İMMÜNGLOBÜLİNLER VE LOKAL İMMÜNİTE'DE SALGILARDAKİ IgA GLOBÜLİNLERİN ROLÜ

Dr. Münir BÜKE (*)

Bu yazımızda insan serumunda bulunan immünoglobülin çeşitleri ve yapıları kısaca gözden geçirilmiş, özellikle vücut salgılarında bulunan IgA globülinlerin, biyosentezi, metabolizması, lokal immünite açısından enfeksiyonlardan korunma bahsindeki mühim vazifeleri üzerinde durulmuştur. Bu globülinlerin bilhassa lokal antijenik stimülasyon neticesinde lokal olarak teşekkül ettiği kan serumlarındaki globülinlere bağımlı olmadan kalitatif ve kantitatif değişiklikler göstererek enfeksiyöz ajanların giriş kapısı olarak seçtikleri mukozalarda onların fagositoz ve nötralizasyonunda organizmanın en mühim hümoral müdafaa faktörlerini meydana getirdiği belirtilmiştir. Bu sebeple mukozalarda yerleşme özelliği gösteren enfeksiyonlara karşı parenteral yoldan yapılan immünizasyona nisbetle aşıların lokal olarak tatbikatının büyük faydalar sağlıyacağı meselesi üzerinde durulmuştur.

Giriş

İlk immünizasyon deneylerine 1891 senesinde EHRLICH tarafından, beyaz farelerin abrin ve ricine maddelerine karşı aşılanmaları ile başlanmıştır. Sonradan BESREDKA (1918 - 1937) enfeksiyonlardan korunmada özellikle lokal vaksinasyonun mühim rol oynıyabileceği hususunu belirtmiş, kendi adı ile anılan aşılama tekniğini ortaya koymuştur. Yakın tarihlere kadar bu mevzuu üzerinde fazla durulmamıştır.

TOMASI ve ZIGELBAUM (1963) un insan vücudundaki sekresyonlarda 1gA gamma globülinlerini bulmaları ve bunların mukozaların lokal immünitesi bahsinde ehemmiyetlerinin anlaşılması, bu yönde birçok çalışmaların başlangıcını teşkil etmiştir (15).

Gerçekten mukozalardaki salgılarda bulunan gamma globülinlerin, merkezî lenfoid dokularda teşekkül ederek kana karışan gam-

(*) Ege Üniversitesi Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve İntan Hast. Kln. Müt. Asistanı

ma globülinlerden farklı özellik gösterdikleri tesbit edilmiştir. Bu farklılıklar şu şekilde özetlenebilir :

1. Salgılardaki spesifik antikor konsantrasyonu, serumdakine bağımlı olmadan değişmektedir.

2. Lokal immünizasyon, antikor sentez eden hücrelerin lokal olarak çoğalmasını sağlamaktadır. Halbuki santral lenfoid organlarda bu durumda çok daha az sayıda bu tip hücre artışları görülmekte ve genel yoldan yapılan aşılamalarda ise durum tamamen aksi olmaktadır.

3. Salgılardaki antikor konsantrasyonu hastalığın iyileşme safhasından itibaren enfeksiyona rezistans durumu ile orantılı olarak artmaktadır. Kanda bu hallerde antikor miktarları ters orantılı olarak gittikçe azalmaktadır.

4. Ekseri salgılarda IgA globülinlerine ait antikorlar net bir şekilde artış göstermekte ve özellikle enfeksiyonun bulunduğu bölgede en yüksek seviyelerde görülmektedir (8, 9, 13).

Yazımızda insanlarda mevcut immünoglobülinler kısaca gözden geçirilecek, özellikle vücut salgılarında bulunan IgA'nın yapısı, biyosentezi ve lokal immünite açısından enfeksiyondaki ehemmiyeti üzerinde durulacaktır.

İmmünoglobülinler :

Eskidenberi antikorların globülin tabiatında maddeler olduğu bilinmektedir. Bugün antikorlar immünoglobülin olarak ifade edilmek suretiyle, bir yandan immün reaksiyondaki antikor fonksiyonu diğer yandan globülin yapısındaki şimik strüktürü belirtilmektedir (10).

Elektroforez, immün elektroforez metodları, miyelom vakalarında görülen paraprotein veya monoklonal protein ismi verilen globülinlerin, BENCE - JONES proteinlerinin incelenmesi, tavşanlarda ve beyaz farelerde Allotipinin keşfi (Oudin) (7), nihayet insanlarda bu özelliğin ortaya konulması çok kompleks bir durum gösteren immünoglobülinlerin yapı ve fonksiyonu hakkındaki bilgilerimizi çok genişletmiştir. Bilhassa strüktürlerinin aydınlanması yönünden paraproteinler veya monoklonal proteinler, BENCE - JONES proteinleri çok işe yaramıştır (12).

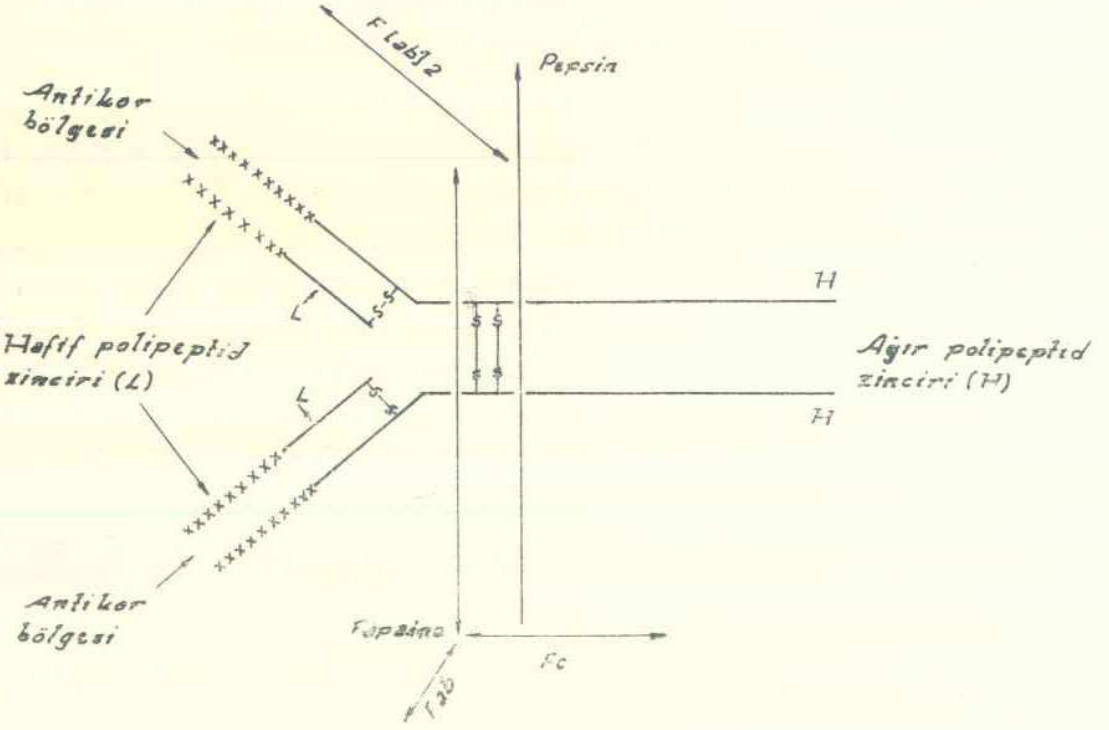
Zira normal insan serumlarında bulunan immünoglobülinler diğer globülinlerin aksine olarak, fizikoşimik özellikler ve antijenik

strüktürleri bakımından, heterojen, kompleks bir globülin topluluğundan ibarettir (10).

Genel Yapıları :

PORTER ve EDELMAN'ın yapmış olduğu çalışmalar sayesinde ilk defa olarak insan serumlarında mevcut globülinlerin büyükçe bir kısmını teşkil eden IgG globülinlerin strüktürü aydınlanmıştır (4).

1gG (γg) simetrik 4 polipeptid zincirinden yapılmıştır. İki tanesi uzun, molekül ağırlığı büyük polipeptid zincirlerinden ibaret ve birbirine idantik olan ağır zincirlerle (H, chaines lourdes) iki kısa ve molekül ağırlığı hafif ve yine birbirine idantik olan (chaines légéres) L zincirinden ibarettir. Ağır zincirlerden herbiri 55.000 molekül ağırlığında, hafif zincirlerden her birisi ise 22.500 molekül ağırlığındadır. Hafif zincirler birer disülfür bağları ile ağır zincirlere bağlı bulunmakta, ağır zincirler de (H) kendi aralarında bir veya birden fazla disülfür köprüleri ile bağlanmaktadır. Böylece bir IgG molekülünün toplam mol. ağırlığı 150 - 155 bin arasında olmaktadır. Proteolitik anzimlerle peptit bağları parçalanmak suretiyle birbirlerinden farklı fragmanlara ayrılabilmektedir (Şekil 1) :



Şekil: 1 IgG molekülünün şematik yapısı. 3 s. 107

1. Papaine (PORTER) IgG molekülünü 3 parçaya bölmektedir (3, 10). İki parça idantik olup, Fab (Fragment antijen binding) ismi ile anılmakta ve herbiri fragman hafif (L) ve ağır (H) zincirin (N) terminal bölgesini ihtiva etmektedir. Fab'yi teşkil bu iki fragmanın her biri Fd olarak isimlendirilmektedir. Geriye kalan üçüncü parça Fc yi teşkil etmektedir. Bu kısım kolayca kristalize edilebilen iki ağır zincirin (H) terminal —COOH— kısmına ihtiva etmektedir.

2. Pepsinle yapılan enzimatik parçalamada : İmmünoglobülin F $(ab')_2$ ismi verilen ve papainle parçalamada hasıl olan Fab fragmanına tamamen idantik olmayan parçaya bölünmekte, geriye kalan Fc fragmanı birçok küçük polipeptid parçacıklarına dönüşmektedir. Bu ikinci tip parçalanmada F $(ab')_2$ fragmanı birbirine simetrik iki antikor bölgesi ihtiva etmekte (site d'anticorps) daha doğru bir deyimle bu parça antijenle birleşme özelliğini taşıyan iki kollu antikor kapasitesi göstermektedir. Fc fargmanı her ikisinde de antikor aktivitesinden yoksun olmakla beraber kompleman fiksasyonunda, sansibilizasyonda ve IgG molekülünün plasenta bariyerinden geçişinde aktif rol oynayan biyolojik özellikler göstermektedir.

İmmünoglobülinler antijenik yönden heterojen bir topluluktur. Bünyesini teşkil eden ağır polipeptid zincirleri (H), hafif polipeptid (L) zincirlerinden farklı antijenik bünyeye sahiptir. Ağır zincirlerin kendisine has bu özelliği dolayısı ile immünoglobülinler sınıflara ayrılmaktadır. Nitekim insan immünoglobülinleri IgG (γ), IgA (α), IgM (M), IgD (δ), IgE (ε) diye 5 sınıfa ayrılmaktadır.

Hafif polipeptit zincirleri ağır zincirlerin aksine olarak bütün immünoglobülinlerde müşterek bulunmaktadır. Bununla beraber bu zincirler antijenik yönden farklı iki tip göstermekte, Kappa ve Lamda isimlerini almaktadır. Her sınıf immünoglobülin molekülü sadece bir tipe ait (ister Kappa ister Lamda) hafif zincirleri ihtiva etmekte, hiçbir zaman mevcut iki hafif zincirden biri Kappa diğeri Lamda özelliğini göstermemektedir. Normal bir insan serumunda bütün immünoglobülinleri gözönünde bulundurarak yapılan değerlendirmede genellikle bütün hafif zincirlerin % 65'i Kappa, % 35'i le Lamda olarak tesbit edilmektedir (3).

İmmünoglobülinlerin Karakteristik özellikleri : Bu özellikler (Tablo 1) de özetlenmiştir.

1. IgG globülinler :

Normal insan serumlarında bulunan immünoglobülinlerin % 70 - 75'ini IgG globülinler teşkil etmektedir. Erişkin kimselerde bu glo-

bülin konsantrasyonu 100 cm^3 kanda 1000 - 1400 mg. miktarında bulunmaktadır. Molekül ağırlığı 150 - 155 bin civarında olup, sedimantasyon sabitesi 7s'tir. % 3 ten az glusitleri ihtiva etmektedir. Bu karbonhidratlar molekülün Fc fragmanında, ağır polipeptit zincirlerinde bulunmaktadır.

TABLO 1

İNSAN İMMÜNOGLOBÜLİNLERİNİN ÖZELLİKLERİ

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Sedimantas. sabitesi	7s	7s polimerler 9 - 175	19s	7s	8s
Molekül ağırlığı	155.000	170.000	900.000 5x180.000	155.000	195.000
Glusit miktarı (% mg)	2 - 3	5 - 10	8 - 12	—	10
Serumdaki konsantrasyonu (yetişkinde) mg/ml.	11,7	2,2	1.2	0,025	0,0003
Ortalama yarı ömrü gün olarak	24	6	5	3	?
İntravasküler sahadaki dağılım yüzdesi	44	40	70	73	?
Salgılarda bulunuşu	—	++	—	—	—
Komplemanı fikse etme özelliği	+	—	+	—	—
Plaçentadan geçme özelliği	+				
Passif deri anafilaksisi	+				
Reagin					++

Miyelomlu vakalar üzerinde yapılan çalışmalar. IgG molekülünün ağır polipeptit (H) zincirleri arasındaki disülfür köprülerinin

sayısı ve lokalizasyonu arasındaki farklar dikkate alınarak bu grup globülinlerin dört ayrı sub grubu ortaya kaymıştır (6). (Tablo 2).

TABLO 2

1gG GLOBÜLİNLERİN SUB GRUPLARI

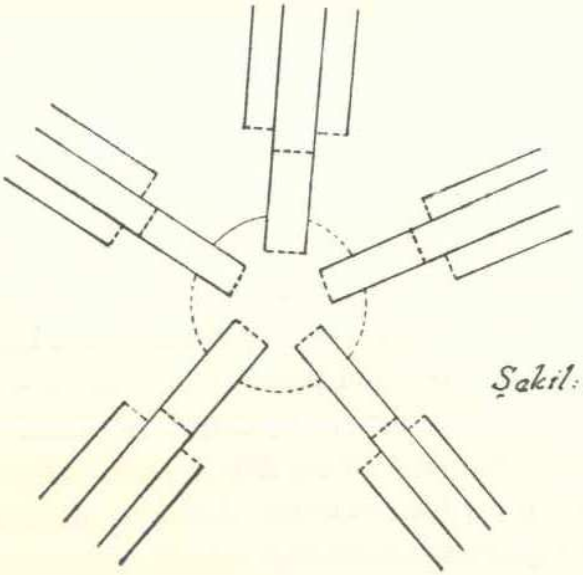
Sub gruplar	γG_1	γG_2	γG_3	γG_4
Toplam 1gG ye göre yüzde miktarları	% 68	% 20	% 8	% 4
Komplemanı fikse etme özelliği	+	+	+	—
Kobay derisi üzerine fikzasyon (sensibilitasyon)	+	+	—	—

Tablo 2 de görüldüğü gibi, IgG globülinleri, sub grupları gözönüne alınarak incelendiğinde antijenik yönden farklı 8 globülin molekülü ortaya çıkmaktadır. Zira her sub grup için ağır ve hafif polipeptit zincirleri ayrı antijenik özellikler göstermektedir. Bilindiği gibi normal hallerde plasmocyte'ler bir tip hafif ve ağır (H) polipeptit zinciri sentez edebildiğine göre, immünoglobülinlerin antijenik yönden gösterdikleri heterojen özellikler, onları sentez eden bu hücre topluluğunun heterojen özelliğine bağlı bulunmaktadır (3).

Elektron mikroskopla yapılan incelemelerde IgG molekülünün Y harfine benzer bir morfoloji gösterdiği, kolları teşkil eden Fab fragmanları arasındaki açının kendine uygun antijenle birleşme özelliği dolayısıyle 0° - 180° arasında değişen bir durum arzettiği ve büyük bir elâstikiyete sahip olduğu tesbit edilmiştir (3). (Şekil : 2).

2. IgM Globülinler :

Normal kan serumunda 100 cm^3 te takriben 100 mg kadar bulunan bu globülinler, molekül ağırlığı en yüksek olan immün globülinlerdir (900.000). Sedimantasyon sabitesi 19s olup, herbiri 180.000 molekül ağırlığında 5 sub üniteden teşekkül etmiştir (Şekil 3). Bu sub üniteler kendi aralarında disülfür köprüleri ile bağlı bulunmaktadır. Elektron mikroskopla yapılan incelemelerde 5 kollu bir yıldız manzarası arzetmektedir (3, 9). Her IgM molekülünde bu durumda



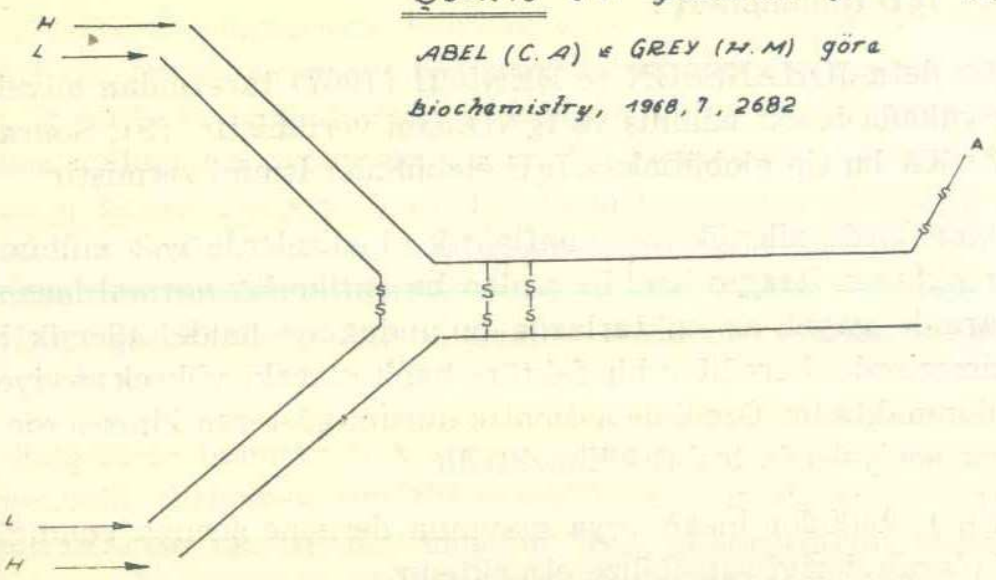
Şekil: 2 IgM molekülünün şematik yapısı[3] s. 110

antijenle birleşebilen on adet antikor bölgesi bulunmaktadır. Bununla beraber bu globülinin tatbikatta 5 valanslı bir antikor özelliği gösterdiği, geriye kalan diğer 5 antikor bölgesinin molekülün özelliği dolayısı ile sterik olarak bloke edildiği ve gizli kaldığı zannedilmektedir.

IgM molekülü diğerlerinden farklı olarak bünyesinde daha fazla glusitleri ihtiva etmektedir (% 10).

Bugün IgM globulinin iki sub grubu olduğu bilinmektedir. Antijenik stimülasyon'un 2 - 5 inci günlerinde teşekkül eden ilk globulinlerdir. Müteakiben IgG globülinleri teşekkül etmektedir.

Şekil: 3 γA globulinin şematik yapısı
ABEL (C. A) & GREY (H. M) göre
Biochemistry, 1968, 7, 2682



3. IgD Globülinleri :

Bu globülinler ilk defa 1965 yılında miyelomlu bir hastada tesbit edilmiştir (11). Normal insan serumlarında 100 cm^3 te 0,3 - 14 mg gibi çok az miktarlarda bulunmaktadır. İnsan globülinlerine karşı hazırlanmış polivalan immün serumlarla yapılan immün elektroforez tekniği ile bu globülini normal hallerde meydana çıkarmak mümkün değildir. Ancak monospesifik Anti IgD globülin serumu kullanılarak yapılan tetkikte normal insan serumunda mevcudiyeti tesbit edilmiştir. Molekül ağırlığı 155.000, sedimantasyon sabitesi 7s olan bu globülinin biyoşimik yapısı tamamen aydınlatılamamış olmakla beraber diğer globülinlerin yapısına benzediği 2 hafif (L) ve iki ağır (H) zincirden ibaret olduğu bilinmektedir. Antikor aktivitesinin bulunup bulunmadığı halen gösterilememiştir (3, 9).

Yapılan incelemelerde bu globülinin organizmada kısa zamanda parçalandığı, ortalama yarı ömrünün 2 - 8 gün gibi çok kısa olduğu ve normal insanlarda günde kg başına 0,4 mg. miktarında sentez edildiği gösterilmiştir (3).

IgD'ye ait miyelom vakaları tesbit edilmiştir. Bu durumda dahi elektroforetik incelemeler diğerleri kadar bariz bir pik vermemektedir. Ancak Anti - IgD serumlarının kullanılması bu durumu aydınlığa kavuşturmaktadır.

Bazı Bence - Jones albumuni gösteren bu tip miyelom vakalarında hafif zincirlerin büyük çoğunluğunun lamda (λ) tipinde olduğu tesbit edilmiştir. Bu durumun halen izahı yapılamamıştır (3).

4. IgD Globülinleri :

İlk defa JOHANSSON ve BENICH (1967) tarafından miyelomlu bir vakada tesbit edilmiş ve IgND ismi verilmiştir. (9). Sonradan ISHIZAKA bu tip globülinlere IgE globülinler ismini vermiştir.

İnsanlarda allerjik ve anaflaktik hadiselerde çok mühim rol oynamaktadır. Reagin ismi ile anılan bu antikorlar normal insan serumlarında gayet az miktarlarda bulundukları halde, allerjik bünyeli kimselerde, herediter bir faktöre bağlı olarak, yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Özellikle astmatik durum gösteren kimselerde çok yüksek seviyelerde tesbit edilmektedir.

Bu globülinler insan veya maymun derisine şırınga edildiğinde pasif olarak deriyi sansibilize etmektedir.

Termolabil olup 56° de 4 saatte inaktive olmakta, plasentadan geçmemektedir. Sansibilize olmuş deride uzun müddet kalmaktadır (28 gün). (PRAUSNITZ - KÜSTNER olayı.) Bu globülinin molekül ağırlığı 200.000 olup, ağır (H) zincirlerin her biri diğer globülinlerden farklı olarak 75.000 molekül ağırlığında bulunmaktadır.

5. IgA Globülinleri :

Yetişkin bir kimsenin kan serumunda 100 m^3 de 200 - 300 mg. miktarında bulunan bu immünoglobülinler, yeni doğan çocuklarda bulunmamakta ancak hayatın ikinci ayından itibaren teşekkül etmeğe başlıyarak gittikçe artmaktadır. İki ağır (H), iki hafif (L) zincirinden ibaret bir yapı gösteren bu globülinlerin ağır zincirlerin molekül ağırlığı (164.000) ve ihtiva ettiği glusitler ise IgG'ye nazaran biraz daha fazladır.

Serumda, özellikle miyelomlu hastalarda IgA immünoglobülinleri sedimantasyon sabitesi 9s - 17s arasında değişen (9s, 11s, 13s, 15s, 17s) polimer bir yapı göstermektedir. Monomer halinde sedimantasyon sabitesi 7s dir. Bununla beraber hepsinin antijenik yapıları aynıdır (8, 9, 11).

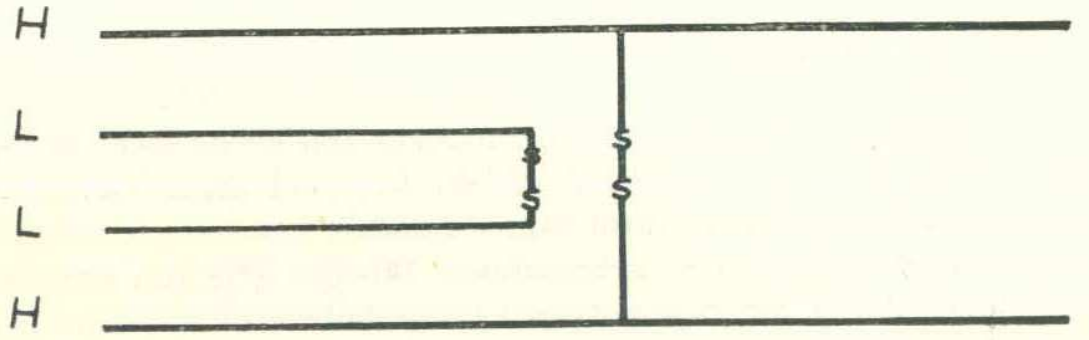
IgA globülinlerini iki sistem halinde incelemek gerçeğe daha uygundur :

1. Serumda bulunan IgA : Çoğunluğunu monomer olan 7s globülinler teşkil etmekle beraber 9s - 17s arasında değişen polimer yapıda da bulunabilmektedir.

2. Vücut salgılarında bulunan IgA : Bu globülinler özellikle tükürükte, burun, bronş ve bağırsak kanalındaki salgılarda, kolostrum ve sütte bulunan immünoglobülinler olup, lokal immünitede başlıca mühim rol oynamaktadırlar. Bu globülinler serumda bulunanların aksine merkezî lenfoid dokularda sentez edilmeyip lokal olarak o bölgede bulunan, mukozanın korion tabakasında yerleşmiş plazmasitler tarafından sentez edilmektedir. Hatta serumda bulunan IgA globülinlerin bir kısmının buradan gelmesi mümkündür (8, 14).

Salgılarda bulunan IgA serumdakinden farklı bir özellik göstermektedir. Takriben 400.000 molekül ağırlığında olup, sedimantasyon sabitesi 11s tir. İki molekül IgA glikorprotein tabiatında sekretuvar bir parça ile birbirine bağlı bulunmaktadır (Şekil : 4).

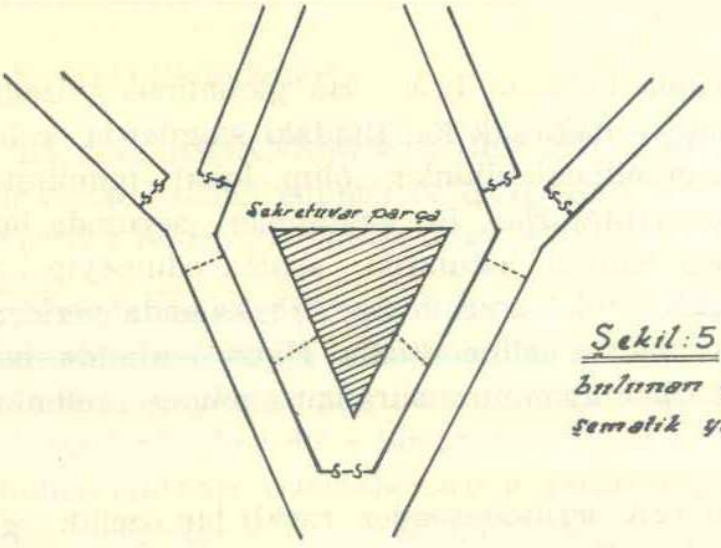
Şekil: 4 γA2 globülinin şematik yapısı
GREY (H.M), (ABEL (C.A), YOUNT (W.J)
KUNKEL (H.G) göre
J. Exp. Med., 1968, 128, 1233



Bu parçanın immünoglobülinlerin esas yapısı ve genetiği ile hiçbir ilgisi yoktur. Epitel hücreleri tarafından sentez edilen bu maddenin sekretuvar tipteki IgA molekülünü proteolitik anzimlere karşı koruduğu kabul edilmektedir.

IgA globülinlerinin iki sub grubu bulunmaktadır (IgA_1 - IgA_2). Normal serumlarda IgA_1, bu globülinin % 93'ünü IgA_2 si ise % 7 sini teşkil etmektedir.

IgA_2 strüktürü itibarıyle IgA_1'den biraz farklı bir özellik göstermekte, hafif (L) zincirler ağır (H) zincirlerine malûm –S–S– köprüleri ile bağlı olmayıp, non kovalan bağlarla birleşmiş bulunmaktadır (Şekil 5).



Şekil: 5 Vücut ifrazlarında bulunan IgA molekülünün şematik yapısı

Salgılarda bulunan IgA globülinlerin yapısı ve biyolojik özellikleri :

Yukarıda bildirildiği gibi vücut sıvılarında bu globülin özellikle dimer şeklinde bulunmakta, glikoprotein yapısındaki sekretuvar parça ile birbirine bağlı iki monomerik IgA molekülünden ibaret bir yapı göstermektedir. Sekretuvar parça salgılarda ya serbest halde veya globülinle birleşik halde olup, mukoza epitel hücreleri tarafından sentez edilmektedir. Lokal immünitede başlıca rol oynayan bu globülinler sub mukoza tabakasında serpilmiş bulunan lenfoid sisteme ait plazmositler tarafından sentez edildikten sonra mukoza epitel hücrelerinden geçerken sekretuvar parça ile birleşerek, sekretuvar tipteki IgA immünoglobülinlerini hasıl etmektedir (Şekil 5). Kandaki IgA globülinlerinden farklı bir yapı kazanmaktadır. Bununla beraber salgılardaki bütün IgA globülinlerin sekretuvar parça ile birleşmiş halde olup olmadıkları bugün tam olarak aydınlatılmamıştır (3).

Sekretuvar parça 50.000 - 90.000 molekül ağırlığında olup, elektroforetik ortamda beta globülinlerle aynı mobiliteye sahip bulunmaktadır.

İnsanlarda bu parçanın –S–S– bağları ile iki IgA molekülüne bağlı olduğu tesbit edilmekle beraber tavşanlarda nonkovalan bağlarla bağlı bulunduğu anlaşılmıştır.

Bu parça in vitro olarak polimerize olmuş IgA globülinleri ile birleşebilmektedir. Böyle birleşmiş dimer halindeki IgA kan serumundakinin aksine bazı proteolitik anzim aktivitelerine karşı mukavemet kazanmaktadır (Tripsin, kimotripsin gibi).

Biyolojik aktiviteleri yönünden sekretuvar IgA globülinlerinin diğer globülinlerle mukayesesi tablo 3 de gösterilmiştir.

TABLO 3

BİYOLOJİK AKTİVİTE YÖNÜNDEN FARKLAR

Globülinler	Presipitasyon	Aglütinasyon	Opsonifikasyon	Sitoliz	Nötralizasyon
IgG	+++	+	+	++	+++
IgM	+++	+++	++	+++	++++
IgA	—	+	?	?	?
IgA Sekretuvar S IgA	—	+++	++++	?	++++

Tabloda görüldüğü gibi sekretuvar IgA (S IgA) enfeksiyöz ajanların fagositozunda büyük bir opsonin aktivitesi göstermektedir (9). Bu globülinlerin Lysosome mevcudiyetinde bakteriyolitik aktivitileri de gösterilmiştir. Bu iki aktivite kompleman tesiri ile birlikte olmaktadır (7, 8).

Salgılardaki IgA'nın biyosentezi ve metabolizması :

IgA'nın günlük sentez edilen miktarı IgG'nın aynı olup, Kg başına 30 mg'dır. Bununla beraber serumda bu iki flobülin fraksiyonu arasındaki konsantrasyon farkı ortalama yarı ömürlerinin farklı oluşlarından ileri gelmektedir.

IgA'nın ortalama yarı ömrü 12 saat olduğu halde IgG'nin 3 - 12 gün arasında değişmektedir.

Santral lenfoid dokularda IgA sentezi yapan plazma hücrelerinin sayısı IgG'ninkine nisbetle daha azdır. Mukozalarda ise bu hücrelerin hemen hepsi IgA sentezi yapmaktadır.

Sekretuvar IgA, mukozaların ve ekzokrin guddelerin epitel hücreleri altındaki submukozada bulunan plazmosidler tarafından ifraz edilmektedir. Plazmositler bilhassa ince bağırsaklarda lamina propria tabakasında çok bol miktarda bulunmakta mm^3 te 400.000 civarında bir topluluk meydana getirmektedir. İnce bağırsakların bu bölgesi antijenik sitimülasyona en çok maruz bulunan bölgedir. Yapılan incelemelerde aksenik olarak beslenmiş hayvanlarda bu bölgede globülin sentez eden hücrelerin yok denecek kadar az bulunduğu tesbit edilmiştir. Bu tip hayvanlarda meydana getirilen antijenik sitimülasyon o bölgede lokal olarak spesifik bir aktivite gösteren ve IgA sentezi yapan hücrelerin çoğalmasına sebep olmuştur (8). (Heremanz ve Ark. 1969 - 1970).

Sekretuvar IgA'nın lokal olarak sentezini ispatlayan delilleri şu şekilde sıralamak mümkündür :

1. Lokal antijenik uyarımlar o bölgede IgA sentez eden plazma hücrelerinin çoğalmasına ve o bölgedeki salgılarda IgA konsantrasyonunun artmasına sebep olmaktadır.

2. Radiyoaktif IgA injekte edilen kimselerde ve IgA tipindeki miyelom vakalarında bu globülinler salgılarda tesbit edilememiştir.

3. İzole edilmiş ve fakat bütün sinir ve damarları muhafaza edilmiş bir bağırsak ansında, polyomiyelit virüsü lokal antijen olarak kullanılmak suretiyle 1gA yapısında lokal antikorların sentezi gösterilmiştir (9), (Ogava 1969).

Sekretuvar IgA'nın immünolojik yönden vazifelerini şu şekilde sıralamak mümkündür :

1. Mukozalardaki flora bakterileri arasında muvazenenin düzenlenmesi. Tabiî hallerde laktobasillere E. coli ve Streptokoklara karşı natürel antikorlar bulunmuştur.

2. Salgılarda bulunan bu antikorlar süt, kolostrum vasıtasıyla anneden çoiuğa geçerek onlarda enfeksiyonlara karşı mukavemet temin etmektedir.

3. Enfeksiyonlara karşı lokal rezistans yönünden büyük önem taşımaktadır. Bu rezistans :

a) Parazitlere karşı olmakta özellikle geçirilmiş Candida ve toxoplasma enfeksiyonlarına karşı kan serumlarında ve bağırsak salgılarında kopro antikor şeklinde IgA yapısında antikorlar tesbit edilmiştir.

b) Bakterilere karşı olmakta difteri toksini Francisella tularensis, S. typhi'ye ait aşılandıktan veya geçirilmiş enfeksiyondan sonra, enfeksiyonun yerleştiği bölgelerde IgA tabiatında antikorlara tesadüf edilmektedir.

c) Virüslere karşı olan bağışıklıklar : Bu tip lokal bağışıklı özellikle grip virüsünde çok iyi incelenmiştir.

Fazekas ve Saint Groth'un beyaz fareler üzerinde eskiden yapmış olduğu çalışmalar ve nihayet Waldman ve çalışma arkadaşlarının insanlar üzerindeki yaptığı tecrübelerde (1970) inaktive edilmiş grip virüsünün deri altı yolu ile enjeksiyonunda serumlarda IgG tabiatında antikorlar tesbit edilmiş, buna mukabil IgA antikorları bulunamamıştır (16). Aynı araştırıcıların Aerosol şeklinde aynı inaktive virüsle yaptıkları aşılamalarda insanlarda bu enfeksiyona karşı bağışıklığın deri altından yapılan aşılamaya nazaran 2 - 4 misli daha yüksek olduğu görülmüştür.

CHANOCK ve Ark. 1969 - 1972 seneleri arasında Rhinoviruslerle yaptıkları incelemelerde inaktive edilmiş viruslerle intranazal yolla immünizasyonda elde edilen bağışıklığın parenteral aşılamalardakine nazaran daha iyi teşekkül ettiğini lokal antikorların birincide yüksek seviyelerde bulunduğu halde ikincide çok az hatta hiç teşekkül etmediğini tesbit etmişlerdir.

Canlı poliomiyelit virüsü ile yapılan immünizasyonlarda da inofarinks mukozasında bulunan virüs konsantrasyonu ile o bölgedeki lokal antikor konsantrasyonu arasında ters bir orantının bulunduğu görülmüştür (Ogawa ve Ark. 1969).

Görüldüğü gibi lokal hümoral rezistans özellikle teneffüs yollarına ait viral enfeksiyonlarda bariz bir şekilde kendini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda mukozalarda yerleşerek hastalık yapma özelliği gösteren virüs ve bakteriyel ajanların lokal olarak o bölgelerde teşekkül eden antikorlardan müteessir oldukları, hastalığın şifaya gidişinde kan serumundaki antikor konsantrasyonundan ziyade sekresyonlarda bulunan bu antikorların mühim rol oynadığı anlaşılmıştır. Zira kan serumlarında bulunan antikorların, lokal antikorların bulunmadığı hallerde şahsi enfeksiyonlardan koruyamadığı, buna mukabil lokal antikorların mevcudiyeti serumda antikorlar bulunmasa bile şahsı enfeksiyonlardan koruduğu görülmüştür.

Enfeksiyonlardan korunmada bu antikorlar bakterilerin opsonifikasyonu, virüslerin nötralizasyonu ve nihayet bu patojen ajanların sekresyonla birlikte dışarıya atılmalarına yardım etmek suretiyle tesirlerini iöstermektedir.

Lokal sellüler immünite :

İnfeksiyonlara karşı lokal immüniteyi temin eden faktörlerden bir tanesi de sellüler lokal immünite olup, sansibilize olmuş lenfosidler bir işte büyük rol oynamaktadır (1, 16).

Bakteriyel ve özellikle viral enfeksiyon ajanlarının çoğunun giriş kapısının mukozalar (teneffüs yolları, sindirim kanalı) olması lokal immünite reaksiyonlarının ehemmiyetini daha da arttırmaktadır. Enfeksiyonlardan korunma bahsinde kullanılan aşıların parenteral yoldan ziyade, lokal olarak tatbikatı bu görüşlerin ışığında hiç şüphesiz büyük imkânlar bahşetmektedir.

Résumé

LES IMMUNOGLOBINES ET LL ROLE DES IgA GLOBULINES DE SECRETIONS DANS L'IMMUNITE LOCALE

Dr. Münir BÜKE (*)

Dans cet article en passant en revue brièvement sur les structures de différentes classes d'immunoglobulines sériques humaines, nous avons particulièrement insisté sur la biosynthèse, metabolisme des IgA globulines de sécrétions et leur rôle important, du point de

(*) Asistant à la Faculté de Médecine, Departement de Microbiologie et des Maladies Infectieuses de l'Univérsité de l'Egée

vue de l'immunité locale, dans les processus de protection contre les agents infectieux. Surtout à la suite d'une stimulation antigénique locale, ces immunoglobulines se produisent localement et y varient qualitativement et quantitativement souvent independente de celui de sérum. Les IgA sécretoires sont des plus importantes facteures humereaux de l'organisme et qu'elles sont particulièrement active en neutralisant en opsonisant à la fagositose les agents infectieux doués d'une affinité au niveau des muqueuses.

A cette occasion on a attiré l'attention sur la vaccination locale qui permete d'une grande avantage de celle de l'immunisation parenterale contre les agents infectieux surtout apte à localiser des muqueuses.

KAYNAKLAR

1. BÜKE, M. : Lenfositler ve İmmüniteler Reaksiyonlardaki Vazifeleri, 1972, Baskıda.
2. CRABBE, P. : Signification du tissu lymphöide des muqueuses digestives. I.V. Arsia edit, Buruxelles, 1967.
3. DREYFUS, E. : Le sang, pathologie Médicale, 1 ed. Flammarion médecin sci. Paris, 1971, S. 107.
4. EDELMAN, G.M., GALLY, W.E. : The Antibody problem. Ann. Revu. Biochem., 1969, S. 415.
5. FRANKLIN E.C., FRANGIONE, B. : Immunoglobulins. Ann. Rev. Med. 1969, S. 155.
6. GREY, H.M., KUNKEL, H.G. : H chain sub groups of myeloma proteins and normal 75 r globulin, J. Exp. Med., 120 : 253, 1964.
7. Oudin, J. : The genetic control of immunoglobulin synthesis. Proc. Roy, Soc. Med., 166 : 207, 1966.
8. PILLOT, J. : Les processus de defense contre les agents infectieux., Rev. Med., 8 - 9 : 439, 1971.
9. PILLOT, J. : Immunite locale spécifique. Role des Anticorps des sécretions dans larésistance aux infections, cours d'Immunologie Médicale, Institut Pasteur, Paris, 1972.
10. RAYNAUD, M. : Nature chimique des anticorps et Structure des Immunoglobulines, Soc. édit. enseig. Sup., 5 place de la Sorbonne, Paris, 1972.
11. ROWE, D.S., FAHEY, J.L. : A new class of immunoglobulines I. A unique myeloma protein, J. exp. Med., 121 : 121, 1965.
12. SELIGMANN, M., MESHAKA, G., HUREZ, D. : Les globulines myélomateuses sont-elles anormales, Nouv. Rev. Franc. Hémat., 7 : 765, 1967.
13. SERRE, A., BENFREDY, G., LEVY, D. : Les immunoglobulines A salivaires, Rev. Immun., Paris, 1972. 36, S. 47 - 54.
14. SERTER F. : Gammaglobulinler ve klinikteki ehemmiyetleri hakkında, E.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Seminerleri, ayrı baskı, 1963.
15. TOMASI, T.B. : Structure and function of mucosal antibodies, Ann. Rev. Med., 21 : 281, 1970.
16. WALDMAN, R.H. : L'immunoglobulines A et L'immunité cellulaire au cours de L'immunisation local., Bull. Inst. Pasteur, 1971. S. 69 - 79.