

BAĞIŞIKLIK TEORİLERİNİN TARİHİ GELİŞMELERİ

Nihal Erk*

Tarihte gerçek bağışıklık verme, çiçek hastalığına karşı *variola-tion* ile başlar. Bunun uygulanması Uzak doğuda milattan önceki yüzyıllarda ve Türkiye’de 17 nci yüzyılda başlamıştır. Sığır çiçeğinden yararlanılarak hazırlanan *vaccination* Edward Jenner (1749-1823) ile gelişmiştir. 19 uncu yüzyılda Louis Pasteur (1822-1895) tavuk kolerası, anthrax ve kuduz gibi çok önemli hastalıklara bağışıklık verme metotlarını bulmuş, Robert Koch (1843-1940) tüberküloz savaşı için en önemli adımı atmış bulunuyordu. Fakat başlangıçta Pasteur, Koch ve arkadaşları tarafından immunité verme konusunda ulaşılan parlak buluşların izahları amprikti. Bununla beraber organizmanın mikroorganizmalara karşı kendini hangi yolla koruyabildiği merak ediliyordu. Pasteur, bir süre, immunitenin kanda bakterilerin beslenmesi için gerekli gıda maddesinin bakterilerin ilk hücumu esnasında sarf edilmeleri yani “tükenme hipotezi”ne inanmıştı. Daha sonra bu görüş tutunmadı. Normal kanın vücuda giren bakterileri öldürdüğü biliniyordu. Fakat kanın bakterileri vücudun bir yerinde depo ettiği ya da serumdaki bir maddenin bakterileri öldürdüğü görüşleri için deneyler ve uzun tartışmalar yapılmakta idi. Bu konuda iki önemli karşıt teori ortaya atılmıştır. Bunlar cellulaer ya da phagocytaer (1884’den başlar) ve humoral (1888’lerde ortaya atıldı) teorilerdir. Birincisinde bağışıklık vücudun belli hücrelerine, diğerinde vücut sıvılarının faaliyetine atfedilmiştir.

Her ne kadar bağışıklıkta serumun önemi daha büyükse de tarihî yönden vücut hücrelerinin oynadığı rol önde görülmektedir. Cellulaer teoriyi ortaya atan Rus zoologu, Pasteur’ün öğrencisi ve nihayet

* A.Ü. Veteriner Fak. Veteriner Tarihi ve Deontoloji Kürsüsü Profesörü, Ankara - Türkiye.

Pasteur Enstitüsü ikinci müdürlüğü yapmış olan Elie (Ilya Ilyich) Metchnikoff (1845-1916) vücudun belli bazı hücrelerinin vücuda giren mikroorganizmaları ve küçük yabancı parçaları yediğine dair müphem gözlemleri şüphe götürmez şekilde geliştirmiştir. Bu hücrelere phagocyte (Yunanca phagein = yemek fiili, kutos = hücre) adını verdi. Bunlardan retikülo-endotelial sistem ve lenfoid dokuların büyük mononuclear hücrelerine *macrophage* (çoğunlukla yabancı küçük parçaları yerler) ve kandaki polimorphonuclear leucocyt'lere (mikroorganizmalara karşı aktifirler) *microphage* adlarını verdi. Böylece bağışıklıkta vücut hücrelerinin oynadığı rol açıklanmış oluyordu. Yalnız Metchnikoff önemli bir noktayı görememişti; bu hücrelerin kan plazmasının yardımı olmaksızın phagocytose yapmaları hemen hemen imkânsızdı. O halde bağışıklık vücudun plazmasındaki değişikliklerle de sıkı sıkıya ilgilidir. Bugün bu problem bütün ayrıntılarına kadar çözülmüştür. Leucocytler yıkanarak serumdan ayrıldığı zaman bakterileri fagosite etmezler. Almorth Wright (1861-1947) 1903-1904 de normal ve immun serumların termolabil bir madde ihtiva ettiğini ve bu maddenin leucocyte'lere değil mikroorganizmalara tesir ederek onları fagositoza hazırladığını anladı. Yani mikroorganizmalar lökositler tarafından daha kolay yenebilir hale sokuluyorlardı. Onun için bu maddeye *opsonin* (Yunanca opsoncin = yemeğe hazırlamak) dendi.

Bağışıklığın humoral teorisi George Henry Falkner Nuttall (1862-1937) tarafından 1888'de açıklanmıştır. Nuttall, bazı mikroorganizmalara karşı aktif rol oynayan kanın serumu olduğunu göstermiştir. Bakterileri öldüren ya da patogen etkilerini önleyen madde sıvı niteliğindedir ve kan serumunda bulunur. Bu maddeler 50-55°C. ısıtılan serumlarda mahvolurlar.

Kısa zamanda humoral teoriyi kuvvetlendirecek buluşlar yapıldı. Koch'un asistanı olan F.A. Johann Loeffler (1852-1915) 1884'de difteri üzerinde çalışırken, hastalıktan ölüme ekstraselluler kuvvetli bir zehir ya da toksinin sebep olabileceğini ileri sürmüştü de bunu ispat etmek şrefi başkalarının olmuştur. 1888'de Emile Roux (1853-1933) Pasteur'den sonra en büyük Fransız bakteriyoloğu, ve Alexandre Emile Jean Yersin (1863-1943) Pasteur Enstitüsünde çalışırken difteri kültürlerinin süzgeçten geçtikten sonra hiç bir mikrop ihtiva etmeyen, süzgeçten geçmiş maddenin karakteristik semptomlarla difteriye hassas deney hayvanlarını öldürdüğünü gösterdiler. Süzgeçten geçen maddede mikropların çıkardığı bir toksin maddesi olduğu ve hastalığı bu maddenin meydana getirdiği sonucuna vardılar. Bak-

teriler bu toksinleri üredikleri vasata serbestçe bıraktıklarından buna exotoksin denmiştir.

Bundan sonraki adım Koch'un laboratuvarı tarafından atıldı. Asistan Carl Fraenkel (1861-1915) ısı ile öldürülmüş difteri bakterilerini hayvanlara enjekte etti. Kısa zaman sonra canlı difteri mikropularının enjeksiyonuna karşı bu hayvanların dayandıklarını gördü. Fraenkel bu deneylere devam ederken Koch'un diğer iki asistanı Emil Adolf von Behring (1854-1917) ve Shibasaburo Kitasato (1852-1931) tetanos basillerinin toksininin non-letal dozlarını tavşan ve farelere tekrar tekrar enjekte ediyorlardı. Bu hayvanların serumlarının tetanos toksinini nötralize ettiğini gördüler ve maddeye "antitoxic" adını verdiler. Pasteur laboratuvarından Roux ve Yersin'in 1888'de toxin'i keşiflerinden sonra Fraenkel'in buluşu 3 Aralık 1890, Behring ve Kitasato'nunkiler bir gün sonra başka bir dergide yayımlandı. Bir hafta sonra da Behring difteri toksininin non-letal dozları ile muamele gören hayvanların serumlarında antitoxic maddelerin teşekkül ettiğini neşretti. Böylece Behring ve Kitasato antitoxic immunitenin bulucuları olmuşlardır.

Difteride hastalık semptomlarının bakterilerin toksinleri tarafından meydana getirildiği anlaşıldıktan sonra hayvanlardan elde edilen antitoxic serumun insanlarda difteriyi tedavi edebileceği düşünüldü. Önce kobaylar, sonra keçi ve koyunlardan antitoxin elde edilmesinden yararlanan Behring en sonunda atları bu amaçla kullandı. Kısa zaman içinde antitoxin tedavisinde yabancı tür serumların çeşitli reaksiyonlara (anaphylaxie, serum hastalığı, allerji) raslandığından bunları en aza indirmek için tedavi amacı ile verilecek serumun en az miktarını tayin çalışmalarına başlandı. Çalışmaların çoğu başarısız oldu. Behring 250 gr. vücut ağırlığında bir kobayı 4 gün içinde öldürebilen minimal toksin miktarının yüz mislini nötralize edecek antitoxini bir ünite olarak kabul ederek bu tedavide kullanılacak miktarı standart hale sokmayı başardığını 1897'de yayımlayarak ilim alemine bildirdi. Fakat kısa zaman sonra bu usul, toksinin standart niteliğini uzun zaman koruyamayıp zamanla toxoid hale geçmesi sebebiyle bırakılarak Paul Erlich (1854-1915)'in vakumda muhafaza edilen kuru antitoxic serumu ünite olarak kullanılmaya başlandı.

Antitoxin ihtiva eden serumla müdahale yani passif bağışıklık verme profilaktik ya da küratif olur. Bağışık serum yalnız toksin çıkaran etkenler için değil, diğerleri, örneğin, çiçek, sığır vebası, kuduz ve benzeri gibi etkenlere karşı da hazırlanmıştır. Bugün kemo-

terapi ve diğer tedavi metotlarının gelişmesiyle birçok antiserum terk edilmiş ya da çok nadiren kullanılmaktadır.

Erlich yukarıdaki sonuçları yayımladığı yazısında aynı zamanda toksin ve antitoksin arasında meydana gelen olayın izahını da yapmaya çalışmıştır. Erlich'e göre hücre protoplasmasının molekülleri bir merkezî atom grubu yanında yan zincir ya da reseptör denilen kolları ihtiva eder. Bu reseptörler gıda ve toksinlerle birleşme afinitesine sahiptirler. Bu reseptörlerden birine bir toksin molekülünün haptofor'u zincirlenir. Bu toksinle birleşen reseptör hücreden ayrılarak kana karışır ve kopan reseptör yerine hücrede yeni reseptörler teşekkül eder. İşte bazı özel durumlarda (bağışıklık verme) yeni reseptör yapımı çok fazla olur ve kan serbest reseptörlerle dolar. Kana giren toksin molekülleri daha hücrelere zarar vermeden bu reseptörlerle zincirlenir. Meşhur teorinin ilk esasları bunlar olmakla beraber ortaya atılan kritikleri cevaplandırmak için Erlich bu görüşleri zamanla daha da geliştirdi. Erlich toksin ve antitoksin birleşmesini kuvvetli kimyasal bir olay olarak kabul etti. 1902'de İsveçli kimyager Svante August Arrhenius (1859-1917) ve Danimarkalı immunolojist Thorvald Thomas Madsen (1870-1957) bunu hafif bir asitle hafif bir bazın birleşmesine benzettiler. 1903'de J. J.B. Vincent Bordet (1870-1961) toksin-antitoksin birleşmesini kimyasal değil fiziksel bir olay olduğunu, absorpsiyona benzerlik gösterdiğini iddia etmiştir. Bugün bu üç teorinin kombine ve modifiye edilmiş şekli kabul edilmektedir.

Bağışıklık verilmiş kanda antitoksinin meydana çıkarılması yeni buluşlara yol açtı. 1894'de Richard Pfeiffer (1858-1945) vibrio cholera'yı diğer mikroorganizmalardan ayıracak bir test meydana koydu. Bir kobay koleraya karşı immunize edildikte canlı kolera etkenleri hiç bir zarar vermeden kobayın peritonuna enjekte edilebilmektedir. Enjeksiyondan birkaç dakika sonra bu kobayın peritoneal mayiinden birkaç damla alınıp mikroskopta bakılırsa vibrio'ların önce hareketsiz kaldıkları, sonra şiştikleri ve nihayet parçalandıkları görülür. Vibrio cholera'ya benzeyen diğer mikroorganizmalar etkilenmez. Bu bacteriolysis olayı spesifiktir. Pfeiffer bu fenomen'in invitro da meydana geldiğini gösterdi. Fakat peritoneal sıvının *bacteriolysis* niteliği 60°C. ısıtıldığında kaybolmaktadır. Hemen o sırada Metchnikoff bu ısıtılan peritoneal sıvının norman (bağışıklık verilmemiş) peritoneal sıvı ilâvesiyle yeniden aktive edildiğini gösterdi. Bu konuda araştırmalara devam edilmiştir. Brüksel Pasteur Enstitüsünün (1901) kurucusu Bordet 1898'de periton mayii yerine ısıtılmış immun serum kullanarak aynı deneyi invitro yaptı ve bacteriolysis olmadığını

gösterdi. Fakat ısıtılmamış normal serum ilâve edilince bakteriler eridiler. Normal serum ısıtılarak ilâve edildiğinde ısıtılmış immun serumu reaktif edemiyordu. Bordet bu deneylerden bir sonuç çıkararak bakteriolysis fenomeninin şekillenebilmesi için iki ana maddeye ihtiyaç olduğunu anladı. Bunlardan biri immun serumda bulunan ısıya dayanıklı (termostabil) bir madde, diğeri de normal ve immun serumda bulunan ve ısıya dayanıksız (termolabil) bir maddedir.

Bu konu 1899'da Erlich ve Julius Morgenroth (1871-1924) tarafından tekrar ele alındı. Denemeciler Bordet ile aynı sonuçlara vardılar; fakat farklı terminoloji kullandılar. İmmun serumda bulunan termostabil maddeye *amboceptor*, normal serumda bulunan termolabil maddeye de *complement* adını verdiler. Bugün bu terimler kullanılmaktadır.

1901'de Bordet ve asistanı Octave Gengou (1875-1957) hastalıkların teşhisinde serolojik yol olarak complement-fixation reaksiyonundan yararlanılabileceğini anladılar. Deney hayvanlarına insan vebası ile bağışıklık verdikten sonra hayvandan immun serum elde ettiler. Diğer yandan mikroorganizma olarak eritrosit kullanarak gene deney hayvanlarında immun serum hazırladılar. Bu immun serum inaktif edildikten sonra komplement ilâvesiyle yıkanmış eritrositleri hemoliz ediyordu. Buna bugün hemolitik sistem diyoruz

Tüplere önce veba etkenleriyle hazırlanan antigen, inaktif immun serum ve komplement konuyor, daha sonra yıkanmış eritrosit ve bu eritrosit ile hazırlanmış inaktif edilmiş immun serum birlikte ilâve ediliyordu. Complement müsbet olaylarda veba antijen ve antikoru reaksiyonunda kullanıldığından hemolitik serum komplement yokluğunda eritrositleri eritemiyordu. Vebalı olmayan normal kontrollerde ise eritrositler eriyordu.

Bordet ve asistanı bu reaksiyonu anthrax, tifo ve diğer bazı hastalıklarda teşhis için kullanılabileceğini gösterdiler. 1906'da August von Wassermann (1866-1925) ve Albert Neisser (1855-1916) syphilis'de bu yoldan istifade ettiler ki bugün Wasserman reaksiyonu olarak bilinir.

1890 yıllarında Metchnikoff ve diğer bazı bilginler bazı mikroorganizmaların aynı organizmaya immunize edilmiş hayvanın serumuna ekilse normal biçimlerinde üremedikleri, fakat vasatta bir araya gelerek topluluklar teşkil ettiğini biliyorlardı. Bu fenomene *agglutination* denmiştir. Önce sistematik şekilde 1896'da Herbert Edward Durham (1866-1945) ve Max Gruber (1853-1927) tarafından incelendi. Bunlar mütecanis mikrop suspansiyonunun bağışık serumla karıştırıldığında mikroorganizmaların çabucak topluluklar haline

geldiğini gördüler. Bakteriler agglutination prosesi esnasında ölmemişlerdi, hatta çoğunlukla virulansları dahi değişmiyordu. Araştırmacıların buluşlarını yayımlamalarından kısa zaman sonra G. F. Isodore Widal (1862-1929) ve A.S. Grünbaum (1869-1921) ayrı ayrı tifonun teşhisinde bu fenomenden yararlandılar. Bugün birçok hastalık teşve kan gruplarının tayininde geniş alanda kullanılmaktadır.

1897'de Rudolf Kraus (1868-1932) insan vebası, kolera ya da tifo kültürleri filtreden geçirildikten sonra bakteri ihtiva etmeyen bu sıvı deney hayvanlarına enjekte edildiğinde hayvanların serumlarında enjekte edilen filtreyi presipite eden bir madde teşekkül ettiğini gösterdi. Bu maddeye *presipitin* denmiştir. Reaksiyon spesifikdir. Teşhis amacı ile kullanılabilceği düşünülerek incelemeler devam etmiş, 1899'da Bordet antigen bakteri olmadığı durumlarda da örneğin süt gibi, bu reaksiyonun meydana geldiğini anladı. Çalışmalar bu usulle çeşitli bitkisel ve hayvansal proteinlerin ayrılabilceğini, Nuttall ve diğerleri araştırmalarında hayvan türlerinin ayrılmasında presipitasyon metodunun kullanılabilceğini gösterdiler.

L i t e r a t ü r

- 1 - **Gürtürk, S.** (1964): *İmmunoloji ve Seroloji*. İstiklâl Matbaası, Ankara.
- 2 - **Pain, N.** (1965): *Louis Pasteur*. Adam Charles Black., London.
- 3 - **Parish, H. J.** (1965): *A History of Immunization*. Livingston Ltd., London.
- 4 - **Singer, C., Anderwood, E. A.** (1962): *A Short History of Medicine*. Clarendon Press, Oxford.
- 5 - **Ünver, S.** (1948): *Türkiye'de Çiçek Aşısı ve Tarihi*. İsmail Akgün Matbaası, İstanbul.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 23. 2. 1968 günü gelmiştir.