriş yolu değişik klinik bulguları, patolojiyi ve prognozu belirleyen önemli faktörlerdir (3,5). Deri tüberkülozları, primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer tüberkülozda organizma basille ik kez karşılaştığında oluşan klinik tablolar incelenirken, sekonder tüberkülozda daha önceden enfekte ve duyarlı hale gelmiş kişilerde reenfeksiyon veya reaktivasyon ile meydana gelen klinik tablolar incelenmektedir (6). Basilin yayılım şekline, lezyonda basil bulunup bulunmamasına, immün duruma, tüberkülin testine ve kazeasyon nekrozu bulunup bulunmamasına bağlı olarak deri tüberkülozlarının sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

Deri tüberkülozlarında basil lezyon bölgesine değişik şekillerde gelebilir (5);

- Ekzojen inokülasyon;-Primer tüberküloz şankrı
 - Tüberkülozis kutis verrükoza (TKV)
 - Lupus vulgaris (LV)
- Endojen yayılım;
 - Skrofuloderma (SD) (komşuluk yolu ile)
 - Tüberkülozis kutis orifisiyalis (TKO) (otoinokülasyon ile)
 - LV (lenfatik yayılım ile)
- Hematojen yayılım;
 - Miliyer tüberküloz
 - Tüberküloz gomu

Tüberküloz, konakçı yanıtı T lenosit-mononükleer fagosit etkileşimine bağlı enfeksiyon hastalıklarının tipik bir örneğidir. Koch tarafından etkenin bulunduğu yıllarda, Elias Metchnikoff, enfeksiyona karşı konakçı savunmasında fagositlerin büyük öneminden bahsetmiştir (1883). Antimikrobiyal savunmada lenfositlerin önemi 1945'e kadar tanımlanamamış o yıl Chase tüberküline karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılığın sadece canlı hücrelerle transfer edilebileceğini göstermiştir. Luri ve daha sonraları Machanas'in çalışmalarında tüberküloza karşı konakçı savunmasının lenf. sltlerle makrofajlar arasındaki ilişkiye bağlı olduğu aydınlatılmış daha yakın zamanlarda da bu işbirliğinin bazı çözünür faktörlerle (Interlökinler) gerçekleştiği anlaşılmıştır. Mononükleer fagositler uygun interlökinlerin etkisi altında aktive olmakta ve tüberküloz basilinin hücre içinde çoğalmasının baskılanımı da dahil pek çok güçlü fonksiyonlara sahip hale gelmektedirler (7).

Klinik tüberkülozdan ve MT ile oluşturulan deneysel enfeksiyonlardan elde edilen bilgiler, konakçı immün yanıtlarının cevapsızlıktan (kontrol edilemeyen hastalık), yüksek düzeydeki cevaba kadar geniş bir spektrum gösterdiğini ortaya koymaktadır (1). Lenzini ve arkadaşları pulmoner tüberkülozda konağın hastalığa verdiği cevap spektrumunu iki polar grupta incelemiştir. Spektrumun bir ucunda reaktif grup (iyi hücresele immünite ve az oranda antikor oluşumu/antikor yokluğu) diğer ucunda anreaktif grup (kötü hücresele immünite ve artmış antikor üretimi) bulunmaktadır. Ara vakalar ise stabil olmayan grubu oluşturmaktadır (5). BCG ile uyarılan koruyucu immünitede de kişiler arasında büyük farklılıklar izlenmektedir. Bu gözlemler tüberkülozdaki immün yanıtların bilinmeyen, içsel (hastalıkla ilişkili) ve dışsal (özümlenmeyen) faktörlerle düzenlenmeye veya değiştirilmeye büyük duyarlılık gösterdiğini düşündürmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen verilere göre tüberkülozda ortaya çıkan immün yanıtlarda ve düzenlemelerde etkili faktörler şu şekilde sınıflandırılabilir (1);

İçsel faktörler

- Supresör hücreler (Ts, Ty, subaderent hücre)
- Dolaşımdaki çözünür faktörler (mikrobiyal antijen ve antikorlar, immün kompleksler, antiidiopatik antikor)
- Mikrobiyal antijenlerle daha önce karşılaşma
- Düzenleyici T hücre ürünlerinin yapımında değişiklikler (IL-2, y interferon)
- Aktive edici uyarılara makrofajların yanıtındaki değişiklik
- Lenfosit trafiği, makrofaj birikiminde karışıklıklar

Dışsal faktörler

- Kalıtsal özellikler
- Stres
- Yaş (infant veya yaşlı olması)

- Beslenme durumu
- Araya giren enfeksiyonların varlığı (diğer mikrobakteriler, HIV vb)

Tüberküloz immünolojisindeki ana yapılar, T lenfositler, makrofajlar (MF) ve bunların birbirleri ve çevreleri ile ilişkisini sağlayan sitokinlerdir.

Deri tüberkülozlarının sınıflandırılması konakçının immün durumuna göre yapıldığından kutanöz tüberkülozların immünolojisinde bu şekilde irdelenebilir.

PRİMER DERİ TÜBERKÜLOZUNDA İMMÜNİTE

Daha önce basil ile karşılaşmamış Guine domuzuna MT intra dermal verildiğinde inkübasyon yerinde 8-12 gün sonra sert bir nodul oluşur. Lezyon kısa süre sonra ülser olur ve bölgesel lenf nodları büyür ve drene olur. Bu gelişim primer kompleks veya Ghon kompleksi adını alır. inkübasyondan 10-14 gün sonra primer ülserin histolojik incelemesinde nötrofil ve tüberküloz basili ile akut bir inflamatuvar infiltrasyon görülür. İnkübasyondan 3-4 hafta sonra histolojik görünüm değişir. Önce monosit ve makrofajlar daha sonra epiteloid hücreler nötrofillerin yerini alır. 4. hafta esnasında ayrı tüberküller veya tüberküloid yapılar inokülasyon yeri ve lenf nodlarında görülür. Tüberküloid yapıların oluşumu ile birlikte basil sayısı hızla azalır. Tipik bir tüberküle, mononükleer hücreler ile çevrilmiş epiteloid hücre topluluğundan oluşur. Epiteloid hücreler arasında 1-2 dev hücre vardır. Tüberküle merkezinde epiteloid hücreler çeşitli derecede nekroz gösterir. Bu patolojiye tüberküloz infiltratı denir. Bununla beraber tüberkülozda tipik tüberküller genellikle olmaz inflamatuvar infiltratı içinde epiteloid hücre birikimleri bulunur. Nekroz ve dev hücreler olabilir veya olmayabilir. Bu patolojiye tüberküloid infiltratı denir (6). Tüberkülozdaki tüm yapılar immünolojik cevabın sonucudur. Deneysel olarak geliştirilen bu primer deri tüberkülozu klinikte primer tüberküloz şankirinin modelidir.

Derinin primer tüberküloz enfeksiyonu çok nadirdir. Geçmişte tüberkülozun yaygın olduğu dönemlerde özellikle çocuklarda görülen bu tablo günümüzde daha çok sporadik olarak erişkinlerde görülür (6).

M. TÜBERKÜLOZİSE İMMÜNİTE GELİŞİMİ

Erken Konak Cevabı

MT ile enfekte olan kişi daha önce bu mikroorganizmayla karşılaşmamışsa mikroorganizmanın girdiği yerde öncelikle vazodilatasyon, ödem, fibrinöz eksuda, PMNL, lenfosit ve monositleri içeren bir lökosit hücre akını ile karakterize inflamatuvar veya eksudatif bir cevap görülür. Bu devrede henüz hücresele immünite gelişmediğinden tüberküloz basili üremeye devam eder. Tüberküloz enfeksiyonunun gidişi konak defansı ve bakteriyel virulans arasındaki dengenin sonucudur. Ba-

Tablo 1. Deri tüberkülozlarının sınıflandırılması

Tipi	Yayılım şekli	Lezyonda basil	immünite	Tüberkülin	Kazeasyon
Primer Tüberküloz					
Tüberküloz şankrı	Inokülasyon			Başlangıçta (-) sonra (+)	
Mililyer tüberküloz	Hematojen			Terminal anerji	
Sekonder tüberküloz					
Lupus vulgaris	Inokülasyon Endojen yayılım	Zorlukla			
Tüberküloz kutis verrikoza	Inokülasyon		+++	+++	++
Skrotuloderma	Lokal yayılım	++	+++	+++	+++
Tüberküloz kutis orifisyalis	Otoinokülasyon	++	+	+++	+++
Tüberküloz gomu	Hematojen	++		Terminal anerji veya +++	+++

zı lezyonlarda fibrinöz bir reaksiyon gelişir bu tip lezyonlarda oldukça az sayıda basil olduğu bildirilmiştir. Diğer lezyonlarda PMNL baskındır. Bu PMNL'den zengin lezyonda basil sayısı rölaf olarak yüksektir. Tüberkülozlu vakalarda, enfekte olmayan şahıslara göre PMNL aktivasyonunun daha yüksek derecede olduğunu ve opsonize bakteriyi hemen fagosite ettiğini gösteren bilgiler mevcutsa da, PMNL'nin tüberküloz basilini efektif olarak öldürüp öldürmediği konusu tartışmalıdır. PMNL'ler granümatöz enflamasyonda monositlerden önce dokuya gelirler, granülom oluşumunda önemli hücrelerdir (4).

Hücresele İmmünitenin Gelişimi

Hücresele İmmüniteye Karşı Gecikmiş Hipersensitivite

Konağın tüberküloz enfeksiyonunu kontrol yeteneği, etkin bir hücresele immün cevap oluşturmaya bağlıdır. Hücresele immünite, spesifik antijenle karşılaşan T lenfositlerinin duyarlanması ve makrofaj fonksiyonlarını düzenlemek üzere mediyatör salgılaması ile olur. Bu nedenle hücresele immünitenin spesifitesi, primer olarak makrofaja değil, T lenfositlere bağlıdır (8). Hücresele immünitenin, tüberküloz basilini içinde tutma ve öldürme yeteneğine sahip aktive MF'lar oluşturduğu düşünülüyor.

Hücresele immüniteyi uyaran bu spesifik antijenler üzerindeki çalışmalar son yıllarda yoğunluk kazanmıştır. Son raporlar bize 10kDa, 30kDa, 38kDa antijenleri ile majör HSP 60 ve HSP 70 stres proteinleri hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca 58kDa boyutundaki bir proteinin tümör nekrozis faktör (TNF) salgılanması için MF'ı aktive etmesi ilginçtir. Majör mikobakteriyel proteinler üzerindeki araştırmalar halen devam etmektedir (9).

Hücresele immünite ve gecikmiş tip hipersensitivite (GTH) spesifik olarak aktive olmuş T hücrelerinin konakta oluşturduğu birbiri ile yakın ilişkide olaylardır. Her iki fenomen aynı immünolojik mekanizmanın sonucu olup konağın antijenle sonraki karşılaşmasında vereceği

cevabı değiştirirler. GTH, konağın enfeksiyona karşı verdiği immünolojik bir reaksiyondur, ancak enfekte eden organizmayı öldürmekle alakalı değildir. Örneğin, tüberkülin deri testi pozitifliğinden sorumludur. GTH, özellikle antijenin yoğun olduğu tüberküloz enfeksiyonlarında, tüberkülozun gözlenen zararlı etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. GTH, kazeifikasyondan sorumludur. GTH geliştikten sonra tüberküloz lezyonunda daha fazla nekroz oluşur. Bu olay tam açıklanamamıştır ancak birçok açıklama önerilmiştir (8);

- Bazı lenfokinler toksik konsantrasyonda olabilir.
- GTH ve hücresele immünite gelHmi sonucunda fazla miktarda basil olur ve bunlardan salınan toksik ürünler (örneğin Kord faktörü) nedeni ile olabilir.
- Tromboze kan damarlarının yarattığı iskemi muhtemelen doku hasarını arttırmıştır; kazeöz merkezin etrafındaki MF'lar prokuagülan faktörler üretir ve kazeöz merkezdeki nekrotik hücre ve dokular da pıhtılaşma sistemini aktive eder.
- Antijen antikör reaksiyonu veya nekrotik doku üzerindeki agrege olmuş proteinler lokal olarak kompleman sistemini aktive eder ve konakçı hücrelerini harab eder.
- Hidrolitik enzimler canlı veya harab MF'lardan salınabilir ve direkt olarak doku hasarı oluşur.
- Reaktif oksijen ara maddelerin MF'dan salınımı hasara neden olabilir.
- MF ve lenfositlerden salınan TNF'de aynı şekilde etki eder.

Sonuç olarak tüberkülozda GTH, direkt ve indirekt olarak doku hasarına neden olur. Bu nedenle GTH zararlı, hücresele immünite ise yararlı bir olay olarak kabul edilmektedir (8). Lurie, hücresele immünite ile GTH'nin tüberküloz basilinin çoğalmasını eşit etkide önlediğini göstermiştir. Bununla beraber hücresele immünite MF aktivasyonu ile basillerin öldürülmesini sağlarken, GTH basilin büyümesi için uygun olan intra/ekstra sellüler

çevreyi yok etmektedir. Bu da antijen yükünün fazla olduğu ortamda konakçı için çok zararlı sonuçlara neden olabilmektedir. GTH tarafından oluşturulan lokal nekroz konakçıya hücrel immünite tarafından oluşturulacak lokal makrofaj aktivasyonunun gelişmesi için zaman tanır. Bununla beraber böyle bir nekroz hiçbir zaman hücrel immünitenin yerini alamaz (10). GTH ve hücrel immünite arasındaki denge bireyler arasında farklılık göstermektedir ve genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir (4). Geç tip hücrel duyarlılık, tüberküloz basiline kapsamında bulunan tüberküloprotein ve Wax D (glukolipid ve peptidogluksit)ye karşı gelişen bir yanittir. İmmün yanıt basil kapsamındaki RNA-protein bileşiği aracılığı ile gelişir (11).

Nekroz tüberküloz lezyonlarının önemli bir parçasıdır. Ayrıca geçmişte klinik/subklinik tüberküloz geçiren hastalarda soluble deri testi antijenleri ile de geliştirilebilmektedir. Bu nekroz 1891'de Koch tarafından gösterilen nekrozun (Koch fenomeni) insandaki karşılığıdır ve tüberküloz patogenezinin önemli bir komponentini oluşturur. Ancak koruyucu immünite için gerekli olmayabilir (12,13).

T Lenfositlerin Rolü

T lenfositler, bir T hücre reseptör aracılığı ile antijeni tanıdıktan sonra spesifik olarak aktive olurlar. Periferik T hücrelerinin %90'ından fazlasında T hücre reseptörü α ve β zincirinden oluşurken, %10'undan azında γ ve δ zincirinden oluşur, $\alpha\beta$ T hücreleri ise taşıdıkları CD (cluster designation) antijenlerine göre yenido CD4 (yardımcı) ve CD8 (sitotoksik/supresör) hücreler olarak iki gruba ayrılır. Önceleri T hücrelerinin fonksiyonel özelliklerinin taşıdıkları antijenden anlaşılacağı düşünüldükten yardımcı-T ve sitotoksik/supresör-T terimleri kullanılıyordu. Bu kavram artık geçerli değildir. Çünkü nadir de olsa fonksiyonlar ile hücre markörleri arasında uyumsuzluk olabilmektedir. Mikobakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olarak, CD8 yerine CD4 antijeni taşıyan sitotoksik T hücrelerinin, mikobakteri taşıyan makrofajların parçalanmasında önemli rol aldıkları gösterilmiştir. Bu sitotoksik T hücreleri, lenfokinlerle yönetilmekte ve enfeksiyonun değişik bölgelerinde değişik tarzda regüle olabilmektedirler (4).

CD4⁺ hücreler, antijeni klas 2 majör histokompatibilite kompleksi (MHK) aracılığı ile, CD8⁺ hücreler ise klas 1 MHK aracılığı ile tanırlar. Farelerde, CD4⁺ T hücreleri ürettikleri lenfokinlere göre yenido subgruplarına ayrılırlar. İnsanlarda 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 denge, T hücre subgruplarının farklı derecelerde aktivasyonu ile ilgili olabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Spesifik antijenlerin tercih bir fonksiyonel CD4⁺ sub grubunu aktive ettiği yolunda kanıtlar mevcuttur. Bu du-

rum farklı bireylerin basile farklı immün cevabını, deri testi reaktivitesi (GTH) ile korelasyon göstermemesini de anlamlı kılmaktadır. Hem CD4⁺, hem de CD8⁺ T hücre subgruplarının tüberküloz basiline karşı savunmada önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (4).

γ/δ T hücrelerinin rolü henüz tam olarak anlaşılabilir değildir. Bu hücrelerin çoğu CD4 ve CD8 molekülleri taşımazlar, ancak mikobakteriyel antijenlere cevap verirler. Normal bireylerden alınan periferik kan lökositleri, in vitro ortamda, mikobakteriyel lisatlarla uyarıldığında, γ/δ hücrelerinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak γ/δ T hücreleri poliklonal olarak çoğaltılabilmektedir. Bununla beraber bu hücrelerin antijen spesifik aktiviteleri de mevcuttur (14).

Sonuç olarak çalışmalar ilerledikçe T hücreleri ve makrofajlar arasındaki ilişkinin daha kompleks bir yapısı olduğu ortaya çıkmaktadır. MT'e T hücre cevabı enfeksiyonun evresine göre değişebilmekte ve bu cevabın birçok antijen ve epitopun cevaplarının toplamı olduğu düşünülmektedir (15).

Makrofajların Rolü

MF, aktive lenfositlerle etkileşime bağımlı olarak çalışan, hücrel immünitenin önemli bir parçasıdır. Tüberkülozda, monositopoezis ve monositlerin kemik iliğinden prematür salınımları söz konusudur. Kandaki monositler daha sonra dolaşımdan ayrılıp doku makrofajlarına dönüşürler. Dokularda MT ile temas ederler ve lenfokinlerle aktive olurlar. Aktive MF'lar daha büyük hücrelerdir. Artmış sayıda mitokondri içerirler. Yüksek metabolik hız, artmış lizozim, oksidatif ve sindirici enzim içeriğine ve reaktif metabolitlere sahiptir (4,8,16). Ölü mikobakteriler MF'ı aktive edemezler, yalnızca granülözite ve MF birikiminden ibaret enflamatuar bir cevap oluştururlar. MF'lar aktive olduktan sonra fagositoz, sindirim, basili öldürme, enzim sekresyonu ve antijen sunma gibi çeşitli fonksiyonları daha efektif olarak gerçekleştirirler. Ancak tüm MF'ların aynı olduğu düşünülemez. MF'ların basilleri yok edebilme yetenekleri büyük çeşitlilik gösterir; bazı MF'lar basili fagosite edebilmekte ve tamamen yok edebilmektedir. Bazıları ise basili fagosite etmekte, fakat yok edememektedir. Basiller bu hücrelerin içinde çoğalamamakta ancak canlılıklarını sürdürebilmektedirler. Bazı MF'lar ise basilleri ne fagosite edebilmekte ne de yok edebilmektedir (4,7,8). Bazı MF gruplarının spesifik fonksiyonu olduğuna dair kanıtlar vardır. Ancak bu MF gruplarını ayırt etmeye yarayacak spesifik yüzey antijenleri henüz elde edilememiştir, inflamasyon alanındaki lokal faktörlerin makrofaj farklılaşmasında rolü olup olmadığı ise bugün için bilinmemektedir (4). Lenfokinle uyarılmış aktive MF intrasellüler olarak mikroorganizmayı öldürür. Şaşırtıcıdır ki bu olayı in vitro göstermek çok zordur (17).

Etkin hücrel immünitenin gerçekleşmesi için, T hücrelere sunulmak üzere antijenlerin işlenmesi MF'ların önemli bir fonksiyonudur. Bakteriyel antijenler fago-

site edildikten sonra MF'ını endozomal kompartmanında işlenirler. Burada antijen, MHK klas 2 molekülleri ile birleştikten sonra bu kompleks makrofajın yüzeyinde eksprese edilir (4). MF'lar İL-2 salgılayarak CD4⁺ T hücrelerini aktive ederler. Mikobakteriyel immünitede dominant olduğu düşünülen CD4⁺ T hücreleri kompleksi tanır ve aktive olur. Bu aktive CD4⁺ T hücreleri daha sonra lenfokinler (interferon gama, İL-4 ve İL-5) salgılayarak, daha fazla makrofajın aktive olmasını sağlar. Böylece primer enfeksiyonun 2-8. haftasında konakçıda geç tip duyarlılık ve immünite gelişir. Bu iki immünolojik olay aynı zamanda gelişir ve basilin farklı komponentlerine karşı olur (4,11).

MF'ın stoplazmasına alınan bakteriyel antijenler, MHK klas 1 molekülleri ile de birleşebilirler. Bu antijen kompleksi ise CD8⁺ T hücrelerini uyarırlar. Bu hücrelerin mikobakteriyel immünitedeki rolleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Aktive CD8⁺ T hücrelerinin, fagosite ettiği bakterileri öldüremeyeri MF'lardan bakterinin salınımını kolaylaştırdıkları, böylece etkin olmayan MF'lardan salınan bakterilerin, daha etkin hücreler tarafından yeniden fagosite edilmelerine yardımcı oldukları düşünülmüştür (4).

Monositlerin aktivasyonu lenfokinlere bağlı olmakla beraber spesifik lenfokinlerin hangileri olduğu bilinmemektedir. CD4⁺ T lenfositler tarafından salınan interferon γ (İNF γ), MF'ları aktive etmektedir. Ancak İNF γ 'nın MF üzerine mikobakterinin öldürülmesi ile ilgili etkileri konusunda çeşitli gözlemler mevcuttur, in vivo ortamda, İNF γ nm etkilerini diğer sitokinlerin tek tek veya birlikte arttırdıkları düşünülmektedir. B hücre stümulan faktörleri olan İL-4 ve İL-6'nın da MF aktivasyonunda önemli rolleri vardır. Bu sitokinler İNF γ 'ya göre enfeksiyonun daha ileri bir safhasında MF üzerine etki ederler, fakat MF üzerindeki spesifik etkileri bilinmemektedir (4).

Diğer lenfokin olmayan MF aktivatörleri de mikobakteriyel immünitede rol alabilirler. Kalsiferol, insan monositlerindeki antitüberküloz aktivitenin en etkili aktivatörü olarak bilinmektedir. Ancak insandaki hastalıkta rolü tam olarak bilinmemektedir. Aktif granülatöz reaksiyonda MF'lar içindeki 1-hidrolaz aktivitesi, 25-OH-kolekalsiferolü kalsiferole dönüştürür. Kalsiferol hormon gibi davranarak hücre gelişimini düzenler. Kalsiferol MF'ları aktive eder ve MF'ların İNF γ 'ya cevabını artırır. Bu etkinin mikobakteriyel hastalıktaki önemi bilinmemektedir (4,7,13).

MF'lar içinde basilin yok edilebilmesini MF'ların kalıtsal basili yok edebilme gücü ile basilin hücre içi yok edilme mekanizmalarından kaçabilme ve bu mekanizmalara karşı direnebilme gücü belirlemektedir (7).

Basiller, MF'ların sindirme ve yok etme etkilerinin değişik yollar ile kurtulabilmektedir (7);

- Fagozom lizozom birleşmesini engelleyerek
- Lizozomlarda bulunan hidrolitik enzimlere karşı dirençli bir hücre duvarına sahip olarak

- Oksijen radikallerinin etkisine, katalaz üreterek ve kalın lipidik duvarları ile karşı koyarak
- Fagozom içindeki basiller, fagolizozom bü-tünleşmesi gerçekleşmeden önce fagozom membranını harab edip stoplazmaya kaçarak

MF'ların aktivasyonu yalnız enfeksiyonun kontrol edilmesi ile değil, aynı zamanda bazı zararlı moleküllerin salınımı ile sonuçlanır. Tümör nekrozis faktör a (TNF a), insan makrofajlarında M.Aviu'm'u inhibe etmektedir. Yine TNF a'nın İNF γ ile birlikte makrofaj aktivasyonunda rolü olduğu bilinmektedir. Ancak TNF a, tüberkülozun birçok sistemik ve lokal belirtilerinden sorumludur. Ateş, kilo kaybı ve doku nekrozu bilinen etkilerinin sonucudur. TNF a 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 (4). MT, diğer mikobakterilerden farklı olarak TNF toksisitesini arttıran bir faktör üretir. Böylece MT, TNF'nin normal koruyucu rolünü zedeler ve bu sitokin konakçıda toksik hale gelir. Bu konuda yapılan çalışmalarda MT'in artmış agalaktozil İgG ile karakterize immünregulatuvar bir anormallik oluşturduğu saptanmıştır. Bu artmış agalaktozil İgG ile karakterize immün regulatuvar hastalık immün terapiye duyarlıdır. Böylece tüberkülozun immünpatolojik komponentinin yeni tedavileri beraberinde getirebileceği fikri doğmuştur (18,19).

Humoral İmmünite

Mikobakteriyel enfeksiyonlar, humoral antikor cevabı uyarırlar, ancak tüberküloz immünitesinde spesifik immünglobulinlerin rolü olmadığı düşünülmektedir. Mikobakterilerin MF tarafından fagosite edilmesinde opsonize eden antikorların önemli etkileri olmadığı görülmüştür. Ancak, mikobakteriyel süspansiyona, makrofajla maruziyetten önce, spesifik immün antiserum eklenmesinin, fagozom-lizozom füzyonunu arttırdığı gözlenmiştir, ilginç olan, bu durumun intrasellüler öldürme üzerine önemli bir etkisinin olmayışıdır. Ancak, spesifik antikorlar, PMNL'lerin mikobakteriyel enfeksiyona cevabında önemli olabilirler. PMNL'lerin tüberkülozdaki rolleri iyi anlaşılamamakla beraber, çalışmalar, bu hücrelerin özellikle otolog serum varlığında, nonoksidatif olaylarla MT'in üremesini azalttığını göstermiştir. Bu olayın mikobakteriye karşı korunmada önemi bilinmemektedir (4).

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. Yakın zamanda canlı mikobakterilerden salınan antijenlere karşı oluşan antikor seviyelerinin ölçülmesi ile, enfekte ve aktif hastalıklı popülasyonların ayırdedilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır (4).

B lenfositlerinin, MF göçünü önleyici salgıları ile T hücrelerine katkısı varsa da, daha çok zararlı etkileri vardır. Antijen ile homolog antikolar kompleks oluşturur, insolubl kompleksler dokuda depolanır. Komplemanı aktive ederek doku harabiyetine yol açar. Lenzini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda tedaviye yanıt vermeyen grupta antikor düzeyi yüksek bulunmuştur (11). Ayrıca PPD'ye düşük cevap (GTH'de baskılanma) veren kişilerde artmış IgG, A, M seviyeleri ve dolaşan immün kompleksler saptanmıştır (20,21). Dolaşan immün komplekslerin düzeyi arttıkça prognoz kötüleşir. Bu immün komplekslere bağlı olarak tüberkülozlu hastalarda immün kompleks nefriti gelişebilir (4).

SEKONDER DERİ TÜBERKÜLOZUNDA İMMÜNİTE

Daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmış olan immün kişi basil ile ikinci kez karşılaştığında kazanılmış hücresel direnç nedeni ile daha önce spesifik antijenler ile duyarlanmış T hücreleri ve dolayısı ile MF'lar primer cevaba göre çok daha hızlı olarak lezyon yerine gelirler ve burada da primer cevaba benzer olarak granülom formasyonu meydana gelir. Ancak sekonder cevapta lenf nodları olaya katılmaz.

Tüberküloz immünitesi üzerindeki çalışmaların çoğu pulmoner tüberküloz üzerine yapılmıştır. Deri tüberkülozunun immünolojisi uzun zaman ihmal edilmiştir. 1980'li yılların sonlarından itibaren Sehgal ve arkadaşları deri tüberkülozunun çeşitli klinik bulgularının immün temelini araştırmışlar ve bu temelini Lepra ve pulmoner tüberkülozda benzer bir spektrum oluşturduğunu düşünmüşlerdir (22). Pulmoner tüberkülozda anreaktif grupta immün kompleks ve bakteri yüklü Lepra ile paralellik göstermektedir. Yine Sehgal ve arkadaşları MT'un inflamatuvar reaksiyonlarının Lepra'da olduğu gibi immüнопatolojik bir spektrum gösterdiğini gözlemişlerdir; Bu spektrumun bir ucunda nekrotik epitelooid hücre granülomları ve bu bölgede aside dirençli basil olmaması (yüksek immünite), diğer ucunda nekrotik epitelooid granülomlar ve nekroz bölgesinde çok sayıda aside dirençli basil (düşük immünite) bulunur. Klinik olarak yüksek immüniteli kişilerde LV görülürken, düşük immüniteli kişilerde TKO görülür (5).

1987 yılında Sehgal ve arkadaşlarının 42 hasta (23 hasta SD, 17 hasta LV, 2 hasta TKV) üzerinde yaptıkları bir çalışmada deri tüberkülozunun bu klinik formları; immün, profil, histopatoloji ve bakteriyoloji (lezyondaki basil durumu) yönünden karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak LV'de ortadan şiddetliye değişen manto testi, granülomda çok sayıda lenfosit, tüberküloz basili yokluğu, (-) kültür ve normal immün profil varken; SD'da orta derecede (+) manto testi, granülomda az sayıda lenfosit, dokuda çok sayıda basil, yüksek Ig seviyesi ve düşük C3 seviyesi görülmüş, diğer varyantlar bu ikilinin arasında yer almıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre deri tüberkülozunun hiçbir tipinde hücresel immü-

nitede bozukluk saptanmamıştır. Deri tüberkülozunun, değişik parametrelerin korelasyonu sonucunda devamlı bir spektrum gösterdiği bunun bir ucunda LV, diğer ucunda SD olduğu, TKV'nin ara form olduğu vurgulanmıştır. Spektrumun bir ucunda olan LV'de yüksek immünite ve kuvvetli PPD pozitifliği varken, SD'da bozuk hücresel immünite ve daha az kuvvetli PPD pozitifliği saptanmıştır. TKV bu spektrumun ortasında yer alırken, TKO ise oldukça solda, SD'nin da ötesinde yer almıştır (23).

Yine Sehgal ve arkadaşlarının 1993 yılında 27 hasta (16 hasta LV, 3 hasta TKV, 8 hasta SD) üzerinde yaptığı bir çalışmada deri tüberkülozunun klinik tipleri, tüberkülin cevabı, patoloji, bakteriyoloji, doku lenfositlerinin immüfenotipleri ve periferik kan lenfositlerinin immün fenotipleri yönünden karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre LV'de CD4/CD8 oranı artmış olarak saptanırken, SD'da bu oran azalmıştır. Bu değişiklikler LV'de kuvvetli hücresel immünite olduğunu buna karşın SD'da daha zayıf hücresel immünite olduğunu göstermektedir. TKV ortada yer almaktadır. Bu çalışmada deri tüberkülozunun immünofenotipik, histolojik ve bakteriyel olarak karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar deri tüberkülozunun klinik varyantlarının bir immünolojik spektrumu olduğunu vurgular. Bu spektrumun bir ucunda artmış hücresel immünite de LV bulunurken, diğer ucunda bozulmuş hücresel immünite ile SD bulunmaktadır. TKV aralarında yer almaktadır, ilginç olarak bu çalışmada periferik kandaki lenfositlerin değişik immüfenotiplerinin oranları değişken patern göstermemektedir (22).

Deri tüberkülozunda son yıllarda önem kazanan hastalığın klinik, patolojik ve prognostik özelliklerinin immün bir temele dayanan devamlı bir spektrum gösterdiği fikri ilgi çekicidir. Bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir.

Tüberküloz immünolojisi konusunda çok önemli bilgi eksikliklerimiz mevcuttur. Tüberküloz basiline özgü olmasını önleyen ve onları yok eden insan MF'larının hangi aktivasyon aşamalarından geçtiği ve bu aktivasyonda sorumlu görülen rolünün net olarak aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. MT'in yerleştiği konakçıda yayılmasını önlemek için insanlarda aktive edilmesi gereken immünolojik mekanizmaların, reaktivasyonda ve reenfeksiyonda bu mekanizmalardan hangisinin yetersiz olduğunu anlaşılması tüberküloz kontrolünde önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kocabaş A. Günümüzde tüberküloz sorunu. Kocabaş A ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolünde. Adana: Emel Matbaası, 1991: 3-32.
2. Wolff K, Tappeiner G. Mycobacterial disease: Tuberculosis and atypical mycobacterial infections. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg İM, Austen KF eds. Dermatology in general medicine, 3rd ed. McGraw-Hill, 1987: 2152-80.

3. Memişoğlu HR, Denli YG. Deri tüberkülozu. Kocabaş A ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolünde. Adana: Emel Matbaası, 1991:189-97.
4. Çakır M. Tüberküloz immünolojisi. T Kiin Tıp Bilimleri 1994; 14:409-15.
5. Sehgal VN, Wagh SA. Cutaneous tuberculosis. Int J Dermatol 1990;29(4):237-52.
6. Lever WF, Schaumburg Y, Lever G. Tuberculosis. Histopathology of the skin, 7th ed. JB Lippincott Company, 1990: 326-31,
7. Kocabaş A, Tüberküloz immünopatogenezi. Kocabaş A ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolünde. Adana: Emel Matbaası, 1991:83-107.
8. Dannenberg AMJ. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. Rev Infect Dis 1989; 11:369-78.
9. Orme IM. Immunity to mycobacteria. Current Opinion in Immunology 1993; 5:497-502.
10. Dannenberg AMJ. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. Immunology Today 1991; 12:228-33.
11. Mısırhgil Z. Tüberküloz immünolojisi. Kocabaş A, Tüberküloz kliniği ve kontrolünde. Adana: Emel Matbaası, 1991: 73-7.
12. Savın JA, Wilkinson DS. Mycobacterial infections including tuberculosis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL eds. Textbook of dermatology, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986: 791-822.
13. Rook GAW. Role of activated macrophages in the immunopathology of tuberculosis. British Medical Bulletin 1988; 44:611-23.
14. Kaufmann SHE. The macrophage in tuberculosis: sinner or saint? the T cell decides. Pathobiology 1991; 59:153-5.
15. Orme IM, Andersen P, Boom WH. T cell response to mycobacterium tuberculosis. J Int Dis 1993; 167:1481-97.
16. Haas DW, Prez RMD. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JF, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. Churchill Livingstone Inc. 1995: 2213-43.
17. Crowle AJ. Intracellular killing of mycobacteria. Res Microbiol 1990; 141(2):231 6.
18. Rook GAW, Attiyah RA, Filley E. New insights into the immunopathology of tuberculosis. Pathobiology 1991; 59:148-52.
19. Rook GAW, Attiyah RA. Cytokines and the Koch phenomenon. Tubercle 1991; 72:13-20.
20. Arzabe RA, Machado IV, Fernandez B, Bianca I, Ramirez R, Bianco NE. Cellular immunity in current active pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1991; 143:496-500.
21. Ellner JJ, Walls RS. Immunologic aspects of mycobacterial infections. Rev Infect Dis 1989; 11:455-9.
22. Sehgal VN, Grupta R, Bose M, Saha K. Immunohistopathological spectrum in cutaneous tuberculosis. Clin Exp Dermatol 1993; 18:309-13.
23. Sehgal VN, Srivastava G, Khurana VK, Sharma VK, Bhalla P, Beochar PC. An appraisal of epidemiologic, clinical, bacteriologic, histopathologic and immunologic parameters in cutaneous tuberculosis. Int J Dermatol 1987; 26:521-6.