

## OTOİMMUNİTE VE HAYVANLARDAKİ OTOİMMUN HASTALIKLAR

Hatice AYHAN (\*)

### GİRİŞ

Bağışık sistem, dengeli ve dinamik bir sistem olup, kendi öz yapılarını tanır ve bunları yabancı olan yapılardan ayırabilir. Ayrıca, organizmanın iç ortamının homeostazını devam ettirmek için yabancı maddeleri vücuttan uzaklaştırır veya yok eder.

Vücudun kendi yapılarını tanıyarak onlara karşı bağışık yanıt vermemesine **ototolerans** veya **doğal yanıtsızlık** denir. **Otoimmünite**, vücudun kendi elemanlarına karşı bağışık yanıtın ortaya çıktığı yani ototoleransın sona ermesiyle gelişen bir bağışık yanıttır. Ototoleransın devamını sağlayan hücresel veya hüморal bağışık sistemlerin işleyiş düzeni ve dengesinin değişmesi sonucu vücudun kendi antijenlerine karşı (otoantijen) antikorlar (otoantikör) ve duyarlı hücreler meydana gelir. Bu tip yanıtta **otoimmün yanıt** denmektedir. Eğer otoimmün yanıtla birlikte doku ve organlarda da histopatolojik değişiklikler meydana gelirse, bu patolojik olaylara **otoimmün hastalıklar** adı verilir. İşte, insanlar dahil tüm memelilerin kendine ait olan ve olmayanı ayırabilen immün sistem mekanizmasını açıklamak için yapılan çalışmalar immünolojinin gelişmeye başladığı 19. yüzyıldan günümüze kadar devam etmiştir.

19. yüzyılın sonu ve 20. yüzyılın başlarında hayvanların kendi vücut yapılarına karşı antikor yapmadıkları temel gözlemler ve benimsenen görüşler arasındaydı. 1901 yılında Ehrlich ve Morgenroth, keçilerin peritonu içine başka keçilerin alyuvarlarını şırınga ettikle-

(\*) Bio., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Bakteriyoloji Bilim Dalı

rinde verilen alyuvarlara karşı oluşan antikorların kendi alyuvarları ile reaksiyona girdiğini gözlemişler ve «vücudun kendine zarar vermekten korkması» anlamına gelen **horor ototoksikus** adını vermişlerdir. Ehrlich ayrıca, horor ototoksikusun sonradan ortadan kalkabileceğini veya bozulabileceğini, bu bağışık reaksiyonun düzenlenmesindeki bozukluğun birçok hastalığın açıklanmasında yararlı olabileceğini ileri sürmüştür.

Son zamanlara kadar genellikle immunolojik yeteneği gelişmiş hayvanların kendi dokularına karşı reseptörleri taşıyan lenfositleri olmadığı, ontojenik gelişme sırasında kendini tanıyan lenfositlerin yok edildiği, bu nedenle de bağışık sistemin ototolerans olduğu düşünölmekteydi. Bu fikir, Burnet tarafından **klonal seleksiyon** kuramı ile ortaya atılmıştır. Daha sonra ototoleransın sağlanması ve devamı için sadece bu kuramın yeterli olmadığı, ototoleransın farklı faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı ve devam ettiği gösterilmiştir.

Ototoleransın devamını sağlayan faktörler arasında supresör ve yardımcı T hücreleri arasındaki denge, hormonlar, genetik özellikler gibi çeşitli faktörler vardır.

### **OTOİMMÜNİTENİN GELİŞME MEKANİZMASI**

Ototoleransın yıkılılı ve otoimmunitenin oluşuyla ilgili çeşitli varsayımlar ileri sürölmüştür. Bunları şu şekilde sıralıyabiliriz:

1. Anormal antijenik uyarma (T lenfositlerinin atlanması «by pass»)
  - a) Çapraz reaksiyon
  - b) Otoantijenlerin değişikliğe uğraması
  - c) Gizli kalmış doku antijenlerinin açığa çıkması
  - d) Otoantijen miktarının artması
  - e) Ontojenik olarak geç gelişen doku antijenleri
  - f) Adjuvantlar
  - g) Graftın konağı reddi reaksiyonu (Özgöl olmayan uyarı)
2. Anormal bağışık yanıt
  - a) Otoantikor yapan hücre klonlarının mutasyonu
  - b) Ir geninin işlevinin aşırı aktivasyonu
  - c) Supresör T hücre yetersizliği veya yokluğu

## 1. Anormal Antijenik Uyarma

Düşük miktarda ve devamlı olarak dolaşımda bulunan peptid hormonlar, tiroglobulin, bazı membran antijenleri ve HLA antijenleri gibi çeşitli antijenler, T lenfositleri için «düşük zon toleransı» oluştururlar. B hücrelerinin yüzeyinde de otoantijen reseptörleri bulunmasına karşın T hücreleri toleran olduklarından antijenik uyarma söz konusu değildir. Yardımcı etki olmadığı için de bu hücreler antikor yapamazlar. Fakat çeşitli nedenlerle toleran olan T hücreleri atlanır ve toleran olmayan T hücrelerinin yardımcı etkisiyle B lenfositleri antikor yapmaya başlar. Antijene ait reseptörleri taşıyan B lenfositleri dolaşımdan uzaklaştırılırsa antikor yapımı durur. Bu deney-sei olarak da gösterilmiştir.

### a) Çapraz Reaksiyon

Otoantijenlerle bazı benzerlikleri olan yabancı antijenler organizmaya girerse T hücre toleransını atlayarak antikor yapımını uyarırlar. Antijenik benzerlik arttıkça çapraz reaksiyon meydana gelme şansı azalır. Bazı mikroorganizmalar insan antijenleri ile çapraz reaksiyonları veren antijenleri taşırlar. Streptokok hücre duvarı antijenleri ile miyokardın fibriler komponenti arasında benzerlik olduğundan streptokokka karşı oluşan antikor miyokard ile çapraz reaksiyon verir. Yine kolitis ülseroza da kolon antikorları, E.coli 014 antijeni ile çapraz reaksiyon verir. Kuduz aşısı ile oluşan ensefalitisin aşısındaki heterolog beyin dokusu ile başlayan otoimmunitenin sonucu olduğu düşünülmektedir. Hem hücrenin antijenik özelliği değişir hem de virus antijenlerine karşı meydana gelen ve çapraz reaksiyon veren antikorlar yapılır.

### b) Otoantijenlerin Değişikliğe Uğraması

Bazı maddelerin etkisiyle dokuların normal antijenleri (otoantijenler) yeni antijenik özellik kazanarak bunlara karşı otoantikorların gelişmesine neden olurlar. Örneğin; deneysel olarak papainle muamele sonucu tiroglobulinin yıkım maddesi adjuvant olmadan da tavşanda tiroidit meydana getirir.

Bazı fiziksel faktörler de otoantijen yapısında değişikliğe neden olur. UV ile ışınlanan DNA kuvvetli bir immunojen haline gelerek, bazı türlerde immunolojik hastalıklara neden olmaktadır. Diğer yandan, çeşitli ilaçlar da, özellikle uzun süreli kullanıldığında otoantijenler

üzerinde değişiklik meydana getirirler. Örneğin; Sedormid ve Kihidin. Normal doku antijenlerinde değişiklik meydana getiren diğer önemli bir faktör de virus, bakteri ve parazit enfeksiyonlarıdır. Örneğin; Virus enfeksiyonları sonucu hücre zarında virus antijenlerinin belirlenmesi bir yabancı antijen olarak bağışık yanıtı yol açar ve hücre zarında antijen, antikor birleşmesi ve komplement aktivasyonu hücre zedelenmesine neden olur. Frengi, sıtma, lepra, tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlardan sonra otoantikorların saptanması, bu enfeksiyonların hem vücut antijenlerinde oluşturduğu değişiklik, hem de kuvvetli antijenik uyarımın etkisiyle otoimmunizasyona yol açtığı sanılmaktadır.

#### c) Gizli Kalmış Doku Antijenlerinin Açığa Çıkması

Vücutta, embriyonun gelişmesi sırasında bazı antijenler bağışık sisteme açık, bazıları ise bağışık sistemden ayrı kalmışlardır. Yani, kan damarları ve lenf sisteminden tamamen ayrı kalan bu doku ve antijenlere karşı ototolerans gelişmemiştir. Örneğin; göz merceği, tiroglobulin, beyin dokusu, spermatozoa gibi dokuların antijenleri, çeşitli enfeksiyonlar (kabakulak, suçiçeği gibi) ve travmalar sonucu kan dolaşımına fazla miktarlarda otoantijen olarak geçerler. Bunlara karşı oluşan immun cevap otoimmun belirtilerin çıkmasına neden olur.

#### d) Otoantijen Miktarlarının Artması

Kan dolaşımında otoantijen miktarı arttığında otoantikor yapımı artar. Farelere bakteri lipopolisakaridi şırınga edildiğinde dolaşan DNA miktarında önemli bir artış olur ve DNA'ya karşı antikor yapımı başlar. Bu nedenle gram negatif bakteri enfeksiyonlarının DNA antikor sentezini başlatabileceği kabul edilmektedir. Yine, SLE (Sistemik Lupus Eritromatozis)'de virusların dolaşan DNA miktarını arttırarak antikor sentezine neden oldukları sanılmaktadır.

#### e) Ontojenik Olarak Geç Gelişen Doku Antijenleri

Otojenik gelişmede geç ortaya çıkan antijenler, otoantijen olarak tanınırlar. Yetişkinlerdeki geç gelişen bir antijen olan eritrosit yüzeyinde «I» antijeni doğumda zayıf bir antijen iken soğukta aglutinasyon veren aglutininler kolaylıkla bu antijen ile birleşirler.

#### f) Adjuvantlar

Adjuvantlar, B lenfositleri aktivatörleri veya T lenfositlerin non-spesifik uyarıcıları olduğundan immunitiyi (otoimmunitiyi) başlatabilirler. Bundan yararlanılarak deneysel otoimmun hastalıkların meydana getirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak, adjuvantların amaca uygun otoantijenlerle verilmesi gerekmektedir. Mycobacterium tuberculosis kuvvetli adjuvant özellik gösterir. Kronik lepra, tüberküloz, sıtma, frengi gibi enfeksiyonların çoğunda otoimmun tipte doku harabiyeti gözlenmiştir.

Bazı araştırmacılar, adjuvantın etkisinin B lenfosit üzerinde T lenfosit kontrolünün bozulması şeklinde olduğunu ileri sürmüşlerdir.

#### g) Graftın Konağı Reddi Reaksiyonu

Deneysel olarak doku yamasının reddi sırasında otoantikörlerin meydana geldiği gösterilmiştir. Lenfositler, allojenik etki ile uyarılırsa, doku yamasının (graft) konağı tepkisi reaksiyonunda olduğu gibi özgül olmayan antikör yapımını başlatabilirler.

### 2. Anormal Bağışık Yanıt

#### a) Otoantikör Yapan Hücre Klonlarında Mutasyon

Otoantikör yapan hücrelerin mutasyonu ile antikör sentezinin başlatılabileceği görüşü ilk ileri sürülen varsayımlardan biridir. Plazma hücreleri mutasyona uğrayarak anormal klonlar oluşturabilirler. Yapısal farklılık gösteren her antikör molekülü farklı bir mutant klonun ürünü olarak değerlendirilmektedir.

#### b) Ir Geninin İşlevinin Aşırı Aktivasyonu

Otoantikör yapımı MHC kontrolü altındadır. Otoimmun hastalıklarda HLA D lokus antijenleri saptanmıştır. Ir veya Is genlerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Kuramsal olarak, ekzojen antijenlerle HLA antijenleri arasındaki benzerlik konağın yabancı maddeleri, virus veya bakterileri tanımamasına neden olmaktadır.

#### c) Baskılayıcı Hücre Yetmezliği veya Yokluğu

Ototoleransın devam ettirilmesinden birinci derecede sorumlu hücreler baskılayıcı T hücreleridir. Erken dönemde timusu çıkarılan

ve T hücreleri azalan leghorn tavuklarında spontan troiditten daha ağır bir troidit gelişir. Yine, çeşitli şekillerde baskılayıcı T lenfositlerinin gelişimi önlenmiş Yeni Zelanda siyah farelerinde de kısa zamanda otoimmünite ortaya çıkar. T lenfositlerinin baskılayıcı etkisi MHC genlerinin kontrolü altındadır. Yeni Zelanda Siyah/Beyaz fare timus lupusunda baskılayıcı etkenin azalması ve kaybolması sonucu otoantikorlar ortaya çıkar. İnsanlarda da baskılayıcı T hücre kaybının otoantikorların yapılmasında rol aldığı son zamanlarda ileri sürülmektedir.

Tüm bu mekanizmaların herhangi biriyle meydana gelen otoimmunizasyon sonucunda patolojik olayların ortaya çıkış mekanizması şu şekilde özetlenebilir:

1. Oluşan otoantikorlar, hücre zarlarındaki otoantijenleri ile birleşir. Bu kompleks komplementi uyarır ve hücre harabiyete uğrar, erir. Örneğin; Hemolitik anemi, Granülositopeni.
2. Otoimmunizasyonla duyarlılaşan lenfositlerin hedef hücrelerle temasında lezyonlara bağlı hastalıklar oluşur. Örneğin; Akut hemorajik ensefalitis, insanlarda Hashimoto trioditi v.s.
3. Otoantikor+otoantijen kompleksi komplemanı bağlayarak damar endotelleri ve glomerul bazal membranlarında birikirler. Bu şekilde oluşan hücre ve doku zararlarına bağlı olarak hastalıklar başlar. Örneğin; SLE, glomerulonefritis, periarteritis nodosa.

### **DOKU VE HÜCRELERDE BULUNAN ANTİJENLER (OTOANTİJENLER)**

İnsan ve hayvan vücudundaki antijenler, türe özgül, tür içinde kişiye özgül ve kişide organa özgül antijenler olarak gruplandırılabilirler. Doku ve organların farklı antijenik özelliği, doku ve organların özel yapısal ve işlevsel özelliğinden sorumlu hücrelerinden ileri gelmektedir. Böyle antijenlere **organa özgül antijenler** denir. Ancak, bu antijenlerin tümü türe özgül olmayabilir. Örneğin; lens proteinleri. Çeşitli türlerdeki hayvanların lens proteinleri filogenetik yakınlık göstermektedir.

İşte, otoantijen olarak adlandırılan bu antijenlere karşı ototole- ran olan insan ve hayvanlar, otoantijenlerin çeşitli nedenlerle değişikliğe uğramasıyla otoimmunizasyonun şekillenmesine neden olurlar. Bazen, otoimmünite otoimmün hastalıklar şeklinde klinik olarak ortaya çıkabilir.

## OTOANTİKORLAR

Birçok sağlıklı yaşlı insanlarda yaşla ilgili olarak otoantikor yapımı ortaya çıkar. Otoantikorlar vücudun hemen hemen bütün yapı elemanlarına karşı meydana gelirler ve 2 grup altında toplanırlar.

1. **Organa özgül otoantikorlar** : Bunlar belli bir organın elemanlarına karşı meydana gelir.

2. **Organa özgül olmayan otoantikorlar** : Bu tür otoantikorlar, hücrelerin çekirdek, stoplazma elemanları, Ig molekülü ve bağ doku elemanlarına karşı meydana gelir.

Otoantikorlar, otoimmün hastalıkların patogeneziinde ya yalnız başlarına veya diğer immunolojik elemanların yardımı ile rol oynarlar. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz:

- a) Otoantikorların direk etkisiyle,
- b) Otoantikorlar ve komplementin işbirliği ile,
- c) Otoantikorlar ve mononükleer fagositlerin işbirliği ile,
- d) Otoantikorlar ve özgül olmayan efektör hücrelerin (K hücreleri) işbirliği,
- e) Otoantikorların immün kompleksleri aracılığı ile,
- f) T lenfositleri,
- g) Otoantikorlar ile hücre sel bağışıklığın birlikte etki göstermeleri ile otoimmün hastalıklar şekillenir.

## OTOİMMÜN HASTALIKLARIN ÖZELLİKLERİ

Otoimmün hastalıkların oluşmasında temel teşkil eden otoantikorlar normal insan ve hayvanlarda birçok değişik tipteki antijenlere karşı gelişmiş olarak, düşük konsantrasyonlarda ve herhangi bir hastalığa neden olmadan bulunurlar. Ancak, bu otoantikorlar çeşitli faktörlere bağlı olarak artar ve klinik semptomların görülmesine neden olurlar.

1. Otoimmün hastalıklar yaş ile ilgili olarak artış gösterir. Ayrıca, kadınlarda daha sık olarak rastlanır. İleri yaşlarda otoantikorlara rastlama oranı artmaktadır.

2. Genellikle, otoimmun hastalıklar immun yetmezlik hastalıkları ile birlikte görülürler. Bu nedenle, bağışık sistemdeki bozukluklar arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkmaktadır.

3. Otoimmun hastalıklarda kalıtsal ilişki gözlenmektedir. Otoimmun hastalıkların bazı ailelerde toplanmış olması, aile ilişkilerinin enfeksiyon etkeni gibi bir dış ortam nedenine bağlamak mümkünse de genetik etkenin rolü hakkında bazı deliller vardır. Son araştırmalara göre, otoimmun hastalıklarda belirli HLA antijenlerinin bulunması otoimmun hastalıkların kalıtım ile ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

4. Organa özgül ve organa özgül olmayan otoimmun hastalıklar ile kanser oluşumu arasında da bir ilişki gözlenmiştir. Organa özgül otoimmun hastalıklarda hasta organda kanser oranı fazla iken, organa özgül olmayan otoimmun hastalarda lenfo retiküler sistem kanserlerine de sık olarak rastlanmaktadır.

### OTOİMMUN HASTALIKLARDA PATOGENEZİS

Otoimmun hastalıklar, organizmanın kendi antijenlerine karşı hümmoral ve hüccresel yanıt oluşturması esasına dayandığından immünopatoloji ile ilgili tüm mekanizmalar burada da geçerli olacaktır.

#### İmmun Komplekslerin Rol Oynadığı Mekanizmalar

Yabancı antijen moleküllerine karşı oluşan antikorların bu antijenlerle birleşerek oluşturdukları kompleksler **immün kompleks** olarak adlandırılır. Bu komplekse komplemanın bağlanması çeşitli kimyasal maddelerin salınmasına neden olur.

Doku antijenlerine karşı oluşan antikorların kanda dolaşan antijen - antikor kompleksini oluşturmaları, böbrek glomerül kapillerinde birikmeleri sonucu glomerulonefritis, damar epitellerinde birikmeleri ile de vaskülitise neden olurlar. Özellikle, antinükleer antikorlar bu patolojik olayların ortaya çıkışında önemli derecede rol oynarlar.

#### Hümmoral Bağışık Yanıt

Bazı antikorlar vücutta doku harabiyetine neden olurlar. Örneğin, otoimmun hemolitik anemide anti-eritrosit antikorları, eritrositler ile birleşir. Bu kompleks dalak, karaciğer fagositer hücreleri tarafından



tutulurak yok edilmesini arttırır. Yani, eritrositlerin yüzeyine antikor bağlanması bu hücrelerin makrofaj ve fagositer hücrelere yapışma özelliğini arttırır.

### **Hücrel Bağışık Yanıt**

Freund'un adjuvantı ile enjekte edilen sıçan beyin ve omurilik dokusu sıçanlarda motor sinir liflerinde miyelin harabiyetine ve felce neden olur. Örneğin; deneysel ensefalomyelitis. Bu hastalık, hasta hayvanların lenfositlerinin normal hayvana verilmesiyle nakledilebilir. Burada hücrel bağışık yanıtın önemi vurgulanmaktadır.

### **OTOİMMUN HASTALIKLARIN TANI YÖNTEMLERİ**

Otoimmün hastalıkların patogenezi içinde rol oynayan mekanizmaları gözden geçirince, tanı için otoantijenlere karşı oluşan hümmoral, hücrel yanıt ve immün kompleks araştırılmasının gereği de açıkça ortaya çıkmaktadır.

Sadece hastalıkların değil, otoantikorların tespit edilmesiyle otoimmün cevap verebilme veya otoimmün hastalık gelişme ihtimali olanların, özellikle, akrabaların ortaya çıkarılmasında da önemli rol oynarlar. Otoantikorların araştırılmasında en yaygın olarak kullanılan, çeşitli doku kesitleri ile yapılan floresan antikor (FA) tekniğidir. Bu tekniğin yanında hemaglutinasyon, komplement fiksasyon, radioimmuno assay, ELISA, aglutinasyon testleri kullanılmaktadır. Radioimmuno assay ile de intrinsik faktör, DNA ve IgG'ye karşı oluşan antikor miktarlarının tayini yapılabilir.

Hümmoral antikor cevabını saptayan yöntemlerin haricinde son yıllarda hücrel immün cevabı ölçen in vitro testler de uygulamaya konmuştur.

#### **a) Makrofaj Önlenim Testi**

Bu test, hasta lenfositlerinin duyarlı lenfositler ile teması sonucu makrofaj göçünü önleyen salgı faktörü ile ilgilidir. Ficoll hypaque ile ayrılan lenfositler kılcal tüpe alınır. Besleyici sıvıda inkübe edilir. Ortamdaki özgül antijen varlığında kapiller tüp içindeki makrofaj yayılması önlenir. Makrofajların yayılmasının önlenmesi o antijene karşı hücrel bağışık yanıtı gösterir.

## b) Lenfoblast Transformasyon Testi

Lenfositlerin uyarımı bugün özellikle hücresel bağışık yanıt yeteneğini ölçmekte faydalı bir yöntemdir. Bu test özellikle immun yetmezlik hastalıklarının tanısında otoimmunitede, kanser ve intraselüler infeksiyonlarda hücresel bağışık yanıt yeteneğini saptamada uygulanır. Test, hasta lenfositlerinin in vitro olarak özgül antijen veya özgül olmayan mitojenik maddelerle uyarılması esasına dayanır.

Heparinle alınan kan ficoll hypaque ile santrifüj edilerek lenfositler ayrılır, sayılır. Belli sayıdaki lenfositler tüplere konur. Uyarılır ve kültürdeki DNA sentezini ölçmek için DNA yapısına giren radyoaktif işaretli timidin ilave edilir. 72 saat inkübasyondan sonra santrifüj edilir. Yıkanarak üst sıvı atılır. Hücreler parçalanarak DNA'ların açığa çıkması sağlanır. Sıyaçta DNA sentezi ölçülür. Bu, lenfosit uyarımını gösterir.

Lenfosit uyarımı çok kez geç tip aşırı duyarlılık tepkimeleri ile paralel sonuçlar vermektedir.

Otoimmun hastalıkların teşhisi için lenfosit sayımı da yapılabilir. Otoantikörlerin saptanmasında kullanılan önemli testler Tablo-1' de geniş olarak gösterilmektedir.

Tablo 1. Otoimmun hastalıkları teşhis yöntemleri

### 1. A. Kantitatif Testler

- Farr testi -  $\text{NH}_4\text{SO}_4$  ile çöktürme
- Anti Ig çöktürme
- Ultrasantrifügasyon
- Poliakrilamid jel elektroforezisi
- Denge (equilibriyum) diyalizi

### B. Kalitatif Testler

- İmmunofloresans mikroskopi
- Radioimmunodiffüzyon
- Radioimmunoelktroforez
- Radio jel elektroforez

## 2. İkincil Birleşmeye Dayanan Testler

### A. Presipitasyon

- Sıvıda
- Jelde

### B. Aglütinasyon

- Direk
- Pasif
- Antiglobulin (Coombs)

## 3. Üçüncül Testler (in vitro)

- A. Pasif deri anafksisi
- B. Arthus reaksiyonu
- C. Anafksisi

## OTOİMMUN HASTALIKLARDA MEYDANA GELEN BAZI OTOANTİKORLAR

Birçok otoimmün hastalıkların teşhisi genellikle daha kolay olması nedeniyle otoantikörlerin tespiti esasına dayanılarak yapılmaktadır. İşte, otoimmün hastalıkların teşhisine olanak sağlayan bazı otoantikörleri şu şekilde sıralamak olasıdır:

### Antinükleer Antikörler

Antinükleer antikörler, IgG sınıfından olup, IgM ve IgA sınıfından olabirirler. Bu tip antikörler DNA, nükleus zarı, çekirdek ve nükleoproteinlere karşı oluşabilirler.

Sistemik lupus eritromatozis (SLE), romatoid artrit, kronik aktif hepatit, belirli bazı ilaçların kullanılmasından sonra çeşitli serolojik testlerle teşhis edilebilirler.

### Antigammaglobulin Antikörleri

Bunlara **romatoid faktör** de denir. IgM sınıfından olup gamma ağır zincirlerine karşı oluşur. Sürekli bakteri şırıngaları ve enfeksiyonlardan sonra meydana gelir. Örneğin; subakut bakteriyel endo-

karditis. Glomerul temel zarında toplanmazlar. Anti IgG ve IgG kompleksleri eklemlerde toplanır ve artritisi yapar.

### **Anti Alyuvar Antikorları**

Bu antikorlar alyuvar ile birleşir, komplementi aktive eder ve hemolize neden olurlar. Anti alyuvar antikorları, otoimmun hemolitik anemilerde direk coombs testi ile teşhis edilirler.

### **Doku Antijenlerine Karşı Otoantikolar**

Örneğin; myasenia gravidide çizgili kas antikorları. Ülseratif kolitiste kolon mukoza antijenlerine karşı, aktif romatizmada kalp kasına karşı, tiroditlerde tiroglobulin vs. karşı oluşan otoantikolar bu gruba girerler.

### **SAĞALTIM**

Otoimmun hastalıkların tedavisinde kesin başarı, otoimmunitenin oluşumunu açıklayabileceğimiz oranda olacaktır. Organa özgül hastalıklarda ilaçlar ile tedavi genellikle yeterli olmaktadır. Örneğin; tiroksin birincil miksödemde, B<sub>12</sub> vitamini ise pernisiyöz anemide tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Bugün hâlâ kortikosteroidler ile bağışık yanıtı baskılayan anti-mitotik ilaçlar (DNA replikasyonunu engelleyen), antimetabolik etkisi olan lenfosit üremesini engelleyen ve bu nedenle bağışık yanıtı baskılayan azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate gibi ilaçlar ve aktinomisin gibi antibiyotikler kullanılmaktadır. Aynı amaç için anti lenfositik serum ile tedavi düşünölmekle beraber uzun süreli tedavide tümör oluşumu gibi tehlikeler söz konusu olmaktadır.

Romatoid artritide steroidlerden başka salisilat, indomethacin, phenylbutazone, fenoprofen ve ibuprofen gibi yangıya karşı ilaçlar kullanılır. Bir T hücresi uyarıcısı olan levamisolün de tedavide yararlı etkisi olabileceği üzerine çalışmalar sürdürölmektedir.

Bugün Yeni Zelanda siyah fare kırmaları ile çalışılmakta olan uyarılmış B lenfositlerini geçici bir süreyle D-glutamik asit ve D-lizin kopolimerleri ile baskılamak suretiyle otoimmun hastalıkların tedavi olabileceği üzerine çalışmalar sürdürölmektedir.

## HAYVANLARDAKİ OTOİMMUN HASTALIKLAR

Bugün bilinen birçok sendrom veya hastalıkların oluş mekanizması otoimmunité ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Her geçen gün de otoimmün hastalık sayısı artmaktadır.

### Otoimmün Hemolitik Anemi

Otoimmün hemolitik anemi (OHA) uzun zamandan beri bilinen, hayvanlarda özellikle kedi, köpek, at ve sığırlar arasında çok sık rastlanan bir hastalıktır. Orta yaşlı ve dişi hayvanlar arasında daha yaygın olarak gözlenir. Kalıtsal yönü yoktur. Hastalığın esas nedeni anti alyuvar antikörlerinin ve bunların oluşturdukları komplekslerin alyuvarların zarlarına etkileridir.

Antikörler termal karakteri değiştirerek vücut ısısında ve daha düşük derecelerde patojenik olurlar. Bu nedenle hastalık sıcak ve soğuk aglutininin formunda görülür.

Klinik belirtiler anemiye bağlı olarak şekillenir. Akut ve kronik seyirli olup, kanda özellikle küresel şekilli eritrositler bulunur. Soğuk aglutininin formunda, küçük kan damarlarında bulunan nekrozlar nedeniyle hayvanın kol ve bacaklarında işemik nekrozlar görülebilir.

### Otoimmün Trombositopeni

Hastalığın en çok görüldüğü türler köpek, kedi ve atlardır. Dişiler, hastalığa daha duyarlıdır. Hastalığın oluşumunda antitrombosit antikörlerinin etkisi vardır. Bu da RES (retikuloendotelial sistem)'deki bir bozukluktan kaynaklanmaktadır.

Hastalık, şiddetli bir hemorajik tablosu şeklinde ani ve akut bir formda görülebildiği gibi, ekimotik ve peteşiyel kanamalarla kendini gösteren süregen bir formda da izlenebilir. Her sistemde ve her bölgede kanamalar vardır. Aneminin derecesi değişik olup, ani ölümler serebral kanamalardan ileri gelir.

### Sistemik Lupus Eritromatosus (SLE)

Bu hastalık insanlarda yaygın olarak görülebildiği gibi hayvanlarda da ancak, sadece genç dişi köpeklerde ve seyrek olarak da kedilerde tanımlanmıştır. Köpeklerin SLE'i birden fazla sistemin hastalığıdır. Başlıca semptomlar, hemolitik anemi, şiddetli fakat erozif olmayan eklem yangısı, renal bozukluklar, deride kabuklanma ve hi-

perkeratous şeklindedir. Ayrıca, sinirsel belirtiler, aralıklı ateş ve lökopeni de görülebilir.

SLE oluşumunda eritrosit, trombosit, lökosit ve lenfositlerin DNA'sına karşı oluşan otoantikörlerin rolü vardır. Bu antikörler (otoantikörler), antijen-antikör kompleksleri vücutta immun kompleks lezyonlarının oluşmasına neden olur. Böbrek glomerülleri bu kompleksler tarafından yaralanır. Bazı araştırmacılar ise hastalığa bir virusun neden olduğunu ve hastalığın zoonotik karakterde olduğunu ileri sürmektedirler.

### **Diskoid Lupus Eritematozis**

En çok köpeklerde görülen bir otoimmun hastalıktır. Lezyonlar genellikle deride ortaya çıkar. Bu lezyonlar simetrik olarak burunda, kulaklarda ve yüzde görülür. Güneş ışınları bu lezyonlardaki tablonun şekillenmesine neden olur. Lezyonlarda pigment kaybı ve kabuklanma görülür. Histopatolojik olarak dermis ile epidermin birleştiği noktalarda hastalık nedeni olan antikör birikimi gözlenir. Bu birikim çeşitli yöntemlerle saptanabilir.

### **Otoimmun Deri Hastalıkları**

Hayvanlarda belirlenen otoimmun deri hastalıklarının başlıcaları: Pemphigus vulgaris, P.foliaceous, P.vegetars, P.erithetosus, Bullous pemfigoid'dir.

Bu hastalıklar sulu kabarcık (bulla) oluşumu ile karakterizedirler. Fakat, ince deri ile hayvanlarda bu kabarcıklar zamanla erzyonlaşma, ülserleşme, kabuklanma gösterirler.

Her otoimmun deri hastalığının özel bir yerleşme yeri vardır. Pemphigus vulgaris özellikle müköz zarlar ile kütisin birleştiği yerlerde ağız mukozasında, tırnak yataklarında görülür. P.foliaceus önce baş ve kulaklarda, sonra müköz zarlar dışındaki tüm deride görülür. P.erythematosus öncelikle ışığa duyarlı yüz, burun ve kulaklara yerleşir. Bullous pemfigoid'in akut formu P.vulgaris'e benzer. Kronik formunda geniş bölgelere yayılan ülserasyon dikkati çeker.

### **Otoimmün Nefritis**

Hayvan türleri içinde en çok kedi ve köpeklerde görülür. Böbrek dokusunda en fazla nefritojenik antijen glomerul bazal membran dokusudur. Glomerulonefrit, glomerul temel zarı ve ona karşı oluşan antikor ile oluşturduğu kompleksin patolojisi sonucudur. Antijen ve antikor birleşmesi ve komplementin aktivasyonu ile ara maddeler açığa çıkar. Bu etki ile böbrek glomerüllerinde tübüler dokuda yangı oluşur. Kapiller içindeki immun kompleksler endotel zarını geçerek epitel hücreleri tarafından depolanır. Bowman kapsülü büzülür.

Klinik olarak proteinüri, hematüri, böbrek fonksiyonlarında bozukluklar görülür.

### **Romatoid Arthritis**

Çeşitli hayvan türlerinde rastlanmakla birlikte özellikle küçük cins köpeklerde görülür. El, ayak eklemlerinden başlayarak merkezi yayılım gösteren deformite özellikte bir hastalıktır. Hastalığın oluşumunda IgG sınıfı antikorlara karşı oluşan ve romatoid faktör (RF) olarak bilinen otoantikorların önemli bir rolü vardır. Genellikle IgM sınıfı immunglobulinler otoantikorlar olup, yapılarında IgG için özel bölgeler içerirler.

Hayvanlar klinik olarak hasta, zayıf, ateşli ve halsizdirler. Eklemler şişmiş ve deri altında nodüller şekillenmiştir. Histopatolojik olarak sinovyal zarlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, romatoid faktör, sinovyal sıvıda nötrofil lökositler gözlenir.

### **Otoimmün Tiroiditis**

İnsanlarda ve hayvan türleri içinde özellikle köpeklerde görülür. Çeşitli deney hayvanlarında da deneysel olarak oluşturulabilir. Veteriner hekimlikte uzun süredir bilinen hipotriodizmlı hastalarda tiroglobuline, tiroid epiteline, mikrozom ve zarına karşı oluşan otoantikorlar bulunmuştur.

### **Myastenia Gravis**

İnsan, köpek ve kedilerde rastlanan iskelet kaslarının bir hastalığıdır. Hafif eksersizlerden sonra ortaya çıkar ve aşırı yorgunlukla karakterizedir. İmmun sistem bozukluğu sonucu olduğu saptanan

bu hastalıkta, son yapılan araştırmalarda, hastalarda iskelet kaslarındaki asetil koline ve timus hücrelerine karşı otoantikolar bulunduğu bildirilmiştir.

### **Poliartritis**

İmmun kökenli bir hastalık olan poliartritisin nedeni tam açıklanamamaktadır. Hayvanlarda ateş, depresyon, durgunluk dikkati çeker. Duruş ve yürüyüş şekilleri değişir. Histopatolojik incelemelerde en çok etkilenen dokuların beyin ve kalp arterleri olduğu saptanmıştır.

### **Köpeklerin Sjogren Sendromu**

Köpeklerde görülen bu hastalığın başlıca klinik bulguları keratokonjunktivitis sicca, tükrük salgısının durması ve diş çürükleridir. Hasta hayvanlarda antinükleer yapıda otoantikoların yanısıra, göz zarlarının epitel hücrelerine karşı oluşmuş otoantikolar da bulunur.

### **Otoimmün Döllenme Bozuklukları**

Bu tip reaksiyonlar özellikle köpeklerde Br. canis enfeksiyonlarından sonra rastlanır.

İnsanlarda, bazı kısır erkeklerde aglutine eden antikolar spermelerin agregasyonuna neden olarak servikal müközün içine girmesine engel olurlar.

### **Otoimmün Encephalitis**

Hayvan türleri arasındaki kedi ve köpeklerde sıklıkla gözlenen bir otoimmün hastalıktır. Deney hayvanlarında deneysel olarak oluşturulabilmektedir.



## KAYNAKLAR

- 1 — ARDA, M. (1985) : İmmunoloji Başışıklık Bilimi. Cilt 1. A.Ü. Vet. Fak. Yayın: 404, Ders Kitabı.
- 2 — AYDIN, N. (1986) : İmmunoloji ve Seroloji Ders Notları. A.Ü. Vet. Fak. Teksir No. 4.
- 3 — BİLGEHAN, H. (1984) : Temel Mikrobiyoloji ve Başışıklık Bilimi, Bilgehan Basımevi, Bornova-İzmir.
- 4 — ÇETİN, E.T. (1981) : İmmunoloji, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, Bayda Yayını No: 1.
- 5 — DİLŞEN, N. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları. Cilt 16, Temel ve Klinik İmmunoloji.
- 6 — DİKER, K.S. (1983) : Evcil Hayvanların Otoimmün Hastalıkları. Veteriner Hekimler Derneđi Dergisi, Cilt: 53, Sayı: 3.
- 7 — FUDENBERG, H.H., STITES, D.P., CALDWELL, J.L. and WELLS, J.V. (1980) : Basic and Clinical Immunology, 3rd. Lange Med. Pub. Los Altos Calif.
- 8 — GORDON, B.L. (1974) : Essentials of Immunology, 2nd Ed. F.A. Davis Company, Philadelphia.
- 9 — GÜLMEZOĞLU, E. (1983) : Başışıklığın Temelleri, 3. baskı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları A/16.
- 10 — ROITT, I. (1984) : Temel İmmunoloji, Güven Kitapevi Yayınları, Ankara.
- 11 — TIZARD, I.R. (1984) : Immunology: An Intraduction, 383 Madison Avenue New York, NY 10017.
- 12 — TIZARD, I.R. (1982) : Veterinary Immunology, 2nd Ed. W.B. Saunders Company: West Washnigton Square Philadelphia, Pa. 19105.
- 13 — WEIR, D.M. (1977) : Immunology, An outline for students of medicine and biology. 4rd Ed. Churchill Livingstone Edinburg, London, New York.