ANKEM Derg 3 (No 3): 319-323 (1989).

YAŞLILIKTA OLUŞAN İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN İNFEKSİYONLARA KATKISI

Vecdet TEZCAN

The contributions of immunological changings in the elderly to infections.

GİRİŞ

Yaşlanma ile infeksiyonların sıklığının artması, tedavi ile başarının daha geç ve güç elde edilmesi ve malign tümörlerin yaşla orantılı olarak daha büyük bir sıklıkla görülmesi, yaşlılıktaki immün fonksiyonların araştırılmasına ayrı bir önem verilmesi gereğini doğurmuştur.

İmmün fonksiyonların incelenmesinde birçok parametre kullanılabilir. Bu konuda bazı genel bilgileri ana hatları ile vermek ve yaşlılıktaki değişikliklere değinmek istiyorum.

GENEL BİLGİLER

Bilindiği gibi, immün yanıtın amacı konağı infeksiyona karşı korumaktır. Önceleri fagositoz gibi non-spesifik olan immün mekanizma, adaptif immünitenin oluşması ile gelişir. Adaptif immünitenin özellikleri ise hafıza, spesifiklik ve kendinden olmayanı tanımaktır.

Organizmanın kendinden olmayana karşı gösterdiği direnç hümoral ve hücresel olarak ikiye ayrılır. Serbest antikor sentezi ve bu antikorların kan ve diğer vücut sıvılarına salgılanması hümoral immüniteyi, yüzeyinde antikora benzer moleküller taşıyan duyarlı lenfositlerin yapımı da hücresel immüniteyi oluşturur. Her iki tip cevapta da lenfositin büyük önemi daha sonraki araştırmalarla anlaşılmıştır.

Dalak, karaciğer, timus ve lenf düğümleri gibi organlarda ankapsüle olarak, gastrointestinal ve solunum traktüsünde ise geçici lenf foliküllerinin içinde yer alan lenfositler, bütün vücuda yayılmışlardır.

Lenfositler homojen gibi görünmekte iseler de, aslında birbirleriyle etkileşen ve konakta spesifik immün cevap yaratan hücrelerin heterogen bir subpopülasyonudurlar.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul.

Lenfositler mültipotansiyel hemopoetik hücrelerden oluştuktan sonra fetal karaciğere, oradan da kemik iliğine geçerler. Kemik iliğindeki progenitor hücrelerden de timus ve periferik lenfoid organlara taşınırlar. Bu hücrelerin immünokompetan hücrelere dönüşmesi ise mikro çevresindeki değişikliklere bağlıdır (1, 3, 4).

İnsanda ve hayvanda yapılan deneyler, fonksiyonel olarak farklılık gösteren T ve B lenfositleri diye iki ayrı grup hücre bulunduğunu ispatlamıştır.

Timüste subkapsüler kortekse yerleşen lenfoid prekürsörler timositlere dönüşürler. Bunların bir kısmı periferik dokulara göç ederek T lenfositleri adını alırlar ve hücresel immüniteden sorumludurlar.

B hücreleri ise kuşlarda Bursa fabricius'larda farklılaşırlar. İnsandaysa bu farklılaşma, muhtemelen kemik iliğinde olmaktadır. B lenfositleri hümoral immüniteden sorumludurlar.

Hem T, hem de B hücrelerinin kendi kompartımanları arasında dolaştıkları ve dolaşma hızının T hücrelerinde daha hızlı olduğu bilinmektedir.

Morfolojik olarak T hücreleri, insanda koyun eritrositleri ile rozet teşkil etmeleriyle tanınırlar.

Fizyolojik olarak, T hücreleri hücresel bağışıklığı başlatırlar. Bu bağışıklık vücudun virus, mantar ve mikobakterilere karşı direncinde önemlidir. T hücreleri ayrıca gecikmiş aşırı duyarlılıkta, yama konağa karşı (graft-versus host) tepkisinde, antitümör bağışıklıkta da önemli rol oynarlar (5, 6).

B hücreleri, T hücrelerinden membranlarında immünoglobulinler ve yüzeylerinde Fc bölümü ve kompleman reseptörü olmaları özellikleriyle ayırt edilirler. Fonksiyonel olarak, hümoral bağışıklıktan sorumludurlar. Bu bağışıklık ani aşırı duyarlılık, Arthus fenomeni ve özel antikor yapımını içermektedir. B hücreleri bazı antijenlerle uyarılabilirlerse de antikor yapmalarını yardımcı T hücreleri ile sağlamaktadır (6).

YAŞLANMA İLE İMMUN SİSTEMDE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanma ile lenfoid alanda bir envolüsyon olmaktadır. Timüste ise, lenfoid doku, özellikle korteks atrofi olmakta ve konnektif doku artmaktadır. Yaşlanma ile meydana gelen benzer atrofik değişikliklere dalak ve lenf bezlerinde de rastlanmaktadır. Dalakta beyaz pulpa azalırken kırmızı pulpada nisbi bir artış olmaktadır. Yaşlılarda germinal merkezlere ise hemen hemen hiç rastlanmamaktadır (7).

T lenfositleri sayısında bazı araştırıcılar bir fark bulamazken, bizim bir çalışmamızda gösterdiğimiz gibi bazı araştırıcılar da azalma olduğunu ispatlamışlardır (8).

T hücrelerinin antijene karşı antikor meydana getirmekteki "yardımcı" görevlerinin ise yaşlanma ile azaldığı saptanmıştır. Nitekim fitohemaglutinin eklenmiş lenfosit kültürlerinde, yaşlı lenfositlerinde proliferasyon daha az meydana gelmiştir.

Timusta T hücrelerini immünokompetan hale getiren timus hormonunun da (timozin) yaşlanma ile azaldığı gösterilmiştir.

Araştırmalar arasında büyük farklılıklar mevcuttur. İzlenebilen bazı ortak bulgular;

1) Makrofajların değişmeden kalması,
2) B lenfosit fonksiyonlarında hafif bir azalma,
3) T lenfosit fonksiyonlarında azalma,
4) İnterlökin 2 (İL 2) diğer adı ile T-hücresi büyüme faktöründe azalma,
5) İL 2 reseptörleri sayısındaki mutlak azalma (radyonükleid araştırmalarla) dır.

Bu değişikliklerin nedenleri arasında timus envolüsyonu, timik hormonların azalması ve 60 yaştan sonra tamamen kaybolmaları, T hücrelerinde özellikle antikor yapımı için gerek "T helper-yardımcı" hücrelerin sayısal azalması, buna karşın "T supresör-baskılayıcı" hücrelerin artışı ve en önemlisi genel bir reseptör azalmasıdır. Nitekim başka çalışmalarda da kalb hücrelerinde de bizim bir çalışmamızda dolaylı yoldan gösterdiğimiz insulin reseptörlerinde azalma ve cevapsızlık bu bulguları destekler yöndedir.

Yaşlanma ile otoantikorlarda bir artış gözlenmiş ve bu artışla yaşam süresi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Hümoral bağışıklıktaki azalma *Salmonella* kirpikleri, tetanus toksoidi, pnömokok polisakkaridi ve parainflüenza aşısı şeklinde verilen antijenlere antikor cevapsızlığı ile gösterilmiştir. Timüse bağımlı IgG cevabı IgM'e göre daha da bozuktur.

Hücresel bağışıklıktaki azalma P.P.D. ve dinitroklorobenzene cevabın yetersizliğiyle gösterilmiştir.

Graft rejeksiyonunda gecikme, alloantijenin tanınması ve sitotoksik T lenfosit oluşumunda yetersizliğe bağlanmaktadır. Nitekim sitotoksik T lenfosit eksikliği virüslerin ortadan kaldırılmasını da geciktirmektedir.

Tüm bu nedenler yaşlı kişilerde gençlere nazaran infeksiyonlara eğilimi artırmaktadır (2).

Antibiyotiklerle tadavinin bu denli gelişme göstermesine rağmen infeksiyonlar daha hâlâ mortaliteye yol açan majör sebep olarak en önde yer almaya devam etmektedirler.

Bu nedenle diğer konuşmacıların etraflı bir şekilde değinecekleri gibi, antibiyotiklerin seçimi, birlikte etkileşimlerinin iyi bilinmesi, yarı ömürlerine tesir eden yaşlılık değişimleri ve dağılım, bioyararlılık ve eksresyon yollarının iyi tanınması bu problemin çözümüne katkılarda bulunacaktır.

Bilinmesi gereken diğer bir husus da infeksiyonların tanımında yardımcı olan testlerin antikor cevabındaki yetersizlikler nedeniyle her zaman güvenilir olmayabilecekleridir. Ateş yükselmesi yerine nabız sayısında artma, bir pnömonide takipne ve oriyantasyon kusurunun klinik tabloyu oluşturması, teşhiste önemli faktörlerdir.

Genel olarak infeksiyon geçirmekte olan bir yaşlıda aşağıdaki tedbirlerin alınması yararlıdır.

- Hastaların hidratasyon durumlarının optimal düzeye çıkarılması,
- Eğer bir anemi mevcutsa ve ağırsa, drogların etkisini beklemeden taze kan transfüzyonu yapılması,
- Mümkün olduğunca erken mobilizasyon,
- Nekahat döneminde günlük protein alımının kg başına 1.5 g olarak düzenlenmesi,
- Anabolizan tedavi,
- Vitaminoterapi ile, bozulmuş olan organizma direncinin desteklenmesi,
- Antibiyotikler seçilirken bakterisid olanların tercih edilmesi,
- Polifarmasiden kaçınılması.

SONUÇ

Yaşlıların immün fonksiyonlarının düzeltilmesinde bilinen bir drog olmadığından, malnütrisyon, vitamin eksiklikleri, diabet ve anemi gibi immün fonksiyonları bozan tabloların düzeltilmesine eğilme ve eksikliğin kısa sürede giderilmesi, infeksiyonların seyrine ve mortalitesine etkisi nedeniyle, önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1- Adrew W: Lymphatic tissue, "A Lausing (ed): *Cowdry's Problems of Ageing"* kitabında s.527, Williams and Wilkins, Baltimore (1952).

2- Bach J S: Immunosenescence, *Triaule 25:* 25 (1986).

3- Burnet FM: *Immunological Surveillance,* Pergamon Press, Oxford (1970).

4- Ford et al: The inflow of bone marrow cells to thymus: Studies with part body irradiated mice infected with chromosome marked bone marrow and subjected to antigenic stimulation, *Ann N Acad Sci 129:* 283 (1966).

5- Mackaness G B: Delayed hypersensitivity and the mechanism of cellular resistance to infection, "B Amos (ed): *Progress in Immunology,* Vol 1" kitabında, s.413 North Holland Publ, Amsterdam (1971).

6- Ower J J T, Bitler M A: Tissue interaction in the development of thymus lymphoctes, *J Exp Med 129:* 431 (1969).

7- Peper F J: The effect of age, pregnancy and lactation on the thymus gland and lymph nodes of the mouse, *J Endocrinol 22:* 235 (1961).

8- Tezcan V: T lenfositlerinin yaşa bağımlılığı, *Türkiye Tıp Akd Mecm 12 (4):* 253 (1978).