

A.Ü. Veteriner Fakültesi Bakteriyoloji ve Salgınlar Kürsüsü
Prof. Dr. Mustafa Arda

ENTERİK İNFEKSİYONLARDA YEREL BAĞIŞIKLIĞIN ROLÜ

Ersin İstanbulluoğlu*

The Role of Local Immunity in Enteric Infection

Summary: *During recent years a considerable amount of evidence has been accumulated that gastro-intestinal system possess a collective immune mechanism which is composed of immunologic and nonimmunologic means against infections. The predominant immunoglobulin type in intestinal secretions is secretory dimeric IgA(SIgA). Experimental evidence also suggests that there an independent cell-mediated immunity in intestinal tract.*

Özet: *Son yıllarda gastro-intestinal sistemin immunolojik ve immuno-
lojik olmayan vasıtalarla oluşan kendine özgü bir sisteme sahip olduğu hak-
kında yeterli deneysel veriler elde edilmiştir. Sekretorik IgA(SIgA) barsak
kanalında en yüksek oranda bulunan immunoglobulin türüdür. Ayrıca, barsak
kanalının lokal bir hücreli immünyete sahip olduğu da ortaya konmuştur.*

Giriş

Gastro-intestinal sistem, yakın bir zamana kadar yalnızca or-
ganizmanın yaşam sürecini devam ettirebilmesi için gerekli enerji
ve doku yenilemelerinde kullanılan temel maddelerin, alınan besin-
lerden üretildiği bir organlar grubu olarak bilinmekte idi. Fakat,
son yıllarda yapılan çalışmalarla bu sistemin yukarıda açıklanan a-
na görevi yanı sıra, canlının yaşamını tehlikeye sokan çeşitli etken-
lere karşı korunmasında da önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur
(13, 23).

* A.Ü., Veteriner Fakültesi, Bakteriyoloji ve Salgınlar K., Doç. Dr.

Gastro-intestinal sistem, alınan gıdalar nedeni ile devamlı çeşitli toksik, allerjik ve infeksiyöz etkenlerle karşı karşıya gelmekte ve bu zararlı ajanlarla vücut dokuları arasında ilk koruyucu tabakayı oluşturmaktadır. Dışarıdan sindirim yoluyla giren ve geçici bir süre bu sistemde barındıktan sonra dışarı atılabilen etkenlerin yanı sıra çeşitli cins ve sayıda zararsız mikroorganizma gastro-intestinal boşluklarda sürekli olarak bulunmakta, ya kendileri ya da salgılandıkları çeşitli metabolizma ürünleri antijenik karaktere sahip bulunmaktadır.

Gastro-intestinal sistem sahip bulunduğu immunolojik ve immunojenik olmayan vasıtalarla gerek kendisini gerekse canlılık dokularını zararlı etkenlerden korumaktadır. Immunolojik olmayan koruma vasıtaları tek tek zayıf bir koruma yeteneğine sahip iseler de bir bütün olarak, bilhassa barsaklardaki mukozal savunma sisteminde, etkin bir yardımcı güçtürler (14, 15).

Çeşitli zararlı etkenlere karşı korunmayı sağlayan immunolojik ve immunojenik olmayan mekanizmalar tablo-1 de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Gastro-intestinal sistemde bağışıklığı sağlayan mekanizmalar

Immunolojik olanlar	Immunolojik olmayanlar
Hümorale bağışıklık (IgG, IgM, IgA) Hücrele bağışıklık	Müköz tabaka Gastrik engel Lizozim ve safra tuzları Peristaltik barsak hareketi Doğal barsak florası Hepatik engel

Gastro-intestinal sistemin epitel dokusunu kaplayan muköz tabakanın yapısında bulunan musinler (glikoprotein ve glikolipidler) mikroorganizmaları veya bunların toksik ürünlerini tutma özelliğine sahip algaçlara (receptor) benzeyen moleküler yapıdadırlar. Böylece, birçok mikroorganizmanın veya organizma için zararlı olan maddelerin epitel tabakaya ulaşması engellenmiş olmaktadır (16, 18).

Asidik özelliği dolayısı ile mide sıvısı, birçok mikroorganizmayı veya bunların toksinlerini barsak kanalına ulaşmadan zararsız hale getirir. Goldstein ve ark. (10) yaptıkları çalışmalarla achlorhydric bireylerde barsak infeksiyonlarının daha sık görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Case ve ark. (2) 2 gr. bikarbonat verildikten sonra ko-

lera mikrobu (10^8) ile infekte edilen şahıslarda sürgünün yalnız mikroorganizma verilenlere oranla 8 misli fazla olduğunu bildirmektedirler. Aynı sonuçlar enteropatojenik *E. coli* ile yapılan deneyimlerde de elde edilmiştir (6).

Lizozimler ile safra tuzlarının bakterilerin çoğalmalarını önleyici etkisi in vitro çalışmalarda ortaya konmuş ise de konakçının barsak kanalındaki mikroorganizmalara karşı in vivo oynadıkları rol kesin olarak belirlenememiştir (24).

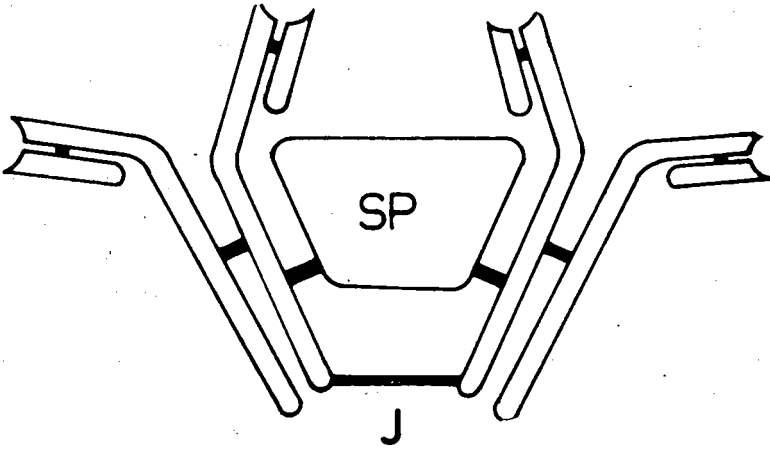
Barsak lumeninde doğal olarak bulunan mikroorganizmaların türleri ve sayıları konakçının hastalık etkenlerinden korunmasına yardımcı olan bir husustur. Germ-free (Normal mikropsuz) fareler doğal çevreye çıkarıldıkları zaman çoğu kez kolayca şiddetli gastroenteritis ve sistemik infeksiyonlara yakalanırlar (5). Normal barsak florasında bulunan zararsız mikroorganizmalar patojenik olanlarla mevcut gıda için rekabet ederek sonuncuların konakçıya zarar verecek miktarda üremesine engel olmaktadır. Ayrıca, saprofitik bakteriler patojenik olanlar için bakterisidal veya bakterios-tatik olan birçok maddeleri (kolişin gibi) sentezleyebilmektedirler (8).

Enterotoksinler bazen ince barsak engelini aşarak portal dolaşıma ulaşabilirler. Walker ve Isselbacher (20)'e göre bu durumlarda infeksiyonun meydana gelmemesi karaciğerin böyle zararlı maddeleri dolaşımdan süzerek ayırma yeteneğine sahip olmasındandır.

İMMUNOLOJİK MEKANİZMALAR

Hümmoral bağışıklık : Son on yıl içinde yapılan geniş kapsamlı çalışmalar sonucu bir çok memeli türünde periferik kan dolaşımına veya diğer sistemik bağışıklık organlarına (dalak, timus gibi) bağımlı olmayan bir immün sistemin varlığı ortaya konulmuştur (7, 23). Çeşitli deneysel verilerle desteklenen bir hipoteze göre, peyer plâk-ları veya diğer intestinal lenfoid doku hücreleri lokal bir antijen tarafından uyarıldıkları zaman blastoid karakterde hücreler haline dönüşüp, bölgesel lenf yumrularına göç ederek buralarda olgunlaşmakta ve olgunlaşan hücreler kan yoluyla barsak dokusunun lamina propria tabakası ile meme dokusuna ve daha az miktarlarda da diğer mukozal yüzeylere yerleşerek IgA (Şekil-1) sentezlemektedirler (3, 22). Barsak lenfoid doku hücreleri in vitro üretildikleri za-

man immunolojik olarak olgun hale gelmezler. Olgunlaşmaları için herhangi bir antijen tarafından uyarılmaları ve T-lenfositler ile temasları gereklidir (22). Guy-Grand ve ark. (11) bildirdiğine göre, doğuştan timussuz olan farelerde peyer plâklarındaki germinal merkezleri çok az gelişmiş olup ya hiç veya çok az sayıda lenfositlere sahiptirler. Timik doku grafları, T-lenfosit popülasyonlarını yeniden oluşturmakla kalmayıp peyer plâklarındaki germinal merkezlerin de gelişmesine neden olurlar. Bunun sonucu olarakta gerek serum ve gerekse barsak IgA konsantrasyonlarında önemli oranlarda yükselmeler meydana gelir.



Şekil 1. IgA Yapısı-Aktarım parçası (SP), monomerleri bağlayan polipeptit zinciri (J).

Barsak epiteli yüzeyinde bulunan antijen veya antijenler miktarlarına göre, iki farklı şekilde lamina propria tabakasındaki immun yetenekli hücrelere ulaşmaktadırlar. Antijen, az miktarlarda ise lamina propria'ya morfolojik bakımdan kendine özgü bir yapıya sahip M-epitel hücreleri tarafından taşınmaktadır. Eğer antijen çok miktarda ise tüm epitel yüzeyi kaplayan basit bir yayılım (diffusion) olayı ile lamina propria'ya ulaşmaktadır (22).

İnce barsak sekresyonunda en yüksek konsantrasyonda bulunan immunoglobulin türü dimerik bir yapıya sahip olan sekretorik IgA (SIgA) dır. SIgA, J halkası diye tanımlanan bir yapı ile birleştirilmiş 7S lik IgA monomerinden yapılmıştır (Şekil-1). Ayrıca, sekretorik komponent (SC) diye bilinen, immunoglobulin karakterinde olmayan bir protein de SIgA'nın yapısında bulunur. SC, aynı za-

manda, bütün sekretorik hücrelerin içinde veya aralarında yer alır. SC'nin görevi SIgA yı diğer immunoglobulin türlerinin ince barsaklarda maruz kaldıkları enzimatik parçalanmadan korumaktır. Ayrıca, SC, SIgA'nın ince barsak kriptlerindeki hücrelerden mukozal yüzeye aktarılmasına yardımcı olur (21).

SIgA ince barsaklarda yerel olarak sentezlenir (3). Lamina propria'da bulunan plasma hücrelerinin yüzeylerinde IgA'nın varlığı histoşimik yöntemlerle ortaya konmuştur (4). Ayrıca, in vitro barsak organ kültürlerine antijenik uyarı yapıldığı zaman IgA'nın sentezlenerek lumen boşluğuna salgılandığı Welliver ve Ogra (23) tarafından saptanmıştır. Steel ve ark. (17)'e göre SIgA sentezleme yeteneğinden mahrum insanlarda ince barsaklarda yüksek miktarda polimerik IgM türü immunoglobulinler bulunmaktadır.

Fonksiyonel olarak SIgA opsonik, komplemanı tutucu ve bakterisidal etkilere sahip değildir (17). Yerel ve sistemik olarak sentezlenen IgG, IgM ve IgE türü immunoglobulinler dokulardan veya kan dolaşımından ince barsak lumenine diffuse olabilirler. Fakat, SIgA'nın aksine bunlar villilerin uç kısmında yer alan epitel hücrelerini geçerek mukozal yüzeye ulaşırlar ve SC tarafından korunmazlar (22). Bu nedenle de daima hücre içi enzimlerin parçalayıcı etkisinde kalırlar. SIgA'nın dışındaki immunoglobulin türleri barsak lumeninde düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Ancak barsak epitelinin yangısal bozukluklarında IgG ve IgM türü immunoglobulinlerin konsantrasyonlarında yüksek oranda artışlar meydana gelir (12).

Hücrel bağışıklık: İnce barsaklarda yerel bir hücrel bağışıklık mekanizmasının bulunduğu dair dencysel veriler mevcuttur. T-tipi lenfositlerin fonksiyonel bozukluğu bulunan insanlarda çocuk felci aşısı yapıldığı zaman bunların devamlı olarak dışkıları ile virus çıkardıkları halde normal bireylerde aşılardan kısa bir süre sonra virus atılımının durduğu saptanmıştır (23). Waldaman ve Ganguly (19) göre payer plaklarında bulunan öncül (precursor) hücreler barsaklardaki hücrel bağışıklık görevini üstlenirler.

Barsaklarda bulunan çeşitli tür antijenlere karşı yerel bir bağışıklık sisteminin var olduğunun saptanması, çeşitli hastalıkları (infeksiyöz ve allerjik) kontrolünde yeni ufukların açılmasına neden olmuş; yakın zamana kadar pek başarılı sonuçlar alınamayan enterobakteriyel infeksiyonların aşılama yöntemiyle kontrolünde ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (1, 9).

Literatür

- 1- **Anon.** (1972): *Oral enteric bacterial vaccines*. WHO Tech. Rep. Ser. Geneva. 2-44.
- 2- **Case, R. A., Music, S. I., and Libonati, J. P.** (1974): *Response of man to infection with Vibrio cholera. I. Clinical, serological and bacteriologic response to a known inoculum*: J. Infect. Dis. 129: 45-52.
- 3- **Cebra, J. J.** (1973): *Secretory Immunoglobulin A. The molecule and its biosynthesis, in Mergenhagen, S. E., and Sharp, R.A. (Ed). Comparative immunology of the oral cavity*. Philadelphia. DHEW, Publ. No: 73-438: 3-38.
- 4- **Crabbe, P. A., and Heremans, J. F.** (1966): *The distribution of immunoglobulin containing cells along the human intestinal tract*. Gastroenterology. 51:3 305-316.
- 5- **Dubos, R. J., and Schaedler, R. W.** (1960): *Effect of intestinal flora on growth rate in mice and on their susceptibility to experimental infections*. J. Exp. Med. 111: 407-417.
- 6- **Dupont, H. L., Formal, S. B., and Hornick, R. S.** (1971): *Pathogenesis of E. coli diarrhea* N. Engl. J.M. 285: 1-9
- 7- **Frederick, G. T., and Bohl, E. H.** (1976): *Local and Systemic cell-mediated immunity against transmissible gastroenteritis, an intestinal viral infection of swine*. J. Immunol. 116: 1000-1004.
- 8- **Freter, R.** (1962): *In vivo and vitro antagonism of intestinal bacteria against Shigella flexneri 11. Inhibition mechanism*. J. Infect. Dis. 111: 37-48.
- 9- **Fubara, E. S., and Freter, R.** (1973): *Protection against enteric bacterial infection by secretory IgA antibodies*. J. Immunol. 111: 395-403
- 10- **Goldstein, F., Wirtis, C. W., and Josephs, L.** (1962): *Bacterial flora of small intestine*. Gastroenterology. 42: 755-772.
- 11- **Guy-Grand, D., Griscelli, C., and Vassalli, P.** (1975): *Payer's patches gut IgA plasma cells and thymic function: Study in nude mice bearing thymic grafts*. J. Immunol. 115: 361-364.
- 12- **Haneberg, B., and Aarksog, D.** (1975): *Human faecal immunoglobulin in healthy infants and in some with disease affecting the intestinal tract or the immun system*. Clin. Exp. Immunol. 22: 210-222.

- 13- **Husband, A. J., and Watson, D. L.** (1978): *Immunity in the intestine.* Vet. Bull. 48:911-920.
- 14- **Lascelles, A. K., and McDowell, G. H.** (1974): *Localized humoral immunity with particular reference to ruminants.* Transplant Rev. 19: 170-208.
- 15- **Porter, P.** (1973): *Intestinal defence in the young pig.* Vet. Rec. 92: 658-664.
- 16- **Springer, G. F.** (1970): *Importance of blood group substances in interactions between man and microbes.* Ann. N.Y. Acad. Sci. 169: 134-141.
- 17- **Steele, E. J., Chaicumpa, W., and Rowley, D.** (1974): *Isolation and biological properties of three classes of rabbit antibody to vibrio cholerae.* J. Infect. Dis. 130: 93-103.
- 18- **Strombeck, D. R., and Harrold, D.** (1974). *Binding of Cholerae toxin to mucins and inhibition by gastric mucin.* Infect. Immun. 10: 1266-1272.
- 19- **Waldman, R.H., and Ganguly, R.** (1974) *Immunity in infections on secretory surface.* J. Infect. Dis. 130: 93-103.
- 20- **Walker, W. A., and Isselbacher, K. J.** (1974): *Uptake and transport of macromolecules by the intestine: Possible role in clinical disorders.* Gastroenterology. 67: 531-550.
- 21- **Walker, W. A.** (1976): *Host defence mechanisms in the gastrointestinal tract.* Pediatrics. 57: 901-916.
- 22- **Walker, W. A., and Isselbacher, K. J.** (1977): *Intestinal antibodies.* N. Engl. J. Med. 297: 767-773.
- 23- **Welliver, R. C., and Ogra, P. L.** (1978): *Importance of local immunity in enteric infection.* J.A.V.M.A. 173: 160-164.
- 24- **Williams, R. C., Showalter, R., and Kern, F.** (1975): *In vivo effect of bile salts and cholestyramine on intestinal anaerobic bacteria.* Gastroenterology. 69: 485-490.

Yazı 21. 12. 1979 günü alınmıştır.