İmmünolojiye Giriş

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Hayatımdaki en büyük hediyem olan
eşim ve çocuklarıma

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

© 2026 Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Sorumluluk Reddi: Bu çalışma kitabı kaynak gösterilen kitaplar, makaleler ve eğitim videolarından elde edilen bilgilerle hazırlanmıştır. Dokümandaki bilgilerde yer alan olası hata ve eksikliklerden sorumluluk kabul edilmemektedir.

Bu dokümanın en güncel şekli, ücretsiz olarak https://afyonluoglu.org/mybooks/ adresinden indirilebilir.

Dokümandan alıntı yapılması halinde kaynak gösterilmesi zorunludur.
Başka bir yerde yayımlanması, web sitesinin referans gösterilmesi ve orijinal şekli üzerinde ekleme, değişiklik ve kesinti yapmamak kaydı ile izne tabi değildir.

V 1.0 - Son Güncelleme Tarihi: Ocak 2026

İÇİNDEKİLER

İmmün Sisteme Giriş 8
Kompleman Sistemi 12
Klasik Yol 12
Alternatif Yol 14
Lektin Yolu 15
Komplemanlarda “a” Peptitlerinin Etkileri 16
KS Regülasyonu 17
Kompleman Sistemindeki Eksiklikler 18
İmmunoglobulinler 22
IgG: İmmünoglobulin G 29
IgA: İmmünoglobulin A 34
IgM: İmmünoglobulin M 35
IgE:İmmünoglobulin E 38
IgD: İmmünoglobulin D 42
Bağışıklık Yanıtının Zamansal Evrimi 44
Sitokinler 50
Etki Mekanizmaları ve Fonksiyonel Özellikleri 51
Sitokin Sınıflandırması ve Ana Ailelerin Özgül Fonksiyonları 61
A. İnterlökinler (IL) ve İnflamatuar Denge 61
B. Kemokinler (Kemotaktik Sitokinler) 69
C. İnterferonlar (IFN) 74
D. Tümör Nekroz Faktörü (TNF) 77
Bakteriyel Enfeksiyonda Hücresel Savaş Süreci 80
Sitokinlerin İmmün ve Hematopoetik Düzenlemedeki Detaylı Rolleri 83
Sitokin Düzenlemesi Bozuklukları ve Klinik Patolojiler 84
Sitokinler ve Karaciğer 85

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Anti-Stokinler 89
Sitokin Odaklı Terapötik Stratejiler ve Biyolojik Ajanlar 94
Lökositler 98
Granülositler 100
Netröfiller 100
Eozinofiller 103
Bazofiller 106
Mast Hücresi 109
Agranülositler 112
Monositler 112
Lenfositler 115
Özet Tablolar 137

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

İmmün Sisteme Giriş

İmmün Sisteme Giriş

İmmun sistem, vücutta tespit edilen virüs, bakteri gibi yabancı bir yapıya karşı geliştirilen bir savunma mekanizmasıdır. **Nötral** (innate, doğuştan) ve **adaptif** (belli tehditlere karşı sonradan kazanılmış) olarak iki genel şekilde incelenebilir:

Nötral:

External membranlar/bariyerler (keratinize[1] yapısıyla deri ve mukoz membranlar)

Deride kesi, yanık gibi bütünlüğü bozan durumlarda, buralardan patojenler vücuda girebilir. Diğer durumlarda deri önemli bir bariyerdir.

Mukoz membranlarda asidite yüksektir, bakterilerin gelişimini engeller. Yapısında bulunan lizozimler bakterileri yok eder. İçerdiği defensin[2] adı verilen proteinlerle bakterilerin içeriye girişi engellenir.

İnternal Bariyerler: Antimikrobiyal proteinler, inflamatuar yanıta paralel şekilde gelişen fagositler[3] (monosit[4], makrofaj[5], nötrofil[6]), gelen patojeni[7] yok eder:

Dolaşımda ve lenf nodlarındaki, bir lenfosit[8] olan NKC[9] (Natural Killer Cells)'ler

---

[1] **Stratum corneum**, keratinize skuamöz hücrelerden oluşan en dış katmandır. Bu keratin, sürüngenlerin, kuşların ve memelilerin derisinin dış katmanını oluşturur. Bu keratinli hücreler aslında periyodik olarak parçalanan ölü hücrelerdir. Aşınmalara karşı etkili bir bariyer oluştururlar. (https://byjus.com/biology/difference-between-keratinized-and-nonkeratinized-epithelium/) **Epitel**, keratin adı verilen bir proteinin varlığına göre keratinize ve keratinize olmayan olarak sınıflandırılabilir. Cildinizde bulunan keratinize epitel gibi, keratin açısından zengin, sert ve su geçirmez bir ölü hücre tabakası içerir ve güçlü bir koruma sağlar. Buna karşılık, ağız gibi organları kaplayan keratinize olmayan epitel, bu sert tabakadan yoksundur ve canlı hücrelerden oluşur, bu da emilim ve salgılama gibi işlevlere olanak tanır.

[2] **Defensinler**, omurgalıların ve omurgasızların her ikisinde de bulunan küçük, sisteince (proteinleri oluşturan 20 aminoasitten biri) zengin katiyonik (katyon içeren) proteinler

[3] **Fagositler:** vücudu, zararlı partiküllere, bakterilere, ölü ya da ölmekte olan hücrelere kısacası tüm patojenlere karşı koruyan hücreler

[4] **Monosit**: vücuttaki akyuvarların yaklaşık %7'si

[5] **Makrofaj**: ölü ve yabancı hücreleri yok eden, bağışıklık sisteminin bir hücresi

[6] **Nötrofil** polimorflar: bakterilerin ve yabancı cisimlerin ortadan kaldırılmasında etkili akyuvarlar

[7] **Patojen**: hastalığa neden olan her türlü organizma ve madde

[8] **Lenfosit:** bağışıklık sisteminin bir parçası olan beyaz kan hücresi türü

[9] **NK Hücreleri**: kanser hücreleri gibi enfekte ve hastalıklı hücreleri (daha önce maruz kalmamış olsalar dahi) erken evrelerde yok eden beyaz kan hücreleri / bir lenfosit türü

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Nötrofiller: Sitokinlerin[10] inflamasyon bölgesine çağırdığı nötrofiller, virüs ve kanser hücrelerini apoptosise[11] yönlendirir

Adaptif:

Belirli bir antijene (Ag: bakteri, virüs, yabancı olan proteinler, polisakkaritler, lipitler dahil tüm yabancı yapılar) karşı geliştirilen antikor - Ab (İmmünoglobulin[12], Ig) ile bu antijenin yok edilmesi temeline dayanır. Bu antikor bilgisi öğrenilir ve sonra aynı antijenle karşılaşılırsa tekrar kullanılır.

Adaptif yapıda yaygın olarak B ve T lenfositleri, antikor sentezleyen plazma hücreleri, "Ag Presenting Cells" (APC)[13] (B lenfosit, makrofaj, dentritik hücreler) yer alır.

Adaptif ümmin sistem 2 grupta ele alınabilir:

Humoral (sıvısal) yanıt[14]: Hücre dışı bakteriler (extracellular pathogens) için bu yanıt gündeme gelir. Ag 'nin varlığı (enfeksiyon) veya aşılar ile birlikte devreye giren **B lenfositler** antijeni endositozla[15] içine alır ve hızlı şekilde çoğalarak (proliferasyon) hem tekrarlayan aynı Ag girişlerinde kullanılmak üzere memory cell'e dönüşür hem de plazma hücresine dönüşerek antikor sentezler. Buna primer yanıt denir. Tekrarlayan aynı Ag veya enfeksiyonlarda oluşan daha güçlü yanıta sekonder yanıt denir. Bu aktif yanıtlara ek olarak dışarıdan gelecek (anneden gelen veya dışarıdan vücuda verilen) antikorlarla pasif yanıt da sağlanabilir.

---

[10] **Sitokin**: hayvan ve bitki hücrelerince üretilen, hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan protein ve peptidlerin bir grubu

[11] **Apoptozis** veya **Apoptoz**, programlanmış hücre ölümünün ana tiplerinden biridir; genetik sistemde kodlanmış kendi kendini yok etme programını içeren mekanizmanın aktifleşmesiyle tetiklenir.

[12] **İmmünoglobulin** (IG): beyaz kan hücreleri tarafından üretilen ve bağışıklık sisteminin güçlü olmasını sağlayan glikoprotein yapılı antikor

[13] **APC**'ler veya antijen sunan hücreler, antijenleri işleyip T hücrelerine sunan ve böylece adaptif hücresel bağışıklık tepkilerini başlatan bağışıklık hücreleridir

[14] **Humoral İmmun yanıt**, Henüz hiçbir hücrenin içine girmemiş kan veya dokuda dolaşan antijene karşı B lenfositlerin uyarımıyla başlayan ve oluşan bir dizi değişim sonucu spesifik antikorların üretimiyle süren, kazanılmış bağışıklığın etki yollarından biridir.

[15] **Endositoz**: hücrelerin zarlarından geçemeyecek büyüklükteki maddelerin içeri alınma şekli

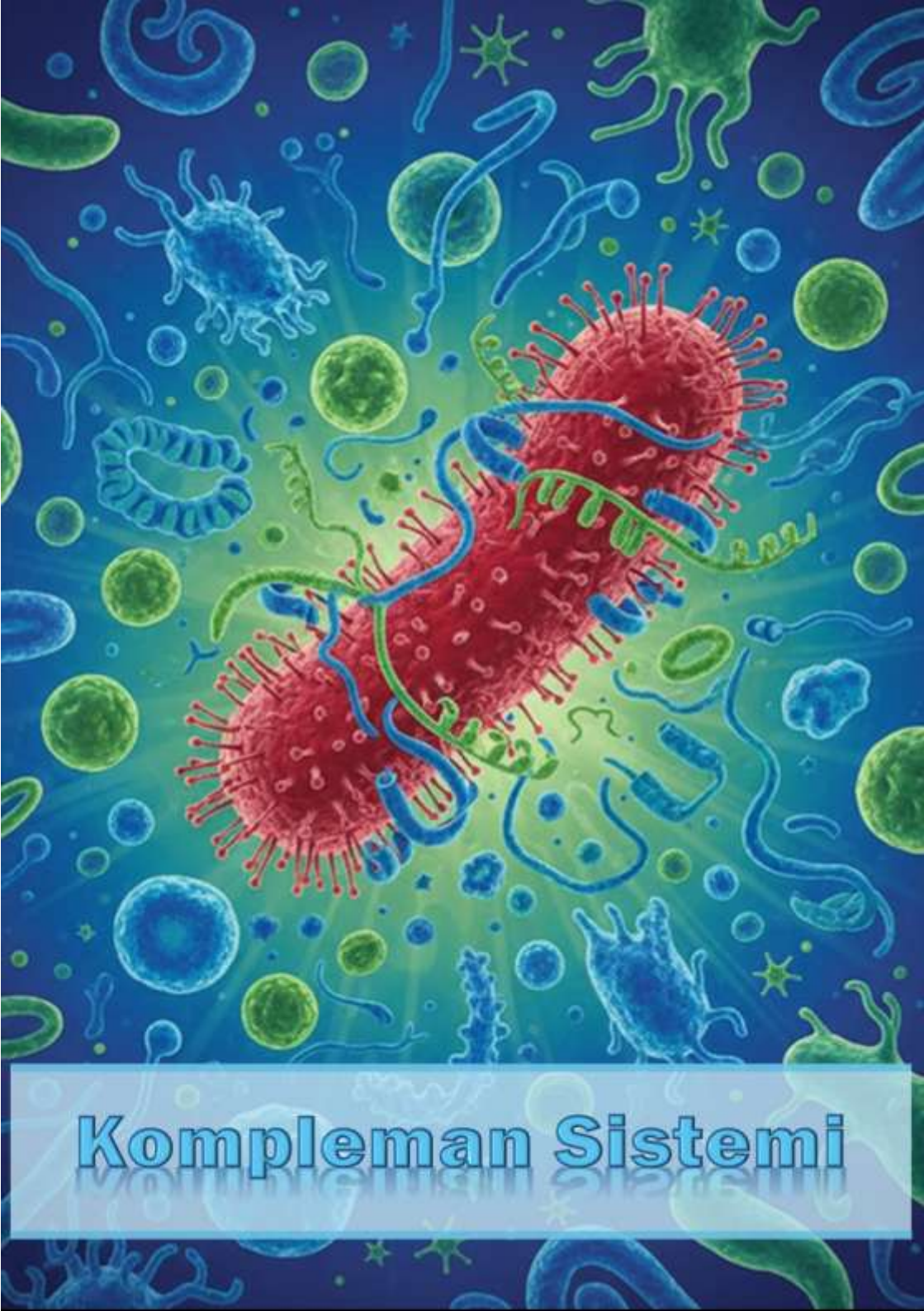
© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Cellular (hücresel) yanıt: Hücrenin içerisine giren (grip virüsü, HIV, tüberküloz bakterisi gibi) patojenler (intracellular pathogens)[16] için, **T hücreleri** (CD4[17] ve CD8 hücreleri) ile virüs, bakteri, kanser hücrelerine karşı verilen yanıttır.

[16] **Intracellular pathogens**, bir saklanma taktiği olarak hücre içine girebilir veya fagositler içinde hayatta kalabilir. Hücreye Endositozla (örneğin makrofajın kendisini yutmasına izin vererek) veya Kendi özel proteinleriyle hücre zarını delip aktif olarak içeri girerek hücre içine yerleşir. (Örneğin: *Mycobacterium tuberculosis*, makrofaj içinde yaşar. *Listeria monocytogenes*, hücre sitoplazmasında yaşar). Bu patojenler, hücrenin yüzeyindeki MHC'ye hücre tarafından eklenen peptit sayesinde T hücreleri tarafından tespit edilir. T hücresinin salgısıyla makrofaj aktive olur ve patojeni yok eder.

[17] CD4 (farklılaşma kümesi - cluster of differentiation 4), T hücresi reseptörü (TCR) için yardımcı reseptör görevi gören, bağışıklık hücresi yüzeyinde bulunan bir glikoproteindir. CD8 T hücreleri, vücutta virüs, bakteri veya diğer hastalık yapıcı ajanları (patojenleri) barındıran hücreleri yok ettikleri için "katil" olarak kabul edilirler. CD4 T hücreleri bağışıklık tepkisini başlattıkları için "yardımcı" olarak kabul edilirler.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU



Kompleman Sistemi

Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi KS (tamamlayıcı sistem), bir canlıdan patojenlerin temizlenmesine yardım eden, proenzim yapısındaki bir dizi proteinden biyokimyasal bir kaskaddır. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni ve antikor tetikleyici yanıtların bir tamamlayıcısıdır. Kompleman sistemi, kanda çözülebilir proteinler veya membranla ilişkili proteinler olmak üzere 30'dan fazla proteinden oluşur ve karaciğerde sentezlenir. Proenzim yapısında dolaşımda yer almaktadır.

Sistemin harekete geçmesi, bu enzimlerin birbiri ardına aktive olması sonucu gerçekleşir. Kompleman yolağının aktivasyonu inflamatuar ve immün yanıtın gelişmesiyle sonuçlanır. KS kanda en yüksek miktarda bulunan kompleman proteini olan C3'te birleşerek, aktivasyon ürünleri oluşumuyla sonuçlanır.

Klasik Yol

Opsonizasyon[18] Süreç Aşamaları (Klasik Sistem):

* Ag (antijen) vücuda girer.
* Humoral bir yanıt olarak buna uygun Ab (antikor) sentezlenir.

(Makrofaj, bu antijeni T Helper hücresine verir, T tarafından B lenfosit uyarılır ve antikor sentezlenir)

IgM ve IgG üretimi yaklaşık 1-2 hafta sürer.

* Ig (KS'i aktive edenler IgM veya IgG) bu Ag'ye bağlanır.

(Toplam 5 temel Ig mevcuttur: IgG, IgA , IgM, IgE, IgD [kısaca GAMED])

* Kan dolaşımında inflamasyonla birlikte vasküler değişiklikler, vazodilatasyon[19] ve permeabilitinin (geçirgenlik) artışı ile, dolaşımdaki KS proteinleri bakteriyel invazyonun[20] olduğu yere gelirler.
* Ig'nin antijene bağlanması sonucunda Ig'de bir şekil değişikliği oluşur. Bu değişiklik kompleman sistemini aktive eder. Gelen KS proteinlerinden C1 komplemanı aktive olarak Ig'nin değişiklik oluşturan bölgesine bağlanır ve aktive olur.

---

[18] **Opsonizasyon**: Bağışıklık sisteminin bir antijene bağlanarak onu işaretlemesi ve fagositlerin bu hedefi tanıyarak onu yok etmesi

[19] **Vazodilatasyon**: damar duvarındaki düz kasın gevşemesiyle damarın genişlemesi

[20] **İnvazyon**: bir hastalığın veya patolojik sürecin çevre dokulara yayılma süreci

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

* Komplemanlar a ve b (binding) peptitleri olarak 2 bölümden oluşur. C4 proteini aktive olunca büyük bir parça olan C4a ve daha küçük olan C4b'ye ayrılır ve C1'e C4b bağlanır.

* Aynı şekilde zincire C2b bağlanır. **C4bC2b**'ye C3 konvertaz[21] denir.

* Zincire aynı şekilde C3b ve (**C4bC2bC3b**'ye C5 konvertaz denir) sonra C5b bağlanır.

* Aynı yaklaşımla zincire C6b-C7b-C8b-C9b bağlanır. Nihai zincir C1-C4b-C2b-C3b-C5b-C6b-C7b-C8b-C9b şeklindedir. Bunlardan C1-4-2-3-5 grubuna erkan kompleman aktivasyonu C5-6-7-8-9 ise geç kompleman aktivasyonu veya terminal denir. Terminal bölge eksikliği olan kişiler gram – bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlara (gonokok – bel soğukluğu [mukoza zarı yüzeylerinin iltihaplı bir enfeksiyonu] ve meningokok – beyin zarı iltihabı) daha yatkındır.

* Burada açığa çıkan C5b **MAC**[22] oluşumunu başlatır.

* C5b-C6-C7-C8-C9'a (C5b-6-7-8-9) **MAC** (Compement Membran Attack Complex) veya **TCC** (Terminal Complement Complex) denir. Bu yapı dairesel bir şekil alır ve matkap gibi antijenin membranına delikler (gözenek) açar ve yeterince gözenek açılması antijenin ölmesini sağlar.

* Vücut hücreleri yüzeyinde **CD59** kompleksi vardır ve bu kompleks, bir MAC inhibitör proteini olduğundan vücut hücrelerini MAC'den korur. (Nadir olarak görülen "paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH)" vakasında CD59 eksikliği mevcuttur ve bu durumda kırmızı kan hücreleri MAC tarafından parçalanır)

* MAC'lar gram negatif bakterilere[23] karşı daha (onların membran yapısı dolayısıyla, çift ama gram +'e kıyasla daha ince zardan oluştuğu için) etkilidir.

- IgM veya IgG ile başlayıp kompleman proteinleri sayesinde fagositozla sona eren bu sürece **komleman klasik yolu** denir.

---

[21] **C3 konvertaz:** tamamlayıcı sistemin aktivasyonu sırasında oluşan ve C3'ü C3a ve C3b'ye bölerek aktivasyon sinyalini güçlendiren bir enzim kompleksi

[22] **MAC**: plazma membranının dış yüzeyine bağlanan dört tamamlayıcı proteinden (C5b, C6, C7 ve C8) ve membranda bir halka oluşturarak birbirine bağlanan beşinci proteinin (C9) birçok kopyasından oluşan bir kompleks. C9'un oluşturduğu halka yapısı, hücre zarında bulunan ve moleküllerin hücre içine ve dışına serbestçe difüzyonunu sağlayan bir gözenektir. Yeterli gözenek oluşursa, hücre artık hayatta kalamaz.

[23] **Gram negatif bakteri:** lipopolisakkarit içeren bir dış zarla çevrili ince bir peptidoglikan hücre duvarına sahip olması ve bu zarın da bir kapsülle çevrili olmasıyla karakterize edilen çeşitli bakteri türlerinden herhangi biri. Bu bakteriler, bakterileri tanımlamak ve karakterize etmek için kullanılan mikrobiyolojik bir boyama tekniği olan Gram boyasına verdikleri tepkiden dolayı bu adı almışlardır. Gram negatif bakterilerin birçok farklı türü vardır; bunlara örnek olarak Enterobacter, Escherichia, Haemophilus, Klebsiella, Pseudomonas, Salmonella, Shigella ve Yersinia verilebilir

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Alternatif 2 (İndirek Opsonizasyon):

C5-6-7-8-9 (terminal) bölge eksikliğinde dahi şöyle bir yapı aynı amaca hizmet etmektedir:

* Önceki modelde olduğu gibi antijene önce Ig sonra C1-4-2-3 (opsoninler[24]) sırayla bağlanır.

* Nötrofil ve makrofajlarda C3b'ye özgü olarak bir reseptör bulunur. Mevcut zincir C3b ucundan bu fagositlere bağlanır ve fagositoz işlemi oluşur.

Alternatif 3 (Direk Opsonizasyon):

Bir opsonin olan IgG ile de fagositoz süreci gerçekleştirilebilir:

* IgG doktoran antijene bağlanır.

* IgG üzerindeki Fc reseptörü doğrudan makrofaj ve nötrofillerle etkileşime girebilir. Kompleman sisteminin hiçbir proteini olmadan da bu şekilde fagositoz gerçekleşebilir.

❖ **IgG'nin Riskli Durumları:** Bağışıklık sisteminin hatalı çalıştığı durumlarda eritrosit yüzeyindeki antijenlere karşı IgG tipi antikorlar üretilir ve o zaman bağışıklık sistemi eritrositlere saldırabilir. Bu sorun şu durumlarda ortaya çıkar:

Otoimmün hemolitik anemi (AIHA): Bağışıklık sisteminin yanlışlıkla kendi eritrositlerine karşı Ig üretmesi

İlaç ilişkili hemolitik anemi: Bazı hücrelerin eritrosit yüzeyine bağlanarak antijen gibi davranması

Alloimmün reaksiyonlar: IgG'ler başka bir bireye ait eritrositlere karşı oluşur (kan transfüzyon reaksiyonları veya yenidoğan hemolitik hastalığı)

Eğer IgG ile birlikte **IgM** de devreye girerse, **intravasküler hemoliz (damar içi yıkım)** görülebilir.

Alternatif Yol

Antijenin, antikor üretilme sürecinden önce, membranındaki endotoksinlerin tanınması sayesinde antijenin yok edilebilmesi bu kısımda ele alınacaktır.

* Antijen vücuda girdiğinde membranındaki lipopolisakkaritler (endotoksinler) ile birlikte inflamasyon başlar,

* Dolaşımdaki kompleman sistemi proteinleri bu bölgeye gelir.

[24] **Opsoninler:** patojenleri (virüsler veya bakteriler gibi) kaplayan ve bağışıklık sistemindeki diğer hücrelerin yok edebilmesi için onları işaretleyen proteinler

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

* KS'deki C3b endotoksine bağlanır ve bu aşamada şekil değişikliğine uğrar.
* Bu değişiklikle birlikte C3b'ye Bb (B proteini) bağlanır.
* Ortaya çıkan bu yapı (**C3bBb**) **C3 konvertaz**dır. Dolayısıyla bu yapının arkasına da diğer bir C3b bağlanır.
* **C3bBbC3b** bir **C5 konvertaz**dır. Zincire böylece C5b eklenir.
* C5b'nin varlığı ile C6bC7bC8bC9b zinciri de buraya eklenir. Böylece antikor olmadan terminal bölgesi oluşmuş olur.
* Terminal yapısı, klasik yolda olduğu gibi fagositozu tetikler.

Bu yapıda klasik yoldakine göre sadece erken dönem (C3bBbC3bC5b) farklıdır. Sonrasındaki yapı aynı olduğundan bu kısma ayrıca **ortak yol** da denir.

- Alternatif yol (bu aşamada henüz antikorlar oluşmadığından) ilk savunma hattıdır. Klasik yoldan farklı olarak antikora ihtiyaç duymaz, sadece yüzey teması ve endotoksin varlığı yeterlidir.

Lektin Yolu

Antikor ve endotoksinin olmadığı bu yol şöyle işler:
* Bakteri yüzeyinde keşfedilen mannan molekülü, bu yolun işleyişinin kilit noktasıdır.
* Dolaşımdaki lektinler[25] mannan'a bağlanır. Buna MBL[26] (mamman binding lektin) veya MBP (mannan binding protein) denir.
* MBP, C4'ü C4b'ye çevirir (aktive eder) ve C4b, MBP'yer bağlanır.
* Bu yapıya sırasıyla C2b, C4bC2b'nin C3 konvertaz olması sebebiyle C3b ve aynı sırda C5b, akabinde C6b-7b-8b-9b zincir olarak bağlanır ve terminal bölge oluşur.

- Lektin yolu da erken harekete geçen bir yoldur yani ilk savunma hattıdır.

[25] **Lektinler**, diğer moleküllerin bir parçası olan şeker gruplarına oldukça spesifik olan, dolayısıyla belirli hücrelerin aglütinasyonuna veya glikokonjugatların ve polisakkaritlerin çökelmesine neden olan karbonhidrat bağlayıcı proteinlerdir.
[26] **Mannoz bağlayıcı lektin** (**MBL**), mikroorganizmaların yüzeyindeki şekerlere bağlanarak, makrofajlar tarafından opsonizasyonunu kolaylaştırarak ve ilgili serin proteazlar aracılığıyla komplemanı aktive ederek doğuştan bağışıklıkta rol oynayan bir serum proteini olarak tanımlanır. Bir başka deyişle, MBL, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin antimikrobiyal ve inflamatuar etkileri başlatma yeteneğine sahip bir plazma proteinidir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- Bu yola “innate immunity” denir. Daha basit / (primitive) ilkel bir sistemdir, antikor veya endotoksin varlığına ihtiyaç duyulmaz ancak sistemin öğrenilmiş bir hafızası yoktur.

Komplemanlarda “a” Peptitlerinin Etkileri

Kompleman zinciri kurulurken serbest kalan a peptit parçaları, anafilatoksin[27] olarak adlandırılırlar (C1a, C2a, C3a ...) ve bazı önemli işlevlere sahiptir.

Mast Hücreleri:

* Bağ dokusunda dış etkenlere (fiziksel, termal, bakteriyel hasarlar, radyasyon, ısı) karşı hassas olan mast hücreleri bulunur. Bu etkenler hücrenin yapısını çok kolay zedeler ve içerisindeki histamin[28], prostaglandin[29] gibi içeriklerin açığa çıkmasına sebep olur. Bu durum inflamasyona sebep olur.
* Mast hücreleri IgE ile alerji durumunda aktive olabilirler.
* Mast hücresi üzerinde C3a ve C5a’ya hassas olan reseptörler bulunur.
* C3a ve C5a, bu reseptörlere bağlanırsa mast hücresini (IgE’den bağımsız şekilde) aktive etmiş olurlar. Uyarılan mast hücresinin granüllerindeki maddeler (özellikle **histamin**, **triptoz**, **heparin**) dışarı salınır ve buna bağlı inflamasyon başlar.
* Böylece mast hücreleri sadece alerji durumlarında değil, **enfeksiyon ve sepsis gibi durumlarda** da kompleman aracılığıyla aktive olabilir.

Lökositler:

* Öte yandan lökositlerin üzerinde de C5a reseptörleri vardır. C5a lökosite bağlandığında, lökosit hızla inflamasyon bölgesine gider ve sürece müdahale eder. Yani C5a, diğer kompleman zincirlerinin fagositoz katkılarına ilave olarak inflamasyon bölgesine daha çok lökosit gelmesini sağlar.

---

[27] **Anafilatoksinler** veya tamamlayıcı peptitler (C3a, C4a ve C5a), tamamlayıcı sistemin aktivasyonunun bir parçası olarak üretilen parçalardır. Düz kas kasılmasına, vazodilatasyona, mast hücrelerinden histamin salınımına (ve böylece lokal bir inflamatuar yanıtına) ve artmış damar geçirgenliğine neden olabilirler.

[28] **Histamin**, kılcal damarların genişlemesine, düz kasların kasılmasına ve mide asidi salgısının uyarılmasına neden olan, alerjik reaksiyonlar sırasında salınan ve histidinden oluşan bir bileşiktir. Vücut herhangi bir nedenle stres altında kaldığında veya alerjik olaylarda doğal olarak üretilir.

[29] **Prostaglandinler** hayvanların vücudunda önemli görevleri olan yağ asitlerinden enzimatik olarak türeyen lipid bileşenleridir. Kan pıhtısı oluşumu için trombosit birikimini aktive eder veya önlerler. Vazodilatasyona (damarların genişlemesi) veya vazokonstriksiyona (damarların daralması) neden olurlar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Endotel[30] Hücreleri:
* C3a ve C5a, endotel hücrelerdeki reseptörlere de bağlanırlar. Bu sayede dolaşımdaki nötrofil ve monositlerin de inflamasyon bölgesine geçişini kolaylaştırırlar.

KS Regülasyonu

Antijene antikor bağlandığına, antikorun üzerinde oluşan şekil değişikliğine (Fc) C1 komplemanının bağlanmasını "C1 Esteraz İnnhibitörü" isimli enzim kontrol eder. Bu inhibitör, vücudu, fazla oluşabilecek immün reaksiyonlardan korumaya çalışır. Eğer bu enzim eksik olursa, klasik yolda, kompleman sistemi hiperaktive olur ve kompleman zinciri peptitleri mast hücrelerini aktive eder, bunun sonucunda histamin yayılımı başlar ve inflamasyon aşamaları ortaya çıkar. Bunlar vücutta, cilt ve mukozalarda ödem olarak kendini gösterir. Buna "anijyo nörotik ödem" denir.

Alternatif yolda (C3bBbC3b), "properdin"[31] bu yolu aktive eder ve süreci hızlandırır. Bu zincirdeki son C3b'yi yakalayan "H Faktörü" inhibitör olarak görev yapar ve sonraasında "I Faktörü" inhibitörü C3b'yi zincirden keserek ayırır. Bu inhibitör faktörlerinin eksikliği varsa, kompleman sistemi hiperaktive olur. Bu durumda kompleman, glomerüler bazal membran (GBM)[32] depolanır ve birikerek membranöz glomerülonefrit'de[33] (MGN) içerisinde Tip-II[34] oluşmasına sebep olur.

---

[30] **Endotel hücreleri**: Tüm kan ve lenf damarlarının iç yüzeyini kaplayan ve kan dolaşımı ile çevre dokular arasındaki alışverişi düzenleyen bir hücre tabakası

[31] **Properdin**, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin tamamlayıcı sistemini aktive eden plazma glikoproteinidir . Bu protein, bakteri hücre duvarlarına ve ölmekte olan insan hücrelerine bağlanarak C3 ve C5-konvertaz enzim komplekslerini stabilize eder ve hücrenin lizisine (Lizis, hücre zarının, genellikle bütünlüğünü tehlikeye atan viral, enzimatik veya ozmotik mekanizmalar tarafından parçalanmasıdır.) yol açan bir saldırı kompleksi (MAC/TCC) oluşturur.

[32] **Glomerüler bazal membran** (**GBM**), damar sistemini idrar boşluğundan ayıran seçici geçirgen glomerüler filtrasyon bariyerinin (GFB) hücre dışı matris bileşenidir.

[33] **Membranöz glomerülonefrit** (**MGN**), çoğunlukla 30 ila 50 yaşları arasındaki, genellikle Kafkas kökenli insanları etkileyen, böbreğin yavaş ilerleyen bir hastalığıdır.

[34] **MGN Tip-II**, böbreğin glomerüler bazal membranında ve sıklıkla gözdeki Bruch membranında anormal elektron yoğun materyal birikimi ile karakterize nadir bir hastalıktır

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Genetik olarak kan hücrelerinin membranında bulunan DAF (Decay Activating Factor)[35] isimli bazı proteinler, Ig'lerin saldırması karşısında başka bir proteinle birleşerek kompleman sisteminin devre dışı kalmasını sağlarlar. Eğer genetik hatadan dolayı DAF yetersiz ise:

* eritrositlere saldırı önlenemediğinden dolayı hemoliz oluşur, buna bağlı olarak idrarda hemoglobin tespit edilir. Bu duruma Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH)[36] denilmiştir.

* Aynı sebeplerle trombositler de yok olup sayıları azaldığı için tromboz[37] ortaya çıkar.

* Ayrıca bu saldırılardan lökositler de etkilenir ve enfeksiyona eğilim artar.

Kompleman Sistemindeki Eksiklikler

Aynı zamanda bir opsonin olan C3 eksikliği genellikle genetiktir ve bu eksiklik durumunda daha çok gram-pozitif bakteriler ve stafilokoklara[38] karşı olan enfeksiyonlara eğilim gözlenir. (C3 tüketiminin çok olması da benzer sonucu ortaya çıkarır) Bunun sonucunda hem sinüzitlerde hem de solunum yolu enfeksiyonlarında artış izlenir. C3'ün opsonin olmasından dolayı opsonizasyon da bozulacaktır. (C3 eksikliği ayrıca kompleman zincirinin yarım kalmasına da sebep olarak Ag-Ab komplekslerinin dokularda birikmesine ve buna bağlı hastalıkların oluşmasına sebebiyet verir.)

C5-6-7-8-9 eksikliğinde terminal oluşamayacağından gonokok ve meningokok enfeksiyonları gündeme gelir.

Lektin yolunda MBL eksik olursa gonokok enfeksiyonları daha fazla izlenir.

---

[35] **CD55** veya **DAF** olarak da bilinen tamamlayıcı bozunma hızlandırıcı faktör, insanlarda CD55 geni tarafından kodlanan bir proteindir. DAF, hücre yüzeyindeki kompleman sistemini düzenler. C4 veya C3'ün aktivasyonu sırasında oluşturulan C4b ve C3b parçalarını tanır. Tamamlayıcı kaskadının amplifikasyon konvertazlarını sınırlayarak DAF, dolaylı olarak MAC oluşumunu engeller.

[36] **Paroksismal nokturnal hemoglobinüri** (**PNH**), bağışıklık sisteminizin bir kısmının kırmızı kan hücrelerine ve trombositlere saldırıp hasar vermesiyle ortaya çıkan nadir bir kan hastalığıdır

[37] **Tromboz** (kan pıhtılaşması), kan damarlarının birinde veya kalbin bir bölümünde trombüs olarak bilinen kan pıhtılarının oluşmasıdır. Kan pıhtıları kan damarlarını tıkadığında ortaya çıkan trombozun derin venöz tromboz ve arteriyel tromboz olarak iki farklı türü bulunur.

[38] **Stafilokoklar** Bacillales takımı içindeki Staphylococcaceae familyasına ait Gram-pozitif bakteri cinsidir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

C2 ve C4 eksikliğinde, C3 aktive olamadığından C3b elde edilemez ve fagositoz süreci başlayamaz. Bu durumda Ag-Ab (antijen-antikor) kompleksleri dokularda birikmeye başlar (bir diğer yandan kendi dokumuza zarar veren B lenfositleri üretilmeye başlar) ve SLE (sistemik lupus eltomosus)[39] hastalığı oluşur.

[39] **SLE** hastalığı yani **sistemik lupus eritematozus**, vücutta üretilen bazı maddelere karşı bağışıklık sisteminin yabancı madde olarak algılayıp reaksiyon göstermesi sonucu bazı doku ve organların etkilendiği, iltihaplı romatizma hastalığıdır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

İmmunoglobulinler

İmmunoglobulinler

İmmunoglobulin (Ig) ya da **antikor**, **B lenfositleri** tarafından üretilen ve **özgül olarak antijenlere bağlanabilen** glikoprotein yapısında bağışıklık sistem molekülleridir. Bağışıklık yanıtının **özgüllüğünü (spesifite)** ve **hızını** belirlerler. Kanda, lenfte, mukozal salgılarda ve hücre yüzeyinde bulunabilirler.

İmmunoglobulin ismi, antikor içeren seruma elektroforez yapıldığında globüler proteinlerle birlikte göç etmesinden ileri gelmektedir.

Ig, plazma hücreleri tarafından üretilen, ph (-) yüklü plazma hücreleridir. Bu proteinlerin ayrımı elektroforez aracılığıyla gama bölgesinde olur (yüklerinden dolayı +'ya daha yakın yerde yani 90-120 kDalton civarı olan gama bölgesinde kümelenirler). Bu sebeple bazen gamaglobülin olarak da adlandırılırlar.

Gamaglobulin

Gamaglobulin, serum proteinlerinin bir **elektroforez ayrımında görülen fraksiyonlarından biridir** ve bu fraksiyonun **büyük kısmını immunglobulinler (antikorlar)** oluşturur. Yani gamaglobulin, immunglobulinlerle büyük ölçüde aynı şeyi ifade eder, ancak tam olarak eş anlamlı değildir.

Serum protein elektroforezinde (SPEP), proteinler **albümin, alfa-1, alfa-2, beta ve gamma** fraksiyonlarına ayrılır. **Gamma fraksiyonu** antikorları içerdiği için **gamma bölgesindeki proteinlerin büyük bölümü immunglobulinlerdir**. Bu yüzden **immunglobulinler** için **"gamaglobulinler"** terimi klinikte sıkça kullanılır.

Ancak:

- Gamma fraksiyonunda **tamamen** antikorlar yoktur; **C-reaktif protein gibi bazı akut faz proteinleri de az miktarda bulunabilir.**
- Bu nedenle **her immunoglobulin bir gamaglobulindir ama her gamaglobulin immunoglobulin değildir**

Klinik kullanımda "Gamaglobulin" ne demektir?

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Tıpta bazen **"gamaglobulin tedavisi"** veya **"IVIG (intravenöz immünglobulin)"** ifadesi kullanılır.

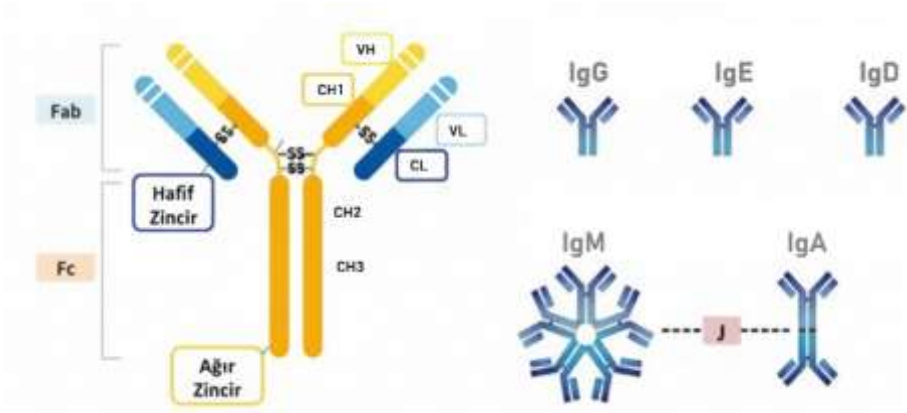
- Bu, **sağlıklı donörlerden toplanmış IgG ağırlıklı antikorların tedavi amacıyla verilmesi** demektir.
- **IVIG** otoimmün hastalıklarda, bağışıklık yetmezliklerinde, Kawasaki hastalığında vb. kullanılır.

Burada **"gamaglobulin" = IgG preparatı** anlamına gelir.

İmmunoglobulinin Genel Yapısı

Bir immunoglobulin **Y harfi şeklinde** bir moleküldür ve **4 polipeptit zincirinden** (tetrapeptid) oluşur:

- ✅ **2 adet ağır zincir (Heavy chain, ~50 kDa)**
- ✅ **2 adet hafif zincir (Light chain, ~25 kDa)**



Hafif zincir	: VL (110 amino asit)	ve	CL (110 amino asit)
Ağır zincir	: VH (110 amino asit)	ve	CH (330-440 amino asit)

- Antikorun Y kollarının birleştiği bölgeye **menteşe bölgesi** denir. Çünkü antikor bu alanda esneklik kazanır.
- Domain bölgeleri:
  - Hafif zincir domain: VL ve CL
  - Ağır zincir domain: VH, CH1 - CH3 (veya CH4)

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Bu zincirler **disülfit bağları (S—S bağları)** ile birbirine bağlanmıştır. Kendi yapısıyla uygun antijen'e rastladığı zaman antijenle, ağır zincir (sarı renkli) ve hafif zincir (mavi renkli) arasındaki bölgeden (elektrostatik bağlar, hidrojen bağları ve van der val bağları ile, hidrofobik zayıf bağlar yaparak) bağlanır. Bir diğer deyişle, buranın antijene bağlanabilmesi için, antikor şekillenirken antijene bağlanabilecek uygun bir biçime sahip olması gerekir. İşte farklı antikorlar oluşturulduğundan bahsedilirken bu bölgenin şeklinin değiştiği kastedilir. Böylece farklı antikorların farklı antijenlere bağlanabilmesi sağlanır. Bu yüzden bu bölgeye **değişken bölge/zincir (variable region/link, VR/VL)** denir. Antikorun diğer bölgelerinin tamamı sabit şekildedir (**Constant Region**).

- Antikorda **Fab** bölgesi:
  - antijene bağlanan bölgedir

- Antikorda **Fc** bölgesi:
  - komplemanı aktive eden bölgedir
  - antikorun plasentaya geçmesini sağlar
  - Mast hücrelerine bu bölüm bağlanır

- Papain enzimi (proteaz), antikoru hinge (menteşe) bölgesinden keser.
- Pepsin enzimi (proteaz), antikoru menteşe bölgesinin altından itibaren (Fc bölgesi) parçalara ayırır.

Papain ve Pepsin

Papain ve pepsin, **immünoglobulin G (IgG)** başta olmak üzere antikorları belirli bölgelerden parçalayan **proteolitik enzimlerdir (proteaz)**. Bu enzimlerle yapılan antikor parçalama çalışmaları hem immünoloji araştırmalarında hem de terapötik antikor geliştirmede yaygın olarak kullanılır.

Papain

Antikoru **Fab** ve **Fc** parçalarına ayırır. Papain, **disülfid köprülerinin üzerinde**, hinge bölgesinden keser. Böylece antijen bağlama yeteneği olan **iki bağımsız Fab** parçası elde edilir.

Özellik	Açıklama
Etki ortamı	**Nötre yakın pH** (~7)
Kesim noktası	**Hinge bölgesinin üstünden**
Çıkan parçalar	**2 × Fab + 1 × Fc** (tamamen ayrı)

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Bağlanma özelliği	Fab antijene bağlanır, Fc **komplemanı aktifleştiremez**
Kullanım alanı	Antijen tanıma çalışmaları, immünohistokimya, rekabetli ELISA

* Sadece antijene bağlama özelliğinin incelendiği araştırmalarda kullanılır
* **Tedavide**: Fab fragmanları küçük oldukları için **böbrek gibi organlarda iyi yayılır**.

Pepsin

Antikoru **$F(ab')_2$** parçası hâline getirir. Pepsin, Fc bölgesini tamamen parçalar ama iki Fab bölgesini **bağlı tutar**.

Özellik	Açıklama
Etki ortamı	**Asidik pH** (~3.5–4.0)
Kesim noktası	**Hinge bölgesinin altından**
Çıkan parçalar	**$F(ab')_2$** + parçalanmış Fc
Bağlanma özelliği	$F(ab')_2$ antijene **iki kollu** bağlanır (avidity korunur)
Kullanım alanı	Terapötik antikor geliştirme, immün kompleks azaltma

* **Romatoid artrit, transplant reddi** gibi durumlarda immün sistem baskılanırken **$F(ab')_2$ antikorları** tercih edilir. Çünkü Fc olmadığı için kompleman ve makrofaj aktivasyonu olmaz. Böylece daha güvenli immün müdahale yapılabilir.
* **Antitoksinlerde** de tercih edilir (örn: tetanoz ve difteri antitoksinleri $F(ab')_2$ formundadır).

Antikorların bu enzimlerle parçalanma sebepleri:

Amaç	Açıklama
Antijen tanıma çalışmaları	Fab veya $F(ab')_2$ fragmanları kullanılır
Terapötik amaç	Fc kaynaklı inflamasyon olmadan bağlanma yapmak
Kompleman aktivasyonundan kaçınmak	Fc ortadan kalktığı için güvenli
Monoklonal antikor geliştirme	İşlenmiş fragmanlarla yapılır

Yapısal Bölgeleri

Bölge	Açıklama	Görev

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Fab bölgesi (antigen-binding fragment)	Y'nin iki kolu	Antijen bağlanma kısmı
Fc bölgesi (constant fragment)	Y'nin alt sap kısmı	Etki mekanizması—kompleman aktivasyonu, fagosit bağlanması
Değişken bölge (Variable region, V bölgesi)	Her zincirin antijen tanıma kısmı	Antijen özgüllüğü
Sabit bölge (Constant region, C bölgesi)	Fc kısmında bulunur	Ig sınıfını belirler (G, A, M, E, D)
Hinge bölgesi	IgG, IgA, IgD'de bulunur	Esneklik sağlar

Hafif ve Ağır Zincir Tipleri

Zincir tipi	Alt türleri	Nerede bulunur
Light chain (Hafif Zincir)	κ (kappa) ve λ (lambda)	Her antikor ya **iki κ** ya da **iki λ** içerir
Heavy chain (Ağır Zincir)	μ, γ, α, ε, δ	Antikor sınıfını belirler

İmmunoglobulinlerin Görevleri

- **Nötralizasyon** – toksinleri ve virüsleri etkisiz hale getirir
- **Opsonizasyon** – fagositozu artırır (özellikle IgG)
- **Kompleman aktivasyonu** – IgM ve IgG ile güçlü aktivasyon
- **Antikor bağımlı hücresel sitotoksisite (ADCC)** – NK hücreler ile
- **Alerjik yanıt** – IgE mast hücrelerini aktive eder
- **Mukozal savunma** – IgA epitel bariyerini korur

İmmunoglobulin Sınıflandırma Türleri

İmmunoglobulinler **üç farklı şekilde sınıflandırılır**:

Sınıflandırma	Açıklama	Örnek
İzotip	Tür düzeyinde sabit bölgelerine göre sınıflandırma	IgG, IgA, IgM, IgE, IgD
Allotip	Aynı türde bireyler arasında genetik farklılıklara göre	IgG1m vs IgG1n alelleri
İdiotip	Antijen bağlayan bölgelerin farklılıklarına göre	Her B hücresinin farklı idiotip'e sahip olması

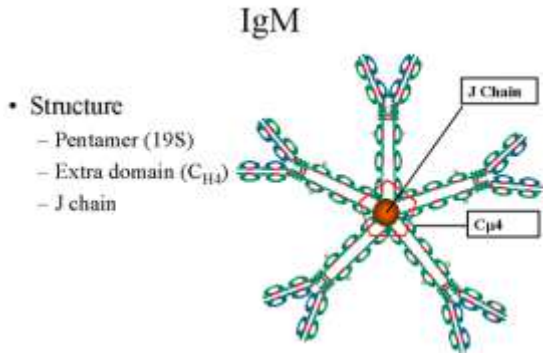
İmmunoglobulin Sınıfları (Ig izotipleri)

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Ağır zincir tipine göre 5 temel immunoglobulin sınıfı vardır (G-A-M-E-D):

Sınıf	Ağır zincir	Yapı	Görev ve özellik
IgG	γ (gama)	Monomer	**Anne'den fetüse geçen tek sınıf**, opsonizasyon + kompleman 4 alt grubu vardır
IgA	α (alfa)	Monomer/ Dimer	**Mukozal bağışıklık** (salgılarda: tükürük, süt, GİS) 2 alt grubu vardır
IgM	M (mü)	Pentamer (5'li yapı)	**İlk üretilen antikor**, güçlü kompleman aktivasyonu
IgE	ε (epsilon)	Monomer	**Alerji ve parazitlere karşı savunma**, mast hücrelerine bağlanır
IgD	δ (delta)	Monomer	Naif B hücre yüzeyinde bulunur, B hücre aktivasyonunda rol alır

- Bir bakteri üzerindeki antijenlere karşılık birden farla türde immunoglobulin oluşur. (polikolonal)[40]
- IgM, B hücresi yüzeyinde monomer[41] yapıdadır ancak kanda dolaşan IgM'ler pentamerik'tir.



[40] **Monoklonal** antikorlar tek bir hücre klonundan elde edilir ve daha büyük miktarlarda üretilebilir. **Poliklonal** antikorlar, antijen üzerindeki farklı epitoplara karşı üretilen birden fazla antikor klonu içerir. Örneğin, antijen üzerinde dört epitop varsa, dört farklı antikor klonu üretilir.

[41] **Monomer**, polimer adı verilen daha büyük bir birim oluşturmak için tekrarlanabilen basit ve küçük bir birimdir

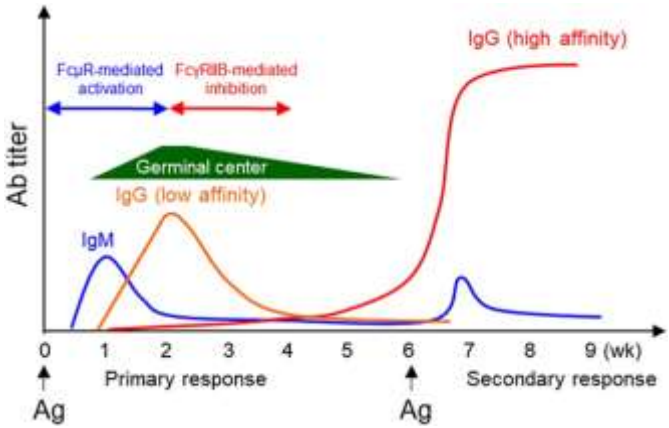
© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- IgM opsonizasyon yapmaz ancak IgG opsonizasyon yaparak antijeni fagositoz için makrofaja teslim edebilir.
- IgA, kanda ve sekresyonda[42] bulunur.

Ig sınıflarının karşılaştırılması

Özellik	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
İlk yanıt	✗	✗	✓	✗	✗
Sekonder yanıt	✓	✓	✗	✗	✗
Kompleman aktivasyonu	✓	Zayıf	✓ (en güçlü)	✗	✗
Opsonizasyon	✓	✗	✗	✗	✗
Plasentadan geçer	✓	✗	✗	✗	✗
Alerji	✗	✗	✗	✓	✗
B-hücre reseptörü	✗	✗	✓ (monomer formu)	✗	✓

- M ve E immunoglobulinleri daha uzun ağır zincire sahiptir.
- IgM birincil yanıt ve IgG ikincil yanıt olduğundan IgG daha yüksek değerde daha uzun süre aktif kalır ve tekrarlayan durumlarda (bu duruma uygun memory cell'ler arttığı için çok daha fazla IgG üretimi olacağından) çok daha yüksek değerlere hızla ulaşarak çok daha uzun süre aktif kalır.



Antijenle karşılaştıktan sonra: zamana karşı kandaki antikor seviyesi
https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00529/full

[42] **Sekresyon**, bir bez veya hücre tarafından üretilen balgam, tükürük, gözyaşı, safra, idrar ve hormon gibi bir maddenin salgılanması vücuttan dışarı salınması sürecidir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

IgG: İmmünoglobulin G

- **Bulunduğu Yerler:** Kan dolaşımı ve tüm doku sıvıları (lenf, eklem, beyin omurilik sıvısı hariç çoğu dokuda).
- **Yapısı/Fonksiyonları:** IgG, serumda en yüksek konsantrasyonda bulunan antikordur.
  - Molekül olarak küçüktür, bu sayede damar dışına kolay çıkar, tüm vücutta dolaşıp sistemik enfeksiyonlara karşı koruma sağlar.
  - İkincil yanıtta önemli yeri vardır.
  - Kompleman sistemini aktive eder.
  - Opsonizasyon yapar.
  - Virüs ve toksin nötralizasyonu yapabilir. (Virüsün hücreye bağlandığı reseptörlerine bağlanarak virüsün hücreye bağlanıp içine genetik materyalini aktarmasını önler. Aynı işlevi toksinlerin B bölümüne bağlanarak da sağlar.)
  - Presipitasyon yapar.
  - **Sistemik Enfeksiyon Savunması:** Vücut içine giren bakterilere, virüslere ve toksinlere karşı uzun süreli koruma sağlar.
  - **Plasentayı geçebilir:** Bu, anne karnındaki fetüse anneden hazır bağışıklık aktarılmasını (pasif bağışıklık) sağlayarak yenidoğanın ilk aylarda enfeksiyonlara karşı korunmasına olanak tanır. Annenin geçmişte yaşadığı tüm enfeksiyonlara karşı geliştirdiği antikorlar bebeğe de geçer.
  - **Aşılar**: Aşılar sonrası oluşan kalıcı bağışıklığın büyük çoğunluğu da IgG'dir.

Presipitasyon

Presipitasyon, çözünmüş haldeki bir **antijenin** (genellikle protein veya polisakkarit gibi çözünür bir molekül), kendisine özgü **antikorla** birleşerek, çözünmez hale gelmesi ve çözeltiden ayrılıp **çökelti (küme) oluşturması** sürecidir.

Bu süreç üç ana bileşenle açıklanabilir:

1. **Antijen (Çözünür):** Bakteri toksini veya kandan alınan saf bir protein gibi serbestçe dolaşan, çözünmüş durumdaki yabancı maddedir.
2. **Antikor:** Antijene bağlanmak üzere özelleşmiş Y şeklindeki proteindir (IgG, IgM vb.). Antijenin birden fazla noktasına bağlanabilme yeteneğine sahiptir.
3. **Presipitat (Çökelti):** Antijen ve antikorun birleşerek oluşturduğu büyük, çözünmez ağsı yapıdır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Presipitasyon Mekanizması: Kafes Oluşumu

Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için, antikor ve antijenin birbirine bağlanarak büyük bir "kafes" (lattice) yapısı oluşturması gerekir.

- Her bir antikor molekülünün (örneğin IgG) iki kolu vardır (iki antijen bağlama bölgesi).
- Her bir çözünür antijenin de birden fazla antikorun bağlanabileceği bölgesi (epitop) vardır.
- Bu sayede, bir antikor iki farklı antijeni bağlayabilirken, bir antijen de birden fazla antikor tarafından bağlanabilir. Bu çapraz bağlama, çözeltideki tüm antikor ve antijenlerin dev bir moleküler ağ oluşturmasına ve nihayetinde çözünürlüğünü kaybedip çökmesine neden olur.

IgG'nin Presipitasyon Yapması

IgG, presipitasyon reaksiyonlarını gerçekleştiren en önemli antikor sınıfıdır.

IgG'nin presipitasyon yapması, şu anlama gelir:

1. **Özel Bir Görev İfadesi:** IgG antikorları, kan dolaşımında veya doku sıvılarında serbestçe bulunan çözünür bir bakteri toksini, virüs proteini veya başka bir yabancı protein ile karşılaştığında, ona özgü bir şekilde bağlanır.
2. **Kafes Oluşumu:** İki antijen bağlama kolunu kullanarak antijen molekülleri arasında "köprüler" kurar. Yeterli sayıda IgG ve antijen molekülü bir araya geldiğinde, büyük, çözünmez bir kompleks (çökelti) oluşur.
3. **Etkisizleştirme Yöntemi:** Bu çökelti, antijenin biyolojik aktivitesini (örneğin, bir toksinin zehirli etkisini) nötralize edebilir.
4. **Temizlenme Kolaylığı:** Çökelti oluştuktan sonra, makrofajlar ve diğer fagositik hücreler (yutucu hücreler) tarafından **daha kolay tanınır ve temizlenir.** Bağışıklık sistemi için çözünmüş, serbest dolaşan bir antijeni temizlemek zorken, onu büyük bir topak (çökelti) haline getirmek temizliği çok kolaylaştırır.

Örnek: Antitosin Antikorları

IgG'nin presipitasyon görevine en iyi örnek, bazı bakterilerin ürettiği **toksinlerin nötralize edilmesidir.**

- Örneğin, bir kişi tetanoz bakterisinin ürettiği çözünür **toksine** maruz kalmış olsun.
- Vücut hızla bu toksine özgü **IgG antikorları** üretir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

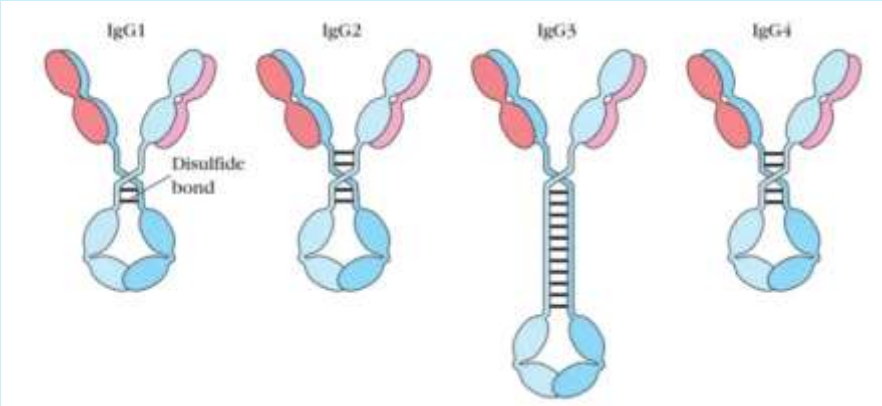
- Bu IgG'ler, toksin moleküllerine bağlanarak onları birbirine çapraz bağlar ve büyük, çözünmez kümeler (presipitat) oluşturur.
- Bu çökelti, toksinin sinir hücrelerine bağlanmasını engeller (nötralizasyon) ve fagositik hücreler tarafından hızla yok edilmek üzere işaretlenmiş olur.

Presipitasyon ve Aglütinasyon Farkı:

- ❖ **Presipitasyon:** Çözünür (serbest dolaşan) antijenlerle yapılan çökeltme. (**IgG** bu işte verimlidir.)
- ❖ **Aglütinasyon (Kümeleşme):** Hücre veya partikül yüzeyinde bulunan çözünmez antijenlerle (örneğin bakteri veya kırmızı kan hücresi) yapılan topaklama/kümeleştirme. (**IgM**, büyük yapısı nedeniyle bu işte çok etkilidir.)

IgG Alt Grupları

IgG, yapısındaki sabit (Fc) bölgesindeki farklılıklara göre dört alt sınıfa ayrılır: **IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4**.



https://microbeonline.com/igg-antibody-structure-subclasses-functions-and-clinical-significance/#google_vignette

Özellik	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Serumdaki Oranı	**%60-70** (En Yüksek)	%20-30	%5-8	%1-4 (En Düşük)

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Yarı Ömür	Uzun (Yaklaşık 21-23 gün)	Uzun (Yaklaşık 21-23 gün)	**Kısa (Yaklaşık 7-8 gün)**	Uzun (Yaklaşık 21-23 gün)
Plasenta Geçişi	**En Etkin**	Orta/İyi	İyi	Orta/İyi
Kompleman Aktivasyonu (Klasik Yol)	**Çok Güçlü**	Zayıf/Orta	**Çok Güçlü**	Yok/Çok Zayıf
Makrofajlara Bağlanma (Fagosite Etme)	**Güçlü (Opsonizasyon)**	Zayıf	**En Güçlü**	Zayıf
Temel Hedefler/Fonksiyonlar	**Protein Antijenler** (Toksinler, virüsler, bakteriler)	**Polisakkarit Antijenler** (Kapsüllü bakteriler)	**Protein Antijenler ve Viral Antijenler**	**Alerjenler ve Kronik Antijen Uyarımı**

IgG1 (Çok Yönlü Savaşçı)

- **Fonksiyon:** Protein antijenlere karşı en güçlü ve çok yönlü yanıttan sorumludur. Virüs ve bakteri toksinlerinin çoğunu nötralize eder. Opsonizasyon ve kompleman aktivasyonunda çok etkilidir.
- **İşlevsel Olduğu Durumlar:** Kızamık, kabakulak, difteri ve tetanoz toksinleri gibi viral ve bakteriyel protein aşılarına verilen ana yanıttır.

IgG2 (Polisakkarit Uzmanı)

- **Fonksiyon:** Diğer IgG alt gruplarından farklı olarak, **polisakkarit** (şeker) bazlı antijenlere karşı baskın yanıttır. Opsonizasyon ve kompleman aktivasyonu yeteneği IgG1 ve IgG3'ten daha zayıftır.
- **İşlevsel Olduğu Durumlar:** *Streptococcus pneumoniae* (zatürre) ve *Haemophilus influenzae* (menenjit) gibi kapsüllü bakterilere karşı kritik öneme sahiptir. Bu bakteriler, kendilerini polisakkarit bir kapsülle gizlerler ve IgG2 bu kapsüllere bağlanarak onları işaretler.

IgG3 (Hızlı Tüketilen Güç)

- **Fonksiyon:** Protein antijenlere karşı yine çok etkilidir. Kompleman aktivasyonu ve makrofajlara bağlanma konusunda **dört alt grup arasında en güçlüsüdür.** Ancak en kısa yarılanma ömrüne sahiptir.
- **İşlevsel Olduğu Durumlar:** Özellikle **viral enfeksiyonların erken evrelerinde** ve bazı kan grubu antijenlerine karşı güçlü bir yanıtta rol oynar. Kısa ömrü, büyük olasılıkla yoğun ve hızlı bir savaş başlatıp ardından sistemden hızlıca temizlenmesi gerektiği anlamına gelir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

IgG4 (İş Değiştiren Diplomasi)

- **Fonksiyon:** Bu alt grup benzersizdir çünkü **iki farklı antijene özgü iki yarım molekülü (yarım antikor) değiştirebilir** (Fab kolu değişimi). Bu durum, iki farklı antijene aynı anda bağlanabileceği anlamına gelir. Komplemanı aktive etmez ve opsonizasyonu zayıftır.
- **İşlevsel Olduğu Durumlar:**
  - **Alerji Tedavisi (İmmünoterapi):** Alerji aşıları (immünoterapi) sırasında bu alt grup yükselir ve IgE'nin alerjenlere bağlanmasını engeller, böylece alerjik reaksiyonu baskılamaya çalışır.
  - **"Bloke Edici Antikor":** Esas olarak uzun süreli veya kronik antijen uyarımına yanıt olarak üretilir ve antijenin bağlanmasını engelleyerek iltihaplanmayı önleyici bir rol üstlenir.

IgG Alt Gruplarının Genetik Sentez Yeri

Tüm İmmünoglobulinlerin (Ig) sentezinden sorumlu genler, DNA'da üç ana lokasyonda bulunur:

1. **Ağır Zincir Genleri (IgG Alt Gruplarını Belirler):**
   - **Yer:** İnsanlarda **Kromozom 14** üzerinde bulunur.
   - **İçerik:** Bu lokasyon, IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4'ün de aralarında bulunduğu tüm antikor sınıflarının (IgM, IgA, IgE) **ağır zincir sabit bölgelerini** kodlayan genleri içerir.
   - **Önem:** IgG'nin alt grupları arasındaki yapısal ve fonksiyonel farklar, bu ağır zincirlerin sabit bölgelerindeki küçük amino asit dizilimi farklılıklarından kaynaklanır. IgG'nin hangi alt sınıf olacağını (IgG1 mi, IgG2 mi vb.) belirleyen kod, bu bölgededir.
2. **Kappa Hafif Zincir Genleri:**
   - **Yer:** İnsanlarda **Kromozom 2** üzerinde bulunur.
3. **Lambda Hafif Zincir Genleri:**
   - **Yer:** İnsanlarda **Kromozom 22** üzerinde bulunur.

Sentez Süreci (B Lenfosit Farklılaşması)

IgG'nin sentez süreci, yani genetik kodun proteine dönüşmesi, bir dizi benzersiz moleküler mekanizma içerir:

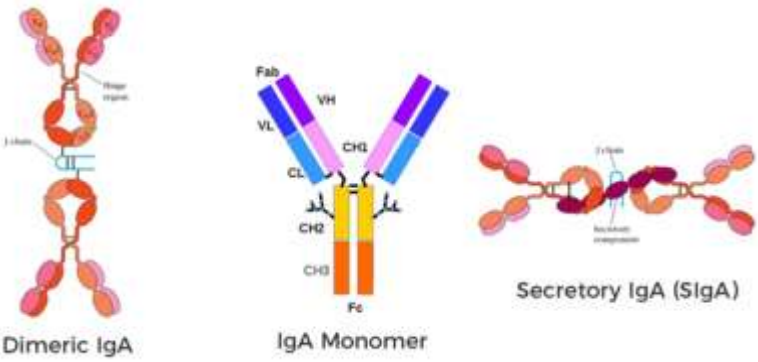
1. **V(D)J Rekombinasyonu (Çeşitlilik Yaratma):** B lenfositleri olgunlaşırken, DNA'daki gen parçalarını (Değişken V, Çeşitlilik D ve Birleştirme J genleri) rastgele birleştirir. Bu birleşim, her B hücresine benzersiz bir antijen bağlama bölgesi (antikorun üst kolları) oluşturur. Bu, milyonlarca farklı antijen tanıma yeteneği sağlar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

2. **Transkripsiyon ve Translasyon:** Bu yeniden düzenlenmiş genetik kod, daha sonra Plazma Hücresinde mRNA'ya (transkripsiyon) ve ardından nihai IgG proteinine (translasyon) dönüştürülür.
3. **Sınıf Değişimi (*Class Switching*):** Antijenle karşılaştıktan sonra B hücresi, T hücrelerinin yardımıyla DNA'sındaki IgM'i kodlayan sabit bölge genini kesip atar ve yerine IgG'nin ağır zincirini (örneğin IgG1 veya IgG2 kodlayan geni kullanmaya başlar. **Bu mekanizma, hangi IgG alt grubunun sentezleneceğini belirler.**

IgA: İmmünoglobulin A

- **Bulunduğu Yerler:** Mukozal salgılar (tükürük, gözyaşı, anne sütü, solunum, sindirim ve ürogenital sistem salgıları), tüm GİS mukozası.
- Bebeklere kolostrum[43] ve anne sütü aracılığıyla geçerek GİS sistem enfeksiyonlarına karşı korur.
- Bu antikorun %85'i monomer olarak sentezlenir (IgA1) ve kanda, mukoza bezlerinin ve üst bağırsağın salgılarında bulunur. Dimer (iki tane IgA'nın J zincir ile birleşmesi) olarak sentezlenen IgA2 kalın bağırsak ve kadın genital sistem salgılarında baskındır. Dimer olarak sentezlenen şekli GİS'e gider. Burada sekretuar protein ile birleşir ve mukoza hücresinden dışarı çıkarak mukoza üzerinde antiseptik bir katman oluşturur.



https://microbeonline.com/immunoglobulin-iga-structure-functions/#google_vignette

[43] **Kolostrum**, doğumdan sonraki birkaç gün boyunca meme bezlerinde üretilen, sarımsı renkte, yoğun kıvamda, yüksek protein ve antikor içeren ilk süttür. Meme bezlerinden salgılanan kolostrum, sarımsı renkte olup besin açısından zengindir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Yapısı/Fonksiyonları:** Vücudu dış dünyaya açılan kapılarda korumak için özelleşmiştir. Mukozal savunmanın ana antikorudur. Dış ortamdan giren patojenlerin ilk savunma hattıdır.
  - Salgısal IgA, mukoza yüzeyinde dimer halinde bulunur ve özel bir salgı bileşenine sahiptir.
  - **Lokal Savunma Örnekleri:** Bağırsak veya solunum yollarındaki patojenleri (virüsler, bakteriler) nötralize ederek mukozaya tutunmalarını ve enfeksiyon oluşturmalarını engeller. **Anne sütündeki yüksek IgA içeriği**, emzirilen bebeğin bağırsaklarını enfeksiyonlara karşı korur.
- IgA klasik kompleman yolunu aktive edemez ancak alternatif kompleman yolunu aktive eder.

IgM: İmmünoglobulin M

- **Bulunduğu Yerler:** Kan dolaşımı (serum) ve (sınırlı olarak) lenf sıvısı. Ayrıca B lenfositlerinin yüzeyinde antijen reseptörü olarak da bulunur.
- **Yapısı/Fonksiyonları:** Enfeksiyona karşı **en hızlı** üretilen antikordur.
  - Pentamerik (beş Y şeklinde yapının birleşimi) bir yapıya sahip olduğu için molekül ağırlığı en büyüktür.
  - Kompleman sistemini aktive eder.
  - Virüs ve toksin nötralizasyonu yapabilir.
  - Aglütinasyon yapar.
  - **Erken Yanıt Örneği:** Büyük yapısı nedeniyle damar dışına zor geçer, bu yüzden **kan dolaşımındaki patojenleri temizlemede** çok etkilidir. Antijenleri topaklayarak (aglütinasyon) bağışıklık sisteminin diğer hücreleri (makrofajlar) tarafından daha kolay yok edilmesini sağlar.

IgM ve Aglütinasyon

Aglütinasyon, antikorların birden fazla mikrobu (örneğin bakteri veya kırmızı kan hücresi gibi hücreleri) **birbirine bağlayarak kümelendirmesi** olayıdır. Bu kümelenme sonucu mikroplar **hareket edemez**, **yayılması zorlaşır** ve **fagositozla kolayca temizlenir**. Aglütinasyon özellikle **IgM** antikorlarının güçlü bir özelliğidir.

IgM Neden Aglütinasyonda Çok Etkilidir?

IgM, vücudun ilk ürettiği antikordur ve **pentamerik** yapıdadır, yani 5 tane Y şeklindeki antikor birbirine bağlanmıştır. Bu yapı sayesinde IgM'nin **10 tane antijen bağlama bölgesi** vardır. Bu da IgM'yi çok güçlü bir aglütinasyon yapan antikor

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

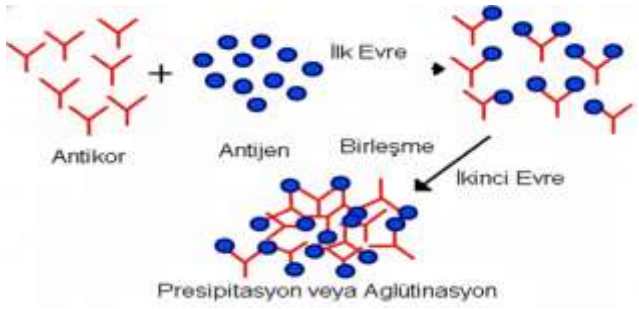
haline getirir, çünkü aynı anda birçok bakteri yüzeyine bağlanabilir ve onları çapraz köprülerle birbirine kenetler.

Aglütinasyon Nasıl Oluşur?

1. IgM dolaşımda serbest halde gezer.
2. Bir bakteri vücuda girdiğinde IgM onun yüzeyindeki antijenlere bağlanır.
3. Aynı anda başka bir bakteriyle de bağlanır.
4. Bu bağlar çoğaldıkça bakteriler **birbirine zincir gibi bağlanır**.
5. Çökelek gibi **gözle görülebilir kümeler oluşur** — işte bu **aglütinasyon**dur.
6. Bu kümeleri fagositler (özellikle makrofajlar) kolayca tanır ve yok eder.

Neden Aglütinasyon Faydalıdır?

✓ Mikropları tek tek avlamak yerine **topluca etkisiz hale getirir**
✓ **Fagositozu kolaylaştırır**
✓ **Enfeksiyonun yayılmasını engeller**
✓ Bağışıklık sisteminin **zamandan kazanmasını sağlar**



Bir bakteri yüzlerce farklı **antijenik yapı** taşır:

- Hücre duvarındaki **peptidoglikan**
- **Lipoteikoik asid** (Gram+ bakterilerde)
- **LPS – Lipopolisakkarit** (Gram- bakterilerde)
- **Flagellin** (kamçı proteini)
- **Kapsül polisakkaritleri**
- **Yüzey proteinleri**
- **Toksinler** (örn; tetanoz toksini)

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Bağışıklık sistemi bu mikroorganizmayı tanırken **tek bir hedef seçmez**, bakterinin üzerindeki **çok sayıda farklı epitopa[44] karşı antikor üretir**.

Yani bir bakteri vücuda girdiğinde süreç şöyle ilerler:

Zaman	Oluşan İmmünoglobulin
İlk saatler-günler	**IgM** (ilk yanıt)
Sonra	**IgG** (sınıf değişimi class switch)
Mukozal giriş olduysa	**IgA**
Parazit / alerjenle benzeri durumlarda	**IgE** olabilir
Bazı B hücre alt yanıtlarında	**IgD** de görülebilir

Poliklonal Yanıt

Bir bakterinin üzerinde **birçok farklı epitopa karşı B hücreleri aktive olur**. Her B hücresi tek bir epitopu tanır ve **tek bir antikor üretir** (clonal selection). Ama bakterinin epitope'ları çok olduğu için **birçok farklı B hücresi aynı anda aktive olur**. Bu duruma **poliklonal yanıt** denir.

✅ Normal ve sağlıklı bağışıklık yanıtıdır.
✅ Spektrum geniştir ve etkilidir.
✅ Serum protein elektroforezinde "geniş dalgalanan gamma bölgesi" olarak görülür.

🔬 **Örnek – *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonu**
Bu bakteriye karşı:
✅ **Kapsül polisakkaridine spesifik IgG** yapılır
✅ **Hücre duvarı peptidoglikanına karşı IgM** yapılır
✅ **Pnömolizin toksinine karşı IgA** yapılır
➡️ Sonuç: **Poliklonal antikor üretimi gerçekleşir**

⚠️ Monoklonal yanıt normal bağışıklıkta olmaz. Ancak bazı hastalıklarda **tek bir B hücre klonu kontrolsüz çoğalır**, **tek tür ve tek özgüllükte antikor üretir**:

- Multiple Myeloma
- MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)

[44] Antijen molekülünün yüzeyinde bulunan ve kendi özgül antikorları ile birleşmeyi sağlayan, böylece antijenin özgüllüğünü belirleyen kimyasal uç yapılara **epitop** denir. Antikorda epitopa karşılık gelen özgül uçlara **paratop** denir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- Waldenström makroglobulinemisi

Bu durumda:

❗ Serum immünofiksasyonda tek sivri “M” bandı çıkar.

❗ Kappa/lambda oranı bozulur.

❗ Tek tip antikor olunca **monoklonal gammopati** gözlemlenir.

IgE:İmmünoglobulin E

- **Bulunduğu Yerler:** Bu antikor sitofiliktir. Cilt, akciğerler ve mukoza zarlarında yerleşmiş olan mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyine sıkıca bağlıdır. Kanda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur.
- **Yapısı/Fonksiyonları: Parazit enfeksiyonlarına karşı savunma ve alerjik reaksiyonlardan** sorumludur.

  - Alerji Örneği: Bir alerjen (polen, fıstık vb.) IgE'ye bağlandığında, mast hücresini uyarır ve membranından bazı maddeler (LT4, lipoksin, PAF, PG) sentezlenir, ayrıca stoplazmadan granül olarak histamin, porteaz enzimleri ve NCF/ECF salgılanır. Ayrıca nücleus’dan mRNA’larla TNF ve IL2 sentezlenir. Bu salgılanan kimyasallar alerjik belirtilere (kaşıntı, kızarıklık, nefes darlığı) yol açar.

  - Parazitlerle savaşta eozinofillerin parazite bağlanmasına aracılık eder. Eozinofiller MBP salgılayarak paraziti ortadan kaldırır.

MBP (Majör bazik protein)

Majör Bazik Protein (MBP), esas olarak **eozinofil granüllerinde** bulunan ve **paraziter enfeksiyonlar**a karşı savunmada ve **alerjik reaksiyonlarda** önemli rol oynayan **katyonik (pozitif yüklü) bir toksik protein**dir.

- **Kimyasal yapı:** Güçlü **bazik** (alkali) özellikte, **pozitif yüklü** bir protein.
- **Kaynağı:** Eozinofillerin (eosinophils) sitoplazmik granüllerinde depolanır.
- **İzlenen yerler:** Paraziter enfeksiyon alanı, alerjik inflamasyon bölgeleri, astımlı hastaların bronş mukozası.

MBP’nin temel görevleri

Görev	Açıklama

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Parazit öldürme	Özellikle helmint (solucan) enfeksiyonlarında parazitlerin membranını parçalar
Alerjik inflamasyon	Mast hücrelerini ve bazofilleri aktive ederek histamin salınımını artırır
Doku hasarı oluşturma	Toksik etkisiyle epitelyal hücrelere zarar verebilir (örneğin astımda bronş epiteli)
Bağışıklığı güçlendirme	Makrofaj aktivasyonunu artırır, antikor bağımlı hücre sitotoksisitesine katkı sağlar

Çalışma Mekanizması

MBP aşağıdaki mekanizmalarla etki gösterir:

1. **Pozitif yükle bağlanır:**
   - Parazit zarları ve hedef hücre membranları **negatif yüklü** olduğu için MBP onları elektrostatik olarak çeker ve bağlanır.
2. **Membran hasarı oluşturur:**
   - Hücre zarı geçirgenliğini bozar.
   - Por (gözenek) oluşturarak **hücre ölümüne** yol açar.
3. **İmmün hücreleri aktive eder:**
   - Mast hücrelerini tetikleyerek **histamin** salgısını artırır → **alerjik reaksiyon**.
   - Bazofilleri ve trombositleri aktive eder.
   - Nötrofilleri kemotaksiyle bölgeye çeker.

Klinik Önemi

Durum	MBP ile İlişkisi
Paraziter enfeksiyonlar	Eozinofil aktivitesi artar ⟶ MBP düzeyi yükselir
Astım	Yüksek MBP bronş epitelinde hasara yol açar
Alerjik rinit / atopik dermatit	Mast hücre aktivasyonu nedeniyle MBP artışı görülür
Eozinofilik özofajit	Tanıda MBP boyaması kullanılır
Hipereozinofilik sendrom	MBP doku hasarının nedenlerinden biridir

- IgE, normalde vücudu **büyük parazit enfeksiyonlarına** (örneğin solucanlar) karşı korumak için evrimleşmiştir. Bu parazitler çok büyük olduğu için, antikorların tek başına onları etkisiz hale getirmesi zordur. Bu nedenle IgE, bağışıklık sisteminin en güçlü "kimyasal bomba" hücrelerini, yani mast hücrelerini ve bazofilleri doğrudan devreye sokmak üzere özelleşmiştir.

IgE ve Mast Hücrelerinin Asıl Görevi: Tehlikeyi Hızla Atmak

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

IgE antikorlarının ve mast hücrelerinin birincil ve en önemli görevi, alerjenlere tepki vermek değil, **büyük, çok hücreli parazitlerle (solucanlar, kurtlar vb.)** savaşmaktır.

- **Hızlı Boşaltım Mekanizması:** Parazitler vücuda girdiğinde, bağışıklık sistemi IgE üretir. IgE, mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyine bağlanır. Parazitin antijenleri bu IgE'ye bağlandığında, mast hücresi hızla granüllerini boşaltır (degranülasyon).
- **Kimyasal Silahlar:** Bu granüllerin içinde **histamin** gibi güçlü kimyasallar bulunur.
    - **Artan Kan Akışı:** Histamin, damarları genişletir ve geçirgenliği artırır, böylece kan dolaşımındaki diğer bağışıklık hücreleri enfeksiyon bölgesine hızla ulaşır.
    - **Mukoza Tepkisi:** Bağırsaklarda ve solunum yollarında kasılmaya, mukus üretimine, kusmaya veya ishale neden olur.
    - **Evrimsel Faydası:** Parazit durumunda, bu tepkilerin amacı paraziti ya doğrudan öldürmek (toksik kimyasallarla) ya da vücuttan **hızla dışarı atmaktır** (öksürük, hapşırık, ishal yoluyla).

Alerji Neden Ortaya Çıkıyor?

Alerjik reaksiyonlar, IgE/mast hücresi mekanizmasının **"yanlış alarm"** vermesi durumudur. Alerjenler (polen, fıstık proteini vb.), yapısal olarak parazit antijenlerine benzeyebilir veya IgE mekanizmasını tetikleyecek güce sahip olabilirler.

- Günümüzün gelişmiş hijyen koşullarında ve parazit enfeksiyonlarının azaldığı ortamlarda, bağışıklık sistemi (özellikle IgE), asıl düşmanını (paraziti) bulamayınca, zararsız maddeleri (alerjenleri) düşman olarak algılayıp onlara tepki vermeye başlar. Buna **"Hijyen Hipotezi"**[45] de denir.
- **Tepkinin Gerekçesi:** Bağışıklık sistemi için, IgE'nin tepki vermemesi, potansiyel olarak ciddi bir parazit enfeksiyonunu gözden kaçırmak demektir. Dolayısıyla sistem, her zaman **"aşırı temkinli"** olmayı tercih eder. Zararsız bir polen için aşırı tepki vermek (alerji), nadir bir parazit enfeksiyonunu gözden kaçırmaktan daha az maliyetlidir.

[45] **Hijyen hipotezi**, modern endüstriyel ortamların bağışıklık sisteminin etkili bir şekilde gelişmesi için gerekli patojenlere yeterli maruziyeti sağlamadığını ve bunun da astım ve alerjilerin artışına katkıda bulunduğunu ileri süren bir teori olarak tanımlanmaktadır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Sonuç olarak, alerjik reaksiyonlar (IgE'nin mast hücresini uyarması), vücudunuzun, sizi parazitlerden korumak için tasarlanmış, ancak günümüzün daha hijyenik ortamlarında zararsız maddelere karşı **yanlışlıkla tetiklenen** güçlü ve hızlı bir savunma mekanizmasıdır.

- **IgE Yüksekliğinin En Yaygın Görüldüğü Durumlar**

1. Alerjik astımda IgE düzeyi yükselir çünkü alerjenlere karşı gelişen tip 1 aşırı duyarlılık yanıtında mast hücre aktivasyonu IgE üretimini artırır.
2. Alerjik rinitte (saman nezlesi) havadan alınan polen, ev tozu akarları veya hayvan tüylerine karşı bağışıklık sisteminin sensibilizasyonu nedeniyle IgE seviyeleri artar.
3. Atopik dermatitte (egzama) kronik alerjik inflamasyon ve deri bariyer defekti nedeniyle IgE aşırı üretimi sık olarak görülür.
4. Besin alerjilerinde bağışıklık sistemi zararsız gıdaları tehdit olarak algıladığı için IgE aracılı aşırı yanıt oluşur.
5. İlaç alerjilerinde özellikle penisilin ve sefalosporin gibi ilaçlara karşı IgE aracılı alerjik yanıt gelişebilir.
6. Paraziter enfeksiyonlarda özellikle bağırsak solucanları (helmintler) nedeniyle IgE düzeyi yükselir çünkü IgE parazitlere karşı savunmada görev alır.
7. Arı, yaban arısı, eşek arısı sokması gibi venoma karşı gelişen alerjik reaksiyonlarda IgE yüksekliği görülebilir.
8. Alerjik konjonktivitte göz mukozasına temas eden alerjenlere karşı gelişen IgE yanıtı göz yaşında ve kanda IgE artışına yol açar.
9. Kronik sinüzit ve nazal poliplerde altta yatan alerjik mekanizmalar nedeniyle IgE seviyeleri genellikle yüksektir.
10. Eozinofilik gastroenteritte alerjik mekanizmalar ve eozinofil aktivitesi IgE yükselmesine neden olur.
11. Hipereozinofilik sendromda eozinofil aktivasyonunu uyaran alerjik mekanizmalar nedeniyle IgE seviyeleri belirgin şekilde artabilir.
12. Herediter anjiyoödem dışındaki IgE aracılı anjiyoödemlerde histamin salınımı ve mast hücre aktivasyonu nedeniyle IgE yüksekliği görülebilir.
13. IgE düzeyi Hodgkin lenfoma gibi bazı malignitelerde yükselir çünkü bu tümörler sitokin üretimini artırarak IgE sentezini uyarabilir.
14. Job sendromu (Hiper IgE Sendromu) gibi primer immün yetmezliklerde IgE seviyeleri genetik bozukluk nedeniyle çok yüksektir.
15. Allerjik bronkopulmoner aspergilloziste mantar antijenlerine kronik maruziyet IgE'nin aşırı yükselmesine yol açar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

☑ Sigara ve IgE ilişkisi

1. Sigara kullanımı total IgE düzeyini artırır çünkü sigaradaki toksik maddeler hava yolu epitelinde irritasyona yol açarak Th2 yanıtını uyarır ve IgE üretimini artırır.
2. Sigara içenlerde alerjenlere karşı duyarlanma artar çünkü sigara mukozal bağışıklığı bozarak alerjenlerin vücuda girişini kolaylaştırır.
3. Sigara eozinofil aktivasyonunu artırdığı için IgE aracılı inflamasyon şiddetlenir.
4. Pasif içicilik çocuklarda IgE artışına ve alerjik astım riskinin yükselmesine neden olur.

☑ HIV ve IgE ilişkisi

1. HIV enfeksiyonunda total IgE düzeyi sıklıkla yükselir çünkü HIV, T yardımcı hücre dengesini bozarak Th2 yanıtının belirginleşmesine yol açar.
2. CD4+ T hücrelerinin azalması immün düzenlemeyi bozduğu için IgE sınıf geçişi kontrolsüz hale gelir ve IgE üretimi artar.
3. HIV ilerledikçe IgE seviyesi genellikle artmaya devam eder ve yüksek IgE düzeyinin hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.
4. HIV'li bireylerde IgE yüksekliği her zaman alerji göstergesi değildir çünkü altta immün disregülasyon bulunmaktadır.

☑ Polen mevsimi ve IgE ilişkisi

1. Polen mevsiminde IgE düzeyi artar çünkü vücudun polen antijenlerine karşı verdiği tip 1 aşırı duyarlılık yanıtı IgE üretimini artırır.
2. Antijen maruziyeti arttıkça mast hücreleri ve bazofiller IgE aracılı degranülasyon gösterir ve bu durum IgE yanıtını güçlendirir.
3. Polen alerjisi olan bireylerde sezon içinde total IgE ve spesifik IgE (örneğin *Phl p 5* IgE) düzeyleri yükselir.
4. Polen sezonu dışında ise total IgE normale dönmeyebilir ancak spesifik IgE daha düşük seviyede seyreder.

IgD: İmmünoglobulin D

- **Bulunduğu Yerler:** Temel olarak B lenfositlerinin yüzeyi. Kanda çok düşük miktarda.
- **Yapısı/Fonksiyonları: B hücresi aktivasyonunda** önemli rol oynar, ancak işlevi tam olarak aydınlatılamamıştır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- B Hücresi Reseptörü: B lenfositleri olgunlaştığında yüzeylerinde hem IgM hem de IgD taşırlar. IgD, B hücresinin bir antijenle ilk kez karşılaştığında aktive olmasını ve nihayetinde antikor (çoğunlukla IgG, IgA veya IgE) üretmeye başlamasını sağlayan bir sinyal molekülü gibi davranır.

Antikor Sınıfı	Bulunduğu Yer (Başlıca)	Bulunma Nedeni / Görevi
IgG	Kan ve Doku Sıvıları (Lenf, Eklem Sıvısı vb.) - **En Yaygın Antikor**	**Sistemik Koruma ve Uzun Süreli Bağışıklık:** En bol bulunan antikordur. Kan dolaşımında ve doku sıvılarında bulunur, böylece sistemik enfeksiyonlarla (bakteri, virüs) savaşır. **Plasentadan Geçen tek antikordur** (fetüse pasif bağışıklık sağlar).
IgA	Mukozal Yüzeyler (Tükürük, Gözyaşı, Anne Sütü, Solunum, Sindirim ve Ürogenital Yolların Salgıları)	**Lokal Koruma:** Mukozal yüzeylerde (vücudun dışarıya açılan kapıları) ilk savunma hattını oluşturur. Patojenlerin mukoza hücrelerine yapışmasını engeller (nötralizasyon). **Anne sütü ile bebeğe geçerek** sindirim sistemi için pasif bağışıklık sağlar.
IgM	Kan Dolaşımı ve Lenf Sıvısı (B Lenfosit Yüzeyinde de bulunur)	**İlk ve Hızlı Yanıt:** Bir enfeksiyonla ilk karşılaşmada hızla üretilen ve bağışıklık tepkisini başlatan antikordur. Büyük molekül ağırlığı (pentamer yapısı) nedeniyle genellikle damar içi (intravasküler) bölgede (kan ve lenfte) kalır ve antijenleri topaklama (aglütinasyon) yeteneği çok yüksektir.
IgE	Cilt, Akciğerler ve Mukoza Zarları (Mast Hücreleri ve Bazofillerin Yüzeyine Bağlı)	**Alerjik Reaksiyon ve Parazitik Savunma:** Mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyine sıkıca bağlanır. Antijen (alerjen veya parazit) bağlandığında, bu hücrelerin histamin ve diğer kimyasalları salgılamasına neden olur. Bu kimyasallar alerjik semptomlara ve parazitlerin atılmasına yardımcı olur.
IgD	B Lenfositlerinin Yüzeyi	**B Hücresi Aktivasyonu:** Esas olarak B lenfositlerinin yüzeyinde bulunur ve antijen reseptörü olarak işlev görür. Antijenle karşılaştığında B hücresinin aktive olmasına ve antikor üretmeye başlamasına yardımcı olur. Kanda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve işlevi tam olarak anlaşılamamıştır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Bağışıklık Yanıtının Zamansal Evrimi

Bir enfeksiyon ilk geldiğinde **hızlı, düşük özgüllük, güçlü çok kollu (complement aktivasyonu) cevap** gerekir. Bu sebeple ilk olarak **IgM** oluşur; sonra **daha yüksek özgüllük, daha etkili opsonizasyon ve uzun süreli koruma** için B hücreleri germinal merkezde olgunlaşır, **class switch** yapıp **IgG** üretir; eğer antijen mukozada (GİS[46]/solunum) ise lokal sinyaller TGF-β vb. ile **IgA**'ya yönlendirir.

Adım adım süreç

1) İlk temas — Naif B hücrenin ilk cevabı: IgM

- **Gerçekleşen:** Antijen (bakteri, virüs, toksin vb.) kandan/dokudan ilk kez geçer; **naif B hücreleri** yüzeylerindeki BCR (membran IgM/IgD) ile antijeni bağlar.
- **Hız:** Hızlı — birkaç saat / gün içinde plazma hücreleri IgM salgılamaya başlar.
- **Neden önce IgM:** Naif B hücreleri yüzeylerinde başlangıçta IgM (ve IgD) taşıdıkları için, aktivasyonun hemen ardından salgılanan antikorlarda da ağırlıklı IgM görülür. Ayrıca **çoklu antigen bağlama (**pentamerik[47] yapı**)** nedeniyle IgM, düşük afiniteli başlangıç antikorlarıyla bile etkili kompleman aktivasyonu ve aglutinasyon[48] yapar.
- **Örnek:** Bakteriyemi (kanda bakteri bulunması durumu) yapan akut basit enfeksiyon (ör. kapsüllü bakteri, ilk birkaç günde) durumunda laboratuvarda erken dönemde yükselen IgM saptanır; bazı hızlı tanı testleri (ör. akut hepatit) IgM'ye bakar.

2) Yardımcı T hücre desteği ve germinal merkeze giriş

- **Gerçekleşen:** Eğer antijen **T-dependant** ise (çoğu protein antijen), B hücre antijeni alıp **antijen sunan hücreye (**DC[49]**)** veya kendisi aracılığıyla

---

[46] **Gastrointestinal Sistem (GİS)**, ağız ile anüs arasında uzun tubüler yapı ve bu yapı ile ilişkili birçok organı içine alan ve temel görevi sindirim olan bir sistemdir

[47] **Pentamerik protein**, beş protein alt biriminden oluşan bir dördüncül protein yapısıdır

[48] **Aglutinasyon**: Uygun pH ve sıcaklıkta karıştırıldığında bir antijenin ve ona karşılık gelen antikorun kümeleşmesi

[49] **Dendritik hücreler (DC)**, en güçlü antijen sunan ve immün yanıtı başlatan, T hücrelerini ilk kez aktive eden ana hücredir

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

T-helper (özellikle Tfh[50]) hücreleriyle etkileşir. Tfh hücrelerinden gelen **CD40L–CD40** sinyali ve sitokinler B hücresini germinal merkeze yönlendirir.

- **Neden önemli:** Germinal merkez, **affinite olgunlaşması (somatik hipermutasyon)** ve **class switch recombination (CSR)** için gereklidir. Burada B hücreleri klonal olarak çoğalır, V bölgesinde mutasyon geçirir (daha yüksek afiniteli klonlar seçilir) ve sabit bölgeyi değiştirmek için CSR yapar.
- **Örnek:** Aşı sonrası (ör. tetanoz toksoid) B hücreleri hızla germinal merkeze girer; birkaç hafta içinde yüksek afiniteli IgG ortaya çıkar.

3) Moleküler olay: Class Switch Recombination (CSR)

- **Moleküler mekanizma (kısa):** B hücresinde V(D)J bölgesi sabit kalır; fakat **AID (activation induced cytidine deaminase)** enzimi ile ağır zincirin sabit bölgesinin (Cμ → Cγ, Cα, Cε vb) bulunduğu **Switch (S) bölgelerinde** deaminasyon[51] başlar → çift zincir kırıkları ve rekombinasyon → artık hücre **aynı özgüllüğe sahip** fakat **farklı sabit bölge (isotip)** taşıyan antikor üretir.
- **Hangi izotipe geçileceğini kim belirler?** Tfh tarafından salgılanan **sitokinler** ve mikroçevre belirler:
  - **IFN-γ** tipi sinyaller belirli IgG alt sınıflarını destekler (Th1-yönelimli cevaplarda).
  - **IL-4** Th2 profiline bağlı olarak IgE/ bazı IgG alt sınıflarını teşvik eder.
  - **TGF-β** güçlü bir **IgA inducer**'dır (özellikle mukozal ortamda).
- **Zaman:** Bu süreç günler–haftalar sürer; bu yüzden **IgG** genellikle ilk 1–2 haftadan sonra yükselir ve uzun süre devam eden koruyucudur.

4) Sonuç: IgG predominansı (sistemik, yüksek afiniteli, hafıza)

- **Ne değişti:** Yeni üretilen IgG'ler hem **daha yüksek afiniteli** (somatik hipermutasyon sonucu) hem de **Fc-aracılı işlevleri** (opsonizasyon, Fcγ reseptör aracılı fagositoz, ADCC, kompleman aktivasyonu) daha verimli

---

[50] **Tfh, T follicular helper** (foliküler yardımcı T hücresi): Bu hücreler B hücrelerinin öğretmeni gibi davranır, onlara talimat verir.
- B hücrelerine hangi antikor sınıfını üreteceğini söyler (class switching yönlendirmesi yapar).
- B hücrelerinin daha kaliteli antikor üretmesine yardım eder.
- Hafıza B hücrelerinin oluşmasını sağlar.

[51] **Deaminasyon** bir molekülden bir amino grubunun çıkarılması. Bu reaksiyonu katalizleyen enzimler deaminaz olarak adlandırılır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

yapar. Ayrıca **IgG** monomer olduğu için dokulara geçebilir ve plasentadan fetüse geçerek neonatal pasif immunite sağlar.

- **Örnek:** Primer tetanoz enfeksiyonunda ilk başta IgM sonra güçlü IgG yanıt — IgG düzeyi bağışıklığın koruyucu işaretidir. Yeniden enfekte olunduğunda hafıza B hücreleri hızlıca IgG üretir (sekonder cevap çok daha hızlı ve güçlü olur).

5) Mukozal yönelim — IgA üretimi

- **Ne zaman IgA öne çıkar:** Antijen **mukozal yüzeylerde** (GİS, solunum) alındıysa veya lokal dokuda TGF-β gibi sinyaller bolsa, B hücreleri **class switch** ile **IgA** üretir. Ayrıca Peyer plaklarında ve nazal mukozada lokal T-B etkileşimleri IgA plazma hücreleri yaratır.
- **Özellik:** Sekretuvar IgA (dimerik; salgılarda sekretuar komponentle karma) proteazlara dirençlidir, mukusta nötralizasyon ve aglutinasyon yapar, inflamasyonu minimal tutar.
- **Zaman:** IgA üretimi genellikle IgG'den sonra veya eşzamanlı olabilir, ama lokal üretim gerektirdiği için bölgesel zamanda farklılık gösterir.
- **Örnek:** İnfluenza veya enterik patojen (ör. rotavirus) enfeksiyonunda lokal IgA, yeniden enfeksiyonu önlemede kritik rol oynar; oral aşılar (ör. canlı attenüe) güçlü IgA yanıtı hedefler.

🟢 Önce IgM, sonra IgG ve ardından IgA üretilmesinin DNA'daki gen dizilimi ile doğrudan ilişkisi vardır. Bu durum tamamen immunoglobulin ağır zincir genlerinin diziliş sırasından kaynaklanır.
Antikorları üreten B hücrelerinin DNA'sında, farklı antikor sınıflarını (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD) oluşturmak için gereken gen bölgeleri **belirli bir sırayla dizilmiştir**. Bu dizilim **her insanda aynıdır** ve şu şekildedir:

IgM → IgD → IgG → IgE → IgA

B hücresi ilk kez antikor üretmeye başladığında **gen diziliminde en başta bulunan antikoru üretir**, bu da **IgM'dir**. Eğer bağışıklık sistemi antikorun türünü değiştirmek isterse (örneğin IgG veya IgA üretmek isterse), DNA'da **"class switch" (sınıf değişimi)** denilen bir mekanizma ile **IgM** gen bölgesinin üzerinden atlar ve sıradaki bölgeyi kullanır. Bu yüzden genetik yapı şu sırayı zorunlu kılar:

✔ **İlk antikor türü daima IgM olur.**
✔ **Sonra normal şartlarda IgG üretilir, sonrasında gerekiyorsa IgA veya IgE üretilir.** Ancak sırada hangi antikorun geleceği antijenin türüne ve bağışıklık ortamına göre değişebilir. Karşılaşılan antijen türü, hangi **sitokinlerin (**bağışıklık

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

sinyal molekülleri**)** salgılanacağını belirler. Bu sitokinler de B hücresine "hangi antikora geçeceğini" söyler.

Antijen Tipi	Örnek Durum	Üretilen Antikor
Bakteri (kan veya doku)	Staphylococcus	**IgG** baskın
Parazit	Bağırsak parazitleri	**IgE** baskın
Mukozal yüzey antijenleri	Solunum yolu virüsleri, bağırsak bakterileri	**IgA** baskın
İlk karşılaşma	Yeni bir bakteri veya virüs	**IgM** başlar

Böyle bir sırayla gitmesinin sebebi, bir **gelişim ve olgunlaşma sürecidir**:

- **IgM** hızlı ama kaba çalışan ilk savunmadır.
- **IgG** daha güçlü, daha etkili ve daha uzun yaşayan bir antikordur.
- **IgA** vücut sıvılarında (tükürük, gözyaşı, anne sütü, bağırsak) görev alır ve mukozal koruma sağlar.

Önemli ek noktalar / istisnalar (klinik bağlam)

1. **T-independent antijenler (ör. polisakkarit kapsüllü bakteriler)**
    - Bu antijenler **T hücre yardımı olmadan** marginal zone B hücreleri veya B1 hücreleri tarafından uyarılır. Bunun sonucunda **çoğunlukla güçlü IgM** cevabı, az veya yok denecek kadar CSR/IgG/IgA oluşur.
    - Bu yüzden küçük çocuklar (timus-bağışıklık eksikliği) polisakkaritlere karşı etkili yanıt veremez; bu nedenle **konjuge aşılar** (polisakkarit + protein taşıyıcı) kullanılır — protein kısmı T-dependent[52] yanıt sağlayıp class switch/IgG hafızası oluşturur.
2. **Hafif zincir ve plazma hücre lokasyonu**
    - **İmmün yanıtın erken döneminde**, kısa ömürlü plazma hücreleri lenf düğümlerinde hızla oluşur ve **büyük miktarda IgM üretir**.
      Daha sonra, B hücreleri germinal merkezde olgunlaşır ve sınıf değişimi (Ig class switching) geçirir. Bu süreçten çıkan **uzun ömürlü plazma hücreleri kemik iliğine yerleşir** ve **uzun süre IgG veya IgA üretir**. Bu sayede bağışıklık hafızası oluşur.

[52] **T-dependent** (T-bağımlı) antijen, B hücresinin antikor üretebilmesi için T yardımcı hücrelerinden (T helper) yardım almasını gerektiren antijen türü demektir. Bu durum genellikle protein yapılı antijenlerde görülür. B hücresinin güçlü ve kaliteli bir antikor üretmesi için T hücresiyle iş birliği yapması gerekir. Bu iş birliğinde T hücresi, B hücresine sinyal göndererek onu geliştirir, böylece IgG, IgA, IgE gibi farklı antikor sınıfları üretilebilir ve hafıza B hücreleri oluşur (yani kalıcı bağışıklık gelişir).

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

B lenfosit hücreleri aktive olduktan sonra **plazma hücresine** dönüşür. Plazma hücreleri antikor üreten hücrelerdir. Ancak plazma hücrelerinin **iki farklı tipi** vardır:

Plazma Hücre Tipi	Nerede Oluşur?	Ömrü	Ürettiği Antikor	Ne zaman ortaya çıkar?
Kısa ömürlü plazma hücresi	Lenf düğümü veya dalakta erken yanıt bölgesinde	Günler–haftalar	**IgM**	İlk yanıt
Uzun ömürlü plazma hücresi	**Germinal merkez** içinde olgunlaşır, sonra **kemik iliğine yerleşir**	Aylar–yıllar	**IgG veya IgA**	Geç yanıt ve hafıza

3. **Sekonder (yeniden) karşılaşma**
    - Hafıza B hücreleri sayesinde yeniden karşılaşmada **IgG (veya IgA)** çok daha hızlı yükselir; IgM genelde ikincil yanıtta görece azdır.

Klinik örneklerle kısa vaka akışları

- **Vaka A — İlk bakteri enfeksiyonu (sistemik, ör. pnömokok):**
    - Gün 1–4: IgM yükselir, aglutinasyon + kompleman aktivasyonu ile mikropların ilk temizliği gerçekleşir.
    - Hafta 1–3: Germinal merkez, class switch → IgG ortaya çıkar; uzun süreli koruma.
    - Aşı sonrası: Konjuge aşı IgG hafızası oluşturur.
- **Vaka B — Oral/enterik enfeksiyon (ör. rota):**
    - Lokal B hücreler Peyer plaklarında aktive olur; günler–haftalar içinde **IgA** üretilir.
    - IgA mukusta virüsü nötralize eder, tekrarlayan enfeksiyonu önler.
- **Vaka C — Polisakkarit kapsül antijeni (örn. kaba kapsüllü bakteri çocukta):**
    - Zayıf T-bağımlı yanıt → güçlü uzun süreli IgG hafızası oluşmayabilir; bu yüzden çocuklara konjuge pnömokok[53] aşısı verilir.

[53] **Pnömokok** hastalığı, Streptococcus pneumoniae (pnömokok olarak da bilinir) adı verilen bakterinin neden olduğu bir enfeksiyondur.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Sitokinler

Sitokinler

Sitokinler, bağışıklık sisteminin hücreleri (**lökositler**) başta olmak üzere (PMNL, lenfositler -özellikle Th-, makrofaj, mast, endotel, epitel, fibroblastlar, yağ hücreleri gibi) çeşitli hücreler tarafından salgılanan, (genelde bağışıklık hücrelerinin birbirine mesaj göndermek için kullandığı) yarı ömürleri düşük olan, düşük molekül ağırlıklı peptitler veya glikoproteinlerdir. Kimyasal yapıları ve biyolojik işlevleri açısından hormonlara benzerlik gösterirler; ancak sitokinlerin temel ayırt edici özelliği, genellikle çok daha kısa mesafelerde, yerel olarak etki gösterme eğilimleridir. Sitokinlerin bu düşük molekül ağırlıklı peptit yapısı, onların hızlı bir şekilde sentezlenmesini, salınmasını ve dokularda yüksek bir yayılım hızına (difüzyona) sahip olmasını mümkün kılar. Bu hız, immün sistemin acil durumlara (enfeksiyon veya travma) anında **otokrin** veya **parakrin** yanıt vermesini sağlayarak, akut faz reaksiyonunun dakikalar içinde tetiklenmesinin moleküler temelini oluşturur.

Sitokinlerin keşfi, modern immünolojinin temelini atmıştır. İlk keşfedilen sitokin, viral enfeksiyonlara karşı savunmadaki merkezi rolü nedeniyle Interferon olarak adlandırılan moleküldür.

Sitokinler, bağışıklık tepkisinin her aşamasında merkezi bir düzenleyici rol üstlenir. Hem doğal (innate) bağışıklık yanıtının hızlı başlatılması hem de spesifik (adaptif) bağışıklık yanıtının etkin bir şekilde geliştirilmesi ve sonlandırılması için sitokinlere ihtiyaç vardır.
Sitokinler, immün sistemde genel olarak uyarıcı (proliferasyonu teşvik eden), hızlandırıcı (efektör fonksiyonları güçlendiren) ve baskılayıcı (yanıtı sonlandıran veya kısıtlayan) etkileri ile görev yaparlar. Bu moleküllerin işlevi yalnızca aktivasyonla sınırlı değildir; aynı zamanda immün cevabın tipini (hücresel mi yoksa hümoral mi) ve şiddetini ayarlayabilen antagonist etkiler de sergileyebilirler.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Sitokinlerin İnterlökin[54], lenfokin[55], monokin[56] gibi alt türleri vardır.

Etki Mekanizmaları ve Fonksiyonel Özellikleri

Sitokinlerin etkileşim şekillerinin çeşitliliği, immün yanıtın ince ayarını sağlayan moleküler dili oluşturur. Bir sitokinin hedef hücre üzerindeki etkisi, sitokin konsantrasyonu, hedef hücrenin türü ve çevredeki diğer sitokinlerin varlığı gibi bağlamsal faktörler tarafından belirlenir.

A. Etki Modları (Otokrin, Parakrin, Endokrin)

Sitokinler, salgılandıkları hücrelere göre üç temel etki modunda hareket edebilirler:

1. **Otokrin Etki:** Sitokinin, kendisini salgılayan hücrenin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak bulunduğu hücreyi etkilemesi durumudur (örneğin, T hücrelerinin kendi büyüme faktörlerini salgılaması).
2. **Parakrin Etki:** Sitokinin, yakın çevredeki bitişik hücreleri etkilemesi durumudur. İmmün yanıtta lokal enflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesi genellikle parakrin etki yoluyla gerçekleşir.
3. **Endokrin (Sistemik) Etki:** (Enfeksiyonun artması gibi durumlarda) bazı sitokinler yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma katılarak uzak organları veya dokuları etkileyebilirler. Örneğin, ateş, akut faz proteinlerinin sentezi gibi sistemik yanıtlar bu yolla tetiklenir.

Hipotalamus ve Sitokinler

Sempatik sinir sisteminde (**SSS**)[57] hipotalamus'un olduğu bölgede kan beyin bariyeri (**KBB**), hipotalamusun vücuttaki süreçlerden haber alabilmesi için,

[54] **İnterlökin**, ilk kez görüldükleri beyaz kan hücreleri lenfositlerince ekspresse edilen gizli sinyalleme molekülleri olan sitokinlerin bir grubudur. Adı, lenfositlerden lökin ve haberleşme anlamında inter-den gelir. Keşfedildikleri günden beri çeşitli vücut hücrelerince üretildikleri bilinmektedir.

[55] **Lenfokinler**, lenfosit olarak bilinen bir bağışıklık hücresi türü tarafından üretilen sitokinlerin bir alt kümesidir. Bunlar, genellikle hücreleri arasında sinyal göndererek bağışıklık sistemi yanıtını yönlendirmek için T hücreleri tarafından üretilen protein aracılardır.

[56] **Monokin**, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen ve lenfositler gibi diğer hücrelerin işlevleri üzerinde düzenleyici etkiye sahip bir sitokindir

[57] **Sempatik sinir sistemi** (**SSS**), otonom sinir sisteminin (**OSS**) parasempatik sinir sistemi (**PSS**) ile birlikte iki bölümünden biridir. Bu sistemler, vücudun birçok işlevini ve bölümünü düzenlemek için öncelikle bilinçsizce zıt şekillerde çalışırlar. (SSS "savaş ya da kaç" tepkisini yönetirken PSS "dinlen ve sindir" tepkisini kontrol eder.) SSS'den çıkan lifler hemen hemen

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Organum Vasculosum Laminae Terminalis (**OVLT**) gibi bölgelerde daha zayıftır (Hatta hipotalamusun bütün sınırı boyunca bazı yerlerde KBB yoktur). Bu sayede, kan dolaşımından OVLT bölgesine gelen (ateşe neden olan) sitokinler (IL-1 beta, IL-6 ve TNF alfa) buradaki hücrelere bağlanarak COX-2 (Siklooksijenaz) enzim aktivitesini arttırır. Bu enzim PGE2[58] (Prostaglandin E2) sentezlenmesine sebep olur. PGE2, doğrudan hipotalamusun **ön kısmındaki (preoptik alan)** termoregülasyon merkezine (vücut ısısını düzenleyen bölge) etki eder. Bunun sonucunda kaslara kasılma emri gider ve titreme başlar. Titreme sonucunda vücutta oluşan ısı, vücut sıcaklığını yükseltir (**pireksi**). (Böyle durumlarda anti-imflamatuar ilaçlar alındığında hipotalamustaki COX-2'yi inhibe eder, bu sebeple ateş düşer.) Ateş çıktığında düşürebilmek için özellikle deride arterial vazodilatasyon oluşur, bunun sonucunda flushing[59] (yüzde kızarma) ve terleme ortaya çıkar.

Ateş Nedir?

Ateş, vücudun enfeksiyonlara karşı geliştirdiği **evrimsel ve hayati bir savunma mekanizmasıdır.**

🔥 Ateş Bir Savunma Mekanizmasıdır

Ateş (veya tıbbi adıyla **pireksi**), vücudun enfeksiyon ve iltihabi durumlara karşı verdiği doğal bir tepkidir ve en önemli savunma mekanizmalarından biri olarak kabul edilir. Ateşin savunma mekanizması olarak iki temel işlevi vardır:

A. Doğrudan Antimikrobiyal Etki (Proliferasyonu Engelleme)

Ateşin yükselmesi, vücuda giren birçok patojen (hastalık yapıcı mikroorganizma) için ideal olmayan bir ortam yaratır.

- **Patojen Üremesini Yavaşlatma/Durdurma:** Çoğu bakteri ve virüs, insan vücudunun normal sıcaklığı olan 37 °C civarında en iyi şekilde çoğalır (mezofilik). Sıcaklık 38 °C veya 39 °C'ye çıktığında, bu mikroorganizmaların yaşamsal faaliyetleri ve **çoğalma (proliferasyon) hızları yavaşlar** veya durur.

---

her organ sistemindeki dokuları innerve eder ve göz bebeği çapı, bağırsak hareketliliği ve idrar çıkışı gibi çeşitli vücut süreçleri üzerinde fizyolojik düzenleme sağlar.

[58] PGE_2, yalnızca ateşe değil, aynı zamanda periferik sinir uçlarının ağrıya karşı duyarlılığını artırmaya (**hiperaljezi**) da neden olur.

[59] **Flushing**; sıklıkla yüz ve boyunda olmak üzere (daha az sıklıkla gövde üst kısmı, karın, el içi ve ayak tabanında olmakta) deride ritmik/ritmik olmayan ataklar şeklinde başlayan kırmızılık, hatta buna eşlik eden sıcaklık hissinde artış, yanma ve terleme artışına verilen genel tanımlamadır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Örnek:** Yapılan bazı deneysel çalışmalarda, ateşin yükselmesinin engellendiği enfekte hayvanların, ateşlenen hayvanlara göre daha düşük hayatta kalma oranına sahip olduğu gözlemlenmiştir.

- **Enzimatik Yapıyı Bozma:** Yüksek sıcaklık, mikroorganizmaların hayati fonksiyonları için gerekli olan enzimleri denatüre edebilir (yapısını bozabilir) ve böylece büyümelerini kökten engelleyebilir.

B. Bağışıklık Sistemini Güçlendirme (Dolaylı Etki)

Ateş, sadece mikropları durdurmakla kalmaz, aynı zamanda bağışıklık sisteminin etkinliğini de artırır:

- **Bağışıklık Hücre Aktivitesini Artırma:** Yüksek sıcaklık, lökositlerin hareketliliğini, fagositoz yeteneklerini ve genel aktivitesini artırır.
- **Sitokin ve Savunma Proteinlerini Hızlandırma:** Ateş, bağışıklık sisteminin önemli savaşçıları olan **İnterferonlar** (özellikle antiviral etkili sitokinler) gibi moleküllerin aktivitesini artırır.
- **T Lenfosit Çoğalmasını Teşvik Etme:** Vücut ısısının yükselmesi, T lenfositlerinin bölünmesini hızlandırarak bağışıklık tepkisinin güçlenmesine yardımcı olur.

Ateş faydalı bir savunma olsa da, kontrolsüz yükselmesi (40 °C ve üzeri) vücudun kendi hücrelerine (özellikle beyin proteinlerine) zarar verebilir. Bu nedenle, hekimler genellikle yüksek ateşi belirli bir sınırın üzerinde düşürmeyi hedeflerler.

MALAISE

😩 Malaise Nedir?

Malaise (Malez), tıbbi bir teşhis değil, hastanın yaşadığı genel bir semptomu, yani öznel bir hissi tanımlamak için kullanılan Fransızca kökenli bir terimdir. Türkçede genellikle şu anlamlara gelir:

1. **Halsizlik / Kırgınlık:** Kişinin kendini genel olarak iyi hissetmemesi, enerjisinin düşük olması ve günlük aktivitelerini yapmakta zorlanmasıdır.
2. **Genel Rahatsızlık:** Belirli bir ağrı veya sorun olmaksızın, vücudun huzursuz veya keyifsiz olduğu hissidir.
3. **Hastalık Habercisi:** Genellikle bir enfeksiyonun, grip, soğuk algınlığı veya başka bir sistemik hastalığın **erken veya başlangıç belirtisidir.**

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Örnek: Grip olmaya başladığınızı hissettiğinizde, başınız ağrımaz, ateşiniz çıkmamıştır, ama yorgun, keyifsiz ve yataktan kalkmak istemeyecek kadar kırgınsınızdır. İşte bu durum, tam olarak **malaise** hissidir.

😷 Malaise ve Hipotalamus İlişkisi

Malaise hissi, tıpkı ateş gibi, vücudun bağışıklık sistemi ile beyin (özellikle hipotalamus) arasındaki iletişimin bir sonucudur ve bu nedenle hipotalamusla **yakın ve doğrudan bir ilgisi vardır.**

Bu ilişki, yine **sitokinler** üzerinden kurulur:

1. Sitokin Sinyali
Vücuda bir patojen (virüs, bakteri) girdiğinde veya bir iltihap başladığında, bağışıklık hücreleri (makrofajlar, monositler) hemen (IL-1, TNF-alfa vb.) **sitokinleri** salgılar.

2. Hipotalamusa Ulaşan Mesaj
Bu sitokinler kan dolaşımı yoluyla beyne ve özellikle **hipotalamusa** ulaşır. Hipotalamus, vücudun iç dengesini (homeostaz) koruyan merkezdir; vücut sıcaklığı, iştah, uyku düzeni ve enerji seviyelerini kontrol eder.

3. Savunma Tepkisi (Hastalık Davranışı)
Sitokinler hipotalamusa ulaştığında, sadece ateş ayar noktasını yükseltmekle kalmaz, aynı zamanda hipotalamusu ve beynin diğer bölgelerini uyararak "hastalık davranışı" (sickness behavior) adı verilen bir dizi tepkiyi tetikler.
Bu "hastalık davranışının" temel bileşenleri şunlardır:

- **Enerji Korunumu:** Kişi, kendini yorgun ve halsiz (malaise) hisseder. Bu his, beynin enerji harcamasını azaltmak ve enerjiyi enfeksiyonla mücadeleye yönlendirmek için verdiği bir emirdir.
- **İştah Kaybı:** İştah azalır (Hipotalamus iştah merkezini düzenler).
- **Sosyal Geri Çekilme:** Kişi yalnız kalmak ve dinlenmek ister.

Sonuç olarak, sitokinlerin tetiklediği **malaise** hissi, hipotalamus tarafından yönetilen ve vücudun enerjiyi koruyarak enfeksiyonla daha iyi savaşmasını sağlamayı amaçlayan **adaptif bir savunma tepkisidir.** Kısacası, hipotalamus gelen sitokin mesajına, "dinlen ve enerjini harcama" diyerek yanıt verir ve biz bunu kırgınlık (malaise) olarak hissederiz.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

FATIGUE

Fatigue (Yorgunluk/Bitkinlik) Nedir?

Fatigue (Fatik), biyolojik ve tıbbi bağlamda "yorgunluk" veya "bitkinlik" anlamına gelir ve genellikle kişinin enerji eksikliği nedeniyle fiziksel veya zihinsel kapasitesinin düşmesi durumudur.
Yorgunluk iki ana kategoriye ayrılabilir:

1. **Akut Yorgunluk:** Yoğun fiziksel aktivite (spor yapmak, ağır bir iş görmek) veya akut bir hastalık sonrası kısa süreli dinlenme ile geçen normal yorgunluk halidir.
   Örnek: Tüm gün dağ yürüyüşü yaptıktan sonra hissettiğiniz kas yorgunluğu.
2. **Kronik Yorgunluk:** Dinlenmeye rağmen geçmeyen, uzun süreli (genellikle 6 aydan fazla) devam eden, sürekli ve aşırı bitkinlik halidir. Çoğu zaman bir sağlık sorununun belirtisidir (Örn: Kronik Yorgunluk Sendromu).

Hipotalamusla İlişkisi

Yorgunluğun (özellikle hastalıkla ilişkili olan kronik yorgunluğun) hipotalamusla çok güçlü bir ilişkisi vardır:

- **Enerji Yönetimi ve Homeostaz:** Hipotalamus, vücudun temel enerji dengesini (homeostaz) düzenleyen ana merkezdir. Metabolizma hızı, hormon salınımı ve uyku döngüsü gibi enerji seviyesini doğrudan etkileyen süreçleri yönetir.
- **HPA Ekseni Üzerinden Stres Tepkisi:** Hipotalamus, beynin stresle başa çıkma sisteminin (Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Ekseni, **HPA Ekseni**) kontrol merkezidir. Uzun süreli stres, enfeksiyon veya iltihaplanma durumunda hipotalamus, böbrek üstü bezlerini uyaran hormonlar (CRH gibi) salgılar. Bu uzun süreli aktivasyon, yorgunluğa ve bitkinliğe yol açabilir.
- **Sitokinlerin Etkisi:** Daha önce bahsettiğimiz gibi, enfeksiyon veya iltihap sırasında salgılanan sitokinler hipotalamusu uyararak vücudu enerji tasarrufu moduna geçirir. Bu durumun kronikleşmesi, uzun süreli ve patolojik yorgunluk (fatigue) olarak deneyimlenir.

Malaise'den Farkı Nedir?

Malaise ve fatigue kavramları birbirine çok yakındır ve sıklıkla birlikte görülür, ancak aralarında ince bir fark vardır:

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Kavram	Odak Noktası	Tanımı ve Özelliği	Tıbbi Kapsamı
Malaise (Kırgınlık)	Öznel Duygu	**Genel bir iyi hissetmeme, huzursuzluk, keyifsizlik** hali. Hastalığın genellikle ilk ve belirsiz belirtisidir. *Enerjiniz olabilir, ama ruh haliniz iyi değildir.*	Daha çok **sistemik hastalık veya enfeksiyonun başlangıcı** ile ilişkilidir.
Fatigue (Yorgunluk)	Fiziksel Kapasite	**Enerji eksikliği nedeniyle kapasitede düşüş**, bitkinlik ve aktiviteleri sürdürmede zorlanma. *İş yapmaya gücünüz yoktur.*	Bir semptom olduğu gibi, **Kronik Yorgunluk Sendromu (CFS)** gibi bir teşhisin de temel kriteridir.

Çoğu enfeksiyon veya hastalıkta (grip gibi) önce **malaise** (kırgınlık) başlar, ardından hastalık ilerledikçe bu hisse şiddetli **fatigue** (bitkinlik) de eşlik eder.

ANOREKSİ

Anoreksiya kelimesi tıpta iki farklı durumu ifade etmek için kullanılır. Her iki tanımın hipotalamus ve sitokinlerle ilişkisi bulunmaktadır:

Anoreksi Nedir?

Tanım A: Tıbbi Anoreksi (İştah Kaybı)

- **Tanım: İştah kaybı** demektir. Bu, bir hastalıktan, ilaçtan veya enfeksiyondan kaynaklanan fizyolojik bir tepki olarak yemek yeme isteğinin azalması veya tamamen kaybolması durumudur.
- **Bağlam:** Genellikle enfeksiyonlar, kanser, kronik böbrek yetmezliği gibi tıbbi durumlarla ilişkilendirilir.

Tanım B: Anoreksiya Nervoza (Yeme Bozukluğu)

- **Tanım:** Şişmanlama korkusuyla karakterize edilen, kişinin bilinçli olarak yiyecek alımını kısıtladığı, ciddi bir **psikiyatrik yeme bozukluğudur**. Bu durumda iştah kaybolmayabilir, ancak kişi zorla kendini aç bırakır.
- **Bağlam:** Psikolojik, sosyal ve biyolojik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkar.

Hipotalamus ve Enfeksiyon İlişkisi (Tanım A: Tıbbi Anoreksi)

Enfeksiyonlarla birlikte hipotalamusa gelen **IL-1 (İnterlökin-1)** ve **IL-6 (İnterlökin-6)** gibi sitokinlerin, **iştah kaybı (tıbbi anoreksi)** üzerinde doğrudan ve merkezi bir etkisi vardır.

Sitokinlerin Süreci ve Etkisi:

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Aşama	Süreç	Sitokin Rolü
1. Enfeksiyon Tespiti	Vücut bir patojenle karşılaşır.	Bağışıklık hücreleri (makrofajlar) aktive olur.
2. Sinyal Gönderimi	Bu hücreler, **IL-1, IL-6** ve **TNF-α (Tümör Nekroz Faktörü-alfa)** gibi pro-enflamatuar sitokinleri kan dolaşımına salgılar.	IL-1 ve IL-6, "acil durum" sinyalini taşır.
3. Hipotalamus Uyarımı	Sitokinler, kan-beyin bariyerini aşarak veya özel bölgeler aracılığıyla **hipotalamustaki iştah merkezine** ulaşır.	Hipotalamus, iştahı düzenleyen **oreksijenik** (iştah açıcı) ve **anoreksijenik** (iştah kapatıcı) nöropeptitleri kontrol eder.
4. İştah Kapanması	Sitokinler, hipotalamusta iştahı baskılayan **anoreksijenik nöropeptitlerin (örneğin POMC/CART)** aktivitesini artırır ve iştahı açan **oreksijenik nöropeptitlerin (örneğin NPY/AgRP)** aktivitesini baskılar.	**Anoreksi (iştah kaybı)** ortaya çıkar.

Savunma Sistemi ile İlişkisi

Enfeksiyonla ilişkili iştah kaybı, tıpkı ateş ve malaise gibi, vücudun **adapte edici bir savunma mekanizması** olarak kabul edilir:

1. **Enerji Korunumu:** Yemek yemek ve sindirim, vücut için büyük bir enerji maliyeti yaratır. İştahı kapatarak (anoreksi), vücut bu enerjiyi sindirimden çeker ve enfeksiyonla savaşan bağışıklık hücrelerine (**T-lenfositler, nötrofiller** vb.) yönlendirir.
2. **Patojenleri Aç Bırakma:** Bazı patojenler, çoğalmak için konakçıdan (insandan) demir veya çinko gibi mikro besinleri alırlar. İştahı kapatmak, vücudun bu besin kaynaklarını patojenlerden saklamasının dolaylı bir yoludur.

Bu süreç, bir hastalık sırasında neden kendimizi iştahsız ve halsiz (malaise) hissettiğimizi açıklar.

ENFEKSİYONLARDA UYKU DÜZENİ

Enfeksiyon sırasında salgılanan sitokinlerin hipotalamusa ulaşması uyku düzenini bozar. Bu durum, tıpkı iştah kaybı gibi, vücudun hastalığa verdiği doğal bir fizyolojik tepkidir.

Sitokinler ve Uyku Bozukluğu İlişkisi: Neden Bozulur?

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Temel sebep: IL-1 ve **IL-6** gibi pro-enflamatuar sitokinler, beyinde doğrudan ve dolaylı olarak etki ederek, vücudun **sirkadiyen ritmini** (uyku-uyanıklık döngüsü) düzenleyen merkezlerin işleyişini değiştirir.

1. Hipotalamik Sirkadiyen Merkezlerin Etkilenmesi

Hipotalamus, beynin uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eden en önemli yapılarından birini, **Suprachiasmatic Nucleus (SCN)**'u barındırır.

- **Sitokinlerin SCN'ye Girişi:** Enfeksiyon durumunda salgılanan IL-1 ve IL-6, kan-beyin bariyerinin zayıf olduğu bölgelerden (özellikle sirkumventriküler organlar) hipotalamusa kolayca girer.
- **Melatonin ve Isı Düzenlemesi:** SCN, uyku hormonu olan **melatonin** salgılanmasını düzenler. Sitokinler SCN'yi etkileyerek bu düzeni bozar. Ayrıca hipotalamus vücut sıcaklığını da ayarlar; sitokinlerin neden olduğu ateş (**pireksi**) bile tek başına uyku kalitesini düşürür.

2. Uyku Düzenleyici Maddeler Üzerindeki Direkt Etki

Sitokinler, beynin uyku/uyanıklık durumunu yöneten kimyasalların dengesini değiştirir:

Sitokin Etkisi	Ne Yapar?	Neye Sebep Olur?
GABA Aktivitesini Artırma	İnhibitör bir nörotransmiter olan GABA'nın salınımını etkileyebilir.	Bu, bir noktaya kadar uykuya eğilimi artırabilir (hastalık sırasında görülen aşırı uyuma isteği/yorgunluk), ancak...
Kortizol Salınımını Tetikleme	Hipotalamusu uyararak **Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH)** salınımını artırır. CRH, böbrek üstü bezlerinden **kortizol** (stres hormonu) salınımını tetikler.	Kortizol, bir uyarıcıdır. Gece kortizol düzeyindeki bu artış, uykuyu böler ve **insomniya (uykusuzluk)** veya parçalı uykuya neden olur.
Uyku Basıncını Değiştirme	**IL-1** ve **TNF-α** gibi sitokinler, **uyku artırıcı** maddeler olarak da işlev görür. Bu, bir enfeksiyon sırasında görülen ve vücudun "dinlen ve onar" moduna geçmesini sağlayan **aşırı uyku isteğini (hipersomni)** açıklar.	Ancak bu uyku kalitesizdir, bölünmüştür ve uyanıklık dönemleri stresle doludur. Yani sitokinler hem uyku açlığını artırır hem de uyku mimarisini bozar.

3. Uyku Mimarisi Üzerindeki Etkisi

Sitokinler, uykunun farklı aşamalarının süresini ve kalitesini değiştirir.

Normal Uyku: Yeterli Miktar Yavaş Dalga Uykusu (NREM) ve REM uykusu içerir.

Enfeksiyon Sırasındaki Uyku:

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Yavaş Dalga Uykusu (SWS / Derin Uyku):** IL-1 ve TNF-α'nın varlığı, genellikle **Yavaş Dalga Uykusunun (SWS)** süresini ve yoğunluğunu artırır. Bu derin uyku, vücudun onarım ve büyüme süreçleri için kritiktir ve bağışıklık sistemi aktivasyonuyla ilişkilidir.
- **REM Uykusu (Rüya Uykusu):** Sitokinler ve stres hormonları, **REM uykusunun (rüya görme dönemi)** süresini ve yoğunluğunu azaltma eğilimindedir. REM uykusunun azalması, bilişsel fonksiyonları ve ruh halini olumsuz etkiler.

Örnek: Grip olduğunuzda, gündüzleri kendinizi aşırı yorgun ve uyumak isterken bulursunuz (SWS artışı), ancak gece uykunuz huzursuzdur, sık sık uyanırsınız ve kalitesizdir (REM azalması ve kortizol artışı). Bu, enfeksiyonun tetiklediği sitokinlerin hipotalamik sinyalleşme üzerindeki karmaşık etkisinin sonucudur.

KAŞEKSİ

Kaşeksi: Sitokinler ve Hipotalamus Arasında Kontrolün Kaybı

Kaşeksi, vücudun sürekli bir "acil durum" veya "savaş" halinde olmasının sonucudur ve bu süreçte sitokinler ve hipotalamus merkezi rol oynar:

1. Sitokinlerin Rolü: Kas ve Yağ Yıkımını Başlatma
Kaşeksinin en önemli itici gücü, tümörler veya kronik iltihap hücreleri tarafından sürekli ve yüksek miktarda salgılanan pro-enflamatuar sitokinlerdir. Başlıca rol oynayanlar yine **IL-1, IL-6** ve **TNF-α (Tümör Nekroz Faktörü-alfa)**'dır.

Sitokin Etkisi	Mekanizma	Sonuç
Katabolizmanın Tetiklenmesi	IL-6 ve TNF-α, hücre içi sinyal yollarını (özellikle Ubikuitin-Proteozom yolunu) aktive eder.	**İskelet kas kütlesinin hızlı ve geri döndürülemez yıkımı** (Sarkopeni). Vücut, proteinleri enerji için kullanır.
Yağ Kaybı (Lipoliz)	Sitokinler, yağ hücrelerini uyararak yağların enerji için yıkımını hızlandırır.	Yağ dokusu kaybı.
İnsülin Direnci	Sitokinler hücrelerde insülin sinyalleşmesini bozar.	Vücut, yiyeceklerden gelen enerjiyi etkili kullanamaz, bu da enerji harcamasını artırır.

Bu süreç, hasta yeterli beslense bile devam eder. Yani kaşeksi, **"hem yakıt gelmiyor hem de gelen yakıt verimsiz yakılıyor"** durumudur.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

2. Hipotalamusun Rolü: İştah/Enerji Döngüsünün Bozulması

Enfeksiyon sırasında sitokinlerin hipotalamusu uyararak geçici iştah kaybına (anoreksi) neden olduğu durum, kaşekside **kronikleşir ve mekanizma bozulur**:

Hipotalamik Sorun	Süreç Açıklaması	Klinik Sonuç
Kronik Anoreksi	Sitokinler (IL-1, IL-6), hipotalamusa sürekli "iştahı kapat" sinyali gönderir.	Hasta yemek yeme isteğini kaybeder, bu da kalori alımını daha da düşürür.
Ghrelin Direnci	Normalde açlık hormonu olan **Ghrelin**[60] seviyesi kaşeksi hastalarında yüksek olabilir, ancak hipotalamustaki reseptörler sitokinlerin etkisiyle Ghrelin'e karşı direnç geliştirir.	Beyin, açlık sinyalini alamaz. Artan enerji ihtiyacına rağmen iştah artışı gerçekleşmez.
Negatif Enerji Dengesi	Hipotalamus, iştahı baskılarken, sitokinlerin tetiklediği metabolik değişiklikler nedeniyle enerji harcaması artar (**hipermetabolizma**).	Vücut, kendi dokularını yakarak hayatta kalmaya çalışır, bu da hızlı ve istemsiz kilo kaybına yol açar.

Sonuç olarak kaşeksi, sitokinlerin başlattığı **sistemik iltihaplanma** ile hipotalamusun kontrol ettiği **enerji dengesinin bozulmasının** birleşimidir. Bu durum, sadece yağ kaybı değil, aynı zamanda hayati önem taşıyan **kas kütlesi kaybı** (**sarkopeni**) ve genel olarak **halsizlik (fatigue)** ve **kırgınlık (malaise)** ile karakterizedir. Basit bir beslenme takviyesiyle bile kolayca geri döndürülememesinin nedeni, kökeninde yatan bu **metabolik ve inflamatuar** süreçlerdir.

B. Temel Fonksiyonel Prensipler

Sitokin etkileri, bir molekülün tek bir hedefi olmaktan uzaktır; aksine, son derece entegre bir ağ içinde çalışırlar. Bu ağın temel prensipleri şunlardır:

1. **Pleiotropi:** Bir sitokinin **birden fazla farklı hücre tipi üzerinde** farklı biyolojik aktivitelere sahip olmasıdır. Örneğin, İnterlökin-4 (IL-4) hem B lenfositlerde immünoglobulin (Ig) ağır zincir sınıf değişikliğini sağlarken hem de T yardımcı (Th) hücre farklılaşmasını Th2 yönüne çeker.
2. **Redundans (Yedeklilik): Farklı sitokinlerin aynı biyolojik aktivite**yi veya etkiyi tetiklemesi durumudur. Bu özellik, immün sistemde bir sitokinin eksik olması durumunda dahi kritik fonksiyonların sürdürülebilmesine olanak tanır.

[60] **Ghrelin** başlıca mide fundusundaki P/D1 ve pankreastaki epsilon hücreleri tarafından oluşturulan 28 aminoasitlik bir açlık uyarıcı peptid ve hormondur.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

3. **Sinerji: İki veya daha fazla sitokinin birlikte hareket ettiğinde**, tek başlarına yapabilecekleri etkinin toplamından daha büyük ve kuvvetlendirilmiş bir etki yaratmasıdır. Bu durum, konağın patojenlere karşı hızlı ve etkili erken yanıtlar geliştirmesi açısından kritik öneme sahiptir. Örneğin, **Tümör Nekroz Faktörü** (TNF) ve çeşitli İnterferonların kombinasyonu, tek başına olduğundan çok daha güçlü ve daha geniş kapsamlı sinerjik bir antiviral durum indükler.
4. **Antagonizma: Bir sitokinin etkisini, bir diğer sitokinin baskılaması** veya engellemesidir. Bu, immün yanıtın fazla ilerlemesini önleyen bir fren mekanizmasıdır. Örneğin, İnterferon gama (IFN-γ) makrofajları aktive ederken, temel anti-inflamatuar sitokin olan İnterlökin 10 (IL-10) makrofaj aktivasyonunu önler ve sitokin sentezini inhibe eder.

Bu sinerji ve antagonizma özellikleri, immün sistemin yalnızca "aç/kapa" şeklinde değil, aynı anda hem aktivasyon hem de frenleme yaparak ince ayarlandığı yüksek düzeyde modüler bir sistem olduğunu gösterir. İmmün cevabın tipi ve şiddeti, sitokinlerin mutlak konsantrasyonundan ziyade, proinflamatuar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki hassas **oran** (sitokin dengesi) ile belirlenir. Bu denge bozulduğunda, aşırı proinflamatuar yanıtlar tetiklenir ve Sitokin Fırtınası gibi hayatı tehdit eden patolojilere zemin hazırlanır.

Sitokin Sınıflandırması ve Ana Ailelerin Özgül Fonksiyonları

A. İnterlökinler (IL) ve İnflamatuar Denge

İnterlökinler, lökositler arasındaki iletişimde kritik rol oynar ve genellikle pro- veya anti-inflamatuar olarak sınıflandırılır. Lenfositlerden (özellikle T lenfositler) salgılananlara lenfokin (örneğin IL-2, IL-4, IFN-gama), monositler ve makrofajlardan salgılananlara monokin (örneğin IL-1, TNF-alfa) denir[61].

[61] Ancak monokin ve lenfokin terimleri, sitokin biliminin erken aşamalarından kalma, hücre kaynağına dayalı etiketlerdir ve artık kullanılmamaktadır. Bunun nedeni, sitokinlerin **tek bir hücreden değil çok farklı hücrelerden üretilebilmesidir**. Bu nedenle sitokinler bugün **"kaynağa göre değil fonksiyonuna göre" sınıflandırılır.** Günümüzde, çoğu sitokin molekülü, genel ve daha işlevsel bir başlık olan **interlökin** olarak adlandırılmaktadır, ancak işlevsel olarak özelleşmiş diğer sitokin sınıfları (**Kemokin, İnterferon, CSF**) da mevcuttur.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Günümüzde monokin ve lenfokin terimleri, sitokinlerin isimlendirilmesinde **artık yaygın olarak kullanılmamaktadır.** Bunun iki temel nedeni vardır:

1. **Çakışan Üretim:** Başlangıçta yalnızca tek bir hücre tipi tarafından üretildiği düşünülen birçok sitokin, daha sonra farklı hücre tipleri (hem monositler hem de lenfositler dahil) tarafından da üretilebildiği anlaşılmıştır. Örneğin, IL-1 sadece makrofajlar tarafından değil, B hücreleri ve dendritik hücreler tarafından da üretilebilir. TNF-alpha hem monosit hem de T hücreleri tarafından üretilebilir.

2. **Basitlik ve Standartlaşma:** Sitokinlerin büyük bir kısmı, kaynak hücreye bakılmaksızın, "beyaz kan hücreleri (lökositler) arasında iletişim kuran" anlamına gelen **İnterlökin (IL)** başlığı altında toplanmıştır.

Sitokinler, işlevsel ve yapısal benzerliklere göre interlökinler, kemokinler, interferonlar, Tümör Nekroz Faktörleri (TNF), CSF, büyüme faktörleri, sitotoksik sitokinler ve anti-inflamatuar sitokinler gibi alt gruplara ayrılır.

Sitokin Grubu	Örnekler	Görev
Interlökinler (Interleukins – IL)	IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-17	Bağışıklık hücreleri arasında iletişim sağlar
Interferonlar (Interferons – IFN)	IFN-α, IFN-β, IFN-γ	Antiviral savunma, makrofaj aktivasyonu
Tümör Nekroz Faktörleri (Tumor Necrosis Factors – TNF)	TNF-α, TNF-β	İnflamasyon, hücre ölümü
Koloni Uyarıcı Faktörler (Colony Stimulating Factors – CSF)	GM-CSF, G-CSF, M-CSF	Kan hücrelerinin kemik iliğinde üretimini uyarır
Kemokinler (Chemokines)	IL-8 (CXCL8), CCL2, RANTES	Hücre göçü (kemotaksi) sağlar
Büyüme Faktörleri (Growth Factors)	TGF-β, VEGF, PDGF	Hücre proliferasyonu ve doku iyileşmesi
Sitotoksik/Proinflamatuar Sitokinler	IL-1, IL-6, TNF-α	Akut faz yanıtı ve inflamasyon
Anti-inflamatuar Sitokinler	IL-10, TGF-β	İmmün yanıtı baskılar

BÜYÜME FAKTÖRLERİ (GF)

Büyüme faktörleri (Growth Factors - GF) genellikle sitokin ailesi içinde yer alan özel bir protein grubudur. Bununla birlikte, terminolojide bazı örtüşmeler ve ayrışmalar mevcuttur:

- **Tüm Büyüme Faktörleri Sitokin Değildir:** Sitokin ailesi; kemokinler, interlökinler, interferonlar ve **tümör nekroz faktörü** (TNF) gibi birçok farklı

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

türü içerir. Büyüme faktörleri bu genel sinyal molekülleri grubunun önemli bir parçasıdır.

- **Sitokinler de Büyüme Faktörü Gibi Davranabilir:** Bazı sitokinler (örneğin, interlökin-2 (IL-2)) lenfositler için "T-hücresi büyüme faktörü" gibi davranarak hücre bölünmesini düzenleyebilir.

📌 Büyüme Faktörleri Nedir, Nasıl Oluşur ve Ne İşe Yarar?

📌 Nedir?

Büyüme faktörleri, vücutta doğal olarak bulunan, **hücresel büyüme, çoğalma (mitoz), farklılaşma, doku onarımı** ve **hayatta kalma** gibi yaşamsal süreçleri düzenleyen sinyal molekülleridir. Çoğunlukla **polipeptid (protein)** yapısındadırlar.

Örnek: Vücudunuzda bir yara oluştuğunda, o bölgeye yeni cilt hücreleri, kan damarları ve bağ dokusu hücreleri üretilmesi gerekir. İşte bu süreci yöneten kilit moleküllerden biri Büyüme Faktörleri'dir.

İmmün sistemde görev alan bazı büyüme faktörleri aynı zamanda sitokin olarak sınıflandırılır. Örneğin:

- **TGF-β:** Hem büyüme faktörü hem sitokin olarak kabul edilir.
- **GM-CSF:** Hem hematopoietik büyüme faktörüdür hem de bir sitokindir.

TGF-β (Transforming Growth Factor-β), çift yönlü etkisi nedeniyle hem **büyüme faktörü** hem de immün düzenleyici **sitokin** olarak kabul edilen çok fonksiyonlu bir moleküldür. Hücre büyümesi, farklılaşması ve doku onarımını düzenleyen klasik bir büyüme faktörü gibi davranırken, aynı zamanda bağışıklık sisteminde güçlü bir immün baskılayıcı (immunosuppressive) rol üstlenir. T lenfositlerinde proliferasyonu inhibe eder, makrofajların proinflamatuar sitokin üretimini azaltır ve regülatör T hücrelerinin (Treg) gelişimini destekleyerek immün toleransı artırır. Buna karşılık yara iyileşmesi ve fibrozis süreçlerinde fibroblastları aktive ederek ekstrasellüler matriks sentezini artırır, bu yönüyle büyüme ve doku yenilenmesini destekler. Tüm bu etkileri, TGF-β'nin hücre tipine, mikroçevredeki diğer sitokinlere ve fizyolojik bağlama göre değişkenlik gösterebilen pleiotropik bir molekül olduğunu ortaya koyar.

Dolayısıyla büyüme faktörleri, işlevsel olarak sitokin ailesi içinde yer alır, ancak yalnızca immün sistemle sınırlı değillerdir; doku onarımı ve gelişimde de görev alırlar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

🏭 Nasıl Oluşur (Sentezlenir)?

Büyüme faktörleri, vücuttaki birçok farklı hücre tipi tarafından sentezlenir ve salgılanır. Başlıca üretim yerleri ve salgılayan hücreler şunlardır:

1. **Kan Hücreleri:** Trombositler (Platelet-Derived Growth Factor - PDGF), makrofajlar ve lenfositler.
2. **Doku Hücreleri:** Fibroblastlar, endotel hücreleri ve epitel hücreleri.
3. **Endokrin Bezler:** Bazı büyüme faktörleri, hormonlar gibi uzak organları etkilemek üzere kan dolaşımına salınır (Endokrin etki).

Sentez Süreci:

- İlgili hücre, bir sinyal veya çevresel bir uyaran (örneğin, bir yaralanma) aldığında, hücresel mekanizmalar aktive olur.
- Bu mekanizmalar, Büyüme Faktörünün genetik bilgisini içeren DNA bölümünden **mRNA** sentezini (transkripsiyon) başlatır.
- mRNA, hücrenin ribozomlarında Büyüme Faktörü proteinine (translasyon) çevrilir ve daha sonra hücre dışına salgılanır.

🎯 Ne İşe Yarar (İşlevi)?

Büyüme faktörlerinin ana işlevi, bir hücreden diğerine sinyal iletmek ve hedef hücrede belirli bir biyolojik yanıtı tetiklemektir. Temel görevleri şunlardır:

- **Hücre Çoğalması (Proliferasyon):** En bilinen işlevi, hücreleri bölünmeye teşvik etmektir.
- **Hücre Farklılaşması:** Bir hücrenin özelleşmiş bir tipe (örneğin, kök hücreden sinir hücresine) dönüşmesini yönlendirir.
- **Yara İyileşmesi:** Yaralı bölgede yeni damar oluşumunu (anjiyogenez) ve doku onarımını hızlandırır.
- **Hücre Göçü (Migrasyon):** Hücrelerin ihtiyaç duyulan bölgeye doğru hareket etmesini sağlar.
- **Hücrenin Hayatta Kalması (Sağkalım):** Bazı faktörler, hücreleri programlanmış hücre ölümünden (apoptoz) korur.

Örnek Türler ve İşlevleri:

Büyüme Faktörü	Açılımı	Başlıca İşlevi
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü	Deri ve epitel hücrelerinin çoğalması ve onarımı.
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü	Yara iyileşmesinde önemli: Bağ doku hücrelerinin (fibroblast) ve düz kas hücrelerinin çoğalması.
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü	Yeni kan damarlarının oluşumunu (anjiyogenez) uyarır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

NGF	Sinir Büyüme Faktörü	Sinir hücrelerinin hayatta kalması ve aksonlarının uzaması.

Büyüme faktörleri, hedef hücre yüzeyindeki özgül reseptörlere bağlanarak sinyali hücre içine iletirler. Bu sinyaller, gen ekspresyonunu değiştirerek hücrenin büyümesini, bölünmesini veya farklılaşmasını sağlar.

Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Sınıflandırmadaki Örtüşme (GF'ler Sitokin Alt Kümesidir)

Büyüme faktörleri teknik olarak **sitokin ailesinin bir alt kümesidir**.

- **Sitokinler:** Hücreler arası iletişimden sorumlu tüm düzenleyici proteinlerin genel şemsiye adıdır.
- **Büyüme Faktörleri:** Bu şemsiyenin altında, özellikle **hücre çoğalması (mitoz), farklılaşma ve hayatta kalma** sinyallerini iletmek üzere özelleşmiş alt gruptur.

Dolayısıyla, bir araştırmacı **"sitokinlerin"** etkilerini incelerken, bu grubun en güçlü ve iyi bilinen üyelerinden olan **"büyüme faktörlerini"** de kaçınılmaz olarak ele almak zorundadır.

Pleiotropi ve Fonksiyonel Çakışma

Birçok sinyal molekülü **pleiotropi** (bir molekülün birden fazla etkiye sahip olması) özelliğine sahiptir. Sitokin ve büyüme faktörü arasındaki ayrım, molekülün birincil işlevine göre yapılır, ancak bu işlevler sıklıkla çakışır.

- **Örnek:** Bir molekül, temel olarak bir bağışıklık hücresi (lenfosit) üzerinde çoğalma sinyali veriyorsa, hem bir sitokin (interlökin) hem de bir büyüme faktörü (hücre büyümesini teşvik ettiği için) olarak adlandırılabilir.

Sinyal Şelalelerinde İşbirliği

Vücuttaki önemli biyolojik olaylar (yara iyileşmesi, enflamasyon, bağışıklık tepkisi) asla tek bir molekülle yönetilmez. Bu süreçler, sitokinlerin başlattığı ve büyüme faktörlerinin ilerlettiği karmaşık bir sinyal şelalesi içinde gerçekleşir.

Büyüme Faktörlerinin "Mesajcı" Rolü

Mesajcı Tanımı

Hücre biyolojisinde **mesajcı** (veya daha teknik adıyla **sinyal molekülü**), bir hücreden salgılanan ve komşu veya uzaktaki bir hedef hücrenin davranışını

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

değiştiren herhangi bir moleküldür. Bu moleküller, hedef hücre yüzeyindeki **reseptörlere** bağlanarak hücre içine bir "mesaj" (sinyal) iletir.

Büyüme Faktörlerinin İlettiği "Mesaj"

Büyüme faktörleri, tipik bir mesajcı gibi davranır. İlettikleri temel mesajlar şunlardır:

Mesaj İçeriği (GF'nin İletisi)	Sonuç (Hücrenin Yaptığı)	Mesajın Gönderim Şekli
"Bölün ve Çoğal!"	Hücre döngüsüne girer ve mitozla çoğalır (Proliferasyon).	**Mitojenik Sinyal**
"Yeni Bir Görev Üstlen!"	Farklılaşarak özelleşmiş bir hücre tipine dönüşür.	**Farklılaşma Sinyali**
"Ölme!"	Apoptoz (programlı ölüm) yolakları engellenir ve hücre hayatta kalır.	**Sağkalım Sinyali**

Örnek: Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) salgılandığında, hedef epitel hücresine gidip reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma, hücrenin içine "Çoğal!" mesajını ileten bir sinyal zincirini başlatır. Bu zincir, çekirdeğe ulaşır ve çoğalmayı sağlayan genleri aktif eder.

Mesaj Bakımından Sitokinler ve GF

Özellik	Tipik Büyüme Faktörü (GF)	Diğer Sitokinler (İnterlökin, İnterferon vb.)
Ana Mesaj Odağı	**Büyüme, çoğalma, onarım ve hayatta kalma.** (Yapısal/Yenileyici)	**Enflamasyon, bağışıklık tepkisi, hücre trafiği.** (Savunma/Düzenleyici)
Etki Mekanizması	Genellikle reseptör üzerindeki **Tirozin Kinaz** aktivasyonu yoluyla güçlü ve uzun süreli çoğalma sinyali.	Genellikle başka sinyal yolakları, kısa vadeli ve geçici sinyaller (hücreyi çağırma, uyarma vb.).
Kullanım Örneği	Yara iyileşmesinde **yeni doku inşa etme.**	Enfeksiyonda **ateşi yükseltme, bağışıklık hücrelerini çağırma.**

1. Pro-inflamatuar Sitokinler:

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **İnterlökin-1 (IL-1)[62]:** Monositler, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından sentezlenen ve periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynayan temel proinflamatuar sitokindir. Enflamasyonda birçok geni regüle eder, ateşin yükselmesine ve akut faz proteinlerinin sentezine neden olur. Ayrıca periodontal hastalık patogenezinde önemli bir rol oynar.
- **İnterlökin-6 (IL-6)[63]:** Temel proinflamatuar sitokin olup, B lenfositlerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve immünoglobulin (Ig) yapımını destekler. Ateş ve akut faz proteinlerinin yapımında en önemli sitokindir.

Bu proinflamatuar sitokinler, fizyolojik rollerini aşarak sistemik patolojilere neden olabilir. Yüksek konsantrasyonlarda IL-1 ve IL-6, Dissemine İntravasküler Koagülasyon (Yaygın damar içi pıhtılaşması) ve şok tablosu oluşumunda rol alır. Özellikle bakteriyel septik şokta, TNF tarafından uyarılarak salınımları artan IL-1 ve IL-6, sistemik inflamatuar yanıt sendromunun (**SIRS**) ve sepsisin temel efektörleridir.

2. Anti-inflamatuar Sitokinler:

- **İnterlökin-10 (IL-10)[64]:** Temel anti inflamatuar sitokindir. İmmun yanıtı baskılayan ve sitokin sentezini inhibe eden bir faktör olarak bilinir ve makrofaj aktivasyonunu önleyerek immün toleransın sağlanmasında kritik bir dengeleyici rol üstlenir.
- **İnterlökin-4 (IL-4)[65]:** Temel anti inflamatuar rolünün yanı sıra, B lenfositte Ig ağır zincir sınıf değişikliğini de sağlar.

3. Hücresel İmmüniteye Yön Verenler:

[62] **IL-1**, esas olarak savunma reaksiyonları sırasında makrofajlar tarafından üretilen, güçlü inflamatuvar ve bağışıklık güçlendirici etkilere sahip bir sitokindir.
[63] **IL-6**, miyeloma hastalarında hastalık aktivitesi ile korelasyon gösteren ve kötü prognoz işareti olabilen bir sitokindir. Bir diğer deyişle, kronik inflamatuar hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi durumlarda rol oynayan, tümör gelişimini desteklerken aynı zamanda anti-tümöral etki için CD8+ T hücre trafiğini de tetikleyen bir inflamatuar sitokindir.
[64] **IL-10**, anti-inflamatuar sitokindir. Aynı zamanda insan sitokin sentez inhibitör faktörü olarak da bilinir. Mikrop kaynaklı antijenlere karşı oluşan immun cevabı negatif yönde düzenlemektedir. Homodimerik bir sitokin olan IL-10, heterodimerik bir reseptöre bağlanır.
[65] **IL-4**, B lenfositlerin IgE antikorları üretmesine neden olan ve alerjik yanıtlarda rol oynayan bir sitokindir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **İnterlökin-12 (IL-12)[66]:** En güçlü Doğal Öldürücü (NK) hücre uyaranıdır ve Th1 farklılaşmasını indükleyerek hücresel immün yanıtın gelişmesinde kilit rol oynar.

İnterlökin-2 (IL-2): Hücresel İmmüniteye Yön Veren birincil sitokindir; T lenfositlerinin (özellikle sitotoksik T hücreleri) çoğalması, hayatta kalması ve fonksiyonel olarak olgunlaşması için elzemdir.

Aynı zamanda bağışıklık tepkisi bittikten sonra aşırı enflamasyonu kontrol altında tutan Düzenleyici T Hücrelerinin (Treg) gelişimini de destekler, bu da ona karmaşık bir düzenleyici rol verir.

Kategori	Açıklama
Hücresel İmmüniteye Yön Verenler	**Ana Grubu.** IL-2, T lenfositlerinin (hücresel bağışıklığın ana unsuru) büyümesi, çoğalması (proliferasyonu) ve hayatta kalması için kritik bir sinyaldir. Bu nedenle daha önce bahsettiğimiz gibi, bazen **T-Hücresi Büyüme Faktörü** olarak da anılır.
Pro-enflamatuar Sitokinler	**Destekleyici Rol.** T hücrelerini aktive edip çoğalttığı için dolaylı olarak enflamatuar bir tepkinin şiddetlenmesine yol açar. Ancak birincil işlevi enflamasyonu başlatmak değil, bağışıklık tepkisini büyütmektir.

İnterlökin-5 (IL-5): Temel görevi **Eozinofillerin** (parazit enfeksiyonları ve alerjik tepkilerle savaşan hücreler) kemik iliğinde üretilmesini, dokulara göç etmesini ve hayatta kalmasını teşvik etmektir.
Bu nedenle, yüksek IL-5 seviyeleri astım, alerjik rinit ve parazitik enfeksiyonlar gibi hastalıklarda görülen şiddetli eozinofilik **Pro-enflamatuar** yanıtlardan sorumludur.

Kategori	Açıklama
Hücresel İmmüniteye Yön Verenler	**Ana Grubu.** IL-5, özellikle **Eozinofillerin** (parazit enfeksiyonları ve alerjilerle savaşan bir beyaz kan hücresi türü) büyümesini, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını teşvik eder. Ayrıca B hücrelerinin antikor (IgA) üretmesini de destekler.
Pro-enflamatuar Sitokinler	**Destekleyici Rol.** Eozinofil sayısını artırarak astım ve alerjik tepkilerde görülen enflamasyonun şiddetlenmesine neden olur. Dolayısıyla enflamatuar süreçlerde kilit rol oynar.

[66] **IL-12**, miyeloid ve diğer hücre tipleri tarafından üretilen bir sitokindir. T lenfositlerinin INF-γ ekspresyonunu indükler.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

B. Kemokinler (Kemotaktik Sitokinler)

Kemokinler, molekül ağırlıkları genellikle **8-10 kDa** civarında olan, küçük, salgılanan sinyal proteinleri (sitokinler) ailesine aittir. İsimleri, kimyasal çekicilikle hareketi indükleme yeteneklerinden (kemotaktik sitokinler) gelir. Biyolojik etkilerini, hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan, yedi transmembran sarmallı (heptahelikal) **G proteinine bağlı reseptörler (GPCR'ler)** olan **kemokin reseptörleri** aracılığıyla gösterirler.

Kemokinler, lökositlere ve kök hücrelere **kemotaksi** (kimyasal uyarıya bağlı yönlenmiş hareket) yaptıran sitokinlerdir.

Basit Anlatımla Kemokinler

Vücudunuzda bir yara, kesik ya da enfeksiyon oluştuğunda (örneğin elinizi kestiğinizde), bu bölgedeki hücreler hemen bir tehlike sinyali salgılar. İşte bu sinyallerin büyük bir kısmı **kemokinlerdir**.

- **İşlev (Yön Bulma):** Bir yangın çıktığında, acil durum ekiplerinin (itfaiye, ambulans) hızlıca olay yerine gitmesi gerekir. Kemokinler de aynı itfaiye sirenleri gibidir; kandaki bağışıklık hücrelerini (beyaz kan hücreleri/lökositler) kendilerine doğru, yani **enfeksiyon veya hasar bölgesine doğru** çekerler. Bu olaya **kemotaksi** denir.
  Örnek: Parmağınıza kıymık battığında, bölgedeki hücreler kemokin (örneğin **IL-8** gibi) salgılar. Kandaki nötrofiller bu kemokin sinyalini alarak damar dışına çıkıp kıymığın olduğu yere doğru hızla ilerlerler.

Kemokinler, lökositlerin damar dışına göç etmesinde ve hasar veya enfeksiyon bölgesine ulaşmasında hayati öneme sahiptir. (**IL-8** nötrofillerin aktivasyonunu ve iltihap bölgesine göçünü sağlayan bir kemokindir) Kemokinlerin lökositlerle etkileşimi; iyon akışı, hücrede şekil değişikliği ve adezyon moleküllerinin (integrinler) aviditesinin artması gibi hücresel olayları başlatır. Kemotaksi, hareketin kimyasal madde konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgeye doğruysa pozitif, zıt yöne doğruysa negatif olarak adlandırılırken, kimyasala cevap olarak verilen rastgele hareket **kemokinezi** olarak adlandırılabilir. Kemokinler, lökosit-endotel ilişkilerinde, T ve B hücre olgunlaşmasında ve primer immün cevabın oluşmasında kritik rol oynarlar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

IL-8 / CXCL8

Basitçe IL-8 Nedir ve Ne Yapar?

Interlökin-8 (IL-8), bağışıklık sistemimizin **"Nötrofil Çağrı Zili"** veya **"Acil Durum Hızır Acil"** ekibi gibi düşünebileceğiniz, en kritik kemokinlerden biridir.

Vücudunuzda bir bakteri enfeksiyonu, iltihap veya doku hasarı olduğunda, o bölgedeki hücreler (özellikle makrofajlar ve endotel hücreleri) hemen **IL-8** sinyalini salgılar.

- **İşlev (Nötrofil Trafik Polisi):** IL-8'in birincil ve en önemli görevi, kandaki **Nötrofilleri** (en hızlı ve en bol bulunan beyaz kan hücresi türü, bakterilerle savaşan ilk askerler) kendine doğru, yani **enfeksiyonun olduğu bölgeye** çekmektir. IL-8, nötrofiller için vazgeçilmez bir **kemotaktik faktördür**.
  Örnek: Parmağınıza bir diken battı ve iltihaplandı. Bölgedeki hücreler büyük miktarda IL-8 salgılar. Kandaki nötrofiller bu IL-8 konsantrasyon gradyanını takip eder, damar duvarından sızar ve iltihap bölgesine akın eder. İltihabın içindeki irin (püy) dediğimiz şeyin büyük bir kısmı, bu bölgede ölmüş nötrofillerden oluşur.

Moleküler Tanım ve Sınıflandırma

Interlökin-8, sitokin terminolojisinde **IL-8** olarak, kemokin terminolojisinde ise **CXCL8 (C-X-C motifli ligand 8)** olarak adlandırılır.

- **Ailesi:** CXC Kemokin Süper Ailesi.
- **Yapısal Özellik:** 72 amino asitten oluşan, küçük bir salgılanan proteindir. CXCL8, özellikle **ELR (Glutamik Asit-Lösin-Arginin)** motifi içeren CXC kemokinlerinden biridir. ELR motifi, bu kemokinlerin anjiyojenik ve nötrofil kemotaktik özelliklerinden sorumludur.
- **Üretim Kaynağı:** Çok çeşitli hücre tipleri tarafından, genellikle inflamatuar uyaranlara (Örn: IL-1, TNF-alpha, LPS) yanıt olarak hızla üretilir.
  Başlıca kaynaklar: Monositler/Makrofajlar, Endotel Hücreleri, Fibroblastlar, Keratinositler ve Solunum Yolu Epitel Hücreleri.

Biyolojik İşlevler ve Reseptörler

CXCL8, biyolojik etkilerini hedef hücre yüzeyindeki spesifik G proteinine bağlı kemokin reseptörleri (GPCR'ler) aracılığıyla gösterir:

- **Reseptörler:** CXCL8, iki reseptöre yüksek afinite ile bağlanır:
  - **CXCR1 (IL-8RA):** Nötrofillerde baskındır. CXCL8'in birincil **kemotaktik** ve **aktivasyon** sinyallerini iletir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **CXCR2 (IL-8RB):** Nötrofiller, endotel hücreleri ve bazı T hücrelerinde bulunur. CXCR1 ile örtüşen işlevleri vardır ancak ayrıca **anjiyogenezde** de rol oynar.

A. Nötrofil Kemotaksisi ve Aktivasyonu (Birincil İşlev)

1. **Kemotaksi:** CXCL8, kandaki nötrofilleri hasar veya enfeksiyon bölgesine doğru çeken güçlü bir kemotaktik gradyan oluşturur.
2. **Lökosit Adezyonu:** Endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkileyerek nötrofillerin damar duvarına yapışmasını (margination ve rolling) ve damar dışına çıkmasını (diyapedez) kolaylaştırır.
3. **Aktivasyon:** Nötrofillere bağlandığında, onların **fagositoz** yapma yeteneğini artırır, **solunumsal patlamayı (oxidative burst)** tetikler ve lizozomal enzimleri salgılamalarını indükler.

B. İnflamasyon ve Doku Hasarı

- CXCL8, akut inflamasyonun kilit mediatörüdür. Salınımı, nötrofil infiltrasyonu yoluyla iltihabi yanıtın yoğunluğunu belirler.

C. Anjiyogenez (Yeni Damar Oluşumu)

- CXCL8, ELR motifine sahip bir CXC kemokinidir ve CXCR2 aracılığıyla endotel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü uyararak **anjiyogenezi** (yeni kan damarı oluşumunu) teşvik eder. Bu, yara iyileşmesi ve tümör büyümesi (tümör anjiyogenezi) için önemlidir.

Klinik Önem ve Patoloji

CXCL8'in aşırı veya kronik üretimi, birçok inflamatuar ve patolojik durumda rol oynar:

- **Solunum Yolu Hastalıkları:** Kistik fibrozis, **KOAH** (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) ve **ARDS** (Akut Respiratuvar Distres Sendromu) gibi nötrofil ağırlıklı inflamasyonun baskın olduğu akciğer hastalıklarında yüksek seviyelerde bulunur.
- **Otoimmün Hastalıklar:** Romatoid Artrit gibi hastalıklarda eklem sıvısında yüksek CXCL8 seviyeleri, sinovyal dokuya nötrofil ve diğer lökositlerin akışını sürdürür.
- **Kanser:** CXCL8, hem tümör hücreleri tarafından salgılanarak **tümör anjiyogenezini** destekler hem de tümör çevresindeki bağışıklık hücrelerini (nötrofiller) çekerek tümörün büyüme mikroçevresine katkıda bulunabilir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Psoriasis:** Sedef hastalığı (psoriasis) lezyonlarında keratinositler tarafından üretilen CXCL8, nötrofil infiltrasyonuna yol açan merkezi faktörlerdendir.

Kemokinlerin Yapısal Sınıflandırılması

Kemokinler, amino ucuna (N-terminal) yakın konumda bulunan **korunmuş sistein (C) kalıntıları** arasındaki düzenlemeye göre dört ana alt aileye ayrılır. Bu sisteinler, proteinin üç boyutlu yapısını oluşturan disülfit bağları için kritik öneme sahiptir.

A. Ana Alt Aileler

1. **CXC Kemokinleri (Alfa Kemokinler):**
   - **Yapısal Özellik:** İlk iki sistein kalıntısı arasına bir başka amino asit (X) girmiştir (**C-X-C**).
     Örnekler: CXCL8 (IL-8), CXCL10 (IP-10), CXCL12 (SDF-1).
   - **İşlevsel Alt Sınıflar:**
     - **ELR Pozitif (Glu-Leu-Arg motifi var):** Temel olarak **nötrofilleri** çeker ve aktive eder (Örn: CXCL8).
     - **ELR Negatif (Motif yok):** Daha çok **lenfositler** üzerinde etkilidir ve anjiyogenezi inhibe edebilir (Örn: CXCL10).
2. **CC Kemokinleri (Beta Kemokinler):**
   - **Yapısal Özellik:** İlk iki sistein kalıntısı art arda, yan yana yerleşmiştir (**C-C**).
     Örnekler: CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaksin), CCL3 (MIP-1alpha).
   - **İşlev:** Genellikle **monositleri, makrofajları, lenfositleri, dendritik hücreleri, bazofilleri** ve **eozinofilleri** (yani netrofil haricinde hepsini) çeker.
3. **CX3C Kemokinleri (Gamma Kemokinler):**
   - **Yapısal Özellik:** İlk iki sistein kalıntısı arasında üç amino asit (X-X-X) bulunur (**C-X3-C**).
     Örnek: CX3CL1 (Fraktalkin).
   - **İşlev:** Hem çözünür bir kemoatraktan hem de hücre yüzeyine bağlı bir **adezyon molekülü** olarak işlev görür. **Monositler** ve **NK hücreleri** gibi hücreleri çeker.
4. **XC Kemokinleri (Delta Kemokinler):**
   - **Yapısal Özellik:** Sadece ikinci ve dördüncü sistein kalıntılarına sahiptir, ilk sistein eksiktir (**C** veya **X-C**).
     Örnek: XCL1 (Linfotaksin).

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **İşlev:** Başta **T lenfositleri** ve **NK hücreleri** olmak üzere lenfositleri hedefler.

B. İşlevsel Sınıflandırma

Kemokinler ayrıca biyolojik rollerine göre iki ana gruba ayrılabilir:

1. **İnflamatuar (Enflamatuar/Uyarılabilir) Kemokinler:**
   - **Özellik:** Enfeksiyon, hasar veya inflamasyon gibi durumlarda hızla indüklenir (üretilir) ve salgılanır.
   - **Rol:** Bağışıklık hücrelerini (lökositleri) kandan enfeksiyon/inflamasyon bölgesine **acil olarak** yönlendirir (örneğin, CXCL8 nötrofilleri çeker).

2. **Homeostatik (Konstitütif/Düzenleyici) Kemokinler:**
   - **Özellik:** Lenfoid organlar (lenf düğümleri, dalak, timus) gibi normal dokularda sürekli olarak (bazal seviyede) üretilirler.
   - **Rol:** Bağışıklık hücrelerinin normal gözetimini ve lenfoid organlardaki hücrelerin (örneğin T ve B lenfositleri) doğru kompartmanlara yerleşmesini (homing) sağlar. (Örn: CCL19 ve CCL21 lenfositleri lenf düğümlerine çeker).

Kemokinlerin Başlıca Biyolojik İşlevleri

Kemokinlerin temel işlevi **lökositlerin göçünü (kemotaksi) düzenlemek** olsa da, birçok önemli biyolojik süreçte rol oynarlar:

- **Lökosit Kemotaksisi ve Trafiği:** En bilinen işlevleridir. Lökositleri (nötrofiller, monositler, lenfositler vb.) kan dolaşımından enfeksiyon, hasar veya inflamasyon bölgelerine yönlendirirler.
- **İmmün Gözetim ve Doku Homing'i:** Homeostatik kemokinler, lenfositlerin lenfoid organlar arasında sürekli dolaşımını ve bağışıklık sisteminin doğru konumlanmasını sağlar.
- **Hücre Aktivasyonu:** Kemokinler, hedef lökositlere bağlandıklarında sadece göçü tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda bu hücrelerin (örneğin nötrofil ve makrofajların) fagositoz yapma veya sitotoksik moleküller salma gibi işlevlerini de aktive edebilirler.
- **Gelişimsel Süreçler:** Embriyogenez, organ gelişimi ve sinir sisteminin doğru biçimde oluşumu sırasında hücrelerin göçünü ve yerleşmesini yönetmede rol oynarlar.
- **Anjiyogenez (Yeni Damar Oluşumu):** Bazı CXC kemokinleri (örneğin ELR pozitif olanlar) yeni kan damarlarının büyümesini teşvik ederken, bazıları (ELR negatif olanlar) bunu inhibe edebilir.
- **Hastalık Patogenezi:**

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Kanser:** Kemokinler ve reseptörleri, kanser hücrelerinin metastaz yapması (vücudun diğer bölgelerine yayılması) ve tümör mikroçevresinin oluşumunda kritik rol oynar.
- **Otoimmün ve İnflamatuar Hastalıklar:** Romatoid artrit, multipl skleroz gibi hastalıklarda kronik inflamasyonun sürdürülmesinde ve hasar bölgesine bağışıklık hücrelerinin sürekli akışında temel rol oynarlar.
- **HIV Enfeksiyonu:** Kemokin reseptörlerinden özellikle **CCR5** ve **CXCR4**, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü'nün (HIV) hedef hücrelere (T lenfositleri ve makrofajlar) girmesi için yardımcı reseptör (koreseptör) görevi görürler.

C. İnterferonlar (IFN)

İnterferonlar (IFN): Antiviral aktiviteleri ile bilinir ve Tip I, II ve III olarak gruplandırılır. IFN'ler, enfekte olmuş ve olmamış hücreler üzerinde doğrudan etki gösterir, doğuştan gelen immün sistemin hücresel bileşenlerini aktive eder ve T/B hücre yanıtlarını destekler.

Basit Anlatımla IFN

İnterferonlar, bağışıklık sistemimizin **acil durum ilanları** veya **komşu alarm sistemleri** gibi düşünebileceğiniz, güçlü sinyal proteinleridir. Temel görevleri, özellikle **virüslere** karşı vücudu savunmaktır.

Vücudunuzdaki bir hücre bir virüs tarafından enfekte edildiğinde (örneğin grip virüsü), bu hücre hemen bir yardım sinyali salgılar. Bu sinyallerin başında **interferonlar** gelir.

- **İşlev (Virüs Savunması):** Bir virüs hücreye girdiğinde, bu enfekte hücre dışarıya interferon salgılar. Bu interferonlar, henüz enfekte olmamış komşu hücrelere gider ve onları uyarır. Komşu hücreler bu uyarıyı aldıklarında, virüsün çoğalmasını engelleyecek savunma mekanizmalarını (antiviral proteinler) hızla üretmeye başlarlar. Kısacası, **"Bana virüs bulaştı, yakında sana da bulaşabilir, hemen kendini korumaya al!"** mesajını verirler.
  Örnek: Grip virüsü boğazınızdaki bir hücreye girdiğinde, o hücre hemen **İnterferon Alfa (IFN-alpha)** salgılar. Bu IFN-alpha komşu hücrelere ulaşır. Komşu hücreler IFN-alpha'yı algıladıklarında, virüsün kopyalarını yapmasını engelleyecek özel enzimleri (örneğin PKR) üretirler. Böylece virüs o hücrelere girse bile çoğalamaz ve savunma hattı oluşturulmuş olur.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

İnterferonlar (IFN'ler), virüslere, bakterilere, parazitlere ve tümör hücrelerine karşı konak savunmasında kritik rol oynayan, geniş bir sitokin ailesidir. İsimleri, hücresel düzeyde viral replikasyonu **interfere etme** (engelleme) yeteneklerinden gelmektedir. Biyolojik etkilerini, hedef hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak ve JAK/STAT sinyal yolaklarını aktive ederek gösterirler. Bu aktivasyon, yüzlerce **IFN-uyarılmış genin (ISG)** transkripsiyonunu başlatır.

İnterferonların Sınıflandırılması ve Yapısı

İnterferonlar, yapısal homoloji, reseptör spesifisitesi ve genetik konumlarına göre üç ana tipe ayrılır:

A. Tip I İnterferonlar

- **Üyeleri:** IFN-alpha (insanlarda 13 alt tipi), IFN-beta, IFN-epsilon, IFN-kappa, IFN-omega.
- **Üretim:** Hemen hemen tüm çekirdekli hücreler, özellikle **Plazmasitoid Dendritik Hücreler (pDC'ler)** (doğal IFN-alpha üreticileri) ve fibroblastlar (IFN-beta üreticileri).
- **İndüklenme:** Virüs kaynaklı **Patern Tanıma Reseptörleri (PRR)** ligandları (Örn: TLR3, TLR7/8, RIGI/MDA5) tarafından güçlü bir şekilde indüklenir.
- **Reseptör: IFNAR1** ve **IFNAR2** alt ünitelerinden oluşan tek bir heterodimerik reseptöre bağlanırlar.
- **Temel İşlev:** En güçlü **antiviral** aktiviteye sahiptirler. Enfekte hücrelerin virüs replikasyonunu bloke eden proteinler (örneğin PKR, 2'-5' OAS/RNase L) üretmesini sağlarlar. Ayrıca **Doğal Öldürücü (NK) hücreleri** aktive ederler ve MHC sınıf I ekspresyonunu artırarak T hücre yanıtını güçlendirirler.

B. Tip II İnterferonlar

- **Üyeleri:** Sadece bir üyesi vardır: **IFN-gamma**.
- **Üretim:** Başlıca **T lenfositler** (özellikle T_H1 hücreleri ve Sitotoksik T Lenfositler - CTL'ler) ve **NK hücreleri** tarafından üretilir.
- **İndüklenme:** Antijen sunumu, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler tarafından indüklenir.
- **Reseptör: IFNGR1** ve **IFNGR2** alt ünitelerinden oluşan spesifik bir reseptöre (IFN-gammaR) bağlanır.
- **Temel İşlev: İmmün düzenlemede** merkezi rol oynar. Antiviral etkiden çok, **makrofajları** aktive ederek fagositoz ve intraselüler patojenlere karşı öldürme yeteneklerini artırır. Ayrıca **MHC Sınıf I** ve özellikle **MHC Sınıf II** moleküllerinin

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

ekspresyonunu artırır, böylece antijen sunumunu ve adaptif bağışıklık yanıtını güçlendirir.

C. Tip III İnterferonlar

- **Üyeleri:** IFN-lambda (IFN-lambda1, 2, 3 ve 4 olarak da bilinir).
- **Üretim:** Başta **epitel hücreleri** olmak üzere, özellikle mukoza yüzeylerinde bulunur.
- **İndüklenme:** Tip I IFN'lere benzer şekilde viral PRR ligandları tarafından indüklenir.
- **Reseptör:** IFN-lambdaR1 ve IL-10R2'den oluşan heterokompleks bir reseptöre bağlanır. Bu reseptörün dağılımı **daha sınırlıdır** (özellikle epitel hücreleri, hepatositler).
- **Temel İşlev:** Tip I IFN'lerle benzer bir antiviral gen setini indükler, ancak reseptör dağılımının sınırlı olması nedeniyle, genellikle mukozal yüzeylerdeki **viral enfeksiyonlara karşı ilk bariyerde** özel bir rol oynar. Bu, sistemik yan etkileri azaltmada önemli bir avantaj sağlayabilir.

İnterferonların Başlıca Biyolojik İşlevleri

İnterferonlar, bağışıklık sisteminin birçok yönünü etkileyen pleiotropik (çok yönlü) etkilere sahiptir:

1. **Antiviral Durum Yaratma:** Tip I ve III IFN'ler, enfekte olmayan hücrelerde antiviral proteinlerin sentezini tetikler:
    - **PKR (Protein Kinaz R):** Viral mRNA'yı tanıyan ve translasyonu (protein sentezini) durduran bir enzim.
    - **2'-5'-Oligoadenilat Sentetaz (OAS) / RNase L Sistemi:** Viral RNA'yı parçalayan bir sistem.
    - **Mx Proteinleri:** Viral nükleokapsidin (iç zarf) hücreden ayrılmasını veya transportunu engelleyen proteinler.
2. **Hücresel Sinyalleşme ve İmmün Modülasyon:**
    - **MHC Ekspresyonunun Artırılması:** Özellikle IFN-gamma (MHC II) ve Tip I IFN'ler (MHC I), hücre yüzeyindeki antijen sunum moleküllerinin sayısını artırarak, bağışıklık hücrelerinin enfekte veya anormal hücreleri tanımasını kolaylaştırır.
    - **NK Hücre Aktivasyonu:** Özellikle Tip I IFN'ler, NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırır.
3. **Antiproliferatif Etkiler:** IFN'ler, tümör hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücre tipinin büyümesini ve çoğalmasını (proliferasyon) inhibe etme yeteneğine sahiptir.
4. **Hastalık Patogenezi ve Tedavisi:**

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Otoimmünite:** Tip I IFN'lerin aşırı veya kontrolsüz üretimi (IFN imzası), **Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)** gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde kritik rol oynar.
- **Viral Hastalık Tedavisi:** Özellikle Kronik Hepatit C ve Hepatit B gibi viral enfeksiyonların tedavisinde uzun yıllar boyunca rekombinant IFN-alpha kullanılmıştır.
- **Kanser Tedavisi:** IFN-alpha, bazı kanser türlerinin (örneğin malign melanom) tedavisinde immün sistemi güçlendirmek amacıyla kullanılmıştır.

D. Tümör Nekroz Faktörü (TNF)

Tümör Nekroz Faktörü (TNF): TNF-α, özellikle enflamasyon ve apoptozda merkezi bir proinflamatuar faktör olup, septik şok tablosunun gelişiminde hipotansiyon ve pıhtılaşma bozukluklarına neden olan kritik bir tetikleyicidir.

Basit Anlatımla TNF

Tümör Nekroz Faktörü (TNF), bağışıklık sistemimizin **yüksek alarm durumundaki patlayıcıları** veya **hücre intiharını başlatan tetikleyicileri** gibi düşünebileceğiniz, güçlü bir sitokin ailesidir. Özellikle **şiddetli inflamasyonda** ve **hücre ölümünde** kritik rol oynar.

Vücutta büyük bir enfeksiyon, ciddi bir yaralanma ya da kanser hücresi gibi tehlikeli bir durum oluştuğunda, makrofajlar ve diğer bağışıklık hücreleri hemen **TNF-Alfa** adı verilen bu güçlü molekülü salgılar.

İşlev (Şiddetli Alarm ve İmha): TNF-alpha, en güçlü ve yaygın inflamasyon başlatıcılardan biridir.

- **İnflamasyon:** Kan damarlarını daha geçirgen hale getirerek, bağışıklık hücrelerinin hızla olay yerine akmasını sağlar (iltihap, kızarıklık, şişlik). Tıpkı bir baraj kapakçığının açılması gibi.
- **Ateş:** Beyne sinyal göndererek vücut sıcaklığını yükseltir (ateş), bu da çoğu mikroorganizmanın üremesini yavaşlatır.
- **Hücre Ölümü (Nekroz/Apoptoz):** Adından da anlaşıldığı gibi, yüksek dozlarda TNF, kanserli veya ciddi enfekte olmuş hücrelere intihar (apoptoz) emri verebilir ya da doğrudan nekroza (kontrolsüz ölüm) yol açabilir. Bu, bir binadaki tehlikeli daireyi kontrollü olarak havaya uçurmaya benzer.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Örnek: Vücuda giren bir bakteri (örneğin lipopolisakkarit/LPS salgılayan), makrofajları TNF-alpha salgılaması için uyarır. Salgılanan TNF-alpha, hem bölgeye daha çok bağışıklık hücresi çağırır hem de sistemik olarak ateşi yükseltir. Eğer enfeksiyon çok şiddetliyse, kontrolsüz TNF salınımı **septik şok** gibi hayatı tehdit eden durumlara yol açabilir.

Tümör Nekroz Faktörü (TNF) Süper Ailesi, hem çözünür (salgılanan) hem de membrana bağlı (hücre yüzeyinde kalan) formlarda bulunabilen, trimetrik (üç alt birimli) yapılarla karakterize edilen bir ligand ve reseptör ailesidir. Bu sitokinler, apoptoz (programlanmış hücre ölümü), proliferasyon, diferansiyasyon ve özellikle **inflamasyonda** kritik sinyaller iletirler. TNF-alpha (basitçe TNF olarak da anılır) bu ailenin en bilinen ve en güçlü üyesidir.

TNF Ligand ve Reseptör Süper Aileleri

TNF Süper Ailesi iki ana gruba ayrılır:

A. TNF Ligand Süper Ailesi (TNFSF)

- **Yapısal Özellik:** Ligandlar genellikle bir transmembran bölge ve bir ekstraselüler bölge içeren tip II transmembran proteinleridir. Biyolojik olarak aktif formları, üç özdeş polipeptidin birleşimiyle oluşan **trimetrik** yapıdadır.
- **Önemli Üyeler (Ligandlar):**
    - **TNF-alpha (TNFSF2):** Makrofajlar, mast hücreleri, T hücreleri tarafından salgılanır. Sistemik inflamasyonun ana mediatörüdür.
    - **Fas Ligandı (FasL/TNFSF6):** Aktif T lenfositleri ve NK hücreleri tarafından üretilir. Hedef hücrelerde apoptozu tetikler.
    - **TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand / TNFSF10):** Kanserli hücrelerde apoptozu indüklemede potansiyel olarak önemli bir moleküldür.
    - **Lymphotoxin-alpha (LT-alpha/TNFSF1) ve Lymphotoxin-beta (LT-beta/TNFSF3):** Lenfoid organların gelişiminde ve organizasyonunda rol oynar.

B. TNF Reseptör Süper Ailesi (TNFRSF)

- **Yapısal Özellik:** Reseptörler genellikle tip I transmembran proteinleridir ve ekstraselüler bölgelerinde **sisteinden zengin alanlar (CRD'ler)** içerirler.
- **Önemli Üyeler (Reseptörler):**

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **TNFR1 (p55/CD120a) ve TNFR2 (p75/CD120b):** TNF-alpha'nın iki ana reseptörüdür.
  - **TNFR1:** Tüm hücrelerde yaygın olarak bulunur, **intraselüler ölüm alanına (death domain)** sahiptir ve apoptoz, nekroz ve inflamasyonun indüklenmesinde temel rol oynar.
  - **TNFR2:** Özellikle bağışıklık hücrelerinde (T hücreleri) ve endotel hücrelerinde bulunur, hücre yaşamını (proliferasyon ve hayatta kalma) destekler ve regülasyonda önemlidir.
- **Fas (CD95/APO-1):** FasL'nin reseptörüdür, **ölüm sinyalini** ileterek apoptozu tetikler.
- **BCMA, TACI, BAFF-R:** B hücresi sağkalım ve aktivasyonunda rol oynar.
- **OX40, 4-1BB, CD27:** Ko-stimülatör (yardımcı uyarıcı) reseptörler olarak T hücresi aktivasyonunu güçlendirir.

TNF-alpha'nın Başlıca Biyolojik İşlevleri

TNF-alpha, hem lokal hem de sistemik düzeyde çok çeşitli etkileri olan güçlü bir sitokindir:

- **İnflamasyonun İndüklenmesi:** Endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin (E-selektin, ICAM-1, VCAM-1) ekspresyonunu hızla artırır, böylece lökositlerin damar dışına çıkışını (ekstravazasyon) kolaylaştırır. Ayrıca, IL-1 ve IL-6 gibi diğer inflamatuar sitokinlerin salınımını tetikler.
- **Apoptoz ve Nekroz:** TNFR1 aracılığıyla, hücre içi sinyal yollarını (özellikle TRADD, FADD, kaspazlar) aktive ederek apoptozu indükleyebilir. Ayrıca, yüksek konsantrasyonlarda doku hasarına ve nekroza yol açabilir.
- **Sistemik Etkiler (Akut Faz Yanıtı):** Hipotalamusa etki ederek ateşi yükseltir (pirojenik etki) ve karaciğerden akut faz proteinlerinin (örneğin C-reaktif protein) sentezini uyarır.
- **Kanserle İlişki:** Adını, ilk olarak tümörlerde nekroza neden olma yeteneğinden almıştır. Ancak, kronik inflamasyonda rol oynayarak bazı kanserlerin gelişimini ve metastazını da destekleyebilir (iki yönlü etki).
- **Patoloji ve Tedavi:**
  - **Septik Şok:** Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında lipopolisakkarit (LPS) tarafından tetiklenen aşırı TNF-alpha salınımı, yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC), hipotansiyona ve organ yetmezliğine yol açan septik şokun temel mediatörüdür.
  - **Otoimmün Hastalıklar: Romatoid Artrit**, **Crohn Hastalığı** ve **Psoriasis** gibi kronik otoimmün ve inflamatuar hastalıklarda

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

patogenezin merkezindedir. Bu nedenle, anti-TNF biyolojik ilaçlar (örneğin adalimumab, infliximab, etanercept) bu hastalıkların tedavisinde devrim yaratmıştır. Bu ilaçlar, TNF-alpha'yı nötralize ederek reseptörüne bağlanmasını engeller.

Bakteriyel Enfeksiyonda Hücresel Savaş Süreci

Bir bakteri ile karşılaşıldığında, bağışıklık ve onarım hücrelerinin (nötrofil, monosit/makrofaj, lenfosit, fibroblast) savaş sürecine dahil olması, çoğunlukla **sitokinler** aracılığıyla organize edilen aşamalı bir dizi tetiklemeyle gerçekleşir.

AŞAMA 1: Tanıma ve Acil Müdahale (Doku Makrofajları ve Mast Hücreleri)

Enfeksiyonun başlangıcında, dokuda yerleşik olan hücreler (özellikle makrofajlar ve mast hücreleri) bakteriyi ilk tanıyanlardır.

Hücre Tipi	Süreç ve Tetikleme	Sitokinlerin Rolü
Makrofajlar (Yerleşik)	Bakteriyi, Yüzeylerindeki **Toll Benzeri Reseptörler (TLR'ler)** aracılığıyla tanır. Bu tanıma, hücresel aktivasyonu tetikler.	**Alarm Sitokinleri Salınımı:** Hızla **IL-1**, **TNF-alpha** ve **IL-6** gibi **pro-inflamatuar (iltihap başlatıcı) sitokinleri** salgılarlar. Bu sitokinler, bir sonraki aşama olan damar tepkisini başlatır.
Mast Hücreleri	Bakteriyel ürünler veya IL-1'in etkisiyle aktive olur.	**Vazodilatasyon (Damar Genişletme):** Histamin ve kemokinleri salgılayarak endotellerin **PGI** (prostasiklin) salgılamasını ve bunun sonucunda damarların gevşemesini ve geçirgenliğinin artmasını sağlar. [**IL-1** ve **TNF**, endotel'in çekirdeğinde değişikliğe sebep olarak endotel hücrenin **IL-1**, **IL-8** ve **PDF** sentezlemesini sağlar. Bunlar da enflamasyon yanıtını arttırır.]

AŞAMA 2: Akut İltihaplanma ve Erken Savunma (Nötrofiller ve Monositler)

Sitokinler ve histamin, enfeksiyon bölgesindeki damarları etkileyerek kan dolaşımındaki savaşçıların olay yerine ulaşmasını sağlar.

Hücre Tipi	Süreç ve Tetikleme	Sitokinlerin Rolü
Nötrofiller	**Tetikleme:** Makrofajların salgıladığı IL-8 (CXCL8 gibi bir kemokin) ve C5a gibi faktörler, nötrofilleri kan damarından dışarıya doğru çeker (kemotaksi).	**Kemotaksi ve Üretim:** **IL-8** ve **TNF-alpha** gibi sitokinler, lökositlerdeki ve damar duvarındaki

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

		yapışma moleküllerinin (selektinler[67], integrinler[68]) ifadesini artırarak nötrofillerin (ve ayrıca monosit, antikorların ve komplemanların) damardan dışarı çıkmasını (**diapedez**) sağlar. Kemik iliğinden **G-CSF** (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) salınımı ile nötrofil üretimi hızlanır.
Monositler	**Tetikleme:** Nötrofillerden birkaç saat sonra, benzer kemokin sinyalleri (özellikle CCL2 / MCP-1) tarafından bölgeye çağrılırlar.	**Farklılaşma:** Bölgeye ulaştıklarında, ortamdaki **IFN-gamma** ve **TNF-alpha** gibi sitokinlerin etkisiyle daha güçlü, dokuya özgü **makrofajlara** farklılaşmaya başlarlar.
Monositler/Makrofajlar (Aktif)	**Görev:** Bakterileri yutarak (fagositoz) ve sindirerek temizlerler.	**Sitokin Döngüsü:** Bakteriyi yuttukça daha fazla **IL-1**, **TNF-alpha** salgılayarak iltihabı ve nötrofil akışını sürdürürler.

AŞAMA 3: Adaptif Yanıtın Tetiklenmesi (Lenfositler)

Enfeksiyon hala devam ediyorsa, doğuştan gelen bağışıklık sistemi, adaptif bağışıklık sistemini devreye sokar.

Hücre Tipi	Süreç ve Tetikleme	Sitokinlerin Rolü
Makrofajlar ve Dendritik Hücreler	Bakteriyi yuttuktan sonra, parçalarını yüzeylerine koyarak (**Antijen Sunumu**) en yakın lenf düğümüne giderler.	**Lenfosit Uyarma:** Antijen sunumu sırasında **IL-12** ve **IL-18** gibi sitokinleri salgılayarak **T lenfositlerini** (özellikle T yardımcı hücrelerini) aktive ederler.
T Lenfositler	**Tetikleme:** Dendritik hücreden antijeni tanır ve aktive olur.	**Yardımcı Sinyaller:** **IL-2** (büyüme faktörü) salgılayarak çoğalmaya başlar ve **B lenfositlerini** aktive etmek için **IL-4**, **IL-5** ve **IL-6** gibi sitokinleri

[67] **Selektinler**, lökositlerin ve damar duvarı hücrelerinin yüzeyinde bulunan, karbonhidratlara (özellikle sialillenmiş Lewis X gibi moleküllere) bağlanan bir reseptör ailesidir. En önemli görevleri, lökositlerin kan akışında yavaşlamasını ve damar duvarı boyunca "yuvarlanmasını" (rolling) sağlamaktır; bu sayede lökositler sıkıca tutunmadan önce bölgeyi keşfeder. Zayıf ve geçici bağlar kurarlar; bu zayıf tutunma, hücrelerin kan akışının gücüne rağmen yavaşça ilerlemesine izin veren temel özelliktir.

[68] **İntegreinler**, lökositlerin yüzeyinde bulunan, genellikle iki farklı alt birimden (alpha ve beta zincirleri) oluşan büyük bir reseptör ailesidir. En önemli görevleri, lökositlerin damar duvarına **sıkıca tutunmasını** sağlamaktır; bu, hücrenin damar duvarından dışarı çıkması (diapedez) için zorunludur. Normalde düşük aktivitededirler, ancak kemokinler (örneğin IL-8) tarafından aktive edildiklerinde şekil değiştirerek çok güçlü ve kalıcı bağlar kurarlar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

		salgılar. Ayrıca **IFN-gamma** salgılayarak makrofajları "süper savaşçı" haline getirir.
B Lenfositler	**Tetikleme:** T yardımcı hücresinden gelen sitokinler ve doğrudan antijen tanıma ile aktive olur.	**Antikor Üretimi:** Plazma hücrelerine farklılaşır ve bakteri ile savaşacak özelleşmiş antikorları (**IgG, IgM**) üretir. IgG antikorları bakterinin çökeltilmesini (presipitasyon) ve opsonizasyonunu sağlayarak makrofajların temizliğini kolaylaştırır.

AŞAMA 4: İyileşme ve Onarım (Fibrositler/Fibroblastlar)

Bakteri temizlendikten sonra, iltihap azaltılır ve hasar gören dokunun onarılması gerekir.

Hücre Tipi	Süreç ve Tetikleme	Sitokinlerin Rolü
Makrofajlar (İyileşme Fazı)	Bakteriyel ürünler temizlenince, makrofajlar pro-inflamatuar sitokin üretimini azaltır.	**İltihap Baskılama: IL-10** ve **TGF-beta** (Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta) gibi **anti-inflamatuar sitokinleri** salgılayarak iltihabı söndürmeye başlarlar.
Fibrositler/Fibroblastlar	**Tetikleme:** TGF-beta ve PDGF (Plateletten Türemiş Büyüme Faktörü) gibi sinyallere yanıt verirler.	**Yara Onarımı: TGF-beta**, fibroblastları aktive ederek bölgeye göç etmelerini ve **kollajen** üretmelerini (yara izi ve doku onarımı) sağlar. [Bu sğreçte fibrozis[69] oluşur, bu sebeple kronik enfeksiyonlarda skar[70] oluşur] Fibroblastlar, hasarlı bölgeyi kapatmak için gerekli yapısal çerçeveyi oluşturarak iyileşme sürecine doğrudan katılırlar.

Özetle, sitokinler bu savaşın dilidir:

- **IL-1 ve TNF-alpha:** "Hemen harekete geç, yangını başlat!" (Alarm)
- **IL-8 (Kemokin):** "Nötrofiller, bu yöne gelin!" (Yönlendirme)
- **IL-12 ve IFN-gamma:** "Adaptif sistemi uyandır, T hücreleri, B hücrelerine yardım edin!" (Koordinasyon)
- **TGF-beta ve IL-10:** "Savaş bitti, yangını söndürün ve onarıma başlayın!" (Söndürme ve Onarım)

---

[69] **Fibrozis** (fibrosis), bir dokudaki ya da organdaki yoğun bağ dokusu artışına bağlı olarak ortaya çıkan katılaşmadır. Artan bağ dokusu kollagen liflerden zengin olduğu için "fiber ya da fibre" kökünden türetilmiş, "-osis" takısıyla da patolojik bir artışı betimleyen "fibrosis" tanımı ortaya çıkmıştır.

[70] Yara izi (**skar**), ciltte meydana gelen kesik, yanık, ameliyat, akne veya travmatik yaralanmalar sonrası vücudun iyileşme sürecinin bir parçası olarak gelişen fibröz doku oluşumudur

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Sitokinlerin İmmün ve Hematopoetik Düzenlemedeki Detaylı Rolleri

Sitokinler, sadece akut immün yanıtları değil, aynı zamanda bağışıklık hücrelerinin üretimini ve kimliğini belirleyen uzun vadeli süreçleri de yönetir.

A. Hematopoez ve Kök Hücre Regülasyonu

Hematopoetik kök hücreler, kemik iliğinde kan hücrelerinin üretimini (hematopoez) sürdürür ve çok çeşitli sitokinler ve adezyon molekülleri için reseptörler içerirler. Sitokinler, kan hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını yöneten temel faktörlerdir.

Bu düzenlemede Koloni Stimüle Edici Faktörler (**CSF**'ler) merkezi bir role sahiptir. Granülosit CSF (**G-CSF**), Granülosit-Makrofaj CSF (**GM-CSF**[71]) ve Makrofaj CSF (**M-CSF**) gibi faktörler, spesifik kan hücresi hatlarının (granülositler, monositler/makrofajlar) üretimini ve olgunlaşmasını uyarır. Sitokin dengesizlikleri veya genetik değişimler, hematopoetik hücrelerde anormal proliferasyona yol açarak Miyelodisplastik Sendrom (**MDS**) ve Akut Miyeloid Lösemi (**AML**) gibi malign hastalıklara ilerlemeye neden olabilir. Bu durum, sitokinlerin bağışıklık hücrelerinin hem nicel (sayısal) hem de nitel (fonksiyonel) yönünü kontrol ettiğini göstermektedir.

B. T Yardımcı Hücre Alt Tiplerinin Farklılaşması (Th1/Th2/Th17/Treg)

Sitokinler, Naive T hücrelerinin (Th0), bir antijenle karşılaştıktan sonra hangi efektör alt tipine dönüşeceğini belirleyen "kader" molekülleri olarak işlev görür. Bu farklılaşma, immün yanıtın tipini (hücresel, hümoral veya inflamatuar) belirler.
Sitokinler, T yardımcı hücre alt gruplarının (Th1, Th2, Th17, Treg) gelişimi ve genişlemesi için kritik olan sinyal yollarını ve transkripsiyon faktörlerini yönlendirir. Her alt tip, özgül bir immün imza sitokinleri kümesi üretir:

- **Th1:** Hücre içi patojenlere karşı savunma için güçlü bir hücresel immün yanıtı destekleyen temel efektör sitokin olarak IFN-gamma üretir.
- **Th2:** Hümoral immünite, Ig sınıf değişikliği ve alerjik yanıtlar için IL-4 ve diğer sitokinleri üretir.
- **Th17:** IL-17 ve IL-22 üretir. Mukozal savunmada ve nötrofil aktivasyonunda kritik rol oynasa da otoimmünite patogenezinde de merkezi bir yere sahiptir.

[71] **GM-CSF (Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör)**, kemik iliğindeki hücrelerini bölünmesini uyararak olgun granülosit ve monosit oluşumunu sağlayan sitokindir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Treg:** İmmün baskılama ve tolerans sağlayan temel anti-inflamatuar sitokinler olan IL-10 ve TGF-beta üretir.

Bu eksenlerdeki dengesizlikler, otoimmün hastalıkların patogenezinde kritik öneme sahiptir. Örneğin, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) gibi durumlarda, Th1/Th2/Th17/Treg sitokin dengesizliği görülür. Özellikle Th17 hücre oranlarının ve IL-17 seviyelerinin yüksek olması, hastalık aktivitesi ile güçlü bir korelasyon gösterir.

Sitokin Düzenlemesi Bozuklukları ve Klinik Patolojiler

Sitokinlerin dengesinin (özellikle pro- ve anti-inflamatuar faktörler arasındaki oranın) bozulması, akut ölümcül sendromlardan kronik otoimmün ve malign hastalıklara kadar geniş bir patoloji yelpazesinin temelini oluşturur.

A. Sitokin Fırtınası (Hipersitokinemi / Sitokin Salınım Sendromu)

Sitokin Fırtınası, hipersitokinemi veya sitokin salınım sendromu olarak da bilinir ve kandaki sitokin salınımının kontrolsüzce artması sonucunda bağışıklık sisteminin aşırı şiddetli ve sistemik bir reaksiyon göstermesidir. Bu durum, çok farklı etiyolojilere sahip patolojik durumların, sistemik inflamatuar şokta birleştiği ortak bir yolaktır.

Sitokin Fırtınasının Temel Tetikleyicileri ve Görev Alan Sitokinler:

1. **Viral Enfeksiyonlar:** COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virüsünün sitokin fırtınasını tetiklediği ve ciddi hastalıklarda sitokin fırtınasına sıkça rastlandığı bilinmektedir.
2. **Bakteriyel Enfeksiyonlar ve Sepsis:** Menenjit, zatürre veya sepsis durumunda bakteriler kan dolaşımına yayılarak bağışıklık sistemini aşırı uyarır. Bu aşırı uyarım, kontrolsüz sitokin salınımına, özellikle TNF, IL-1 ve IL-6 düzeylerinin kritik seviyelere yükselmesine ve septik şok tablosunun oluşmasına neden olur.
3. **Otoimmün Hastalıklar:** Romatoid artrit ve lupus gibi otoimmün hastalıklarda, sitokin üretim dengesi kronik olarak bozulmuştur.
4. **İmmünoterapiler:** Özellikle CAR-T hücre tedavisi gibi immün sistemi güçlendiren yeni nesil kanser tedavilerinde, tedaviye bağlı ciddi bir yan etki olarak sitokin fırtınası (Sitokin Salınım Sendromu) görülebilir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Sitokin fırtınası, lokal inflamasyonu kontrol eden negatif düzenleyici geri besleme döngülerinin (SOCS/PIAS gibi) patolojik yük altında yetersiz kalması sonucu, proinflamatuar sitokinlerin pozitif geri besleme döngüsüne girmesiyle ortaya çıkar. Bu durum, doku hasarına ve çoklu organ yetmezliğine yol açar.

B. Otoimmünite ve Kronik İnflamasyon

Otoimmün hastalıklarda ve kronik inflamatuar durumlarda (romatoid artrit, lupus), sitokin dengesizlikleri temel patolojik itici güçtür. Örneğin, T yardımcı hücre alt tipleri arasında Th17/Treg dengesinin Th17 lehine kayması, hastalığın aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Bu kronik inflamasyonun tedavisinde, sitokin yollarını hedef alan biyolojik ajanlar, özellikle TNF-alpha inhibitörleri, yaygın olarak kullanılmaktadır.

C. Sitokinler ve Kanser İmmünitesi

Sitokinler hem tümörleri yok etmede hem de tümörlerin immün sistemden kaçmasında rol oynayarak kanser patogenezini çift yönlü etkiler.

1. **Kanser Promosyonu/Tetiklemesi:** Kronik inflamasyona neden olan sitokinler (özellikle IL-6 ve TNF-alpha), hücre sağkalımını ve proliferasyonunu artırarak malignite riskini yükseltebilir. Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit hastalarında artan lenfoma riski, bu kronik sitokin kaynaklı inflamasyonun bir sonucu olarak değerlendirilir.
2. **İmmün Kaçış:** Proinflamatuar sitokinler, kanser hücrelerinin immün sistemden kaçışında rol oynayan kritik molekülleri dolaylı olarak kontrol eder. Tip I ve Tip II İnterferonlar, TNF-alpha ve VEGF gibi sitokinler, kanser hücrelerinde immün kontrol noktası molekülü olan PD-L1'in ekspresyonunu uyarır. Bu uyarım, T hücrelerinin inhibe edilmesine ve immün kaçışın kolaylaşmasına yol açar.

Sitokinler ve Karaciğer

Sistemik enflamasyon sırasında, özellikle **pro-enflamatuvar sitokinler** (başlıca **IL-1beta**, **IL-6**, ve **TNF-alfa**) seviyelerinin yükselmesi ve bunların portal dolaşım yoluyla karaciğere ulaşması, karaciğerde karmaşık bir hücresel ve moleküler yanıtı tetikler. Bu yanıt, **Akut Faz Tepkisi (APT)** olarak bilinir.

Adım 1: Sitokinlerin Karaciğere Ulaşımı ve Hedef Hücrelere Bağlanması

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Taşınma:** Yüksek konsantrasyonlu IL-1beta, IL-6 ve TNF-alpha sistemik dolaşım yoluyla karaciğere (endokrin etki) veya komşu dokulardan portal dolaşım yoluyla karaciğere ulaşır.
- **Bağlanma:** Sitokinler, karaciğerdeki ana hedef hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır:
    - **Hepatositler:** IL-6'nın gp130 reseptörüne bağlanması, ana sinyal yoludur.
    - **Kupffer Hücreleri (KH):** Karaciğerin yerleşik makrofajlarıdır.
    - **Endotel Hücreleri:** Sinüzoitleri çevreleyen hücrelerdir.
    - **Hepatik Stellat Hücreleri (HSC):** Normalde inaktif olan, yağda çözünen vitaminleri depolayan hücrelerdir.

Adım 2: Akut Faz Tepkisinin İndüklenmesi

Karaciğer, özellikle **hepatositler**[72], sitokin sinyali (özellikle IL-6/gp130 sinyal yolu aracılığıyla JAK/STAT3 aktivasyonu) üzerine gen ekspresyonunu hızla değiştirir:

- **Pozitif Akut Faz Proteinleri (APP) Sentezi:** Üretimi artan proteinlerdir.
    - **C-Reaktif Protein (CRP):** En çok bilinen ve klinik önemi olan APP'dir. Opsonizasyona (fagositoz için işaretleme) ve kompleman aktivasyonuna katılır.
    - **Serum Amiloid A (SAA):** Kolesterol metabolizması ve immün hücrelerin enflamasyon bölgesine çekilmesi (kemotaksi) ile ilişkilidir.
    - **Fibrinojen[73], Haptoglobin[74], Seruloplazmin[75]:** Koagülasyon[76], demir/bakır taşıma ve antioksidan koruma gibi çeşitli rolleri vardır. (Bu üç molekül, karaciğerde üretilen ve enflamasyon sırasında seviyeleri yükselen **Akut Faz Proteinleri** grubunun önemli üyelerindendir. Bu proteinlerin enflamasyon sırasında yükselmesi, vücudun kendini tamir etme ve koruma mekanizmalarının bir parçasıdır.)

---

[72] **Hepatosit**, karaciğerin kütlesinin büyük çoğunluğunu oluşturan ve vücudun metabolizma, detoksifikasyon (zararlı maddeleri temizleme) ve safra üretimi gibi hayati işlevlerini gerçekleştiren temel işlevsel (parankimal) hücresidir.

[73] **Fibrinojen:** Kanda çözünür halde bulunan büyük bir protein olup, kanama durduğunda pıhtılaşma sürecini tamamlamak için çözünmez **fibrin** ipliklerine dönüşen temel maddedir.

[74] **Haptoglobin:** Kanda serbest dolaşan **hemoglobini** yakalayıp bağlayarak onu vücuttan uzaklaştırılmak üzere karaciğere taşıyan ve demir kaybını önleyen bir proteindir.

[75] **Seruloplazmin:** Vücuttaki **bakırın** büyük bir kısmını taşıyan ve demir metabolizmasında kritik rol oynayarak demirin hücrelerden kana salınmasını sağlayan bir enzimdir.

[76] **Koagülasyon**, bir hasar anında kanın sıvı halden yarı katı bir jele (pıhtıya) dönüşerek kanamayı durdurma sürecine verilen addır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Negatif Akut Faz Proteinleri Sentezi:** Üretimi azalan proteinlerdir (örn. Albümin, transferrin, transtiretin). Bu, amino asitlerin APP üretimi için kullanılması amacıyla bir kaynak aktarımıdır.

ESR ve CRP

ESR Nedir? (Eritrosit Sedimantasyon Hızı)

ESR, alınan bir kan örneğindeki kırmızı kan hücrelerinin (alyuvarların) özel bir tüpün dibine ne kadar hızlı çöktüğünü ölçen dolaylı bir testtir.

Vücutta enflamasyon (iltihap) olduğunda, başta **Fibrinojen** olmak üzere bazı büyük proteinler (Akut Faz Proteinleri) kanda artar. Bu proteinler, normalde birbirini iten negatif yüklü alyuvarların yüzeyine bağlanır. Bu bağlanma, alyuvarların kümeleşmesine (rulo formasyonu) ve sonuç olarak yer çekiminin etkisiyle tüpün dibine daha hızlı çökmesine neden olur. Çökme hızı, milimetre/saat (mm/saat) cinsinden ölçülür ve enflamasyonun dolaylı bir göstergesidir.

Neden CRP Tercih Ediliyor?

CRP (C-Reaktif Protein) de tıpkı Fibrinojen gibi karaciğerde üretilen bir Akut Faz Proteinidir, ancak enflamasyon takibinde ESR'ye göre daha üstün kabul edilir.

CRP'nin ESR'ye göre daha çok tercih edilmesinin temel nedenleri, her iki testin **duyarlılıkları** ve **zamanlama** özelliklerinden kaynaklanır:

A. Zamanlama ve Hız

Özellik	CRP (C-Reaktif Protein)	ESR (Eritrosit Sedimantasyon Hızı)
Yükselme Hızı	**Çok Hızlı.** Enflamasyon başladıktan sonra **4 ila 6 saat** içinde yükselmeye başlar.	**Yavaş.** Enflamasyon başladıktan sonra **12 ila 24 saat** sonra yükselmeye başlar ve maksimum seviyeye ulaşması günler sürer.
Yarılanma Ömrü	**Kısa (Ortalama 19 saat).** Enfeksiyonla eş zamanlıdır. Tedviye yanıtta da hızlı tepki verir.	**Uzun (Günler/Haftalar).** Enflamasyon geçse bile normal seviyelere düşmesi zaman alır.
Klinik Önemi	**Akut (Yeni Başlayan) enfeksiyonların ve tedavinin etkinliğinin takibinde çok hassastır.**	Kronik (Uzun süreli) hastalıkların takibinde (örn. Romatoid Artrit, Lupus) hala faydalıdır, ancak akut olayları göstermede gecikir.

B. Spesifiklik ve Dış Etkenlerden Bağımsızlık

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

1. **Doğrudan Ölçüm:**
   - **CRP**, karaciğerden salgılanan spesifik bir iltihap proteininin kandaki miktarını **doğrudan** ölçer.
   - **ESR**, kan hücrelerinin çökme hızını **dolaylı** olarak ölçer.
2. **Daha Az Etkilenme:**
   - **CRP** değeri, test sonucu üzerinde etkili olabilecek alyuvarların boyutu, şekli (örn. anemi, orak hücreli anemi), plazma viskozitesi, genetik faktörler veya hastanın yaşı gibi **enflamasyon dışı faktörlerden çok daha az etkilenir.**
   - **ESR** ise anemi, gebelik, aşırı kan şekeri (hiperglisemi) ve bazı kan proteinlerinin (paraproteinler) varlığından kolayca etkilenebilir, bu da sonucun yorumlanmasını zorlaştırır.

Adım 3: İmmün Hücre Aktivasyonu ve İntrahepatik Enflamasyon

Karaciğerin immün hücreleri (KH, T lenfositler, NK hücreleri) pro-enflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilir:

- **Kupffer Hücreleri (KH) Aktivasyonu:** TNF-alpha ve IL-1beta gibi sitokinler, KH'leri aktive eder. Aktif KH'ler daha fazla sitokin (otokrin/parakrin etki) ve reaktif oksijen/nitrojen türleri (ROS/RNS) salgılar, bu da intrahepatik enflamasyonu ve hasarı artırır.
- **Endotel Aktivasyonu:** TNF-alpha, sinüzoit endotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) ekspresyonunu artırır. Bu, dolaşımdaki lökositlerin (nötrofiller, monositler) karaciğer parankimasına[77] göçünü kolaylaştırır (**hücresel infiltrasyon**).

Adım 4: Karaciğer Hasarı ve Onarım Mekanizmalarının Tetiklenmesi

Kronik veya şiddetli sitokin uyarımı, karaciğer parankimasında hasara yol açar ve tamir mekanizmalarını devreye sokar:

- **Hepatik Hasar:** Yüksek sitokin düzeyleri, hepatositlerde apoptozu (programlı hücre ölümü) ve nekrozu (kontrolsüz hücre ölümü) tetikleyebilir.
- **Hepatosit Proliferasyonu:** Bir yandan hasar oluşurken, IL-6 gibi bazı sitokinler, kalan hepatositlerin çoğalmasını teşvik ederek onarım sürecini de başlatabilir.
- **Fibrozis Başlangıcı:** Bu süreçteki en kritik olaylardan biri, stellat hücrelerin (HSC) aktivasyonudur.

[77] **Parenkimal hücreler**, doku içerisinde temel fonksiyonları yerine getiren, stromal hücrelerden farklı olarak destek sağlayan hücreler olarak tanımlanır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- Aktif KH'lerden ve hasarlı hepatositlerden gelen uyarılar (**özellikle TGF-beta**) inaktif HSC'leri **miyofibroblast benzeri hücrelere** dönüştürür.
- Bu aktif HSC'ler, **Kollajen tip I, III** ve diğer Ekstraselüler Matriks (ECM) bileşenlerinin aşırı üretiminden sorumludur. Bu durum, karaciğerde yara izi dokusunun birikimi olan **fibrozise** yol açar.

Sitokin	Ana Hedef Hücre	Ana Etki Mekanizması	Sonuç (Tıbbi Önemi)
IL-6	Hepatosit	JAK/STAT3 Sinyal Yolu	**Pozitif APP Üretimi (CRP, SAA)**, Hepatik Rejenerasyon
TNF-alpha	Kupffer Hücresi, Hepatosit	NF-kappaB Sinyal Yolu	Hepatik Enflamasyon ve Hasar, Endotel Aktivasyonu
IL-1beta	Kupffer Hücresi, Hepatosit	NF-kappaB Sinyal Yolu	Ateş Yükseltme, Enflamasyonu Artırma, APP Üretimine Katkı
TGF-beta	Hepatosit, Stellat Hücresi	Smad Sinyal Yolu	**Fibrozis ve Siroz Başlatıcısı** (ECM Birikimi)

Başlıca Sitokinler ve Karaciğerdeki Kritik Etkileri

Bu süreç, akut bir enfeksiyonda vücudun kendini koruması için gerekli olan bir dizi reaksiyonu (APT) tetiklerken; kronik bir enflamasyon durumunda (örneğin kronik viral hepatit veya alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı) sürekli sitokin uyarımı karaciğerde kalıcı hasara (fibrozis → siroz) neden olabilir.

Anti-Stokinler

IL-10 ve **TGF-beta** güçlü **anti-inflamatuar (iltihap karşıtı)** sitokinlerdir. Bunları, bağışıklık sistemimizin **frenleri** veya **yangın söndürücüleri** olarak düşünülebilir.

Vücudumuz enfeksiyon veya hasarla karşılaştığında, bağışıklık sistemi hızla harekete geçer ve bir "yangın" başlatır (iltihaplanma/inflamasyon). Bu yangın, mikropları öldürmek için gereklidir (örneğin, yaradaki kızarıklık, şişlik ve ısı). Ancak bu yangının kontrolsüz bir şekilde devam etmesi dokularımıza zarar verebilir.

Pro-inflamatuar sitokinler (örneğin, TNF-alpha, IL-1, IL-6): "Yangını başlatın/hızlandırın!" emrini verirler.

Anti-inflamatuar sitokinler (IL-10 ve TGF-beta): "Yeter, yangını söndürün, hasarı onarın!" emrini verirler.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

IL-10 (İnterlökin-10)

- **İşlevi:** Ana görevi **iltihaplanmayı baskılamak** ve bağışıklık tepkisini sonlandırmaktır. Bir nevi **"ateşkes"** ilan edicidir.

  Örnek: Vücudunuz bir bakteriyi yendikten sonra, IL-10 ortaya çıkar ve iltihabı başlatan hücrelere (makrofajlar, Th1 hücreleri gibi) **"artık durun, işimiz bitti"** mesajını gönderir. Böylece dokularınız gereksiz yere zarar görmez.

Kategori	Detaylı Açıklama
Yapı	Homodimerik bir sitokin.
Başlıca Kaynaklar	T düzenleyici hücreler (Treg), T yardımcı tip 2 hücreler (Th2), B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler.
Temel İşlev	**Anti-inflamatuar ve immünosüpresif (bağışıklık baskılayıcı):** Bağışıklık sisteminde dengeyi (homeostazı) korumak.
İşlev Mekanizması	* **Pro-inflamatuar Sitokin İnhibisyonu:** Makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerde, **TNF-alpha**, **IL-1beta**, **IL-6** ve **IL-12** gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini ve salınımını doğrudan inhibe eder. * **MHC II ve Kostimülatör Molekül Baskılanması:** Antijen sunan hücreler üzerindeki Major Histokompatibilite Kompleksi II (MHC II) ve kostimülatör moleküllerin (örneğin, B7/CD80, CD86) ekspresyonunu azaltır. Bu, T hücrelerinin aktivasyonunu ve tepkisini sınırlar. * **Sinyal Yolu:** Genellikle **JAK-STAT** sinyal yolu, özellikle **STAT3** aktivasyonu aracılığıyla hücresel etki gösterir.
Klinik İlişkisi	IL-10 eksikliği, sıklıkla kronik inflamatuar bağırsak hastalığı (IBD) gibi otoimmün ve inflamatuar hastalıkların gelişimi ile ilişkilidir.

TGF-beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta)

- **İşlevi:** İki ana rolü vardır: **immün sistemi baskılamak** (IL-10 gibi) ve **doku onarımı** (yara iyileşmesi) ile hücre büyümesini düzenlemek. Bir nevi "fren ve tamir ekibi şefi" dir.

  Örnek:
  1. **Fren Rolü:** Bağışıklık hücrelerinin (özellikle T hücrelerinin) aşırı aktif hale gelmesini önler.
  2. **Tamir Rolü:** Bir yara iyileşirken, TGF-beta fibroblast adı verilen hücreleri uyararak yara dokusunu (kollajen) oluşturmalarını sağlar. Bu, dokunun tekrar güçlü hale gelmesine yardımcı olur.

Kategori	Detaylı Açıklama
Yapı	Genellikle TGF-beta1, TGF-beta2 ve TGF-beta3 izoformları bulunur; hücre dışı matriste (ECM) inaktif bir kompleks olarak saklanır ve aktivasyon ile salınır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Başlıca Kaynaklar	T düzenleyici hücreler (Treg), trombositler, makrofajlar, fibroblastlar ve hemen hemen tüm hücre tipleri.
Temel İşlev	**İmmünosüpresyon**, **hücre büyümesi/farklılaşmasının düzenlenmesi** ve **doku onarımı/fibrozis**.
İşlev Mekanizması	* **T Hücresi Baskılanması:** Efektör T hücrelerinin (Th1 ve sitotoksik T hücreleri) proliferasyonunu (çoğalmasını) ve fonksiyonunu inhibe eder. * **Treg Hücresi Farklılaşması:** Naif T hücrelerinin immünosüpresif **T düzenleyici hücrelere (Treg)** farklılaşmasını indüklemede kritik role sahiptir. Treg hücreleri de daha sonra IL-10 ve TGF-beta salgılayarak baskılamayı güçlendirir. * **Doku Onarımı ve Fibrozis:** Fibroblastları uyararak **ekstraselüler matriks (ECM)**, özellikle **kollajen** sentezini artırır. Bu, yara iyileşmesi için hayati olmakla birlikte, aşırı aktivasyonu organlarda **fibrozis** (aşırı sertleşme ve doku hasarı) gelişimine yol açabilir (örneğin, siroz veya skleroderma). * **Sinyal Yolu:** Hücre içinde genellikle **SMAD** proteinlerini fosforlayarak nükleusa göçmelerini ve gen ekspresyonunu düzenlemelerini sağlar.
Klinik İlişkisi	Fibrozisin ana sürücüsü olarak kabul edilir (örn. karaciğer, böbrek, akciğer fibrozisi). Kanser bağlamında hem bir tümör baskılayıcı hem de ileri aşamalarda tümörün ilerlemesine yardımcı olan karmaşık bir role sahiptir.

İnterlökin-1 Antagonisti (IL-1Ra)

- **Rolü:** Bu sitokin, adından da anlaşılacağı gibi, vücuttaki en güçlü "yangın başlatıcılardan" biri olan **İnterlökin-1 (IL-1)**'e karşı çalışır.

  Örnek: IL-1, bir hücrenin reseptörüne kilitlenip "Hemen iltihabı başlat!" emrini verdiğinde, IL-1Ra gelir ve **aynı kilide** oturur. Ancak anahtarı çeviremez. Yani IL-1'in kilidi kullanmasını engeller. Bu, iltihaplanma sinyalini fiziksel olarak **bloke eden** bir "susturucu" gibidir.

Kategori	Detaylı Açıklama
Yapı/Mekanizma	Sitokin değildir, ancak bir **reseptör antagonisti** olarak işlev gören bir proteindir.
Başlıca Kaynaklar	Nötrofiller, monositler, makrofajlar ve diğer çeşitli hücre tipleri.
Temel İşlev	Güçlü pro-inflamatuar sitokin olan **İnterlökin-1'in (IL-1)** etkisini doğrudan **bloke etmek**.
İşlev Mekanizması	IL-1Ra, IL-1'in bağlandığı hücre yüzeyindeki **IL-1 reseptörüne (IL-1R)** bağlanır, ancak sinyal iletmez (agonistik etki göstermez). Bu, IL-1'in kendi reseptörüne bağlanıp sinyal vermesini **rekabetçi bir şekilde inhibe eder**, böylece iltihaplanmayı engeller.
Klinik Kullanım	Sentetik formu (Anakinra), **romatoid artrit** ve bazı otoinflamatuar sendromlar gibi IL-1 aktivitesinin yüksek olduğu hastalıklarda tedavi olarak kullanılmaktadır.

İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-13 (IL-13)

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Rolü:** IL-4'ün birincil görevi, antikor üreten B hücrelerini ve alerjik tepkileri düzenleyen T yardımcı tip 2 (Th2) hücrelerini desteklemek olsa da, aynı zamanda güçlü bir **anti-inflamatuar** etkiye de sahiptir.

  Örnek: Vücut, alerjik veya parazit enfeksiyonu gibi bir tehditle uğraşırken, IL-4, makrofajlar (büyük yiyici hücreler) gibi pro-inflamatuar hücrelerin "daha fazla yangın çıkarmak" yerine, **doku onarımına ve temizliğe odaklanan** farklı bir moda geçmesini sağlar (M2 Makrofaj polarizasyonu).

Kategori	IL-4	IL-13
Başlıca Kaynaklar	Th2 hücreleri, bazofiller, mast hücreleri, NKT hücreleri.	Th2 hücreleri, NKT hücreleri.
Anti-inflamatuar Rol	* **Makrofaj Polarizasyonu (M2):** Makrofajları, iltihap başlatan (M1) moddan, iltihap çözen ve **doku onarımı** yapan (M2, "alternatif olarak aktive edilmiş") moda dönüştürür. * **Pro-inflamatuar Sitokin Baskılanması:** Makrofajlarda IL-1, IL-6 ve TNF-alpha üretimini baskılayabilir.	IL-4 ile benzer anti-inflamatuar etkileri paylaşır, özellikle de **M2 makrofaj polarizasyonu** ve **fibrozis** (doku onarımı) üzerindeki etkileri önemlidir.
Diğer Temel Rolleri	B hücrelerinin **IgE** antikor sınıfına geçişini (class switching) teşvik eder (alerjide kilit rol).	B hücrelerinin IgE üretimine katkıda bulunur ve mukus üretimini artırır.

Anti-İnflamatuar Sitokinlerdeki Aksaklıkların Klinik Sonuçları

Anti-inflamatuar sitokinler (IL-10, TGF-beta, IL-1Ra, IL-4/IL-13) bağışıklık tepkisinin doğru zamanda sonlanmasını ve doku homeostazisinin (iç denge) korunmasını sağlar. Bu sistemdeki bir aksaklık (genetik eksiklik, aşırı üretim veya sinyal iletim bozukluğu), **kontrolsüz inflamasyon, otoimmünite** ve **doku hasarı** ile sonuçlanır.

İnterlökin-10 (IL-10) Aksaklıkları

IL-10, inflamatuar tepkiyi sonlandıran en güçlü "fren" olduğundan, bu sitokinin fonksiyon kaybı veya eksikliği, sistemik ve mukozal (mukoza zarları ile ilgili) inflamasyonun kalıcı olmasına neden olur.

Aksaklık Tipi	Sonuç	Patolojik Mekanizma
Genetik Eksiklik (IL-10/IL-10R Mutasyonu)	**Erken Başlangıçlı Şiddetli İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (IBH)**	IL-10 veya reseptörünü kodlayan genlerdeki fonksiyon kaybı mutasyonları, bağırsak mukozasında T hücresi ve makrofaj aktivasyonunun kontrol edilememesine yol açar. Bu, **Th1** ve **Th17** hücrelerinin aşırı aktivitesiyle karakterize olan, yenidoğan döneminde başlayan inatçı, şiddetli kolit ile sonuçlanır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

İlaca Dirençli İnflamasyon	**Pro-inflamatuar Sitokin Artışı**	IL-10 sinyalinin yokluğu, makrofajların ve dendritik hücrelerin (Özellikle Th1 hücrelerini uyaran **IL-12** gibi) pro-inflamatuar sitokinleri (TNF-alpha, IL-1beta, IL-6) sınırsızca üretmesine neden olur. Bu da, inflamasyonun kronikleşmesine ve geleneksel tedavilere dirençli hale gelmesine yol açar.
Aşırı Üretim	**İmmün Baskılanma ve Kanser Kaçışı**	IL-10'un bazı kanser türlerinde (Örn: Lenfomalar) veya kronik enfeksiyonlarda (Örn: Leishmaniasis) aşırı üretimi, anti-tümör veya anti-patojen bağışıklık tepkilerini baskılayarak, hastalığın ilerlemesini kolaylaştırır (**immün kaçış**).

Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta (TGF-beta) Aksaklıkları

TGF-beta'nın hem immünosüpresif hem de doku onarımı ve proliferasyonu düzenleyici pleiotropik rolü, aksaklıklarının hem immün hem de yapısal sonuçlara yol açmasına neden olur.

Aksaklık Tipi	Sonuç	Patolojik Mekanizma
Fonksiyon Kaybı (T-Hücrelerinde)	**Otoimmünite ve Kontrolsüz İnflamasyon**	TGF-beta, **Treg hücrelerinin** (T düzenleyici hücreler) farklılaşması ve fonksiyonu için kritiktir. Sinyal yollarındaki (örn: **SMAD** proteinleri) genetik bozukluklar, Treg hücrelerinin sayısını ve baskılayıcı gücünü azaltır. Bu da, kontrolsüz T hücresi aktivasyonu ve otoimmüniteye (örn: sistemik lupus eritematozus benzeri durumlar) yol açar.
Aşırı Aktivasyon/Aşırı Üretim	**Fibrozis ve Skar Oluşumu**	TGF-beta'nın aşırı veya uygunsuz aktivasyonu, **fibroblastların** aşırı proliferasyonunu (çoğalmasını) ve **kollajen** (özellikle tip I) ile diğer ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin anormal birikimini tetikler. Bu durum, karaciğer sirozu, akciğer fibrozisi, böbrek fibrozisi ve skleroderma gibi ilerleyici ve geri dönüşü olmayan **fibrotik hastalıklara** neden olur.
Kanser Patogenezi	**İkili Rol (Tümör Süpresyonundan İlerlemesine Geçiş)**	Kanser oluşumunun erken evrelerinde, TGF-beta genellikle **anti-proliferatif** etkiyle bir **tümör süpresörü** gibi davranır. Ancak ileri evrelerde, kanser hücreleri TGF-beta sinyaline direnç kazanır. Aşırı TGF-beta salınımı ise tümör mikroçevresinde **immün baskılanmayı** artırır, **anjiyogenezi** (damarlanmayı) uyarır ve **epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT)** tetikleyerek **metastaz** potansiyelini artırır.

İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti (IL-1Ra) Aksaklıkları

IL-1Ra, IL-1'in aktivitesini düzenlediğinden, eksikliği pro-inflamatuar IL-1 sitokininin serbest bırakılması ve kontrolsüz iltihaplanma ile sonuçlanır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Aksaklık Tipi	Sonuç	Patolojik Mekanizma
Genetik Eksiklik (DIRA Sendromu)	**IL-1Ra Eksikliğine Bağlı Resesif Kalıtımlı Otoinflamatuar Hastalık (DIRA)**	***IL1RN*** genindeki mutasyonlar nedeniyle IL-1Ra üretiminin durması, **IL-1beta**'nın kontrolsüz bir şekilde yüksek aktivite göstermesine neden olur. Bu durum, yenidoğanlarda başlayan, steril püstüllerle seyreden şiddetli cilt lezyonları, kemik iltihaplanması (**osteomiyelit**) ve eklem iltihabı (**periostitis/artritis**) ile karakterize otoinflamatuar bir sendromdur.
İnhibitör Denge Bozukluğu	**Sistemik İnflamatuar Yanıtlar**	IL-1Ra seviyesinin IL-1 seviyesine göre düşük olduğu durumlarda, IL-1'in pro-inflamatuar etkileri baskın hale gelir. Bu durum, **Romatoid Artrit (RA)** gibi hastalıklarda eklem hasarının patogenezinde rol oynar, çünkü IL-1 kondrosit ve sinovyal hücre hasarını doğrudan uyarır.

İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-13 (IL-13) Aksaklıkları

Bu sitokinlerin aksaklıkları, esas olarak Th2 tepkisinin dengesizliği ve M2 makrofaj fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkilidir.

Aksaklık Tipi	Sonuç	Patolojik Mekanizma
Aşırı Üretim	**Alerjik Hastalıklar ve Astım**	IL-4 ve IL-13'ün aşırı üretimi, B hücrelerinin **IgE** antikor sınıfına geçişini güçlü bir şekilde teşvik eder. Bu, **tip I aşırı duyarlılık (alerji)** ve astımın temelini oluşturur. IL-13, akciğerlerdeki epitel hücrelerinde **mukus hipersekresyonunu** ve havayolu **aşırı duyarlılığını** doğrudan artırarak astım semptomlarını şiddetlendirir.
Uygunsuz Aktivasyon	**Doku Fibrozisi**	IL-13, özellikle Th2 ile ilişkili inflamasyonda (Örn: Şistozomiyazis enfeksiyonları), makrofajları M2 durumuna yönlendirerek fibrozisi teşvik eder. IL-13'e bağlı M2 makrofajlar, fibroblastları uyararak fibrotik doku birikimini artırır.

Sitokin Odaklı Terapötik Stratejiler ve Biyolojik Ajanlar

Sitokin ağının karmaşıklığının çözülmesi, özellikle kronik inflamatuar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde devrim yaratan biyolojik ajanların geliştirilmesini sağlamıştır.

A. Biyolojik Ajanların Mekanizmaları

Biyolojik ajanlar, genellikle patogenezde önemli olan spesifik sitokinleri antagonize etmek veya sitokin reseptörlerini bloke etmek amacıyla tasarlanmıştır. TNF-alpha inhibitörleri, ilk geliştirilen biyolojik ajanlar arasında olup, birçok farklı kronik

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

inflamatuar hastalığın tedavisinde merkezi bir rol üstlenmişlerdir. Bu ajanlar, aşırı enflamasyona neden olan sitokin sinyalini kesintiye uğratarak doku hasarını ve sistemik semptomları hafifletir.

B. Biyolojik Ajanlar ve Güvenlik Profili

Biyolojik ajanların kanser yapma potansiyeli, immün sistemi baskılayıcı etkileri nedeniyle yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Yapılan kapsamlı randomize kontrollü araştırmalar, uzatma çalışmaları ve meta-analizler, TNF-alpha inhibitörleri de dahil olmak üzere biyolojik ajanların erişkin ve çocuklarda solid organ tümörü riskini genel olarak arttırmadığına işaret etmektedir.

Ancak, bu tedavilerin, özellikle melanoma dışı deri kanseri ve melanom riskini bir miktar artırabileceğini destekleyen veriler mevcuttur. Bu durum, sitokinin (TNF-alpha'nın) enflamasyonu baskılamanın yanı sıra, normal immün gözetim (tümör denetimi) fonksiyonunda da rol oynadığı gerçeğiyle açıklanabilir. TNF-alpha'nın bloke edilmesi, immün denetimi zayıflatarak özellikle derideki malignitelerin artmasına neden olabilir. Bu nedenle, son 5 yıl içerisinde kanser geçmişi olmayan hastalarda biyolojik ajanların kullanımı güvenli görülse de hastaların dikkatli takibi ve kanser taraması gereklidir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Lökositler

Lökositler

"Lökosit (leukocyte)" kavramı, bağışıklık sistemindeki **tüm savunma hücrelerini** kapsayan genel bir üst başlıktır. Lökositler, yani **akyuvarlar (beyaz kan hücreleri),** vücudu mikrop, virüs, parazit, mantar gibi yabancı istilacılardan koruyan hücrelerdir. Kandaki **"kırmızı hücreler"** oksijen taşırken, **"beyaz hücreler"** bağışıklık ve savunma görevindedir**.** (Lökositler kırmızı kan hücrelerinden daha büyük ama sayıca daha azdır) Yani lökositler, hematopoetik kök hücrelerden türeyen, kan ve dokularda immün yanıtın hücresel bileşenlerini oluşturan hücrelerdir.

İşlevlerini genelde dokularda görürler ve kılcal damar gözeneklerinden geçerek dokuya ulaşırlar.

Akut enfeksiyonlar, doku tahribi, bakteri toksinleri ve lösemiler lökosit yapımını arttıran faktörlerdir.

Genel fonksiyonları

Lökositler temelde şu görevleri yapar:

1. **Tanıma:** Mikrobu veya yabancı maddeyi fark eder.
2. **Yok etme:** Fagositoz, enzimler, antikorlar veya sitotoksik moleküllerle saldırır.
3. **Koordinasyon:** Sitokin adı verilen sinyallerle diğer bağışıklık hücrelerini uyarır.
4. **Bellek:** Bazı hücreler hastalığı "hatırlar", böylece tekrarında daha hızlı yanıt verir.

Lökositlerin temel çeşitleri

Lökositler iki büyük gruba ayrılır:

- **Granülositler (Granüllü hücreler)**

Bunların sitoplazmalarında küçük tanecikler/granüller (enzim dolu veziküller) vardır, Wright boyası ile boyanırlar. Kemik iliğinde üretilirler ve toplam lökositlerin yaklaşık %65'ini oluştururlar.

Nötrofiller: (%50–70); fagositozla patojenleri yok eder, lizozomal enzimler ve reaktif oksijen türleri (**ROS**) üretir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Eozinofiller: (%1-6) Parazit enfeksiyonlarında (özellikle helmintlerde) ve alerjik reaksiyonlarda görev yapar ve yabancı maddeleri yutma görevi görür; major basic protein ve eozinofilik peroksidaz içerir.

Bazofiller: (%0-2) Histamin ve heparin içerir; alerjik inflamasyonda mast hücrelerine benzer fonksiyon gösterir.

- **Agranülositler (Granülsüz hücreler)**

Sitoplazmalarında belirgin granül yoktur. Lenfoid dokuda üretilirler ve toplam lökositerin %35'ini oluştururlar.

Lenfositler: (%15-40) Adaptif bağışıklığın temel hücreleridir;

B lenfositleri: Antikor üretimi, humoral bağışıklık.

T lenfositleri: Hücresel bağışıklık, antijen tanıma ($CD4^+$ yardımcı, $CD8^+$ sitotoksik). Özellikle sitotoksik T hücreleri vücudun virüsle enfekte olmuş veya kanserleşmiş hücrelerine doğrudan saldırır.

NK hücreleri: Antijen tanımadan tümör veya enfekte hücreleri öldürür (doğal bağışıklık).

Monositler: (%2-10) En büyük lenfosit türüdür, kanda dolaşır; dokuda makrofaj veya dendritik hücreye dönüşerek antijen sunumu ve hücresel dökuntüler için fagositoz yapar.

Fonksiyonel sınıflandırma

Fonksiyonel olarak lökositler iki ana sistemde görev alır:

- **Doğal bağışıklık:** Nötrofil, monosit/makrofaj, NK hücresi.
- **Kazanılmış (adaptif) bağışıklık:** T ve B lenfositleri.

Kanda ve dokuda nasıl çalışırlar

- Tüm lökosit tipleri kemik iliğinde hematopoetik kök hücrelerden oluşur.
- Oluştuktan sonra kana geçer, enfeksiyon veya inflamasyon bölgelerine kemotaksi yoluyla göç eder.
- Bir kısmı (özellikle lenfositler) lenf nodu, dalak, timus gibi lenfoid organlarda yerleşir.

Örnek Bir Senaryo: Bir yara oluştuğunda önce **nötrofiller** gelir, mikropları fagosite eder. Ardından **monositler** gelip **makrofaja** dönüşür ve kalan artıklarla uğraşır. Eğer mikrop özgül tanıma gerektiriyorsa **lenfositler (**B ve T**)** devreye girer.

TLC (Total Leukocyte Count – Total Lökosit Sayısı)

TLC, kandaki **toplam beyaz kan hücresi (lökosit)** sayısını gösterir. Normalde erişkinlerde bu değer **4.000–11.000 hücre/µL** arasındadır. Örneğin, **bakteriyel enfeksiyonlarda** TLC yükselirken (**lökositoz**), **viral enfeksiyonlarda** veya **kemoterapi sonrası** TLC düşebilir (**lökopeni**).

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Lökopeni (Leukopenia)

Lökopeni, kandaki **toplam beyaz hücre sayısının normalin altına düşmesi** (4.000 mm^3'den az) durumudur. Genellikle **kemik iliği baskılanması (örneğin kemoterapi, radyoterapi)**, **viral enfeksiyonlar** veya **otoimmün hastalıklar** sonucu gelişir. Örneğin, **HIV enfeksiyonu** veya **grip (influenza)** sırasında lökopeni görülebilir.

Lökositoz (Leukocytosis)

Lökositoz, **beyaz kan hücrelerinin normalden fazla artması** (10.000 mm^3'den fazla) durumudur. Bu artış genellikle **enfeksiyonlara**, **yangısal (inflamatuar) süreçlere** veya **stres, travma, kortikosteroid kullanımı** gibi nedenlere bağlı olur. Örneğin, **zatürre (pnömoni)** geçiren bir hastada TLC yüksek çıkar, bu da lökositozu gösterir.

DLC (Differential Leukocyte Count – Lökosit Diferansiyel Sayımı)

DLC, toplam beyaz hücrelerin hangi oranda **nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil** gibi alt tiplere dağıldığını gösterir. Bu test, enfeksiyonun türünü (bakteriyel, viral, parazitik) anlamaya yardımcı olur. Örneğin, **nötrofillerde artış bakteriyel**, **lenfositlerde artış viral enfeksiyon** düşündürür.

Granülositler

Netröfiller

Nötrofil (Neutrophil)

Nötrofiller, granülosit ailesine ait, **doğal bağışıklık sisteminin** (innate immunity) en önemli hücrelerinden biridir.

Kemik iliğinde (bone marrow) **miyeloid kök hücrelerden** (myeloid stem cell) gelişir ve olgunlaştıktan sonra kana salınır.

Toplam lökositlerin (beyaz kan hücreleri) yaklaşık %60–70'ini oluşturur ve böylece dolaşımdaki en bol bulunan lökosit tipidir.

Nötrofillerin temel görevi, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı erken savunma sağlamak, patojenleri (hastalık yapıcı mikroorganizmalar) fagosite etmek (yutmak) ve öldürmektir.

Bu hücreler, akut inflamasyonun (vücudun hızlı gelişen savunma tepkisi) en karakteristik belirtecidir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Morfolojik Özellikleri

Olgun nötrofiller, 10–12 mikrometre çapında, çok loblu çekirdeğe (genellikle 3–5 lob) sahip hücrelerdir.
Çekirdeğin bu segmentli yapısı nedeniyle, nötrofiller bazen **"polimorfonükleer lökositler (PMN)"** olarak da adlandırılır.
Sitoplazmaları soluk pembe renkli olup, içinde çok sayıda granül (küçük tanecik yapılar) bulunur.
Bu granüller, hücre aktivasyonu sırasında dışarı salınarak mikropları öldürmede veya dokular arasında hareket etmede görev alır.
Nötrofillerin yüzeyinde ayrıca çeşitli reseptörler (yabancı maddeleri veya sinyalleri tanıyan protein yapılar) bulunur; bunlar arasında **Fc** reseptörleri (antikorun Fc kısmını tanır), **kompleman reseptörleri** (C3b gibi kompleman parçacıklarını tanır) ve **kemokin reseptörleri** (kemotaktik sinyalleri algılar) yer alır.

Granül Türleri ve İçerikleri

Nötrofiller üç ana tip granül içerir:

primer (azurofilik),
sekonder (spesifik) ve
tersiyer (jelatinaz) granüller.

Primer granüller, **miyeloperoksidaz (MPO)**, **elastaz**, **defensin** ve **kathepsin G** gibi güçlü antimikrobiyal enzimler taşır ve mikrop öldürmede etkindir.

Sekonder granüller, **lizozim** ve **laktoferrin** (demir bağlayarak bakteriyel büyümeyi engelleyen protein) gibi bileşenler içerir.

Tersiyer granüller, **jelatinaz** (matriks metalloproteinaz türü) gibi enzimler aracılığıyla dokular arasında hareket etmeyi kolaylaştırır.

Bu granüllerin içerikleri, nötrofilin fagosite ettiği mikropların öldürülmesi, sindirilmesi ve çevre dokuların yeniden düzenlenmesi için kullanılır.

Fonksiyonel Özellikleri

Nötrofillerin en önemli fonksiyonu **fagositoz** (yabancı partiküllerin veya mikropların hücre içine alınması) ve **mikrop öldürme**dir.
Bu süreçte önce mikroorganizmayı tanır; bu tanıma genellikle **opsonizasyon** (antikor veya komplemanla kaplanma) sayesinde olur.
Opsonize olmuş mikroorganizma, nötrofil yüzeyindeki **Fc reseptörleri** ve **kompleman reseptörleri** aracılığıyla hücreye bağlanır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Bağlanmanın ardından nötrofil, mikrobu fagosite eder ve içine aldığı fagozom keseciğini granülleriyle birleştirerek **fagolizozom** oluşturur.
Bu yapı içinde, **reaktif oksijen türleri (ROS)** ve miyeloperoksidaz aracılığıyla oluşan **hipokloröz asit (HOCl)** gibi güçlü oksidanlar mikrobu öldürür.

Kemotaksi ve Dokuya Göç

Nötrofiller, enfeksiyon veya doku hasarı bölgelerine **kemotaksi** (kimyasal çekim hareketi) yoluyla yönelir.
Kemotaktik sinyaller arasında **C5a** (kompleman parçası), **IL-8** (kemokin türü), **LTB4** (lökotrien B4) ve mikroplardan salınan **formil peptitler** (örneğin fMLP) bulunur.
Nötrofil, bu sinyallerin yoğunlaştığı bölgeye ulaşmak için damar duvarına tutunur, sıkıca bağlanır ve **diapedesis** (damar dışına geçiş) süreciyle dokulara girer. Bu süreçte hücre yüzeyindeki **selektin** (geçici yapışmayı sağlayan molekül) ve **integrin** (güçlü bağlanmayı sağlayan protein) reseptörleri görev yapar. Dokulara ulaşan nötrofiller, kısa sürede mikroplarla temas kurarak fagositoz başlatır.

NETosis (Nötrofil Ekstrasellüler Tuzak Oluşumu)

Nötrofillerin mikropları öldürme yollarından biri de **NETosis** adı verilen özel bir hücresel ölüm biçimidir.
Bu süreçte nötrofil, çekirdeğindeki DNA'yı ve granül proteinlerini dışarı salarak, mikropları yakalayan ağ benzeri bir yapı oluşturur.
Bu ağlar **"nötrofil ekstrasellüler tuzaklar (NETs)"** olarak adlandırılır. NET'ler, mikropları fiziksel olarak tutar ve üzerinde bulunan antimikrobiyal enzimlerle onları öldürür.
Ancak aşırı NET oluşumu, bazı hastalıklarda (örneğin lupus, vaskülit veya trombozda) doku hasarına neden olabilir.

Yaşam Süresi ve Klinik Önemi

Nötrofiller kısa ömürlü hücrelerdir; kanda ortalama 6–8 saat, dokularda ise birkaç gün yaşarlar.
Enfeksiyon veya inflamasyon sırasında sayıları hızla artar; bu duruma **nötrofili** (nötrofil sayısında artış) denir.
Aksine, kemik iliği baskılanması, viral enfeksiyonlar veya bazı ilaçlar nedeniyle nötrofil sayısı azalırsa buna **nötropeni** denir.
Nötropeni, ciddi bakteriyel enfeksiyon riskini büyük ölçüde artırır. Ayrıca nötrofillerin işlevsel bozuklukları da bazı kalıtsal hastalıklarla ilişkilidir; örneğin, **Kronik Granülomatöz Hastalık** (NADPH oksidaz enzimi eksikliği) ve **Lökosit Adezyon Eksikliği** (adezyon moleküllerinin bozukluğu), nötrofilin mikrobu öldürme veya dokuya geçiş kapasitesini azaltır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Nötropeni (Neutropenia)

Nötropeni, **nötrofil sayısının normalin altına düşmesi** durumudur (genellikle <1.500/µL). Bu durum, **kemik iliği yetmezliği**, **kanser tedavisi** veya **viral enfeksiyonlar** sonucu ortaya çıkar. Örneğin, **kemoterapi gören** bir hastada nötropeni gelişirse, bu enfeksiyonlara karşı savunmayı zayıflatır.

Nötrofili (Neutrophilia)

Nötrofili, **nötrofil sayısının artmasıdır** ve genellikle **bakteriyel enfeksiyonlarda** görülür. Ayrıca **yangısal hastalıklar (örneğin romatoid artrit)**, **stres**, **sigara kullanımı** veya **kortikosteroid tedavisi** de nötrofiliye neden olabilir. Örneğin, **apse (irin birikimi)** gelişmiş bir hastada nötrofili belirgin şekilde artar.

Eozinofiller

Eozinofil (Eosinophil)

Eozinofiller, granülosit ailesine ait, **doğal bağışıklık sisteminin** önemli efektör hücreleridir.

Adlarını, sitoplazmalarında bulunan granüllerin **eozin boyasıyla (**asitik bir boya türü**)** parlak kırmızı-turuncu renkte boyanmasından alırlar.
Toplam lökositlerin (beyaz kan hücreleri) yaklaşık %1–4'ünü oluştururlar ve özellikle **paraziter enfeksiyonlara (**helmint gibi çok hücreli parazitlere**)** ve **alerjik reaksiyonlara (**immün sistemin aşırı duyarlılık tepkileri**)** karşı savunmada görev alırlar.
Eozinofiller, ayrıca inflamasyonun (iltihap yanıtının) düzenlenmesinde ve aşırı immün yanıtın sınırlandırılmasında da önemli rol oynarlar.

Morfolojik Özellikleri

Olgun eozinofiller, yaklaşık 12–17 mikrometre çapında, genellikle **iki loblu çekirdeğe (**biloblu nukleus**)** sahip hücrelerdir.
Sitoplazmaları, mikroskop altında eozin boyasıyla yoğun şekilde boyanan büyük kırmızı granüller içerir.
Bu granüller, karakteristik olarak "kristaloid çekirdekli"dir; yani ortasında belirgin kristal yapılı bir bölge bulunur.
Granüller, eozinofilin mikroorganizmaları öldürmede kullandığı toksik proteinleri ve enzimleri depolar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Eozinofillerin yüzeyinde ayrıca **IgE (**immünoglobulin E, alerjik yanıtlarla ilişkili antikor**)** ve **kompleman reseptörleri (**C3b ve C5a gibi kompleman parçacıklarını tanıyan yapılar**)** bulunur; bu sayede parazitleri ve alerjenleri tanıyabilirler.

Granül Türleri ve İçerikleri

Eozinofil granülleri, yüksek toksisiteye sahip proteinler ve enzimler içerir. Başlıca içerikleri şunlardır:

- **Major Basic Protein (MBP)**: Parazitlerin yüzeyine bağlanarak membranlarını tahrip eden güçlü bir bazik proteindir.
- **Eozinofilik Katyonik Protein (ECP)**: Hücre zarlarını delerek parazit ve bakterileri öldürür, ayrıca ribonükleaz (RNA'yı parçalayan enzim) aktivitesi gösterir.
- **Eozinofilik Peroksidaz (EPO)**: Hidrojen peroksitten (H_2O_2) reaktif oksidanlar üreterek mikropları öldürür.
- **Eozinofilik Nörotoksin (EDN)**: Antiviral etki gösteren ve sinir dokusu üzerinde toksik etkiler oluşturabilen bir ribonükleazdır.

Bunlara ek olarak eozinofiller, **lizozomal enzimler (**hücre içi sindirim enzimleri**)** ve **sitokinler (**bağışıklık hücreleri arasında iletişimi sağlayan küçük proteinler**)** de üretirler.

Fonksiyonları

Eozinofillerin temel fonksiyonu, özellikle **helmint (**yuvarlak solucan, tenyalar gibi büyük parazitler**)** gibi çok hücreli parazitlerle savaşmaktır.
Bu parazitler genellikle fagosite edilemeyecek kadar büyük olduklarından, eozinofiller **ekstrasellüler (**hücre dışı**)** yoldan öldürme stratejisi uygular. Bu süreçte, parazite bağlanmış olan IgE antikorunun Fc kısmı, eozinofil üzerindeki Fc reseptörüne bağlanır.
Bu etkileşim sonucunda eozinofil aktive olur ve granüllerindeki toksik proteinleri salarak parazitin yüzeyine zarar verir.
Ayrıca eozinofiller, inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde de rol oynar; bu amaçla **sitokinler (**örneğin IL-5[78], IL-4, TGF-β**)** ve **lipid mediyatörleri (**örneğin lökotrienler ve prostaglandinler**)** salgılar.

Alerjik Tepkilerde Rolü

Eozinofiller, alerjik hastalıklarda (örneğin astım, alerjik rinit ve atopik dermatit) önemli hücrelerdir.

---

[78] **IL-5**, eozinofillerin büyümesini ve aktivasyonunu uyaran ve parazitlere karşı savunmada rol oynayan sitokindir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Bu hastalıklarda **mast hücreleri (**histamin içeren bağışıklık hücreleri**)** tarafından salgılanan **IL-5** sayesinde eozinofil üretimi ve aktivasyonu artar.
Eozinofiller, alerjik dokuda birikerek granül içeriklerini saldıklarında hem paraziti öldürmede kullanılan toksinler hem de inflamasyonu artıran mediyatörler (örneğin lökotrien C_4, prostaglandin D_2) salınır.
Bu durum, **doku hasarı (**epitel zedelenmesi**)** ve **kronik inflamasyon (**uzun süreli iltihap**)** gelişimine katkı sağlar.
Ayrıca eozinofiller, inflamasyonun ilerleyen evrelerinde **IL-10 (**immünsüpresif, yani bağışıklığı baskılayıcı bir sitokin**)** gibi moleküller salgılayarak aşırı yanıtı sınırlandırabilir.

Kemotaksi ve Dokuya Göç

Eozinofiller, enfeksiyon veya alerji bölgelerine **kemotaksi (**kimyasal çekim yoluyla yönelme**)** mekanizmasıyla göç eder.
Bu süreçte **IL-5 (**büyüme ve aktivasyon faktörü**)**, **eotaksin (**CCL11, eozinofil spesifik kemokin**)** ve **C5a (**kompleman sistemi parçası**)** gibi moleküller etkili olur.
Eozinofillerin damar dışına geçişi, **endoteldeki adezyon molekülleri (**ICAM-1, VCAM-1**)** ve hücre yüzeyindeki **integrin reseptörleri (**VLA-4, CD11b/CD18**)** aracılığıyla gerçekleşir.
Dokulara ulaştıktan sonra eozinofiller granüllerini salarak patojenleri öldürür ve bağışıklık yanıtını şekillendirir.
Bu hücreler özellikle **akciğer, gastrointestinal sistem ve deri** gibi dış ortamla temas eden dokularda bulunur.

Yaşam Süresi ve Dolaşım Özellikleri

Eozinofiller kemik iliğinde **IL-3, GM-CSF (**granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör**)** ve **IL-5** etkisiyle üretilir.
Kanda ortalama **8–12 saat** kadar dolaşırlar, ardından dokulara geçer ve burada **1–2 hafta** kadar yaşarlar.
Normal koşullarda eozinofil sayısı düşüktür; ancak **paraziter enfeksiyonlar, alerjik hastalıklar, bazı otoimmün hastalıklar ve bazı malignitelerde (**örneğin Hodgkin lenfoması**)** eozinofil sayısı belirgin şekilde artar.
Bu artışa **eozinofili (**kan eozinofil sayısının normalin üstüne çıkması**)** denir.

Eozinofili, hem tanısal hem de prognostik (hastalık seyrini belirleyen) bir göstergedir.

Klinik Önemi ve Hastalıklarla İlişkisi

Eozinofillerin fonksiyon bozukluğu veya aşırı aktivasyonu çeşitli klinik durumlarla ilişkilidir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Eozinofili:** Paraziter enfeksiyonlar, alerjik hastalıklar, astım, bazı ilaç reaksiyonları ve Hodgkin lenfomasında görülür.
- **Hipereozinofilik Sendrom:** Nedeni belirlenemeyen aşırı eozinofil artışıyla birlikte, kalp, akciğer ve sinir dokusunda toksik hasar gelişir.
- **Eozinopeni (düşük eozinofil sayısı):** Akut enfeksiyonlar, stres veya kortikosteroid tedavileri sırasında gözlenebilir.
- Aşırı granül salınımı, özellikle astım gibi hastalıklarda doku hasarına ve bronş epitelinde kalıcı değişikliklere yol açabilir.

Eozinofili (Eosinophilia)
Eozinofili, kandaki **eozinofil sayısının artması** durumudur. En sık nedenleri **alerjik reaksiyonlar (örneğin astım, saman nezlesi)** ve **paraziter enfeksiyonlardır**. Örneğin, **bağırsak paraziti (örneğin Ascaris lumbricoides)** taşıyan bir hastada belirgin eozinofili görülebilir.

Bazofiller

Bazofil (Basophil)
Bazofiller, **granülosit (**sitoplazmalarında granül içeren beyaz kan hücresi**)** grubuna dahil, dolaşımdaki lökositlerin en küçük fraksiyonunu (%0,5–1) oluşturan hücrelerdir.

Morfolojik olarak **eozinofil** ve **nötrofillerle** aynı kök hücreden (kemik iliğinde ortak miyeloid progenitörden) gelişirler ancak fonksiyonel olarak **mast hücrelerine (**bağ dokusunda bulunan, alerjik tepkilerde görevli hücre**)** oldukça benzerler. Bazofillerin başlıca rolü, **alerjik inflamasyon (**bağışıklık sisteminin aşırı duyarlılık tepkisi**)** ve **paraziter enfeksiyonlara (**özellikle helmintlere**)** karşı savunmadır.
Sitoplazmalarında bulunan granüller, histamin ve heparin gibi mediyatörler (biyolojik etki gösteren kimyasal maddeler) içerir ve bu sayede inflamatuar yanıtların başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli rol oynarlar.

Morfolojik Özellikleri

Bazofiller, yaklaşık **10–14 mikrometre** çapında, çekirdeği genellikle **iki loblu veya düzensiz şekilli** olan granüllü lökositlerdir.
Sitoplazmalarındaki granüller, **bazik boyalarla** (örneğin hematoksilen veya metilen mavisi) koyu mor renkte boyanır.
Bu granüller, histamin (vazodilatasyon ve damar geçirgenliğini artıran amin), heparin (pıhtılaşmayı önleyen antikoagülan), ve çeşitli **sitokinler (**bağışıklık hücreleri arasında iletişimi sağlayan proteinler**)** ile doludur.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Granüller o kadar yoğun boyanır ki, çoğu zaman çekirdeği mikroskop altında gizler. Bazofillerin yüzeyinde, **yüksek afiniteli IgE reseptörleri (**FcεRI; IgE antikorunun sabit bölgesini tanıyan yapılar**)** bulunur; bu özellikleriyle mast hücrelerine benzerlik gösterirler.

Gelişim ve Yaşam Döngüsü

Bazofiller, **kemik iliğinde IL-3 (**interlökin-3, bazofil gelişimini uyaran sitokin**), GM-CSF (**granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör**)** ve kısmen **IL-5 (**eozinofil gelişimini de destekleyen sitokin**)** etkisiyle üretilirler.
Olgunlaştıktan sonra kana geçerler ve burada **yaklaşık 6–10 saat** dolaşırlar. Daha sonra **inflamasyon bölgelerine** göç ederler ve burada birkaç gün kadar yaşarlar.
Bazofiller dokularda uzun süre kalmazlar; bu açıdan mast hücrelerinden ayrılırlar, çünkü mast hücreleri dokularda yerleşik olarak bulunur.

Granül İçerikleri ve Kimyasal Mediyatörler

Bazofil granülleri, hem **preform (**önceden sentezlenmiş, depolanmış**)** hem de **uyarılma sonrası sentezlenen** mediyatörleri içerir:

1. **Histamin:** Damar geçirgenliğini artırarak inflamasyon bölgesine daha fazla plazma ve immün hücre geçişini sağlar. Ayrıca düz kas kontraksiyonuna yol açar (özellikle bronşlarda).
2. **Heparin:** Antikoagülan etkili bir glikozaminoglikandır (kan pıhtılaşmasını engeller).
3. **Proteazlar (**örneğin tripsin benzeri enzimler**):** Doku yeniden şekillenmesi ve inflamasyonun modülasyonunda görev alır.
4. **Lökotrienler (**örneğin LTB_4, LTC_4**):** Uyarı sonrası sentezlenen lipid türevi mediyatörlerdir; damar geçirgenliğini artırır, düz kasları kasar ve inflamatuar hücreleri çeker.
5. **Sitokinler (**örneğin IL-4, IL-13**):** T yardımcı hücrelerinin (özellikle Th2 alt grubunun) farklılaşmasını uyarır ve alerjik yanıtın sürdürülmesine katkıda bulunur.

Bu mediyatörler, bazofil aktive olduğunda salınarak inflamatuar süreci başlatır ve düzenler.

Aktivasyon Mekanizması

Bazofillerin aktivasyonu genellikle **IgE antikorlarının (**alerjenlere karşı üretilen antikor sınıfı**)** aracılığıyla olur.
Bir alerjen (örneğin polen, arı zehri veya gıda proteini) daha önce IgE üretimine yol açmışsa, bu IgE'ler bazofil yüzeyindeki FcεRI reseptörlerine bağlanır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Aynı alerjen yeniden vücuda girdiğinde, bu antijen IgE antikorlarının iki tanesini birbirine köprü şeklinde bağlar (çapraz bağlanma, cross-linking).
Bu çapraz bağlanma sinyali, bazofilin granüllerini dışarı boşaltmasına (degranülasyon, granül içeriğinin hücre dışına salınması) yol açar.
Sonuçta histamin, lökotrienler ve sitokinler salınarak **alerjik inflamasyon** tetiklenir; bu mekanizma, **anafilaktik reaksiyon (**ani ve sistemik alerjik yanıt**)** gelişiminde kritik rol oynar.

Fonksiyonları

Bazofillerin temel işlevleri üç ana başlık altında incelenebilir:

1. **Alerjik Reaksiyonların Başlatılması:** Histamin salınımı sonucu damar genişlemesi (vazodilatasyon), damar geçirgenliğinde artış ve ödem (doku sıvı birikimi) meydana gelir. Bu olaylar, tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarının (örneğin astım, ürtiker, anafilaksi) erken fazını oluşturur.
2. **Th2 Hücre Yanıtının Desteklenmesi:** Bazofiller, IL-4 ve IL-13 salgılayarak T yardımcı hücrelerinin **Th2 fenotipine (**alerjik ve antiparazitik yanıtları düzenleyen alt tip**)** yönelmesini sağlar. Bu da IgE üretiminin artmasına ve eozinofil aktivasyonunun uyarılmasına neden olur.
3. **Paraziter Enfeksiyonlarla Mücadele:** Helminti gibi büyük parazitler vücuda girdiğinde, bazofiller IgE aracılı tanımayla aktive olur ve granül içeriklerini salarak inflamasyonu artırır. Eozinofillerle işbirliği içinde parazitin yüzeyine zarar verirler.

Bazofiller ve Mast Hücreleri Arasındaki Farklar

Bazofiller ve mast hücreleri histamin ve heparin içeriği bakımından benzerdir, ancak bazı önemli farklar bulunur:

- **Yerleşim:** Bazofiller dolaşımda bulunur, mast hücreleri dokularda yerleşiktir.
- **Köken:** Her ikisi de miyeloid kökenlidir, ancak mast hücreleri kemik iliğinden olgunlaşmamış olarak çıkar ve dokularda olgunlaşır.
- **Yaşam Süresi:** Mast hücreleri haftalarca, bazofiller ise birkaç gün yaşar.
- **Reseptör Yoğunluğu:** Mast hücreleri FcεRI reseptörlerini çok yüksek yoğunlukta taşır; bazofillerde bu reseptör sayısı daha azdır. Her iki hücre tipi de alerjik hastalıkların patogenezinde (oluşumunda) kritik öneme sahiptir.

Klinik Önemi

Bazofil sayısının artışı **bazofili**, azalması ise **bazopeni** olarak adlandırılır.

- **Bazofili:** Kronik miyeloid lösemi, bazı alerjik hastalıklar, iltihaplı romatizmal hastalıklar ve hipotiroidizmde görülebilir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Bazopeni:** Akut stres, glukokortikoid (kortizon) tedavisi ve hipertiroidizmde ortaya çıkabilir. Ayrıca bazofillerin aşırı aktivasyonu, **anafilaksi** (hayatı tehdit eden sistemik alerjik reaksiyon) gibi ağır klinik tabloların temel mekanizmalarından biridir.

Bazofili (Basophilia)
Bazofili, **bazofil hücre sayısının artması** anlamına gelir. Bu durum oldukça nadirdir ve genellikle **alerjik reaksiyonlarda**, **kronik inflamasyonlarda** veya **miyeloproliferatif hastalıklarda (örneğin kronik miyeloid lösemi)** görülür. Örneğin, **alerjik rinit** atağı sırasında bazofil oranı artabilir.

Mast Hücresi

Mast Hücresi (Mast Cell)
Mast hücreleri, **bağ dokusu** (organ ve damar çevresinde destek görevi gören doku tipi) ve **mukozal yüzeylerde** (örneğin solunum yolları, sindirim sistemi) yerleşik olarak bulunan, granül açısından zengin bağışıklık hücreleridir.

Doğal bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni olan mast hücreleri, **alerjik inflamasyon** ve **paraziter enfeksiyonlara karşı savunma** süreçlerinde merkezi rol oynar.
Bu hücreler, **bazofiller** (kan dolaşımında bulunan granülosit türü) ile benzer biyokimyasal özellikler taşır, ancak mast hücreleri dokularda kalıcı olarak bulunurken bazofiller kanda dolaşır.
Mast hücrelerinin başlıca özelliği, sitoplazmalarında **histamin, heparin ve proteaz** (protein parçalayıcı enzim) içeren granüller taşımaları ve bu granülleri uygun uyarılarla hızla dışarı salabilmeleridir.
Bu özellikleriyle mast hücreleri, **tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarının** (IgE aracılı alerjik reaksiyonlar) ana efektör hücreleri olarak kabul edilir.

Gelişim ve Yerleşim
Mast hücreleri, **kemik iliğinde bulunan hematopoietik kök hücrelerden** (kan hücrelerini oluşturan öncül hücre) köken alır.
Ancak kemik iliğinden **olgunlaşmamış prekürsör** (öncü) olarak çıkar ve hedef dokularda, yerel mikroçevre faktörlerinin etkisiyle olgunlaşır.
Mast hücrelerinin farklılaşmasında en önemli büyüme faktörü, **SCF** (Stem Cell Factor; kök hücre faktörü) olup, bu etki **c-Kit reseptörü** (mast hücre yüzeyinde bulunan tirozin kinaz reseptör tipi) aracılığıyla gerçekleşir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Mast hücreleri, özellikle **deri, solunum yolu, gastrointestinal sistem** ve **kan damarları çevresinde** yoğun olarak bulunur.
Bu bölgeler, dış ortamla temasın en sık olduğu alanlardır; dolayısıyla mast hücrelerinin burada konumlanması, patojenlere veya alerjenlere karşı erken uyarı sistemi işlevi görmesini sağlar.

Morfolojik Özellikleri

Olgun mast hücreleri yaklaşık **10–15 mikrometre** çapındadır ve küresel çekirdekli hücrelerdir.
Sitoplazmaları, çok sayıda iri, yoğun granül ile doludur. Bu granüller, bazik boyalarla (örneğin toluidin mavisi) **metakromatik (**boya rengini değiştirerek boyanma**)** özellik gösterir.
Mikroskop altında, mast hücrelerinin granülleri koyu mor-kırmızı renkte görünür ve bu granüller **histamin**, **heparin (**pıhtılaşmayı engelleyen polisakkarit**), triptaaz ve kimaz (proteolitik enzimler; proteinleri parçalayan enzimler)** gibi maddeler içerir.
Bu hücreler ayrıca yüzeylerinde çok sayıda **yüksek afiniteli IgE reseptörü (**FcεRI; IgE antikorunun sabit bölgesini tanıyan reseptör**)** taşır.
Bu reseptörler sayesinde mast hücreleri, alerjenlerle karşılaştığında hızlı ve güçlü bir şekilde aktive olabilir.

Granül İçerikleri ve Sentezlenen Mediyatörler

Mast hücrelerinin aktivasyonu ile iki tür mediyatör salınır: **preform** ve **de novo sentezlenen (**aktive olduktan sonra yeni sentezlenen**)** mediyatörler.

1. Preform Mediyatörler:

- **Histamin:** Damar geçirgenliğini artırır, düz kasları kasar (özellikle bronşlarda), damar genişlemesine (vazodilatasyon) yol açar.
- **Heparin:** Antikoagülan (kanın pıhtılaşmasını engelleyici) etki gösterir.
- **Triptaaz ve Kimaz:** Proteaz (protein parçalayıcı enzim) sınıfındadır, doku matriksini parçalayarak inflamasyon bölgesine hücre geçişini kolaylaştırır.

2. De Novo Sentezlenen Mediyatörler:

- **Prostaglandin D_2 (PGD_2)** ve **Lökotrien C_4 (LTC_4):** Lipid kökenli mediyatörlerdir; damar geçirgenliğini artırır, düz kas kontraksiyonuna ve bronkospazma (bronş kasılmasına) neden olurlar.
- **Sitokinler:** Özellikle **IL-4, IL-5, IL-6, IL-13** gibi interlökinler, **Th2 tipi bağışıklık yanıtının (**alerjik ve antiparazitik savunma tipi**)** sürdürülmesinde görev alır.
- **Tümör nekroz faktörü (TNF-α):** Endotel hücrelerini (damar iç yüzeyini döşeyen hücreler) aktive ederek inflamatuar hücrelerin dokuya geçişini kolaylaştırır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Aktivasyon Mekanizması

Mast hücre aktivasyonu en sık **IgE aracılığıyla (**immünoglobulin E**)** gerçekleşir. Bir birey bir alerjenle (örneğin polen, arı zehri veya gıda proteini) ilk kez karşılaştığında, bu maddeye özgü IgE antikorları üretilir ve mast hücrelerinin yüzeyindeki FcεRI reseptörlerine bağlanır.

Aynı alerjen ikinci kez vücuda girdiğinde, bu alerjen yüzeydeki iki IgE'yi **çapraz bağlar (**cross-linking**).**

Bu olay, hücre içi kalsiyum artışıyla sonuçlanır ve granüllerin hücre dışına salınmasını (degranülasyon) tetikler.

Sonuçta histamin ve diğer mediyatörler salınarak **akut alerjik reaksiyon (**tip I hipersensitivite**)** başlar.

Mast hücreleri ayrıca **kompleman bileşenleri (**özellikle C3a ve C5a; anafilatoksinler olarak bilinen kısa peptidler**), mikrobiyal ürünler (**örneğin lipopolisakkarit/LPS**)** ve **sinir sisteminden gelen nöropeptidler** tarafından da aktive edilebilir.

Bu, mast hücrelerinin yalnızca alerjik değil, enfeksiyöz ve nöroimmün süreçlerde de rol aldığını gösterir.

Fonksiyonları

Mast hücreleri çok yönlü fonksiyonlara sahiptir ve bu fonksiyonlar bağışıklık sisteminin pek çok koluyla ilişkilidir:

1. **Alerjik Reaksiyonların Başlatılması:** Histamin ve prostaglandinler aracılığıyla damar geçirgenliği ve düz kas kontraksiyonu artırılır, bu da kaşıntı, kızarıklık, bronkospazm ve ödem gibi belirtilerle sonuçlanır. Bu mekanizma, astım, ürtiker ve anafilaksi gibi hastalıkların temelini oluşturur.
2. **Paraziter Enfeksiyonlara Karşı Savunma:** Mast hücreleri, eozinofillerin ve Th2 hücrelerinin aktivasyonunu kolaylaştırarak helmintlere (bağırsak solucanlarına) karşı bağışıklık yanıtını güçlendirir.
3. **İnflamasyonun Düzenlenmesi:** TNF-α ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımı, inflamasyon bölgesine nötrofil ve monosit çekilmesini sağlar.
4. **Doku Onarımı ve Yenilenmesi:** Mast hücrelerinden salınan büyüme faktörleri (örneğin VEGF – Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) damar oluşumunu (anjiyogenez) uyarır ve yara iyileşmesini destekler.

Mast Hücre Tipleri

İnsanlarda mast hücreleri iki ana alt tipe ayrılır:

1. **Bağ dokusu mast hücreleri:** Deri, periton (karın zarı) ve mukozada bulunur; hem triptaaz hem kimaz içerirler.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

2. **Mukoza mast hücreleri:** Solunum ve sindirim sisteminde yer alır; genellikle yalnızca triptaaz içerirler.
   Bu ayrım, fonksiyonel olarak da farklılık gösterir; mukozal mast hücreleri daha çok alerjenlere ve enfeksiyonlara hızlı yanıt verirken, bağ dokusu mast hücreleri uzun süreli inflamasyonda rol oynar.

Klinik Önemi

Mast hücrelerinin anormal veya aşırı aktivasyonu çeşitli patolojik durumlara yol açabilir:

- **Anafilaktik Şok:** Sistemik mast hücre degranülasyonu sonucu damar genişlemesi ve kan basıncında ani düşüş gelişir; yaşamı tehdit eden bir durumdur.
- **Alerjik Hastalıklar:** Astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve ürtiker gibi hastalıklar mast hücrelerinin aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir.
- **Mastositoz:** Mast hücrelerinin anormal çoğalmasıyla karakterize nadir bir hastalıktır; deri (kutanöz mastositoz) veya sistemik organları tutabilir.
- **Kronik İnflamasyon:** Uzun süreli mast hücre aktivasyonu, fibrozis (bağ dokusu artışı) ve doku hasarına neden olabilir.

Agranülositler

Monositler

Monosit (Monocyte), doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel hücrelerinden biridir ve özellikle fagositoz (yabancı partiküllerin yutulması ve sindirilmesi) ve antijen sunumu (antijenin T lenfositlere tanıtılması) görevleriyle immün yanıtın başlatılmasında önemli rol oynar.

Karakteristik Özellikleri

Monositler, kemik iliğinde üretilen büyük çekirdekli beyaz kan hücreleridir. Sitoplazmaları bol, çekirdekleri genellikle böbrek veya at nalı şeklindedir. Kanda yaklaşık **1–3 gün** dolaştıktan sonra dokulara geçerler ve burada **makrofajlara (**macrophage**)** veya **dendritik hücrelere (**dendritic cell**)** farklılaşırlar. Monositlerin yüzeyinde **CD14**, **CD16**, **MHC sınıf II** (antijen sunan protein kompleksi) ve **Toll-like reseptörler (**TLR; patojen tanıma reseptörleri**)** gibi moleküller bulunur; bu reseptörler aracılığıyla mikroorganizmaları tanıyabilir ve bağışıklık yanıtını başlatabilir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Dokuya Geçiş ve Farklılaşma

Monositler, dolaşımdan iltihaplı veya hasar görmüş bir dokuya girdiklerinde, buradaki **mikroçevrenin sinyallerine** (sitokinler, büyüme faktörleri vb.) maruz kalırlar. Bu sinyaller, hücrenin kimliğini değiştirmesini tetikler.

- Dokuya geçen monositler, daha büyük bir hale gelir, organelleri gelişir ve fagositik (yutucu) kapasiteleri artar. Bu dönüşüm süreci birkaç gün sürebilir.
- Bu farklılaşmanın ardından, hücreler **dokuya özgü olgun makrofajlar** haline gelir.

Olgun Makrofaj Statüsü

Makrofajlar, yerleştikleri dokuya göre **farklı isimler** alırlar ve farklı özellikler kazanırlar. Bu, onların doku ortamına tamamen adapte oldukları ve kalıcı savunma ve temizlik görevlerini üstlendikleri anlamına gelir:

Doku	Makrofajın Adı
Beyin	Mikroglia
Karaciğer	Kupffer Hücreleri
Akciğerler	Alveolar Makrofajlar
Bağ Doku	Histiyositler
Kemik	Osteoklastlar (Kemik dokusunda özel bir işlev)

Fonksiyonları

1. **Fagositoz (**Phagocytosis**):** Monositler, bakteriler, ölü hücreler ve hücresel döküntüleri (cellular debris) yüzey reseptörleri aracılığıyla tanır ve yutar. Bu süreçte **opsinizasyon (**opsonization; patojenin antikor veya komplemanla kaplanarak fagositozun kolaylaştırılması**)** önemli rol oynar. Patojen fagolizozom (phagolysosome; fagosom ile lizozomun birleşimi) içinde enzimatik olarak parçalanır.
2. **Antijen Sunumu (**Antigen Presentation**):** Monositler, fagosite ettikleri patojenlerin parçalarını **MHC sınıf II** molekülleri üzerinde sergileyerek **yardımcı T hücrelerine (**$CD4^+$ T lenfosit**)** sunar. Bu etkileşim, adaptif (edinilmiş) bağışıklık yanıtının aktive olmasını sağlar. Antijen sunumu sırasında **kostimülatör moleküller (**costimulatory molecules; T hücre aktivasyonu için ikinci sinyal sağlayan moleküller, örn. CD80/CD86**)** da görev alır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

3. **Sitokin Salgılama (**Cytokine Secretion**):** Monositler, bağışıklık yanıtını yönlendiren birçok **sitokin (**cytokine; hücreler arası iletişim sağlayan düzenleyici protein**)** üretir. En önemli örnekleri arasında **IL-1 (interlökin-1; ateş ve inflamasyon başlatıcı), IL-6** (inflamatuar yanıtı güçlendirici**), TNF-α (**Tümör Nekroz Faktörü-alfa; damar geçirgenliğini artıran ve enfeksiyon bölgesine hücre çekilmesini sağlayan**)** ve **IL-12 (**yardımcı T hücrelerini aktive eden**)** bulunur. Bu sitokinler hem lokal inflamasyonu (yerel bağışıklık tepkisini) hem de sistemik yanıtı (örneğin ateş, akut faz yanıtı) başlatır.
4. **Doku Yenilenmesi ve Onarımı (**Tissue Repair and Remodeling**):** Monosit ve türevleri, hasar görmüş dokularda büyüme faktörleri (growth factors; hücre yenilenmesini uyaran proteinler) salgılayarak iyileşmeyi destekler. Özellikle **TGF-β (**Transforming Growth Factor-beta; immün yanıtı baskılayıcı ve doku onarımını teşvik edici**)** ve **VEGF (**Vascular Endothelial Growth Factor; damar oluşumunu uyaran**)** gibi faktörler bu süreçte etkilidir.

Bağışıklık Sistemindeki Yeri

Monositler, doğuştan gelen bağışıklık ile edinilmiş bağışıklık arasında köprü kurar. İlk olarak, doğrudan fagositozla patojenleri ortadan kaldırarak hızlı koruma sağlarlar. Ardından, bu patojenlerin antijenlerini T lenfositlere sunarak adaptif yanıtın özgüllüğünü şekillendirirler. Enfeksiyonun seyrine göre proinflamatuar (iltihap artırıcı) veya anti inflamatuar (iltihap baskılayıcı) sitokinler salgılayarak yanıtın süresini ve şiddetini dengelerler.

Klinik Önemi

Monosit sayısındaki artışa **monositoz (**monocytosis**)** denir ve genellikle **kronik enfeksiyonlar** (örneğin tüberküloz, bruselloz), **otoimmün hastalıklar** (örneğin romatoid artrit) veya bazı **hematolojik maligniteler** (örneğin monositik lösemi) ile ilişkilidir. Monositlerin fonksiyonel bozukluğu durumunda ise bağışıklık yanıtı zayıflar ve özellikle intraselüler patojenlere (hücre içi yaşayan mikroorganizmalara) karşı savunma azalır.

Monositoz (Monocytosis)

Monositoz, **monosit sayısının artması** durumudur. Bu artış genellikle **kronik enfeksiyonlar (örneğin tüberküloz, endokardit)** veya **otoimmün hastalıklar** sırasında gözlenir. Örneğin, **tüberküloz** geçiren bir hastada monosit sayısında belirgin artış (monositoz) görülebilir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Lenfositler

Lenfosit (Lymphocyte)
Lenfositler, bağışıklık sisteminin adaptif (uyarlanabilir) yanıtını gerçekleştiren, antijenlere özgül tepki verebilen beyaz kan hücreleridir. Vücuda giren mikroorganizmaları, toksinleri veya yabancı hücreleri tanıyarak bunlara karşı hedefe yönelik savunma oluştururlar. Morfolojik olarak küçük, yuvarlak çekirdekli ve dar bir sitoplazma halkasına sahip hücrelerdir. Lenfositlerin büyük bölümü, antijenle karşılaşmadıkları sürece **durağan (**resting**)** hâlde kanda, lenf sıvısında ve lenfoid organlarda dolaşır. Bu hücreler, kemik iliğinde bulunan **lenfoid kök hücrelerinden (**lymphoid progenitor cells**)** köken alır ve olgunlaşma süreçlerini timus (thymus) veya kemik iliğinde tamamlarlar.

Lenfositlerin Temel Sınıflandırması ve Özellikleri

Lenfositler üç ana gruba ayrılır: **B lenfositleri (**B cells**)**, **T lenfositleri (**T cells**)** ve **doğal öldürücü hücreler (**Natural Killer, NK cells**)**.

- **B lenfositleri**, kemik iliğinde olgunlaşır ve antijenle karşılaştıklarında **plazma hücrelerine (**plasma cells**)** farklılaşarak **antikor (**antibody**)** üretirler. Bu antikorlar, mikroorganizmaların yüzeyine bağlanarak onları nötralize eder veya fagositik hücreler tarafından tanınmasını kolaylaştırır.
- **T lenfositleri**, timusta olgunlaşır ve antijen tanıma işlevlerini **T hücre reseptörü (**T cell receptor, TCR**)** aracılığıyla gerçekleştirirler. T lenfositleri iki ana alt tipe ayrılır: **$CD4^+$ yardımcı T hücreleri (**helper T cells**)** ve **$CD8^+$ sitotoksik T hücreleri (**cytotoxic T cells**)**. Yardımcı T hücreleri bağışıklık yanıtını düzenleyen **sitokinleri (**cytokines, hücreler arası iletişim molekülleri**)** salgılar; sitotoksik T hücreleri ise virüsle enfekte olmuş veya tümörleşmiş hücreleri öldürür.
- **Doğal öldürücü (**NK**) hücreler**, adaptif değil doğuştan gelen bağışıklığın parçasıdır. Spesifik antijen tanıması gerekmeksizin, özellikle **MHC sınıf I (**Major Histocompatibility Complex class I**)** ekspresyonu azalmış hücreleri tanır ve **perforin (**hücre zarını delici protein**)** ve **granzim (**programlı hücre ölümünü başlatan enzim**)** salgılayarak hedef hücreyi yok eder.

Lenfositlerin Fonksiyonel Özellikleri

Lenfositlerin temel özelliği **özgüllük (**specificity**)** ve **immünolojik hafıza (**immunological memory**)** oluşturabilmeleridir. Her bir lenfosit, kendine özgü bir antijen reseptörü taşır; bu reseptörler somatik rekombinasyon (gen parçalarının yeniden düzenlenmesi) ile rastlantısal olarak oluşur. Bu mekanizma, milyarlarca farklı antijeni tanıyabilecek çeşitlilikte reseptör üretimini sağlar. Bir lenfosit,

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

kendisine özgü antijenle karşılaştığında **klonal seçilim (**clonal selection**)** yoluyla aktive olur, hızla çoğalır (proliferasyon) ve aynı özgüllüğe sahip klonlar oluşturur. Bu klonlardan bazıları **efektör hücrelere (**effector cells**)** dönüşerek kısa vadede yanıt verir, diğerleri ise **hafıza hücreleri (**memory cells**)** hâline gelerek aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında daha hızlı ve güçlü bir yanıt oluşturur.

Lenfositlerin Olgunlaşması ve Dolaşımı

Lenfositlerin olgunlaşma süreci, **primer lenfoid organlarda (**primary lymphoid organs**)** başlar. B hücreleri kemik iliğinde, T hücreleri ise timusta olgunlaşır. Olgun fakat henüz antijenle karşılaşmamış lenfositler, **sekonder lenfoid organlara (**secondary lymphoid organs**)** —örneğin lenf nodları (lymph nodes), dalak (spleen) ve mukozal lenfoid dokulara (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue)— göç ederler. Antijen bu organlara ulaştığında, antijen sunan hücreler (APC, antigen-presenting cells) tarafından tanıtılır. Uygun reseptöre sahip lenfositler burada aktive olur, çoğalır ve immün yanıtı başlatır. Böylece bağışıklık sistemi, antijenin bulunduğu bölgeye yönlendirilmiş, özgül ve koordineli bir savunma oluşturur.

Lenfositlerin Klinik Önemi

Lenfosit düzeyleri ve fonksiyonları, birçok hastalıkta önemli tanısal göstergelerdir. **Lenfopeni (**lymphopenia**)**, yani lenfosit sayısında azalma, viral enfeksiyonlar, immün yetmezlik sendromları (örneğin HIV/AIDS) veya kemoterapiye bağlı olabilir. **Lenfositoz (**lymphocytosis**)** ise genellikle viral enfeksiyonlarda veya bazı hematolojik malignitelerde (kan kökenli kanserlerde) görülür. Ayrıca lenfositlerin düzenlenmesindeki bozukluklar, otoimmün hastalıkların temelini oluşturabilir; örneğin, kendi dokularına karşı yanıt veren T veya B hücreleri, tip 1 diyabet veya multipl skleroz gibi hastalıklara yol açabilir.

Lenfositoz (Lymphocytosis)

Lenfositoz, kandaki **lenfosit sayısının normalden fazla artması** durumudur. En sık nedenleri **viral enfeksiyonlar (örneğin kızamık, kabakulak, mononükleoz)** ve bazı **kronik bakteriyel enfeksiyonlardır**. Örneğin, **Epstein-Barr virüsü (EBV)** ile enfekte olmuş bir hastada tipik olarak belirgin lenfositoz görülür.

Lenfopeni (Lymphopenia)

Lenfopeni, **lenfosit sayısının normalin altına düşmesi** durumudur. Bu durum **HIV enfeksiyonu**, **kortikosteroid kullanımı** veya **kemoterapi** gibi nedenlerle oluşabilir. Örneğin, **AIDS hastalarında**, $CD4^+$ T lenfositlerinin ciddi azalması lenfopeniye yol açar ve bağışıklık sistemi zayıflar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

T Hücreleri

T hücre öncülleri (prothymocyte) kemik iliğinde immature durumda üretilir ve olgunlaşmak için dolaşıma çıkarak timusa[79] giderler. Kemotaksis[80] ile timüs, dolaşımdaki t hücrelerine mesaj gönderir. Bunu için kemotaktik[81] birtakım peptit hormonlar (timosin[82], timotaksin[83], timopoetin[84] gibi timik faktörler) salgılar. Bunlar sayesinde T hücreleri timusa gelir ve burada maturasyona uğrar. Bu süreç ayrıca T hücre reseptörünün (TCR: T cell receptor)[85] çeşitlilik kazanması aşamalarını da içerir.

RAG1 ve RAG2, T hücresinin özgül TCR'sini oluşturmak için DNA üzerinde kes–yapıştır işlemi yapar. Bu sayede her T hücresi, rastgele bir TCR dizisine sahip olur. Bunun sonucunda bağışıklık sistemi milyonlarca farklı antijeni tanıyabilir hale gelir. Sürecin aşamaları şu şekildedir:

* **Pro–T (çift negatif) evre**: RAG1 ve RAG2[86] genleri transkripsiyonla aktive edilir, mRNA'ları ribozomlarda protein olarak sentezlenir. Bu proteinler çekirdeğe

---

[79] **Timus** bezi , göğüs kafesinin üst kısmında, göğüs kemiğinin hemen altında yer alan küçük bir organdır. Bağışıklık sistemi için önemli bir rol oynar ve vücudu enfeksiyonlara karşı koruyan lenfosit adı verilen beyaz kan hücrelerini üretir.

[80] **Kemotaksi**, bir organizmanın kimyasal bir uyarana tepki olarak hareketidir. Somatik hücreler, bakteriler ve diğer tek hücreli veya çok hücreli organizmalar hareketlerini ortamlarındaki belirli kimyasallara göre yönlendirir.

[81] **Kemotaktik** maddeler ve kemorepellentler, hareketli hücrelerde kemotaksi indükleyici etkiye sahip inorganik veya organik maddelerdir. Bu kemotaktik ligandlar , prokaryotik ve ökaryotik organizmaların sırasıyla hareket ettiği veya uzaklaştığı kimyasal konsantrasyon gradyanları oluşturur.

[82] **Timosin**, timus bezinde sentezlenen, T lenfositlerin olgunlaşmasını ve bağışıklık aktivitesini düzenleyen bir peptit hormon grubudur. T hücrelerinin farklılaşmasını, yüzey belirteçlerinin (ör. CD3, CD4, CD8) gelişimini ve bağışıklık yanıtını güçlendirir.

[83] **Timotaksin**, timus kaynaklı, T lenfosit öncüllerini timusa çeken (kemotaktik) bir peptit faktördür. Kemik iliğinden çıkan öncü (prothymocyte) hücrelerin timusa göç etmesini sağlar. Timotaksin eksikliğinde T hücre öncülleri timusa yeterince göç edemez, bunun sonucunda periferik T hücre eksikliği (immün yetmezlik) oluşur.

[84] **Timopoetin**, timus epitel hücrelerinden salınan, T hücrelerinin olgunlaşmasını ve fonksiyonel özelliklerini kazanmalarını sağlayan bir peptit hormonudur. T lenfositlerin antijen tanıma kapasitesini (TCR oluşumu) ve self–nonself ayrımını geliştirmede rol oynar.

[85] **TCR**'ler, protein antijenlerini tanıyıp bağlayabilen T hücrelerinin yüzeyindeki spesifik reseptörlerdir ve tüm T hücrelerinin karakteristik belirteçleridir.

[86] Rekombinasyon aktive edici genler (Recombinase Activating Gens) - **Rag1 ve Rag2**: Adaptif bağışıklık için kritik öneme sahip, oldukça çeşitlendirilmiş (teorik olarak 10^{15} çeşit) bir antijen reseptör repertuarının oluşturulması için gerekli olan temel enzimleri kodlayan genler

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

taşınır ve rekombinasyon kompleksi (recombination complex) oluştururlar. Bunların görevi, TCR ve BCR genlerinin V(D)J rekombinasyonu[87] ile yeniden düzenlenmesini sağlamaktır.

* **TCR β zinciri geninin yeniden düzenlenmesi**: TCR, α (alfa) ve β (beta) olarak iki ana zincirden oluşur. İlk olarak TCR-β gen bölgesi düzenlenir.

- RAG1/2, V (variable), D (diversity) ve J (joining) gen segmentlerinin uçlarındaki özel dizileri (RSS: recombination signal sequences) tanır.
- Bu bölgelerde çift zincirli DNA kesikleri (double-strand breaks) oluşturur.
- Kesilen DNA uçları, DNA ligaz IV, Ku70/80, Artemis gibi onarım proteinlerinin yardımıyla yeniden birleştirilir.
- Böylece benzersiz bir TCR-β geni oluşur.

Her T hücresi bu işlem sırasında rastgele V, D ve J parçalarını birleştirdiği için milyonlarca farklı TCR dizisi ortaya çıkar.

* **β zinciri testi (β-selection)**:

- Eğer TCR-β zinciri düzgün sentezlenmişse, pre-TCR (ön-TCR) adı verilen kompleks oluşturulur.
- Bu sinyal, hücreye "başarılısın, α zincirini üretmeye geç" mesajı verir.
- RAG1/2 geçici olarak susturulur (downregulated) — çünkü ikinci bir yeniden düzenleme gerekmez.

* **TCR α zinciri geninin yeniden düzenlenmesi (DP evresi)**:

- Hücre çift pozitif ($CD4^+$ $CD8^+$) evreye geçtiğinde RAG1/2 tekrar aktif hale gelir.
- Bu kez TCR-α genindeki V ve J segmentleri yeniden düzenlenir (α zincirinde D segmenti yoktur).
- Böylece tam ve işlevsel bir TCRαβ reseptörü oluşur.

* **Olumlu ve olumsuz seçim (positive/negative selection)**: Bu aşamada RAG1/2 artık kapalıdır. TCR'nin ürettiği yapı test edilir:

Timustaki pozitif ve negatif seçim sırasında T hücrelerine antijenleri timusun kendi stromal hücreleri sunar; bunlar **epitelyal hücreler**, **dendritik hücreler** ve **makrofajlardır**. Bu hücreler, gelişmekte olan T lenfositlerin (timositlerin) TCR'lerini test eder ve uygun olmayanları elimine eder Kullanılan antijenler gerçek bir enfeksiyon antijeni değil, vücudun kendi protein parçalarıdır. Amaç mikropları tanımak değil, güvenilir T hücreleri üretmektir. mTEC hücreleri (tüm genleri aktive edebilen) AIRE (autoimmune regulator) isimli transkripsiyon faktörü sayesinde vücuttaki tüm protein çeşitlerini sentezleyip antijen olarak sunabilen özel hücrelerdir. Bu titiz süreçte, lenfositlerin yaklaşık %95'i aşamaları geçemez ve yok edilir:

[87] **V(D)J rekombinasyonu**: Antijen tanıyan reseptörlerin genetik olarak yeniden düzenlenmesi

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Seçim aşaması	Nerede olur	Antijen sunan hücre	Amaç
Pozitif seçim	Korteks (cortex)	Kortikal timik epitelyal hücreler (cTEC)	T hücrelerinin MHC tanıyıp tanımadığını test eder
Negatif seçim	Medulla	Medüller timik epitelyal hücreler (mTEC) + Dendritik hücreler + Makrofajlar	Kendine güçlü bağlanan (oto-reaktif) T hücrelerini elimine eder

1. Pozitif Seçim – "MHC tanıyanlar geçebilir"

- **Yer**: **Timus korteksi**
- **Antijen sunan**: Kortikal timik epitelyal hücre (cTEC)
- **Görev**: T hücresinin TCR'sinin **vücudun kendi MHC moleküllerini tanıyıp tanımadığını** test eder.
- **Sonuç**:
  - **MHC'yi hiç tanıyamayan** T hücreleri → **apoptoz ile yok edilir**
  - **MHC sınıf I'i tanıyanlar → $CD8^+$**
  - **MHC sınıf II'yi tanıyanlar → $CD4^+$** olur

2. Negatif Seçim – "Kendine saldıranlar yok edilir"

- **Yer**: **Timus medullası**
- **Antijen sunanlar**:
  - Medüller timik epitelyal hücreler (mTEC)
  - Dendritik hücreler
  - Makrofajlar
- **Görev**: TCR'si **kendi dokularından gelen antijenlere aşırı güçlü bağlanan** T hücrelerini **elemektir.**
- **Önemli nokta**: mTEC hücreleri **AIRE** adlı bir gen sayesinde vücuttaki farklı organlara ait proteinleri bile üreterek T hücrelerini test eder. Böylece otoimmün reaksiyonlar daha timusta engellenir.

- **Pozitif seçim**: MHC[88] molekülünü tanıyabilenler yaşar. (timüs tarafından MHC-1 ve MHC-II reseptörleri (majör histokompatibilite kompleksi) üretilir ve T hücresinin CD-4 ve CD-8 reseptörleri ile bunlara verdiği tepki kontrol edilir). Aynı kontrolü, T hücresi üzerinde oluşturulan TCR reseptörü de yapar.

- **Negatif seçim**: "Self" (kendi antijenlerini) çok güçlü tanıyanlar (kendi hücrelerine saldırma potansiyeli bulunanlar) ya da hiç tanıyamayanlar apoptoza gider.

[88] **Majör Histokompatibilite Kompleksi** (**MHC**), bağışıklık sisteminin yabancı maddeleri tanımasına yardımcı olan hücre yüzeylerinde bulunan proteinleri kodlayan bir gen grubudur.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

HLA (Human Leukocyte Antigen)

HLA (Human Leukocyte Antigen, İnsan Lökosit Antijeni), insanlarda bulunan **MHC (Major Histocompatibility Complex)** genlerinin ürettiği **yüzey proteinlerinin adıdır**. Yani HLA aslında insanlara özgü MHC sisteminin ismidir. (Örneğin: **"MHC Class I molekülü"** demek **HLA-A/B/C molekülü** demektir.) Diğer canlılarda bu sistem farklı isimler alır, fakat insanda **MHC** yerine **HLA** ismi kullanılır. HLA'lar **kromozom 6'nın kısa kolunda (6p21.3)** bulunan çok **polimorfik** (yani genetik olarak çok çeşitli) genler tarafından kodlanır.
Bu sistem bağışıklığın iki temel işlevini sağlar:

1. **"Kendini tanıma"** → Vücudun hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından kabul edilmesi
2. **Antijen sunumu** → T hücrelerine yabancı moleküllerin tanıtılması

Bazı HLA tipleri bazı hastalıklarla bağlantılıdır. Belli HLA haplotiplerindeki[89] sorunlar, buna ilişkin MHC reseptörlerinin antijen sunma affinitesinde yetersiz kalması ile sonuçlanırsa, timusta bu antijenler sunulamayacağı için, lenfositler bu antijenle timusta karşılaşamaz ve bu antijene karşı nasıl tepki vereceği ölçülemeden (pozitif/negatif seçim olamadan) kana karışır. Bu lenfositin bu antijenle karşılaştığında tepkisiz kalması buna bağlı hastalığın oluşmasına, aşırı tepki vererek saldırması ise kendi hücrelerimizin zarar görmesine (otoimmün hastalık) yol açabilir.

Örnekler:

HLA tipi	Hastalık ilişkisi
HLA-B27	Ankilozan spondilit
HLA-DR3 / DR4	Tip 1 diyabet
HLA-DR2	Multipl skleroz
HLA-DR4	Romatoid artrit

Özetle:
Human Leukocyte Antigen (HLA) sistemi, insanlarda **majör histouyumluluk kompleksi (MHC)** olarak bilinen gen bölgesinin ürünlerini ifade eder ve **kromozom 6'nın kısa kolunda** yer alır. HLA molekülleri **doku uyumu** ve **antijen sunumu** açısından merkezi öneme sahiptir. HLA sınıf I molekülleri (HLA-A, -B, -

[89] **Haplotip**, birlikte kalıtım eğiliminde olan genomik varyantların (veya polimorfizmlerin) fiziksel bir gruplamasıdır. Belirli bir haplotip, genellikle bir kromozomda birbirine yakın bulunan varyantların benzersiz bir kombinasyonunu yansıtır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

C) tüm çekirdekli hücrelerde bulunur ve endojen kaynaklı peptitleri $CD8^+$ sitotoksik T hücrelerine sunar. HLA sınıf II molekülleri (HLA-DR, -DP, -DQ) yalnızca antijen sunan hücrelerde eksprese edilir ve eksojen antijenleri $CD4^+$ T hücrelerine sunar. HLA genleri belirgin derecede polimorfiktir ve bu çeşitlilik bağışıklık yanıtının bireyler arasında farklılık göstermesine, doku nakli uyumsuzluklarına ve bazı otoimmün hastalıklara yatkınlığa neden olur.

MHC

Majör histouyumluluk kompleksi (**MHC**), vücut hücrelerinin kendi kimliklerini bağışıklık sistemine tanıtmasını sağlayan membran glikoproteinlerinden oluşan bir sistemdir. MHC molekülleri, genetik olarak oldukça polimorfiktir ve her bireyde farklı kombinasyonlarda bulunur. MHC sınıf I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerde eksprese edilir ve endojen kaynaklı peptitleri (örneğin viral proteinleri) sitotoksik T lenfositlere sunar. MHC sınıf II molekülleri ise yalnızca antijen sunan hücrelerde (makrofaj, dendritik hücre, B lenfosit) bulunur ve eksojen antijenleri yardımcı T lenfositlere sunar. Böylece MHC sistemi, "kendine aitlik" bilgisini verirken aynı zamanda hücre içi veya dışı patojenlerin varlığını da bağışıklık sistemine bildirir.

MHC moleküllerinin temel görevi, hücre içinde işlenmiş antijenik peptitleri yüzeyde sergileyerek T hücrelerinin denetimine sunmaktır. Her MHC molekülü, yalnızca belirli uzunlukta ve dizilimdeki peptitleri bağlayabilir; bu özgüllük, bağışıklık yanıtının seçiciliğini belirler. MHC–peptit kompleksinin yüzeye taşınması, hücre içi antijen işleme mekanizmalarıyla koordineli yürütülür. Sınıf I MHC, endoplazmik retikulumda sitozolik peptitleri bağlayarak taşınırken; sınıf II MHC, lizozomal veziküllerde eksojen antijenlerle birleşir. Bu iki farklı yol, bağışıklık sisteminin hem hücre içi hem de hücre dışı patojenlere karşı etkin yanıt oluşturmasını sağlar.

T Lenfositlerinin Rolü

T lenfositleri, MHC tarafından sunulan antijenik peptitleri tanıyan ve buna göre spesifik bağışıklık yanıtı başlatan hücrelerdir. T hücre reseptörü (**TCR**), antijeni tek başına değil, antijenin sunulduğu MHC molekülüyle birlikte tanır; bu özellik "**MHC kısıtlılığı**" olarak adlandırılır. Sitotoksik (**$CD8^+$**) T hücreleri, MHC sınıf I ile sunulan endojen antijenleri tanıyarak enfekte veya tümör hücrelerini doğrudan öldürür. Yardımcı (**$CD4^+$**) T hücreleri ise MHC sınıf II üzerinden eksojen antijenleri tanır ve sitokin salınımı yoluyla makrofajları, B hücrelerini ve diğer

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

bağışıklık elemanlarını aktive eder. Böylece T hücreleri, bağışıklık yanıtının yönlendirilmesinde merkezi bir düzenleyici rol üstlenir.
T hücrelerinin bu özgül tanıma yeteneği, timusta gerçekleşen olgunlaşma süreciyle kazanılır. Bu süreçte T hücreleri, yalnızca "kendine ait" MHC moleküllerini tanıyabilen ancak kendi antijenlerine karşı reaksiyon göstermeyen klonlar hâline gelir. Bu seçim mekanizması, otoimmün yanıtların engellenmesinde temel bir basamaktır. Dolaşıma geçen olgun T hücreleri, sürekli olarak vücut hücrelerini ve antijen sunan hücreleri denetleyerek yabancı antijen varlığını araştırır. Böylece bağışıklık sistemi hem hücre dışı mikroplara hem de hücre içinde gizlenen patojenlere karşı yüksek seçicilikle savunma sağlar.

CD4 ve CD8

$CD4^+$ (Yardımcı, Helper) T Hücreleri

$CD4^+$ T hücreleri, bağışıklık yanıtının düzenleyici ve yönlendirici rolünü üstlenen T lenfosit alt grubudur. Yüzeylerinde bulunan CD4 koreseptörü, yalnızca **MHC sınıf II** molekülleriyle etkileşime girer; bu nedenle $CD4^+$ T hücreleri, antijen sunan hücrelerin (makrofaj, dendritik hücre, B lenfosit) sergilediği **eksojen kaynaklı antijenleri** tanır. Antijen–MHC II kompleksi ile T hücre reseptörü (TCR) etkileşimi sonucu aktive olan $CD4^+$ hücreler, farklı sitokin profilleri salgılayarak bağışıklık yanıtının türünü belirler.
Aktive olmuş $CD4^+$ T hücreleri fonksiyonel olarak **Th1**, **Th2**, **Th17** ve **Treg** alt gruplarına farklılaşabilir. Th1 hücreleri, IFN-γ gibi sitokinler salgılayarak makrofajları aktive eder ve hücre içi patojenlere karşı hücresel bağışıklığı güçlendirir. Th2 hücreleri, IL-4 ve IL-5 üretimiyle B lenfositleri uyarır ve antikor üretimini destekler. Th17 hücreleri, IL-17 salgılayarak nötrofilleri aktive eder ve mukozal savunmada rol oynar. Treg hücreleri ise bağışıklık yanıtını baskılayarak otoimmün reaksiyonların önlenmesinde görev alır. Böylece $CD4^+$ T hücreleri, bağışıklık sisteminin hem hücresel hem de humoral bileşenleri arasında koordinasyon sağlar.

$CD8^+$ (Sitotoksik) T Hücreleri

$CD8^+$ T hücreleri, enfekte veya tümöral hücreleri doğrudan öldürme kapasitesine sahip efektör lenfositlerdir. Yüzeylerindeki CD8 koreseptörü, yalnızca **MHC sınıf I** molekülleriyle etkileşir; dolayısıyla bu hücreler, tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde sunulan **endojen kaynaklı antijenleri** tanır. $CD8^+$ T hücresi, TCR'si aracılığıyla MHC I–antijen kompleksini tanıdığında aktive olur ve hedef hücreyi özgül olarak yok eder.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Sitotoksik T hücreleri, hedef hücreyi iki ana mekanizma ile öldürür: **perforin-granzim yolu** ve **Fas-FasL etkileşimi**. Perforin **(**hücre zarını delici protein**)**, hedef hücre zarında gözenekler oluştururken; granzim, bu gözeneklerden hücre içine girerek apoptozu başlatır. Fas–FasL etkileşimi ise hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerinin uyarılmasıyla programlı hücre ölümünü tetikler. Böylece $CD8^+$ T hücreleri, virüsle enfekte hücreleri, tümör hücrelerini veya hücre içi patojen taşıyan hücreleri seçici biçimde ortadan kaldırır. Bu yanıt, bağışıklık sisteminin "hücre içi savunma kolunu" temsil eder ve enfeksiyonun yayılmasını sınırlandırmada kritik öneme sahiptir.

T lenfositler, timik olgunlaşma sürecinin erken evrelerinde hem CD4 hem CD8 koreseptörlerini eksprese eder; bu hücreler "çift pozitif timositler" olarak adlandırılır. Pozitif seleksiyon sırasında, T hücre reseptörü (TCR) tarafından tanınan MHC sınıfına bağlı olarak hücre tek bir koreseptör tipine farklılaşır. **MHC sınıf I** ile etkileşen timositler **$CD8^+$** sitotoksik T hücrelerine, **MHC sınıf II** ile etkileşenler ise **$CD4^+$** yardımcı T hücrelerine dönüşür. Seçimden sonra karşıt koreseptör gen ekspresyonu baskılanır ve olgun T hücreleri yalnızca tek bir koreseptör (ya CD4 ya CD8) taşır.

Olgun bir T hücresi, yüzeyinde binlerce CD4 veya CD8 molekülü bulundurur; bu moleküller TCR sinyalini stabilize eder ve MHC–antijen kompleksinin tanınmasını güçlendirir. Dolayısıyla her T hücresi yalnızca bir MHC sınıfı ile "kısıtlı" hâle gelir ve özgül olarak bu sınıfa sunulan antijenlere yanıt verebilir. Bu mekanizma, bağışıklık sisteminin yüksek özgüllükte fakat kendine toleranslı bir hücre repertuarı oluşturmasını sağlar.

T-Regülatör (Treg) Hücreleri

T regülatör (Treg) hücreleri, diğer T hücrelerinin aşırı çalışmasını durduran ve bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırmasını engelleyen özel T hücreleridir. Yani bunlar "bağışıklık sisteminin fren pedalı" gibi davranır. Normalde bir mikrop ya da virüsle savaşmak için bağışıklık yanıtı başlar, ancak tehlike geçtikten sonra bu yanıtın kapanması gerekir — işte Treg hücreleri bu noktada devreye girer. Yani T regülatör (Treg) hücreleri, bağışıklık yanıtının sonlandırılması ve otoimmünitenin önlenmesinde görev alan özel bir $CD4^+$ T lenfosit alt grubudur. **Foxp3** transkripsiyon faktörü taşıyan T hücreleri Treg hücrelerine dönüşür.

İlgili Makaleler:

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Immunologic Self-Tolerance Maintained by Activated T Cells Expressing 11-2 Receptor a-Chains (CD25):
https://www.roswellpark.org/sites/default/files/ji_1995_cd25_treg_0.pdf
S Sakaguchi, N Sakaguchi, M Asano, M Itoh, M Toda

The identification of regulatory T cells and FOXP3: (2025 Nobel Tıp Ödülü)
https://www.nobelprize.org/uploads/2025/10/advanced-medicineprize2025.pdf
Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell, Shimon Sakaguchi

Bu hücreler, **Foxp3** transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile tanımlanır ve immün toleransın korunmasında merkezi rol oynar. Treg hücreleri iki ana kaynaktan oluşur:

doğal (nTreg) hücreler, timusta T hücre olgunlaşması sırasında **CD4⁺ T hücrelerinden** seçilerek gelişir;

indüklenmiş (iTreg) hücreler ise periferik dokularda (örneğin lenf nodlarında) TGF-β, IL-2[90] ve retinoik asit (RA)[91] ile farklılaşarak Treg hücresi haline gelir. (Periferik dokuda, ortamda IL-2 yerine IL-6 varsa **T-Helper17** denilen proinflamatuar -inflamasyonu tetikleyen- sitokinleri sentezleyen hücrelere dönüşürler).

Treg hücreleri, efektör T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu **IL-10, TGF-β, IL-35** gibi immünsüpresif sitokinler aracılığıyla baskılar. Ayrıca antijen sunan hücrelerin kostimülatör sinyallerini azaltarak da immün yanıtın etkinliğini düşürür. Bu hücreler, lenf nodlarında, mukozal yüzeylerde ve inflamasyon bölgelerinde aktif olarak işlev görür. Treg fonksiyonunun bozulması, otoimmün

[90] **İnterlökin-2** (IL-2), bağışıklık sistemi üzerinde pleyotropik etkilere sahip temel sitokinlerden biridir. IL-2, normal şartlarda T lenfositlerinin **proliferasyonunu (çoğalmasını)** ve **aktivasyonunu** destekleyen bir sitokindir. Ancak **aşırı IL-2 sinyali** veya **uygunsuz koşullarda IL-2 üretimi** olursa, **Aktive T lenfositlerinin ölümü** gerçekleşebilir (AICD: aktivasyonla ilişkili hücre ölümü).

T hücreleri uzun süreli ve yoğun antijen uyarısı altında IL-2 fazlalığına maruz kalırsa **Fas/Fas-Ligand** yolu üzerinden apopitoza gider.

Sürekli aynı antijenle karşılaşan aktive T hücreleri IL-2 aracılığıyla **programlı ölümü** başlatır [kronik antijen uyarımı].

Ayrıca görevi biten efektör T hücreleri IL-2 ortamında **kontrollü şekilde temizlenir**, hafıza hücreleri korunur.

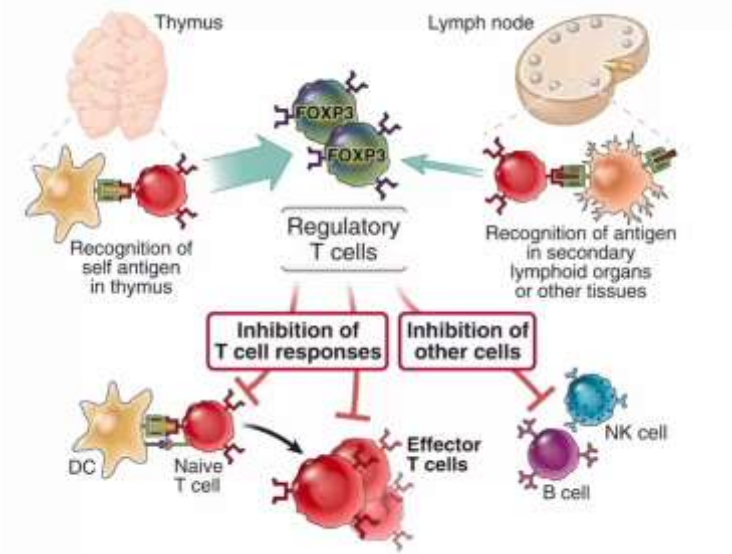
Yine aşırı aktive olmuş T hücreleri IL-2 aracılığı ile **kendini yok eder**, böylece doku hasarı önlenir)

[91] A vitamini metaboliti olan **retinoik asit** (RA), hücre büyümesi, farklılaşması, organogenez ve üremede önemli roller oynar ve mukozal bağışıklık tepkilerinde anahtar bir rol oynar. RA, dendritik hücrelerin CD103 ekspresyonunu ve RA üretimini teşvik eder, Foxp3⁺ indüklenebilir düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasını artırır ve bağırsakta T hücrelerinde yuvalanma özgüllüğünü indükler.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

hastalıklar (örneğin tip 1 diyabet, multipl skleroz) ve kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir.
Treg hücreleri özellikle **otoimmün hastalıkları önlemede**, **alerjik reaksiyonları baskılamada** ve **enfeksiyon sonrası bağışıklık yanıtını sonlandırmada** görev alır. Eğer Treg hücreleri yetersiz çalışırsa, bağışıklık sistemi "durmayı unutur" ve kendi hücrelerine saldırabilir. Yani vücudun kendi askerlerini kontrol eden komutanları gibidirler.

Olgun T-Helper ve T-sitotoksik hücreleri lenf düğümleri ve dalakta damarları çevresine yerleşirler.



Thymic Versus Induced Regulatory T Cells – Who Regulates the Regulators?
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3694260/

From thymus to tissues and tumors: a review of T cell biology
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9825672/

Peripheral T Lymphocyte Tolerance
https://www.almerja.com/more.php?idm=262973

TReg hücreler immün sistemi hangi durumda nasıl baskılar?

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Treg'ler ne zaman baskılar? Enflamasyon sonrası yanıtın sonlandırılması, otoimmünitenin engellenmesi, mukozal tolerans korunması, transplant toleransı ve immünopatolojinin (doku hasarının) azaltılması gibi durumlarda. Ayrıca tümör mikroçevresinde immün yanıtı sınırlayarak tümör gelişimine izin verebilirler; kronik enfeksiyonlarda patojen temizliğini yavaşlatabilirler.

Temel silahlar (protein/reseptör/sitokin): FOXP3 (transkripsiyon faktörü — kimlik), CD25 (yüksek afiniteli IL-2Rα), CTLA-4, PD-1 ilgili etkileşimler, IL-10, TGF-β, IL-35, CD39/CD73 (adenosin üretimi), granzyme/perforin, IDO (indirekt via APC), cAMP transferi/gap junctions, LAG-3/TIGIT vb.

İki ana baskılama türü mevcuttur:

1) **Salgılanan immünosupresif sitokinler** (IL-10, TGF-β, IL-35),
2) **Temas-bağımlı mekanizmalar** (CTLA-4 aracılı CD80/86 trans-endositoz; granzyme-perforin ile öldürme; metabolik kısıtlama).

1) Sitokin aracılı baskılama — parakrin/salgılanan faktörler

Yardımcı proteinler: IL-10, TGF-β, IL-35

Nasıl çalışırlar / ne yaparlar:

Treg hücreler özellikle bağırsak florasında çok yüksek miktarda bulunur ve buradaki insana faydalı flora elemanlarına karşı bağışıklık sisteminin yanıt vermemesi yani bir toleransın olması bu hücrelerin salgıladığı IL-10 sayesinde sağlanır. Yine burada TReg hücrelerinin salgıladığı TGF-beta, IgM'in IGA'ya çevrilmesinde rol oynar. IgA, mukozal organlarda lümene sekrete edilebilen temel immünglobulin, IgA'dır. Böylece TReg mukozal sistemde regülasyonda da önemli bir rol oynar.

- **IL-10:** Antijen sunan hücrelerin (dendritik hücre, makrofaj) IL-12, MHC II ve kostimülatör molekül (CD80/86) ekspresyonunu azaltır; böylece efektör T hücrelerinin aktivasyonu zayıflar. Ayrıca doğrudan T hücre proliferasyonunu ve fonksiyonunu baskılar.
  Örnek: İnflamasyonun sona erdirilmesi; bağırsakta tolerans — IL-10 eksikliği hayvanlarda ciddi kolit oluşturur.
- **TGF-β:** Naïve $CD4^+$ hücrelerini iTreg'e dönüştürebilir; aynı zamanda efektör Th1/Th2/Th17 yanıtlarını baskılar. Hücresel proliferasyonu azaltır, efektör fonksiyonlarını kısıtlar.
  Örnek: Mukoza immün toleransı; TGF-β eksikliği otoimmün tablo riskini artırır.
- **IL-35:** $Foxp3^-$ veya $Foxp3^+$ hücreler tarafından üretilebilen immünsüpresif bir sitokindir; efektör T hücre proliferasyonunu engeller

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

ve diğer hücreleri regülatöre dönüştürebilir. Klinik kullanımı araştırma aşamasındadır fakat bağışıklık susturucu bir rolü vardır.

Ne zaman kullanılır: Genel olarak doku hasarını önlemek veya immün yanıtı bastırmak istenen durumlarda (ör. hepatit sonrası aşırı inflamasyonu sınırlamak; bağırsak toleransı). Treg'ler IL-10, TGF-β salgılayarak lokal ortamı "susturur".

2) Kostimülasyonun azaltılması ve APC modülasyonu — CTLA-4 temelli mekanizmalar

Yardımcı proteinler: CTLA-4 (CD152) ve bunun hedefi CD80/CD86; bunun sonucunda **IDO** aktivasyonu.

Nasıl çalışır / ne yaparlar:

- Treg'ler yüzeylerinde yüksek düzeyde **CTLA-4** eksprese ederler. CTLA-4, DC veya diğer APC'lerdeki kostimülatör moleküllere **CD80/CD86** ile yüksek afiniteyle bağlanır.
- **Trans-endositoz:** CTLA-4, CD80/86'yı APC yüzeyinden alıp Treg içine çeker (trans-endositoz), böylece APC'lerin efektör T hücrelerini kostimüle etme kapasitesi azalır.
- Ek olarak CTLA-4 sinyalleri APC'leri indükleyerek **IDO (**indoleamine 2,3-dioxygenase**)**[92] ekspresyonunu artırabilir; IDO triptofandan metabolit üretir ve lokal triptofan azalması ve toksik metabolitler efektör T hücre proliferasyonunu engeller.

Örnek: Transplantasyonda tolerans için Treg'lerin CTLA-4 bağımlı fonksiyonu kritiktir. CTLA-4 blokajı (örneğin ipilimumab[93] ile) tümör immünoterapisinde etkindir. Böylece yeteri kadar T hücresi tekrar CD80/86 üzerinden APC'ye bağlanarak aktive olabilmeye başlar fakat bu blokaj otoimmün yan etkilere (enterit, hepatit) yol açar. Çünkü Treg fonksiyonu azalır yani immün sistemin kontrolü ortadan kalkar, bu durum da bazı vakalarda T hücrelerin kendi vücut hücrelerine de saldırmasına sebep olabilir (ancak bu durumun bazı kanser tedavilerinde göze alınabildiği görülmüştür[94]).

---

[92] **IDO, İndoleamin-pirol 2,3-dioksijenaz**, ince bağırsak, akciğerler, kadın genital sistemi veya plasenta gibi bir dizi doku ve hücrede fizyolojik olarak eksprese edilen "hem" (hemoglobinde bulunan demirli-porfirin protein) içeren bir enzimdir. İnsanlarda IDO1 geni tarafından kodlanır. IDO, triptofan metabolizmasında yer alır.

[93] **İpilimumab**, bağışıklık kontrol noktası inhibitörü (bir tür immünoterapi) adı verilen bir tür hedefli tedavi ilacıdır. T hücreleri adı verilen bağışıklık hücrelerindeki CTLA-4 proteinine bağlanan bir monoklonal antikordur. Kanser hücrelerinin bağışıklık sistemini baskılamasını önleyerek etki gösterir.

[94] https://youtu.be/R7cekOeJ5Z8?t=1885

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

3) Metabolik baskılama — IL-2 tüketimi, CD39/CD73, triptofan yıkımı
Yardımcı proteinler/enzimler: CD25 (IL-2Rα), CD39, CD73, IDO
Nasıl çalışır / ne yaparlar:

- **Yüksek CD25 ekspresyonu:** Treg'ler yüzeylerinde yüksek düzeyli CD25 taşır; bu, IL-2 için yüksek afiniteli reseptörün bir parçasıdır. Treg'ler ortamdaki IL-2'yi "tüketerek" efektör T hücrelerin proliferasyonu için gerekli IL-2'yi azaltır — bu **IL-2 deprivesyonu** ile fonksiyonel baskılama sağlar. (Yani dentritik hücreye bağlanan T hücresi kendi yüzeyinde Il-2 reseptörü sentezler ve ayrıca bu reseptöre bağlanıp kendini aktive edebilmesi için de IL2 entezler ancak T hücrelerin bu reseptörleri, TReg yüzerindeki Il-2 reseptörlere göre çok çok az sayıdadır. Dolayısıyla ortamda TReg mevcut ise, T hücresi tarafından sentezlenen IL-2'ler neredeyse tamamen TReg'e bağlanır ve T hücresi reseptörleri boşta kaldığından hücre aktive olamaz ve TReg'in bu faaliyeti immün sistemin çalışmamasını sağlayarak baskılamış olur)
- **CD39 / CD73 → Adenosin üretimi:** CD39 ecto-nükleotidaz ATP/ADP'yi AMP'ye çevirir; CD73 AMP'yi adenosine dönüştürür. Adenosin A2A reseptörü aracılığıyla etkili immünsüpresif sinyal verir (efektör T hücre proliferasyonunu ve sitokin salgısını azaltır). Bu yol özellikle doku hasarı ile fazla ATP salınımı olduğunda önem kazanır.
- **IDO (indirekt):** CTLA-4 aracılığıyla aktive edilmiş APC'lerde IDO triptofandan kinurenin metabolizmasını başlatır; triptofan azalması T hücre proliferasyonunu kısıtlar.

Örnek: Tümör mikroçevresinde yüksek CD39/CD73 aktivitesi adenosin üretip anti-tümör T hücre fonksiyonunu baskılar; bazı tümör immünoterapileri adenosin yolunu hedef alır.

4) Hücre-temasına bağlı öldürme mekanizmaları
Yardımcı proteinler: Granzyme B / Perforin, FasL (CD95L)
Nasıl çalışır / ne yaparlar:

- Bazı Treg alt grupları (özellikle periferik iTreg veya belirli kontekstlerde) doğrudan **granzyme B + perforin** üreterek hedef effector T hücrelerini ya da APC'leri öldürebilir.
- Lenfositlerin yüzeyinde bulunan **FAS (CD95) - FasL (FAS ligand, CD95L)** proteinlerinin, aktive olan Caspas-10[95] ile etkileşimi sonucunda hedef hücrelerin apoptozunu tetikleyebilirler. Lenfosit

[95] **Kaspaz-10**, insanlarda CASP10 geni tarafından kodlanan bir proteaz enzim ailesidir. Bu gen, sistein-aspartik asit proteaz ailesinin bir üyesi olan bir proteini kodlar. Kaspazların ardışık aktivasyonu, hücre apoptozunun yürütme aşamasında merkezi bir rol oynar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

sayısının aşırı artmaması ve kontrol altında tutulabilmesi için önemli bir hususdur.

Örnek: Viral enfeksiyon sonrası aşırı aktif efektör T hücrelerini azaltmak amacıyla bu mekanizma devreye girebilir; tümör ortamında da bu yolla anti-tümör T hücreleri elimine edilir.

5) Hücresel iletişim yoluyla baskılama — cAMP ve gap junction transferi; LAG-3, TIGIT

Yardımcı proteinler/araçlar: cAMP transferi, LAG-3, TIGIT

Nasıl çalışır / ne yaparlar:

- Treg'ler efektör T hücrelere doğrudan gap junctions veya diğer hücre-hücre temaslarıyla **cAMP** transferi yapabilir; cAMP hedef hücrede immünosupresif sinyalle sonuçlanır.
- **LAG-3 (CD223)** MHC II'ye bağlanarak APC fonksiyonunu etkiler; **TIGIT** CD155/112'ye bağlanıp NK ve T hücre aktivitesini baskılar. Bu reseptörler Treg aktivitesini güçlendirir.

Örnek: Lenfoid organlarda ve inflamasyon bölgelerinde bu temas-bağımlı yollar Treg'lerin hızlı baskı uygulamasına hizmet eder.

Nerede, hangi durumlarda hangi mekanizma tercih edilir?

- **Periferik doku toleransı / mukozal tolerans (bağırsak):** IL-10 ve TGF-β baskılayıcı sitokinleri; iTreg dönüşümü önemli.
- **Hücresel baskılama hızlı olmalıysa / lokal kontrol gerekiyorsa:** CTLA-4 ile APC modülasyonu ve CD39/CD73 adenosin yoluyla hızlı lokal baskılama.
- **Aşırı aktive olan efektör klonlar varsa:** AICD yönlendirmesi, FasL veya granzyme-perforin ile doğrudan eliminasyon.
- **Tümör mikroçevresi:** CD39/CD73 adenosin üretimi, yüksek Treg yoğunluğu, IL-10/TGF-β salgısı; bu durum anti-tümör yanıtı zayıflatır.
- **Kronik enfeksiyon:** Treg'ler doku hasarını sınırlamak için baskılar; fakat bu bazen patojenin temizlenmesini engeller (ör. bazı kronik viral enfeksiyon modelleri).

Klinik ve terapötik örnekler

- **Düşük doz IL-2 tedavisi:** Düşük doz IL-2 periferik Treg'leri seçici olarak genişletebilir; otoimmün hastalıklarda ve graft-versus-host hastalığında (GvHD) terapötik fayda araştırılıyor.
- **CTLA-4 blokajı (ipilimumab):** Treg fonksiyonunu kısmî azaltır, tümör immünoterapisinde etkilidir ama otoimmün yan etkiler (kolit, dermatit) görülür.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Adenosin yolu hedefleri:** CD39/CD73 veya A2A reseptör inhibitörleri tümör immünoterapisi araştırmalarında.
- **Treg yetersizliği (Foxp3 mutasyonu — IPEX sendromu):** Ağır erken başlangıçlı otoimmün sendrom; Treg öneminin klinik kanıtıdır.

Makrofaj – T Hücresi

Makrofajlar

Makrofajlar, hem **doğal (innate)** hem de **kazanılmış (adaptive)** bağışıklık sisteminin kesişim noktasında duran hücrelerdir. Monosit adı verilen beyaz kan hücreleri, dokulara geçtiklerinde **makrofaja dönüşürler.** Bu hücreler, dokularda sürekli devriye gezer, ölü hücreleri ve yabancı mikropları temizler.

Makrofajların yüzeyinde birçok "tanıma reseptörü (pattern recognition receptors, PRRs)" bulunur. Bu reseptörler, mikropların ortak yapılarını (örneğin bakteri duvarındaki LPS, peptidoglikan, mannoz) tanır.

Tanıdıkları patojeni **fagositoz** (yutma) yoluyla içlerine alırlar — bu aşamada hücre zarları mikrop etrafında kapanır ve onu bir kesecik (fagozom) içine hapseder. Daha sonra bu kesecik, **lizozom** ile birleşir ve **fagolizozom** oluşur. İçerideki enzimler ve reaktif oksijen türleri mikrobu parçalayarak etkisiz hale getirir.

Makrofaj, mikrobu tamamen sindirmez; parçalarından bazı küçük protein zincirlerini (peptitleri) **MHC sınıf II** molekülüne bağlar. Bu MHC–peptit kompleksi hücre zarına taşınır ve "yabancı madde raporu" gibi yüzeyde sergilenir. Böylece makrofaj, artık sadece bir çöpçü değil, aynı zamanda **antijen sunan hücre (APC)** hâline gelir.

Makrofajlar genellikle dokuda (örneğin akciğerde alveoler makrofaj, karaciğerde Kupffer hücresi) sabit bulunur. Ancak antijen sunduktan sonra, **lenf damarları aracılığıyla en yakın lenf noduna göç eder.** Burada yüzeyinde taşıdığı MHC–antijen kompleksini, uygun **$CD4^+$ T hücrelerine** gösterir. Eğer T hücresi bu antijeni tanırsa, aktive olur ve bağışıklık yanıtı başlatılır.

Özetle:
Makrofajlar, monositlerden türeyen ve fagositoz kapasitesi yüksek olan profesyonel antijen sunucu hücrelerdir. Dokularda yerleşik olarak bulunan

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

makrofajlar, **patojen tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors, PRRs)** aracılığıyla mikrobiyal yapıları (PAMPs) algılar. Bu tanıma sonucunda mikroorganizmayı fagosite eder, lizozomal enzimler ve reaktif oksijen ara ürünleriyle sindirir. Sindirim sonucu oluşan antijenik peptitler, endozomal veziküllerde **MHC sınıf II** molekülleriyle birleşir.

MHC–peptit kompleksleri hücre zarına taşınarak yüzeyde sergilenir ve bu sayede makrofajlar **yardımcı T lenfositlere ($CD4^+$)** antijen sunabilen profesyonel APC'ler hâline gelir. Antijen sunumu sırasında aynı zamanda **kostimülatör moleküller** (örneğin makrofaj tarafında B7 ile lenfosit tarafında CD28 etkileşimi) ve **sitokinler** (IL-1, IL-12, TNF-α) salgılanarak T hücre aktivasyonu desteklenir. Makrofajlar, antijen sunumu sonrası lenfatik sistem aracılığıyla **drainaj lenf nodlarına** göç eder ve burada spesifik T hücre klonlarını uyarır. Bu süreç, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri arasında kritik bir köprü görevi görür.

Clone Selection

Klonal seçim, her bir lenfosit klonunun (aynı özgüllüğe sahip tek tip B veya T hücresi kümesi) yalnızca kendisine uygun antijenle karşılaştığında aktifleşip çoğalması ve o antijene özgü efektör[96] ile bellek hücreleri üretmesi ilkesidir. Bu mekanizma özgüllük, çoğalma (klonal genişleme), farklılaşma (efektör/memory) ve sonunda kontraksiyon ile sonuçlanır. Klonal seçimi de içine alan tam süreç şu aşamalardan oluşur:

Ön-oluşum / repertuar oluşturma (gelişim aşaması): Kemik iliğinde (B hücreleri) ve timusta (T hücreleri) gen yeniden düzenlenmesi (V(D)J rekombinasyonu ile) rastgele özgüllükler üretilir; her hücre benzersiz bir reseptör taşır. Böylece geniş bir "anahtar repertuarı" (potansiyel antijen tanıma kapasitesi) oluşur.

Tolerans seçimi (central tolerance): Timus ve kemik iliğinde pozitif/negatif seçim mekanizmalarıyla kendi antijenlerine yüksek afiniteli olanlar elimine edilir veya regülatör fenotipe yönlendirilir; böylece otoimmünite engellenir.

Antijenle karşılaşma (periferik tanıma): Naif (toy, naive) lenfosit periferde MHC–peptit kompleksi aracılığıyla antijen sunumu sonucunda antijen ile (TCR reseptörü üzerinden) karşılaşır. T hücresinin aktive olabilmesi için **TCR ile MHC–**

[96] T hücresi kendini kopyalayarak saldırganı yenmek için daha fazla T hücresi üretir. Savaşa katılan bu T hücrelerine **efektör hücreler** denir

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

peptit birleşmesi ve **kostimülasyon** (yani APC üzerindeki B7 (CD80/86) kompleksinin T hücre üzerindeki CD28'e bağlanması) **şarttır**; kostimülasyon yoksa anergi[97] veya tolerans oluşur.

Aktivasyon ve sinyalizasyon: Antijen–reseptör etkileşimi ve kostimülasyon[98] hücre içi kaskadları (Ca^{2+}, MAPK, NF-κB, NFAT vb.) başlatır; T hücrelerde IL-2 üretimi ve IL-2R (IL-2 reseptörü) ekspresyonu artışı ile proliferasyon[99] sinyali güçlenir. Bu sinyaller hücrenin klonal genişleme kapasitesini açar.

Klonal genişleme (proliferasyon): Aktive olmuş özgül klon hızla bölünür, binlerce/ yüzbinlerce kopya üretir; bunlar aynı özgüllüğe sahip efektörler ve bellek öncelleri olur.

Farklılaşma — efektör hücrelerin oluşumu: $CD8^+$ → sitotoksik efektörler; $CD4^+$ → Th1/Th2/Th17/Tfh/Treg gibi alt tipler (sitokin profiline bağlı).

Kontraksiyon[100] ve bellek oluşumu: Patojen temizlendikten sonra çoğu efektör hücre apoptoz ile ölür (kontraksiyon), fakat bir kısmı **bellek T ve B hücreleri** olarak kalır; bunlar sonraki karşılaşmada hızlı ve güçlü yanıt sağlar. Aşılama ile kalıcı bellek oluşturulması bu aşamayla ilgilidir.

Tolerans bozuklukları / kontrol mekanizmaları: Kostimülasyonun eksikliği, düzenleyici T hücreler (Treg) ve immünsüpresif sitokinlerle[101] kontrol sağlanır;

---

[97] **Anergi** (anerji), T hücresinin antijeni tanımasına rağmen gerekli kostimülatuar sinyalleri alamadığı durumda fonksiyonel olarak inaktif hale geçmesidir. Bu durum periferik toleransın önemli bir mekanizması olup otoimmün yanıtların önlenmesinde rol oynar.

[98] **Kostimülasyon**, antijenle özgül sinyale ek olarak, antijen sunan hücre (APC) yüzeyinde aktive olduğu zaman express edilen kostimülatör moleküller (örneğin B7-1/CD80 veya B7-2/CD86) ile T hücresi üzerindeki reseptör (CD28) arasındaki etkileşim sonucu oluşan ikinci sinyaldir. Bu sinyal, T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu için gereklidir; yokluğunda T hücresi anergik hale gelir

[99] **Proliferasyon**, antijenle uyarılmış lenfositlerin IL-2 ve diğer büyüme faktörlerinin etkisiyle mitotik bölünmeler geçirerek aynı özgüllüğe sahip klonlar oluşturmasıdır. Bu süreç adaptif bağışıklık yanıtının genişlemesini sağlar.

[100] **Kontraksiyon** fazı, antijenin ortadan kalkmasının ardından efektör lenfositlerin çoğunun apoptozla elimine olduğu, yalnızca uzun ömürlü bellek hücrelerinin kaldığı immün yanıt evresidir. Bu, homeostatik dengeyi korur.

[101] **İmmünsüpresif sitokinler**, bağışıklık yanıtını inhibe eden veya regüle eden sitokinlerdir. Özellikle Treg hücrelerinden salınan IL-10 ve TGF-β, efektör T hücre aktivitesini ve makrofaj fonksiyonlarını baskılayarak periferal toleransın sürdürülmesine katkıda bulunur.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

yetersiz kontrol otoimmünite, aşırı genişleme lenfoproliferatif hastalık[102] veya maligniteye[103] yol açabilir.

Makrofaj tarafından T-helper (Th) aktivasyonu sonrası Th hücresi tarafında oluşan aşamalar:

İlk temas: signal-1 (TCR–MHCII–peptit etkileşimi)

- TCR, APC üzerindeki MHC-II–peptit kompleksini tanır. Bu fiziksel bağlanma, T hücresinde ilk sinyali başlatır (lokal kinaz aktivasyonu: Lck → ZAP-70).

Kostimülasyon: signal-2 (CD28 – B7)

- APC, uyarı durumunda B7 (CD80/86) ifadelerini artırır. B7-CD28 etkileşimi T hücresine ikinci kritik sinyali verir; bu sinyal anerginin önlenmesi ve tam aktivasyon için gereklidir.

İç hücresel sinyal kaskadı ve transkripsiyon faktörleri

- Signal-1+2 ile birlikte hücre içi kalsiyum artışı, PKC aktivasyonu ve MAPK yolları tetiklenir. Bu yollar **NFAT, NF-κB ve AP-1** transkripsiyon faktörlerini aktive eder.
- Bu faktörler nukleusa gidip gen ekspresyonunu (ör. **IL-2, IL-2Rα (CD25)**, antiapoptotik genler) başlatır.

IL-2 üretimi ve otokrin proliferasyon (clonal genişleme başlatılır)

- Aktif T hücresi IL-2 üretir ve aynı hücre üzerindeki yüksek affiniteli IL-2R (CD25 içeren IL-2 reseptörü) aracılığıyla otokrin/parakrin yolla kendini ve komşu uyarılmış T hücrelerini hızla bölünmeye (klonal ekspansiyona) iter.
- Bu aşama yoğun hücresel proliferasyon ve klonal büyüme dönemidir.

Diferensiyasyon / polarizasyon (Signal-3: sitokin ortamı)

- APC ve çevre hücrelerin salgıladığı sitokin profili (ör. IL-12, IL-4, TGF-β, IL-6) T-helper hücresini spesifik alt tipe yönlendirir (Th1, Th2, Th17, Treg vs.).
- Her alt tip belirgin transkripsiyon faktörleri kazanır (T-bet → Th1; GATA3 → Th2; RORγt → Th17; Foxp3 → Treg).

Effektör fonksiyonların kazanılması

- Th1: IFN-γ üretir → makrofajların nötüralizasyon kapasitesini ve oksidatif patlama potansiyelini artırır (makrofaj "license" edilir).

---

[102] **Lenfoproliferatif hastalıklar**, lenfoid kökenli hücrelerin aşırı veya kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize benign ya da malign bozukluklardır. Örnekler arasında lenfomalar, lösemiler ve Epstein-Barr virüsü ilişkili proliferatif sendromlar yer alır.

[103] **Malignite**, hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu, anormal farklılaşması ve çevre dokulara invazyon yeteneğiyle karakterize neoplastik bir durumdur. Lenfoid dokuda gelişen maligniteler lenfoma veya (lenfoid) lösemi olarak adlandırılır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- Th2: IL-4/IL-5/IL-13 üretir → B hücre sınıf anahtarlamasını (IgE/IgG-subclass), eozinofil yanıtını destekler.
- Th17: IL-17 üretir → nötrofil çekilmesi ve inflamasyon.
- Bu efektör sitokinler ile T-helper hücreleri "yardım" sağlar: B hücrelerine yardım (CD40L-CD40 + sitokinler), makrofaj aktivasyonu, vs.

Ek fonksiyonlar: CD40L ifadesi ve B hücre yardımının başlaması

- Aktive $CD4^+$ hücreleri CD40 ligand (CD40L, CD154) eksprese eder; B hücresindeki CD40 ile etkileşerek B hücre proliferasyonu, sınıf-switch recombination ve afinité maturasyonunu tetikler.

Metabolik değişiklikler ve fenotipik markerler

- Aktif T hücreleri metabolik olarak glikolize kayar (hızlı enerji ihtiyacı için) ve yüzey markerlar (CD69 erken, CD25 yükselişi) görünür. Bu, hücrenin aktif/efektör halini gösterir.

Kontraksiyon ve bellek oluşumu

- Antijen temizlendikten sonra çoğu efektör Th hücresi apoptozla azalır; bir fraksiyon bellek Th hücresi olarak kalır (uzun ömürlü, hızla reaktif nitelikte).

B Lenfositler

B lenfositler kemik iliğinde üretilir ve olgunlaşır. Belirli bir antijene karşı belirli bir antikoru yapmak üzere programlanmış hücrelerdir.

B lenfositlerinin görevi, vücuda giren yabancı maddeleri (antijenleri) **tanımak** ve bunlara karşı **antikor (immunglobulin)** üretmektir. Bu antikorlar, mikrobu ya da toksini doğrudan etkisiz hâle getirir veya fagosit ve kompleman sistemine "hedefi işaret eder."

B lenfositlerinin yüzeyinde **B hücre reseptörü (BCR)** denilen yapılar vardır. Bu reseptörler aslında **hücre yüzeyine gömülü antikorlardır** (örneğin yüzey IgM veya IgD). Her B hücresi, bu reseptörlerin yalnızca **bir tipine** sahiptir ve sadece **tek bir antijen şekline** (epitope) uyar. Yani her B hücresi özel bir "kilit", antijen ise o kilide uyan "anahtar" gibidir.

Dolaşan bir B hücresi, yüzeyindeki reseptörle **doğrudan antijene bağlanabilir** (yani MHC aracılığı gerekmez). Ancak güçlü bir yanıt için genellikle **yardımcı T hücresinden ($CD4^+$ T hücresi)** sinyal (yardımcı sitokin ve kostimülasyon) alması gerekir. Bu yardımdan sonra B hücresi **aktive olur**. Aktive olan B hücresi hızla **çoğalır (proliferasyon)** ve iki tipe dönüşür:

1. Plazma hücresi: Büyük, antikor salgılayan fabrika gibi çalışır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

2. **Bellek B hücresi:** Aynı antijenle tekrar karşılaşınca hızla tepki verir.

Plazma hücreleri **serbest antikorlar (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD)** üretir. Bu antikorlar:

* Mikrobu nötralize eder,
* Kompleman sistemini aktive eder,
* Fagositlere hedef gösterir (opsonizasyon).

Özetle:
B lenfositleri, kemik iliğinde gelişip olgunlaşan, özgül antijen tanıma reseptörleri (BCR) aracılığıyla **humoral bağışıklık yanıtı**nı başlatan lenfoid kökenli hücrelerdir. B hücre reseptörü (BCR), membrana bağlı bir immünoglobulindir (çoğunlukla yüzey IgM ve IgD). BCR, antijen tanıma bölgesi (Fab) ve sinyal iletiminde görevli Igα/Igβ (CD79a/CD79b) zincirlerinden oluşur. Her B hücresi tek bir antijen özgüllüğüne sahip klonal yapıyı temsil eder.
B hücreleri, antijeni özgül BCR'ları aracılığıyla doğrudan tanır; bu tanıma, T hücresi yardımı olmadan (T-bağımsız) veya T hücresi aracılığıyla (T-bağımlı) gerçekleşebilir. T-bağımlı yanıtta antijen, MHC-II üzerinde T-Helper'a hücresine sunulur. T hücresinden gelen CD40L–CD40 etkileşimi (**B Cell Grow Factor, BCGF**) ve sitokin sinyalleri B hücre aktivasyonunu başlatır. Aktive olan B hücreleri **plazma hücrelerine** ve **bellek B hücrelerine** farklılaşır. Plazma hücreleri, yüksek miktarda çözünür immünoglobulin salgılar. Germinal merkezde[104] somatik hipermutasyon ve izotip sınıf değişimi (**class switching**) ile antikorların afinitesi ve işlevsel tipi değiştirilir. Üretilen antikorlar antijenleri nötralize eder, opsonizasyon yoluyla fagositozu kolaylaştırır ve kompleman sistemini aktive eder. Bu mekanizmalarla humoral immün yanıtın efektör fazı gerçekleştirilir.

B Hücresi bağlandığı antijene uygun antikoru nasıl üretir?

1 Her B hücresi zaten belli bir antikor "şekline" sahiptir

- Vücudumuzda milyarlarca farklı B lenfosit hücresi vardır.
- Her biri yüzeyinde **tek tip (**unique**) BCR** (yani antikorun hücreye bağlı hali) taşır.

[104] **Germinal merkez**, lenf düğümleri ve dalakta bulunan özel bir eğitim alanıdır. Burada B hücreleri olgunlaşır, güçlenir ve daha kaliteli antikor üretebilecek hale gelir. Germinal merkezde üç önemli işlem olur:

1. **Antikorların kalite kontrolü yapılır** – daha iyi antikor seçilir.
2. **Class switching olur** – B hücresi IgM üretmekten IgG, IgA veya IgE üretmeye geçebilir.
3. **Hafıza B hücreleri oluşur** – uzun süreli bağışıklık sağlanır.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- Bu BCR'nin yapısı (RAG1/2 genleri sayesinde) **genetik olarak rastgele** oluşur.
- Yani her B hücresi, belirli bir antijenin yapısına *tesadüfen uyan* bir "kilit" taşır.

2 Antijenle karşılaşınca sadece uygun kilit seçilir

- Antijen dolaşırken, kendisine *tam uyan* BCR'ye sahip B hücresiyle karşılaşır.
- O hücre bağlanınca "seçilmiş" olur (klonal seçilim teorisi, Burnet - 1957).
- Diğer tüm B hücreleri bu antijene tepki vermez.

3 Antijen, bu B hücresine "aktifleşme sinyali" verir

- Antijen, yüzey immünoglobulini (BCR) ile bağlandığında sinyal iletim yolları (tyrosin kinazlar, Syk, BLNK, PLCγ2) aktive olur.
- Bu sinyalle birlikte B hücresi antijeni endositozla alır, işleyip MHC-II üzerinde T yardımcı hücrelerine sunar.
- CD40–CD40L etkileşimi ve sitokinler aracılığıyla T hücresinden aldığı ikinci sinyal, B hücre aktivasyonunu tamamlar.
- Aktive olan B hücresi **proliferasyona** girer (klonal genişleme), **plazma hücresi** veya **bellek B hücresi**ne farklılaşır.
  - Başlangıçta B hücresi yüzeyinde **IgM** tipi antikor bulunur.
  - Aktivasyon sonrası **class switch (izotip değişimi)** ile bu antikor aynı antijen bölgesini koruyarak IgG, IgA veya IgE'ye dönüşebilir. Böylece antikorun efektör fonksiyonu değiştirilir.
  - Ayrıca **somatik hipermutasyon** denen bir süreçte, antikorun değişken bölgeleri (VH, VL) noktasal mutasyonlar geçirir. Böylece daha iyi bağlanan (yüksek afiniteli) antikorlar seçilir.
- Böylece **kendi taşıdığı antikorun aynısını** taşıyan çok sayıda B hücresi antijenleri yok etmek üzere hazır hale gelir.

Anerji ve Exhaustion

APC'ler sadece aktif iken yüzeylerinde CD80/86 sentezlerler. Aktif değilken cd80/86 mevcut olmadığından, T hücresindeki CD28, APC'ye bağlanamayacağından aktive olamaz.

Anerji, T hücresinin antijeni tanımasına rağmen gerekli kostimülatuar sinyalleri alamadığı bu durumda fonksiyonel olarak inaktif hale geçmesidir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Viral enfeksiyon immün hastalığı tetikleyebilir mi? Bir viral enfeksiyon geçirildiğinde APC'ler CD80/86 expres etmeye başlar, lenfositler bu stimülasyonu kullanır ve aktive olur. Bu davranış otoümmin hastalığı tetikleyebilir.

Exhaustion, kronik antijen stimülasyonu ile T hücrenin artık yanıt verememeye başlaması yani baskılanmasıdır. T hücresi sürekli aynı antijenle karşılaşırsa yüzeylerinde PD-1 isimli bir molekül sentezlemeye başlar. Bu molekül ligandı ile bağlandığında lenfosit tepki verememeye başlar ve aktivasyonu durur.

Böyle bir mekanizma aşırı immün aktivasyonuna karşı vücudu korur. Ancak kanser gibi durumlarda, kanser hücre yüzeylerindeki antijenlere lenfositler yanıt vermeye çalışırken, immün sistem sürekli aynı antijen türüyle uyarılınca yanıt verememeye başladığında kanserle mücadelede ciddi sorunlar ortaya çıkmaya başlar. Böyle durumlarda PD-1 sistemi (nivolimab gibi PD-1 inhibitörleri ile) bloke edilerek immün sisteminin sürekli aktive kalması sağlanır ve tedavide ilerleme kaydedilebilir.

Özet Tablolar

KANDA HÜCRE ARTISI (↑) – "SİTOZ" DURUMLARI

Hücre tipi	Normal değer aralığı (µL başına)	Sınır üstü Durum	Olası nedenler
Toplam lökosit (WBC)	4.000 – 11.000	**Lökositoz**	Akut bakteriyel enfeksiyon (zatürre, apse), inflamasyon, travma, stres, kortikosteroid kullanımı, lösemi
Nötrofil	1.800 – 7.900	**Nötrofili**	Akut bakteriyel enfeksiyonlar (apse, apandisit), yangısal hastalıklar (romatoid artrit), kortikosteroid tedavisi, sigara kullanımı

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Lenfosit	900 – 5.200	**Lenfositoz**	Viral enfeksiyonlar (EBV, CMV, kızamık, kabakulak), kronik enfeksiyonlar (boğmaca, tüberkülozun erken evresi), bazı lösemiler
Monosit	100 – 900	**Monositoz**	Kronik enfeksiyonlar (tüberküloz, subakut endokardit), doku yıkımı sonrası iyileşme, otoimmün hastalıklar (lupus)
Eozinofil	0 – 700	**Eozinofili**	Alerjik hastalıklar (astım, saman nezlesi, atopik dermatit), paraziter enfeksiyonlar (Ascaris, Toxocara), bazı deri hastalıkları
Bazofil	0 – 200	**Bazofili**	Alerjik reaksiyonlar, kronik inflamasyonlar, kronik miyeloid lösemi (CML), hipotiroidizm

KANDA HÜCRE AZALMASI (↓) – "PENİ" DURUMLARI

Hücre tipi	Normal değer aralığı (µL başına)	Sınır altı Durum	Olası nedenler
Toplam lökosit (WBC)	4.000 – 11.000	**Lökopeni**	Viral enfeksiyonlar (influenza, hepatit), kemoterapi, radyoterapi, kemik iliği yetmezliği, otoimmün yıkım
Nötrofil	1.800 – 7.900	**Nötropeni**	Kemoterapi, radyasyon, viral enfeksiyonlar (Hepatit, HIV), aplastik anemi, bazı ilaç reaksiyonları
Lenfosit	900 – 5.200	**Lenfopeni**	HIV enfeksiyonu, kortikosteroid kullanımı, kemoterapi, otoimmün hastalıklar (SLE), ağır stres
Monosit	100 – 900	**Monositopeni**	Kortikosteroid tedavisi, kemik iliği baskılanması, sepsis (kan zehirlenmesi), akut enfeksiyonlar

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

Eozinofil	0 – 700	**Eozinopeni**	Akut stres, yüksek kortizol düzeyleri (Cushing sendromu), akut enfeksiyonlar
Bazofil	0 – 200	**Bazopeni**	Akut enfeksiyonlar, hipertiroidi, glukokortikoid tedavisi, stres yanıtı

- **Nötrofili** → Akut bakteriyel enfeksiyonun güçlü göstergesidir.
- **Lenfositoz** → Genellikle viral enfeksiyonlarda (ör. mononükleoz) görülür.
- **Eozinofili** → Alerjik hastalıklar veya paraziter enfeksiyonların tipik bulgusudur.
- **Monositoz** → Kronik veya geç faz enfeksiyonlarda, doku onarımında ortaya çıkar.
- **Bazofili** → Alerjik reaksiyonlar veya miyeloproliferatif hastalıklarla ilişkilidir.
- **Lökopeni** → Bağışıklık sisteminin baskılandığını veya kemik iliği fonksiyon bozukluğunu düşündürür.

DİĞER TAM KAN SAYIMI (CBC) PARAMETRELERİ VE ANLAMLARI

(Kırmızı parantezde yazılmış sınır değerleri bir başka hastanenin kullandığı değerlerdir)

MCV (Mean Corpuscular Volume – Ortalama Eritrosit Hacmi)

Alyuvarların (eritrositlerin) ortalama hacmini yani büyüklüğünü gösterir (femtolitre, fL cinsinden).

- **Normal aralık:** 80–96 fL (80 - 93.6)
- **Düşükse (MCV < 80 fL):** Alyuvarlar normalden küçük demektir → **mikrositer anemi (microcytic anemia)**; genellikle **demir eksikliği anemisi** veya **talasemi** görülür.
- **Yüksekse (MCV > 100 fL):** Alyuvarlar normalden büyük → **makrositer anemi (macrocytic anemia)**; genellikle **B12** veya **folik asit eksikliği** ile ilişkilidir.

MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin – Ortalama Hücre Hemoglobini)

Bir alyuvarın içinde ortalama ne kadar **hemoglobin (oksijen taşıyan protein)** bulunduğunu gösterir (pikogram, pg cinsinden).

- **Normal aralık:** 28–33 pg (26.5 - 31.4)
- **Düşükse:** Alyuvar başına hemoglobin az → **hipokromik anemi (hypochromic anemia)**; genellikle **demir eksikliği** söz konusudur.
- **Yüksekse:** Alyuvar başına fazla hemoglobin var → nadirdir, **makrositer anemilerde** görülebilir.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration – Ortalama Hücre İçi Hemoglobin Konsantrasyonu)

Alyuvarın hacmine oranla hemoglobinin yoğunluğunu gösterir (% veya g/dL cinsinden).

- **Normal aralık:** 32–36 g/dL (31.9 - 37)
- **Düşükse:** Alyuvarın içi hemoglobin açısından seyrek → **hipokromi (az boyanma)**; tipik olarak **demir eksikliği anemisi**.
- **Yüksekse:** Alyuvarın içi aşırı yoğun → genellikle **sferositoz (spherical RBC deformitesi)** gibi nadir durumlarda görülür.

RDW-CV (Red Cell Distribution Width – Eritrosit Dağılım Genişliği, varyasyon katsayısı)

Alyuvarların boyutlarının birbirine ne kadar benzediğini gösterir (% cinsinden).

- **Normal aralık:** %8 – %18 (12.3 - 13.3)
- **Yüksekse:** Alyuvar boyutlarında büyük farklılık var → **anizositoz (anisocytosis)** vardır; genellikle **demir eksikliği** veya **karma anemilerde (örneğin demir + B12 eksikliği)** görülür.
- **Düşükse:** Klinik olarak genellikle anlamlı değildir; kan hücreleri boyutça homojendir.

MPV (Mean Platelet Volume – Ortalama Trombosit Hacmi)

Trombositlerin (plateletlerin) ortalama hacmini, yani büyüklüğünü gösterir (femtolitre, fL cinsinden).

- **Normal aralık:** 6 – 13.2 fL (9.7 - 11.9)
- **Yüksekse:** Genç, iri trombositlerin dolaşımda fazla olduğunu gösterir; bu durum **trombosit üretiminin arttığı (örneğin kanama sonrası veya trombositopeni telafisinde)** hallerde görülür.
- **Düşükse:** Trombosit üretimi azalmıştır veya eski trombositler birikmiştir; **kemik iliği yetmezliği** veya **immün trombositopeni** olasılığını düşündürür.

PCT (Plateletcrit – Trombosit Hacim Yüzdesi)

Trombositlerin kanda kapladığı hacmin, tüm kan hacmine oranını gösterir (% cinsinden).

- **Normal aralık:** %0.1 – %0.35 (0.17 – 0.36)
- **Düşükse: Trombosit sayısı azalmış (trombositopeni)** veya trombositler küçük → **kanama riski** artar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU

- **Yüksekse: Trombosit sayısı artmış (trombositoz)** veya trombositler iri → **pıhtılaşma riski (tromboz eğilimi)** artar.

© 2026, Dr. Mustafa AFYONLUOĞLU