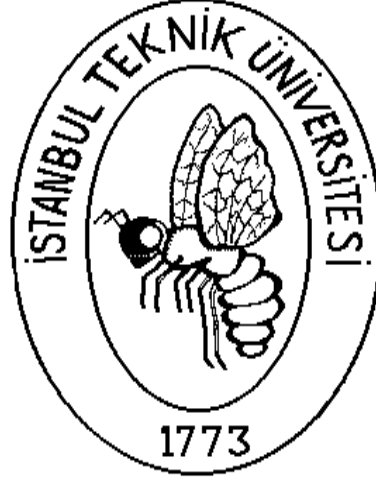


İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ

BİTİRME ÇALIŞMASI



**NÖROİMMÜNÖLOJİK ETKİLEŞİMLERİN
ÇOĞUL ÇÖZÜMLEMESİ
VE MATEMATİKSEL MODELLEMESİ**

Onur Pusuluk

Bölüm : Moleküler Biyoloji ve Genetik

Danışman : Yar. Doç. Dr. Eda Tahir Turanlı, İ.T.Ü. M.B. & G. Böl.

Yar. Doç. Dr Burak Güçlü, B.Ü. Biyomedikal Enstitüsü

2006 BAHAR DÖNEMİ

ÖZET

Sinir ve bağışıklık sistemleri, üzerlerinde en çok çalışılan canlı-bilim sistemleridir. Bu iki sistem biyokimyasal olarak aynı dili konuşur ve aralarındaki etkileşimler göz önünde bulundurulduğunda; birini diğerinden bağımsız olarak düşünerek anlamayı denemek, elde edilen doğru deneysel sonuçlardan yanlış çıkarımlar yapılmasına sebep olabilir. Bu yüzden, bu sistemleri anlamak için en az kendi içlerindeki moleküler etkileşimlerin açıklanması kadar, birbirleriyle etkileşimlerinin de açıklanması gerekir.

Sağlıklı bir sistemin nasıl sağlıklı kalabildiğini açıklayabilecek kilit noktaları bulabilmek için en kolay yollardan biri, sistemin sağlığının bozulduğu durumlarda değişim gösteren noktaları incelemektir. Bundan dolayı, nöroimmünolojik etkileşimleri çözümlmek için nöroimmünolojik hastalıklar üzerinden gitmek en kısa yollardan biri olarak gözükmektedir. Özellikle klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki durumlar hakkında bilgi edinilebilirliği düşünüldüğünde, Çoğul Sertleşme ("Multiple Skleroz", MS) ve onun deneysel hayvan modellerinin, etkileşimleri çözümlmede kullanılacak en ideal nöroimmünolojik hastalıklar oldukları söylenebilir.

Bu çalışmada, bu hastalıklardan yola çıkılarak oluşturulan matematiksel modeller yardımıyla nöroimmünolojik etkileşimler üzerine olan bilgi birikimimizin doğruluğu sınanmaya ve hastalıklar üzerine yeni varsayımlarda bulunmaya çalışılmıştır. Oluşturulan matematiksel model, bağışıklık sisteminden beş çeşit hücre, dört çeşit molekül; sinir sisteminden bir çeşit hücre, iki çeşit molekül içermektedir.

TEŞEKKÜRLER

Her şeyden önce, birer eğitimci olarak bana (yani öğrencilerine) güvenip, düşüncelerime ve yaptıklarına değer veren danışmanlarım Eda Tahir Turanlı ve Burak Güçlü'ye destek ve yönlendirmeleri için teşekkür ederim.

Her insanın, özellikle de işi bilim olanların, bir taraftan çayını yudumlarırken, bir taraftan da “kendince her şey”i sağlıklı bir şekilde tartışabileceği iş arkadaşlarına ihtiyacı vardır. Bu bağlamda, özellikle bazen nesneliliğiyle beni bile benden daha fazla düşünebilen, bilim dünyasındaki sevgili “yoldaş”ım Berkin Malkoç'a ve İTÜ MBG'de tanıştığım tüm dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bir çalışmaya kendinizi gerçekten adadığınızda, çalışmanın yaşı sizin yaşınızla bir oluyor ve tüm yaşantılarınız çalışma üzerinde hak kazanıyor. Bu yüzden, hayat adlı oyunda bir anlık bile yüz yüze geldiğimiz ve “şimdiki ben” olmamda katkısı olan herkese milyonlarca kez teşekkürler.

Son olarak da bana verilen ve verilmeyen her şey için de, her şeyin kendisine teşekkürler..

Onur Pusuluk

Mayıs, 2006

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
TEŞEKKÜRLER	ii
KISALTMALAR	iii
1 GİRİŞ	
1.1 SİNİR VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ARASINDAKİ ÇİFT YÖNLÜ ETKİLEŞİMLER	1
1.1.1 Sinir Sisteminin Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri	2
1.1.1.1 <i>HBB Eksenini üzerinden</i>	2
1.1.1.2 <i>Sempatik Sinirler üzerinden</i>	4
1.1.1.3 <i>Parasempatik Sinirler üzerinden</i>	5
1.1.1.4 <i>Ayrık Beyin Bölgeleri üzerinden</i>	5
1.1.2 Bağışıklık Sisteminin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri	6
1.2 NÖRO-İMMÜNOLOJİK HASTALIKLAR	9
1.2.1 MS ve Epidemiyolojisi	9
1.2.2 MS İmmüno-patojenezi	11
1.2.3 MS Tanı ve Tedavisi	13
1.3 DİNAMİK SİSTEMLERİN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ	14
2 MODEL	16
2.1 MODELİN MATEMATİKSEL FORMÜLLEŞTİRİMİ	16
2.1.1 Etkileşimden Bağımsız Durumların Gösterimi	19
2.1.2 Etkileşime Bağımlı Durumların Gösterimi	19
2.1.3 Tetiklenebilir ve/veya Baskılanabilir Etkileşime Bağımlı Durumların Gösterimi	19
2.1.4 Derişimden Bağımsız Durumların Gösterimi	19

2.1.5 Formüllerin Oluşturulması	20
2.2 KATSAYILARIN BELİRLENMESİ	21
2.3 BAŞLANGIÇ KOŞULLARININ BELİRLENMESİ	28
2.4 MODELİN DOĞRULANMASI	30
2.4.1 Kararlı Durumların Varlığı	31
2.4.1.1 <i>Th2 Kararlı Durumu</i>	31
2.4.1.2 <i>Th1 Kararlı Durumu</i>	34
2.4.2 Geçişlerin Varlığı	39
2.4.2.1 <i>Th2 → Th1 Geçışı</i>	40
2.4.2.1 <i>Th1 → Th2 Geçışı</i>	45
3 SONUÇLAR	50
3.1 BULAŞAK TETİKLİ GEÇİŞLER	50
3.2 OLG APOPTOZU İLE İLGİLİ SORUN VE MUTASYONLAR	53
3.2.1 OLG'lerin Ach Almaçlarında Mutasyon	53
3.2.2 OLG'lerde <i>Fas</i> Mutasyonları	55
3.2.3 YAŞLANMANIN ETKİLERİ	57
3.2.4 OLASI DİĞER ETKİLEŞİM KOMBİNASYONLARI	61
4 TARTIŞMA	65
4.1 MODELİN SONUÇLARININ TARTIŞILMASI	65
4.2 MODELİN TARTIŞILMASI	67
KAYNAKLAR	69
EKLER	A

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkolin (“ acetylcholine ”) Molekülü
Ag	: Antijen (“ antigen ”) Molekülü
ADD	: Adi Diferansiyel Denklem
ASH	: Antijen Sunan Hücre
APC	: “ Antigen Presenting Cell ”
BNST	: “ Bed Nucleus of Stria Terminalis ”
BKD	: Beyin – Kan Duvarı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CVO	: “ Circumventricular Organ ”
DA	: Dopamin Molekülü
E	: Epinefrin Molekülü
ER	: Endoplazmik Retikulum
GC	: Glikokortikoid (“ glucocorticoid ”) Molekülleri
GH	: Büyüme (“ growth ”) Hormonu Molekülü
HHB	: Hipotalamus - Hipofiz Bezi - Böbrek Üstü Kabuk Bölgesi
HLA	: İnsan MHC’si
ICAM-1	: “ IntraCellular Adhesion Molecule-1 ”
ILN	: İnterlökin Molekülleri
INF	: İnterferon Molekülleri
İd-T	: İdyotipik T Hücresi
k-İd-T	: Karşıit-İdyotipik T Hücresi
MAG	: “ Myelin Associated Protein ”
MBP	: “ Myelin Basic Protein ”
MG	: “ Myasteria Gravis ” Hastalığı

MHC	: “ M ajor H istocompability C omplex”
MPh	: Makrofaj (“ m acrophage”) Hücresi
MS	: “ M ultiple S kleroz” Hastalığı
MSS	: M erkezi S inir S istemi
NE	: N orepinefrin Molekülü
NK	: Doğal Öldürücü (“ n aturel k iller”) Bağışıklık Hücreleri
ODE	: “ O rdinary D ifferential E quations”
OLG	: O lügodentrosit Hücreleri
PACAP	: “ P ituitary A denylate C yclase A ctivating P olypeptide”
PLP	: “ P roteolipid P rotein”
PRL	: P rolaktin Molekülü
SP	: substance P Molekülü
S(MPh)	: Makrofaj Hücresinin Sitokini
S(Th1)	: Farklılaşmış 1. Tip Yardımcı T Hücresinin Sitokini
S(Th2)	: Farklılaşmış 2. Tip Yardımcı T Hücresinin Sitokini
To	: Farklılaşmamış Yardımcı T Hücresi
Th1	: Farklılaşmış 1. Tip Yardımcı T Hücresi
Th2	: Farklılaşmış 2. Tip Yardımcı T Hücresi
Tc	: Sitotoksik T Hücresi
TCV	: T Hücresi Aşısı (“ T cell v acination”)
TNF	: “ T umor N ecrosis F actor”
VCAM-1	: “ V ascular- C ell A dhesion M olecule-1”

1. GİRİŞ

1.1 SİNİR VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMLERİ ARASINDAKİ ÇİFT YÖNLÜ ETKİLEŞİMLER

Sinir ve Bağışıklık Sistemlerinin işlevsel özerklikleri üzerinde son 20 yıldır birçok başarılı çalışma yapılmıştır. Nöro-immünoloji ve psiko-nöro-immünoloji alanlarındaki ilerlemeler, bu iki sistemin biyokimyasal olarak aynı dili konuştuklarını ve birbirlerine kuvvetli bir şekilde bağlı olarak işlev gördüklerini göstermiştir [1, 2]. Bu, sistemleri anlamak için hem kendi içlerindeki moleküler etkileşimlerin, hem de birbirleriyle etkileşimlerinin açıklanmasının gerektiğini gösterir.

Bu iki karmaşık sistem, farklı düzeylerde çift yönlü olarak etkileşmektedirler [1]. Etkileşim düzeyleri, moleküler ve sistem düzeyi olarak sınıflandırılabilir. Moleküler düzeyde, Bağışıklık Sisteminin Sinir Sistemi üzerindeki etkisi öncelikle sitokinler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri ise 3 farklı yol ile özetlenebilir [1]:

1) Hipotalamus - Hipofiz Bezi - Böbrek Üstü Kabuk Bölgesi (HHB) eksenini üzerinden Nöro-hormonal yol.

2) Lenfotik organlara uzanan sempatik sinirler üzerinden, doğrudan nöronal yol.

3) Asetilkolin (Ach) sentezleyen parasempatik sinirler üzerinden gerçekleşen nöronal yol.

İki sistem arasındaki sistem düzeyindeki etkileşimden ise, özellikle duygusallıkla ilgili olan ayırık beyin bölgeleri, limbik sistem ve yeni-kabuktan (neokorteks) oluşan beyin ödül sistemi ("brain reward system") sorumludur [1]. Son bulgular göstermiştir ki, beyin parankimasına doğrudan ulaşmayan hastalık etmenleri, beyin dokusundaki bağışıklık tepkimelerini tetikleyebilmektedir. Böyle bir iletişim, beyinin bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici bir rolü olmasını; bağışıklık sistemininse, beyin için bir duyu organı gibi işlev görebildiğini göstermektedir [1, 3].

1.1.1 SINIR SİSTEMİNİN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Endokrin ve birincil sempatik sistem yolları üzerinden salınan hormon, nörotransmitter, nöropeptid ve sitokin gibi etkin biyolojik moleküller, lenfosit ve onlarla ilişkili diğer hücrelerle (makrofajlar, epitel hücreler ve dentritik hücreler gibi), bu hücrelerdeki özgül almaçları aracılığıyla etkileşmektedir. Bu moleküller, beyindeki kimyasal ileticiler arasındaki en geniş öbektir ve epinefrin (E), norepinefrin (NE), dopamin (DA), histamin, asetilkolin (Ach), substance P (SP), prostoglandinler, prolaktin (PRL), büyüme hormonu (GH), glikokortikoidler (GC), testosteron..vs bunlar arasında en bilinenleridir. Bu nöro-endokrin etmenler, bağışıklık elamanı üzerindeki almaçlarıyla etkileştikten sonra, cAMP ve cGMP gibi çeşitli ikincil ileticilerle hücresel etkinliği değiştirebilir ya da lenfokin ve monokin üretimlerini etkileyerek bağışıklık tepkisini dolaylı yoldan düzenleyebilirler [1, 4].

1.1.1.1 HHB Eksenini Üzerinden MSS'nin Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

GH ve PRL'nin bağışıklık tepkilerini tetiklediği bilinmektedir. GH eksikliğinde kemik iliği ve timüste antikor üretimi, T-hücresi işlevleri ve NK-hücresi etkinlikleri azalmaktadır. Hipofiz bezinden PRL salımı baskılandığıdaysa, antikor ve hücre aracılıklı bağışıklık işlevleri baskılanmakta ve bazı bulaşak (enfeksiyon) etmenlerinden vücut çok daha kolay etkilenmektedir. Benzer şekilde, bu bulaşak etmenlerinden (*Listeria monocytogenes* gibi) kaynaklanan hastalıklar, PRL ve PRL sentezini tetikleyen moleküllerle tedavi edilebilmektedir [5, 6].

Çoğu bakteriyel ve viral bulaşak, HHB eksenini tetiklemekte ve özellikle kortikosteroidlerin dolaşımdaki düzeyini arttırmaktadır. Böbrek üstü bezinden salgılanan bu GC molekülleri, yangısal (enflamatör-iltihap yanıtı) hücre işlevlerini baskılamaktadır. Bu moleküllerin, T-hücrelerinde çoğalma, hayatta kalma ve apoptozu etkilediği bilinmektedir [1, 7]. Bunun yanı sıra, bakteriyel zehirler, anthrax ölümcül zehri, düşük miktarlardaysa GC ve progesteron almaçlarının etkinliğini baskılamaktadır [8]. Diğer taraftan, fizyolojik düzeydeki GC derişimi, temel bağışıklık işlevleri için gerekmektedir [9]. Bu derişim, bağışıklık sistemini baskılamaktan çok düzenler ve sitokin üretimini Th1-'den Th2-tip örüntüsüne kaydırır [5, 9]. Th1 sitokinleri (IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α molekülleri gibi), hücre

içi bulaşak etmenlerine karşı oluşan tepkilerde; Th2 sitokinleri (IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 molekülleri gibi) ise hücre dışı parazitik etmenlere karşı oluşan tepkilerde görev alır. Ayrıca, Th1- ve Th2-lenfositleri kendine-bağışıklık (oto-immünite) durumlarında önemli rollere sahiptir [10]. GC molekülleri de, Th1- ve Th2-sitokinlerinin arasındaki dengede, bilinen en etkili hormonlardır. Mesela, kortizolün günlük bir salınım ritmi vardır ve bu ritim yüzünden sitokin örüntüsü, erken uykuda Th1, geç uykuda ise Th2 tipindedir [5, 9]. Fakat bu geçişler sırasında, kortizolün Th2 sitokinleriyle hiçbir şekilde etkileşmediği [11] ve kortizolün ritmindeki bozuklukların, bulaşak durumlarını kolaylaştırdığı gözlemlenmiştir [3]. Bu durumda, kortizol Th1 sitokinleriyle etkileşiyor olmalıdır.

Lenfosit GH molekülü, IL-12 tarafından tetiklenince üretilmektedir. Bu hormon, IFN- γ üretiminden de sorumludur. Kortizol ve NE, IL-12 üretimini baskıladıkları için, dolaylı olarak IFN- γ üretimini de baskılamaktadırlar [11].

Bağışıklık elemanları üzerindeki GC almaçlarının geni, iki farklı şekilde kırılabilir. Bu iki farklı kırılma, birbirine zıt çalışan iki farklı GC almacının (GR ve MR) oluşmasına sebep olmaktadır. Bu yüzden, GC moleküllerinin bağışıklık elemanları üzerindeki etkisi birbirine zıt iki yönde de gerçekleşebilmektedir. Fakat MR yönünde kırılma eğilimi, 10 kat kadar daha fazladır. Ayrıca, bu almaç genlerinde işlevsel polimorfizm bulunmaktadır. Bu polimorfizm, GC bağlanma eğilimlerinin değişebilmesine sebep olmaktadır [3]. Eğilim azaldıkça, lenfositler sitokinlere karşı korumasız kalmaktadır.

Makrofajların yüzeyinde bulunan GC almaçlarının bağlanma eğiliminin, lenfositlerinkinden daha az olduğu ve ancak uzun süreli GC uygulamalarında makrofajların baskılanabildiği bilinmektedir [3].

Östrojen de bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu hormon, kendine-bağışık ve yangısal hastalıkların dişilerde 2 kattan, 10 kata kadar daha fazla ortaya çıkmasına katkıda bulunur [12]. Testesteron ve estradiol gibi steroid hormonlarsa, sitotoksiklik ve NK-hücrelerinin göçünde düzenleyici bir etkiye sahiptir [1].

1.1.1.2 Sempatik Sinirler üzerinden MSS'nin Başışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

Sempatik iletme tepki olarak, dalaktaki sempatik sinir uçlarından NE ve E gibi katekolaminler salınmaktadır. Bu moleküller, hücre çoğalmasını, sitokin ve antikor üretimini, litik etkinliği ve hücre göçünü içeren geniş bir hücresele etkinlik dizisini kolaylaştırabilmekte ya da baskılayabilmektedir. Örneğin, E ve NE lenfoide organlardaki β -adreno-almaçlarıyla etkileşip, lenfosit sayısını arttırılabilmekte ve hücre yüzeyi farklılaşmış antikorlarının ifade olunmasını tetiklemektedir. Ayrıca, E komplement etkinliğini azaltmakta ve tümör hücrelerinin ya da *Herpes Simplex* bulaşmış hücrelerin makrofaj aracılıklı yıkımını baskılamaktadır. NE ise, NK sitotoksikliğini birçok farklı düzeyde baskılamaktadır [1].

DA, bir katekolamin nörotransmiteri, INF- γ üreten hücrelerin sayısını azaltmaktadır. DA derişimi fizyolojik derişimin üstüne çıktığında, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin çoğalması ve sitotoksikliği baskılanmaktadır. Bu baskılanma mekanizmasının temelinde, hücresele cAMP'nin D1 sınıfı DA almaçları aracılıklı tetiklenmesi vardır [13].

Birincil ve ikincil lenforide organlara uzanan sinirlerin uçlarında bulunan birçok nöropeptid (SP ve nöropeptid Y gibi) de başışıklık elemanlarını etkileyebilmektedir. Normal, kanser ve kendine-başışık T hücrelerinin çoğu sinir hücreleri gibi, iyon kanallı glutamat almaçını ve işlevsel dopamin almaçlarını (D2, D3 alt tipleri) yüksek düzeyde ifade etmektedir. Bu almaçlarla, T-hücrelerinin çoğalması, integrin aracılıklı tutunması ve sitokin üretimi düzenlenebilmektedir. Bazı epilepsi çeşitlerinin, bu almaçlar aracılığıyla gerçekleşen etkileşimler sonucunda kendine başışık T-hücreleri tarafından tetiklendiği düşünölmektedir [1].

Hipofiz bezinden salınan bir polipeptid olan PACAP ("Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide"), hem mRNA, hem de protein düzeyinde, öncül-yangısal (pro-inflamatör) sitokin ve kemokinleri baskılamaktadır. Ayrıca, bu polipeptid CD4⁺ T hücrelerinin farklılaşmasını doğrudan ve dolaylı olarak (antijen sunan hücreleri (ASH) etkileyip, Th2'lerin hayatta kalmalarını ve çoğalmalarını sağlayarak) etkilemektedir [1].

1.1.1.3 Parasempatik Sinirler üzerinden MSS'nin Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

T lenfosit ve makrofaj hücreleri, hem muskarinik, hem de nikotinik Ach almaçlarına sahiptir. Beynin kolinerjik yol izleri sayesinde, bağışıklık sisteminin durumunu izleyebildiği ve yangıyı kontrol edebildiği de bilinmektedir. Ach salan parasempatik sinirlerin akut yangıyı baskılaması, yangısal refleks olarak tanımlanmaktadır. Bu karşıt-yangısal yol izinde özellikle vagus sinirinin önemli bir rolü vardır. Vagus siniri, makrofajlardaki nikotinik Ach almaçları üzerinden, sitokin salımını baskılamakta ve hücrelerin etkinliğini bozmaktadır. T-lenfositlerinin, özellikle de sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin, çoğalması içinse, Ach molekülünün muskarinik Ach almaçlarını uyarması gereklidir [1, 14].

1.1.1.4 Bağışıklık Sisteminin Düzenlenmesinde Rol Alan Beyin Bölgeleri

MSS içinde, özellikle hipotalamus ve limbik sistemde, elektrolitik yollarla yapılan lezyonlar, bağışıklık sisteminde çeşitli değişikliklere sebep olmaktadır [1].

Sağ yarım küredeki neokorteks lezyonları, T hücre işlevlerini artırırken; sol yarım küredekiler bu işlevleri azaltmaktadır. Ayrıca, sağ yarım kürenin uyarılması, T hücresi sayısında herhangi bir değişikliğe sebep olmazken; sol yarım kürenin uyarılması, bu sayıyı arttırmaktadır [1].

Limbik sistemin değişik kısımları, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde farklı işlevlere sahiptir. Hipokampus ve Amiglidadaki lezyonlar, T hücre sayısı ve işlevini ve antikor tepkisini arttırmaktadır. Bu bölgelerin uyarılmasıysa, nötrofil sayısını arttırmaktadır. BNST lezyonları, NKCC etkinliğini azaltırken; yatay septum lezyonları bu etkinliği etkilememektedir. Orta septum lezyonlarıysa, bu etkinliği azaltırken; T-hücresi ve lökosit sayısı ile, antikor tepkisini de azaltmaktadır [1].

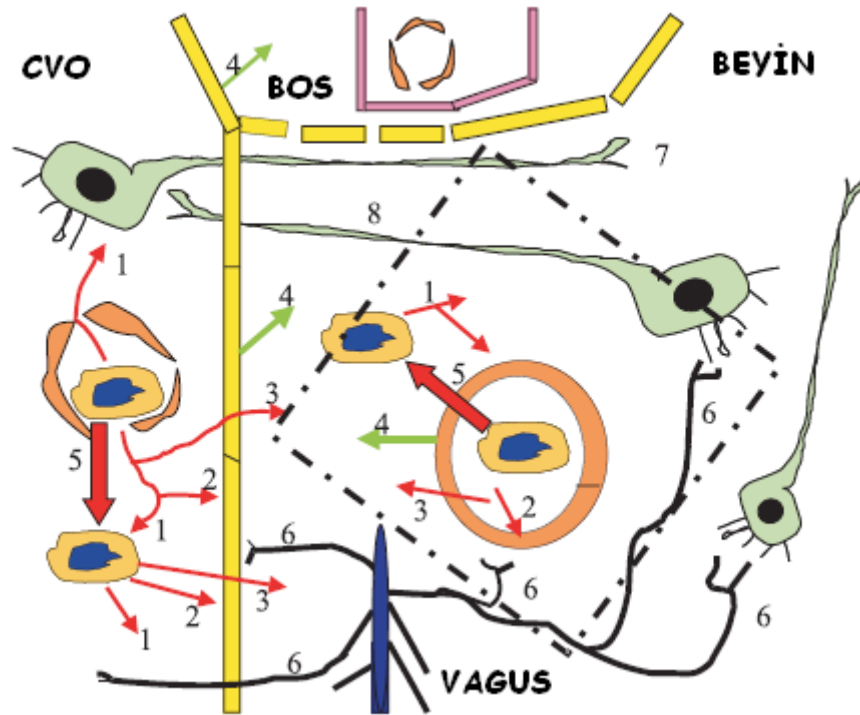
Hipotalamusun değişik kısımlarının etkileri de, limbik sistemdeki gibi farklıdır. Ön hipotalamus lezyonları, T hücre işlevi ve sayısını, NKCC etkinliğini ve antikor tepkisini azaltmaktadır. Paraventriküler çekirdek lezyonları ise lökosit sayısını ve nötrofillerin fagositik etkinliğini azaltırken; hücre aracılıklı bağışıklık tepkisini kolaylaştırmaktadır. Orta hipotalamus lezyonları, NKCC etkinliğini ve timus ağırlığını azaltırken; bu bölgelerin uyarılması, dalaktaki çoğalmayı ve NKCC etkinliğini azaltmaktadır. Yatay hipotalamus lezyonları, NKCC ve dalak hücrelerini azaltırken; buranın uyarılması bağışıklık tepkisi ve NKCC etkinliğini arttırmaktadır.

Beyin ödül bölgesinin uyarılması da NKCC etkinliği ve bağışıklık tepkisini arttıran bir başka etmendir [1].

Beyincik ve gri madde lezyonları da benzer şekilde bağışıklık sisteminde değişikliklere yol açmaktadır [1].

1.1.2 BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Elde edilen son bulgular, bağışıklık bakış açısından MSS'nin aslında mutlak korunaklı bir bölge olmadığını göstermektedir [1, 15]. Bağışıklık sisteminden beyine gelen iletilerin, burada glia hücrelerini etkinleştirip, öncül-yangısal moleküllerin salınmasını sağlaması, günümüzde "hastalık tepkisi" olarak bilinmektedir. Bu tepkinin en bilinen bileşeni kolaylaştırılmış acı tepkisidir. Beyin parankimasına ulaşmayan hastalık etmenlerinin, beyin dokusundaki "circumventricular" organlarda (CVO) CD14, 2. tip "Toll-like" almaçları ve öncül-yangısal sitokinlerin genlerinin hızlı bir şekilde ifadesini tetiklemesi, sözü edilen etkileşimlerin varlığını kanıtlamaktadır [1]. CVO ise beynin diğer bölgeleriyle, duysal (afarent) ve motor (eferent) sinirler ya da bölgesel olarak difüzyonla taşınabilecek moleküllerin senteziyle etkileşebilmektedir [16].

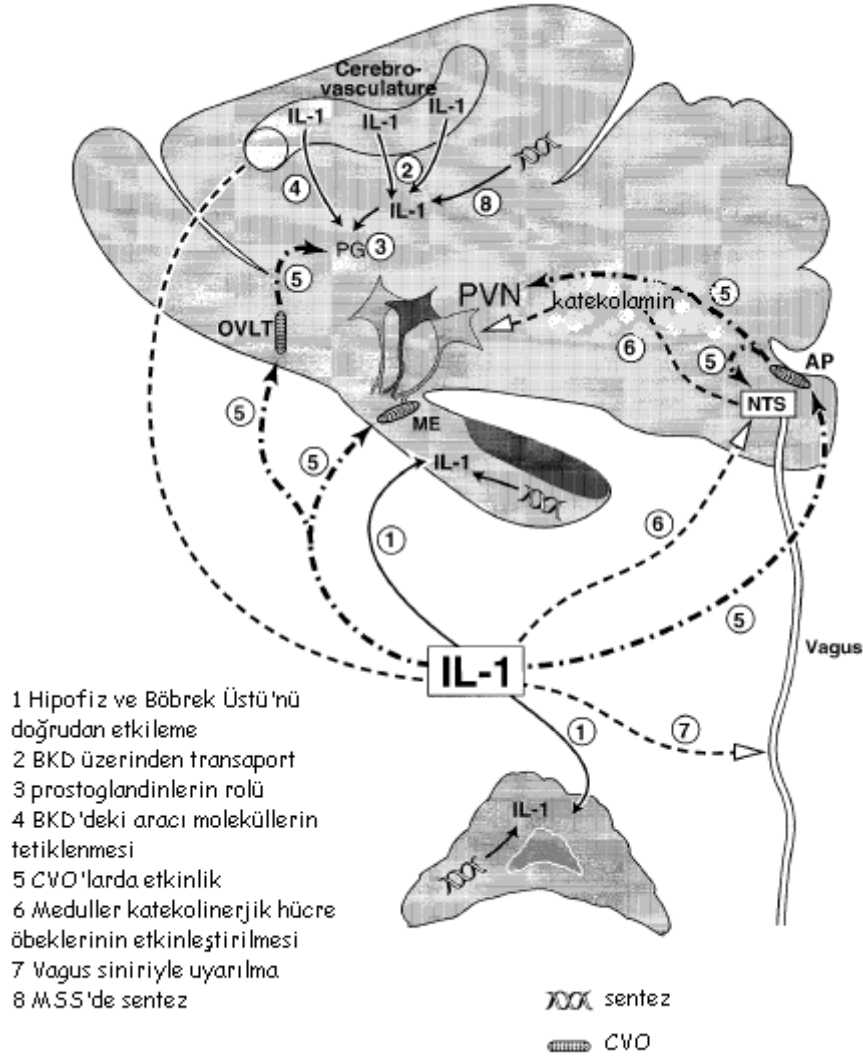


Şekil-1: Nöroimmüolojik iletişim yol izleri [16]. Kahverengi çizgiler kan damarlarını göstermektedir. Bu damarlar BOS (Beyin-Omurilik Sıvısı) ve CVO bileşenlerinde sızdırma

yapabilmektedirler. Sarı yapılar, bileşenleri birbirinden ayıran, tantanikitik ve epidemal hücre hatlarını göstermektedir. Mavi-yeşil yapılar, nöron ve diğer MSS elemanlarını göstermektedir. Mavi çekirdekli yapılar dolaşımdan gelen bağışıklık hücreleridir. Geniş kırmızı oklar, dolaşımdan MSS içine giren bağışıklık elamanlarını göstermektedir. Küçük kırmızı oklarsa, bu hücrelerden ve dolaşımdan gelen nöro-immün moleküllerdir. Yeşil oklar, epitel hücre gibi duvar elemanları tarafından sentezlenen molekülleri göstermektedir. Siyah eğriler, vagus çıkıntılarını; siyak kesikli çizgiyle gösterilen kutu ise nörovasküler birimi temsil etmektedir.

Bağışıklık hücreleri, birçok bağışıklık düzenleyici hormonu (PRL, GH, CRH, ACTH) , endorfin ve enkafalin gibi nöropeptidleri ve E ve NE gibi katekolaminleri üretip, salabilmektedir [1]. Bu moleküller, kan dolaşımı yoluyla MSS'ye ulaşır, burada değişikliklere sebep olabilmektedir.

Bağışıklık ürünleri IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ ve TNF- α , HHB eksenini tetiklemektedir.. Bu yüzden, bu ürünlerin GC üretimi üzerinde düzenleyici bir etkileri vardır [1, 17]. Bu moleküller özellikle yangı ve bulaşak durumlarında salınan öncül-yangısal sitokinlerdir [3].



Şekil-2: IL-1'in HHH eksenini tetikleme mekanizmaları [17]. AP, *Area postrema*; ME, *medeian eminence*; OVLT, *organum vasculare of lateral terminals*; PVN, *paraventricular nucleus*; NTS, *nucleus tractus solitarius*.

Ayrıca IL-1, doğrudan hipotalamik sinirleri tetikleyip, NE üretimini arttırmaktadır. Ek olarak, hipokampal oluşumlarda, IL-2 almaçları bulunmaktadır. Bu sitokin miktarının değişmesi, nörotrofinle ilgili olan nöronların hayatta kalma miktarını etkileyerek, hipokampal hücre mimarisini değiştirmektedir. Beyin dokusuna IFN- γ ve TNF- α aşularının yapılması, 8 ile 72 saat arasında bu bölgeye bağışıklık hücre girişini arttırmaktadır [3]. Bu moleküller, Beyin-Kan Duvarındaki (BKB) epitel hücreleri üzerinde dolaylı bir etkiye sahiptir. Epitel hücreler IL-1 almaçları içermektedir ve bu moleküller IL-1 salımlarını arttırmaktadırlar. [1]. Bunlara ek

olarak, TNF- α , GC moleküllerinin hücre çekirdeği içine alınmasını baskılamaktadır [3].

Bunların yanı sıra, sitokinler periferik duysal sinirleri doğrudan uyarabilme yetisine sahiptir [1]. Periferik sistemdeki IL-1 β , vagus siniri üzerindeki almaçlarca tanınabilmektedir. Ayrıca, TNF- α da vagus almaçlarınca tanınabilmektedir. Vagus tarafından alınan ileti de doğrudan HHB eksenine taşınabilmekte ve bağışıklık iletilisinin geldiği bölgeye kolinerjik sinirler aracılığıyla cevap gönderilebilmektedir. Böylece, beyin yangının nerede olduğunu izleyip, gerektiğinde bağışıklık sistemini baskılayabilme potansiyeline sahip olmaktadır [3].

1.2 NÖRO-İMMÜNOLOJİK HASTALIKLAR

Sağlıklı bir sistemin nasıl çalıştığını açıklayabilmek için kullanılacak en kolay yollardan birinin, sistemin sağlığının bozulduğu durumlarda değişim gösteren noktaları incelemek olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı, nöro-immünolojik etkileşimleri çözümlmek için nöro-immünolojik hastalıkları incelemek bir yöntem olabilir.

Teknik yetersizlikler yüzünden uzun yıllar boyunca MSS içinde HLA genlerinin bulunamaması; beynin diğer sebikal lenfoid düğümleri kullanabildiğinin ve mikroglial hücrelerin makrofajlar gibi ASH görevi görebildiğinin bilinmemesi ve BKD'nin yapısının dinamik değil de durağan olarak düşünülmesi, MSS'nin bağışıklık tepkilerinden korunmuş bir bölge olarak düşünülmesine sebep olmuştur. Oysa bugün, nöro-masküler Ach almaçlarına karşı gelişen *Myasteria Gravis* (MG) ya da miyelin kılıf elemanlarına karşı gelişen *Multiple Sclerosis* (MS) gibi birçok bağışıklık kökenli sinir sistemi hastalığı olduğu bilinmektedir [15].

Klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki durumlar hakkında da bilgi edinilebilir olması [18] ve nöro-immünolojisi üzerine yapılan çalışmaların sayısının yeterince fazlalığı yüzünden, MS ve onun deneysel hayvan modellerinin, nöro-immünolojik etkileşimleri çözümlmede kullanılacak ideal hastalıklar oldukları söylenebilir.

1.2.1 MS ve Epidemiyolojisi

Resmi olmayan ilk kaydı, 1380-1483 yılları arasında; resmi olan ilk kaydıysa 1838 yılında yapılmış olan MS, nöro-yanğısal, nöro-dejeneratif ve de-miyelizan bir

hastalıktır [18]. MS'te MMS içinde çok odaklı lezyonlar ve farklı klinik belirtiler bulunmaktadır [19].

Temel özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, MS lezyonları dört farklı patolojik örüntü içinde oluşabilmektedir [19].

Birinci örüntü tipinde, lezyonda miyelin kılıf harabiyeti ile T- ve makrofaj hücrelerinin sızdığı görünmektedir. Fakat oligodentrosit (OLG) hücreleri canlıdır; hızlı ve neredeyse tamamen re-miyelinizasyon bulunmaktadır. İkinci örüntü tipinde, lezyonda plazma hücreleri ile etkin(leşmiş) T- ve makrofaj hücreleri görünmektedir. OLG hücrelerinde kayıp ve lezyon içine üretici (progenetör) hücre göçü bulunmaktadır [19]. Bu iki hastalık tipinde, ana hedef daha çok miyelin kılıf gibi gözükmektedir [20].

Üçüncü örüntü tipinde, lezyon merkezinde kan damarı bulunmamaktadır. Lezyonda T-hücre sızıntısı çok azdır ve apoptotik hücre ölümleri vardır. Akson zedelenmesi ve mikroglial etkinliği görülür. Dördüncü tip örüntüdeki lezyonlarda, beyaz madde içinde OLG dejenerasyonu ve apoptotik hücre ölümü bulunmaktadır. Ayrıca, T- ve makrofaj hücrelerinin sızdığı görülür [19]. Bu son iki hastalık tipinde, ana hedef daha çok OLG hücrelerinin kendisi gibi gözükmektedir [20].

MSS'de miyelin kılıf, 2 majör protein (MBP, "Myelin Basic Protein" ve PLP, "Proteolipid Protein") ve birçok minör proteinden (MAG, "Myelin Associated Protein" gibi) oluşmaktadır. Kılıfın sentezi de OLG hücrelerince yapılmaktadır [21]. MS'li hastalardaki miyelin kılıf elemanlarının sağlıklı bir insandakinden, bilinen tek farkı, yazma-sonrası (post-translasyonel) modifikasyonlar düzeyinde olabilmektedir ve bu elemanlar üzerinde hastalığa sebep olabilecek herhangi bir mutasyon gözlemlenmemiştir [21, 22]. MBP için 7 ekzon bulunmaktadır. Farklı kırılma kombinasyonlarıyla, 5 çeşit MBP oluşabilmektedir. Bu MBP'lerin dizilimi, patolojik moleküllerin dizilimlerine benzeyebilmektedir [21]. MS'li dokularda bulunan MBP'ler de-iminize olmuş ve daha katyonik bir hale gelmiştir. Ayrıca, metillenme oranı da daha fazladır. Metillenme arttıkça, protein daha tıkHz hale geleceğinden, yarı ömrü artar [22].

Hastalığın Türkiye'de görünme frekansı 34-35/100,000'dir [18]. Genellikle beyaz ırk arasında, yüksek sosyokültürel özelliklere sahip toplumlarda ve ılıman/soğuk iklim kuşaklarında ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla 2-3

kat daha sık rastlanır. İlk klinik belirtiler, 20-40 yaş arasında görünmektedir. MS hastalarının çoğunun ailesinden başka üyelerde de hastalığa rastlanılmaktadır [18, 23]. HLA-DR2 alelinin frekansının yüksek olduğu popülasyonlarda, MS riskinin de yüksek olduğu görülmüştür [23]. Fakat, 15 yaşına kadar yapılmış olan göçlerde, MS riski göç edilen bölgeye ait olan değerle eşitir[18]. Bunlar, hastalığın çevreye bağlı bir genetik temeli olabileceğine işaret etmektedir.

1.2.2 MS İmmüno-patojenezi

BKD'nin kendine bağışık T hücrelerine ve de-miyelizan antikorlara olan geçirgenliği, genetik (süper antijen üretimi gibi) ve çevresel etmenlerle (viral ya da bakteriyel hastalıklar gibi) artabilmektedir. Bu geçiş kolaylığı, öncelikle ICAM-1 ("Intracellular Adhesion Molecule-1"), VCAM-1 ("Vascular-Cell Adhesion Molecule-1"), E-Selektin gibi endotel yapıştırıcı (adhezyon) moleküllerinin derişimlerinin yükselmesiyle başlar. Matris metallo-proteazları gibi enzimlerin BKD'nin yıkımını arttırması, geçiş kolaylığını arttıran ikinci etmendur. MSS içindeki etkin(leşen) T hücreleri, IFN- γ ve TNF- α gibi öncül-yangısal sitokinleri sentezler. Bu moleküller, komşu lenfosit ve ASH'lerde hücre yüzeyi moleküllerinin ifade olunma hızını arttırır [23]. IFN- γ , özellikle mikroglial hücrelerin ASH olarak etkinleşmesini tetikler [24]. II. Sınıf MHC'ye ("Major Histocompatibility Complex") sahip bir ASH, farklılaşmamış T hücresi ve MS antijeni karşılaştığında, T hücresinin yüzeyindeki eş-uyarıcı ("co-stimulatory") moleküle göre iki farklı yol izi izlenebilir [23].

T hücresinin yüzeyindeki eş-uyarıcı molekül CD28 ise ve onun ligandı B7-1 ortamda varsa, T hücreleri CD4⁺ Th1 hücrelerine farklılaşır ve öncül-yangısal IL-12 ve IFN- γ sitokinleri sentezlenir [23]. IFN- γ ve IL-12, Th1 yol izini tetiklerken; IFN- γ , Th2 yol izini baskılar. Hücre içi bulaşak etmenleri varsa da, bu sitokinlerin üretimi tetiklenir [10]. Th1 hücreleri çoğalır ve IFN- γ ile TNF- α üretmeye başlar. TNF- α sitokini, OLG ve miyelin hasarlarını tetikler [23]. Bu hasar, OLG'lerdeki 1. tip TNF- α almaçlarının uyarılmasıyla hem apoptoz, hem de nekrozun tetiklemeyle gerçekleşir. OLG'lerdeki 2. tip TNF- α almaçlarının uyarılmasıyla ise remiyelinizasyon gerçekleşir [25]. IFN- γ sitokinleri tarafından uyarılan makrofajlar, komplement tepkimeleri tetikleyerek ya da doğrudan, miyelin kılıf hasarlarına sebep olur. Ayrıca IFN- γ , sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin de OLG hasarına yol açmasını

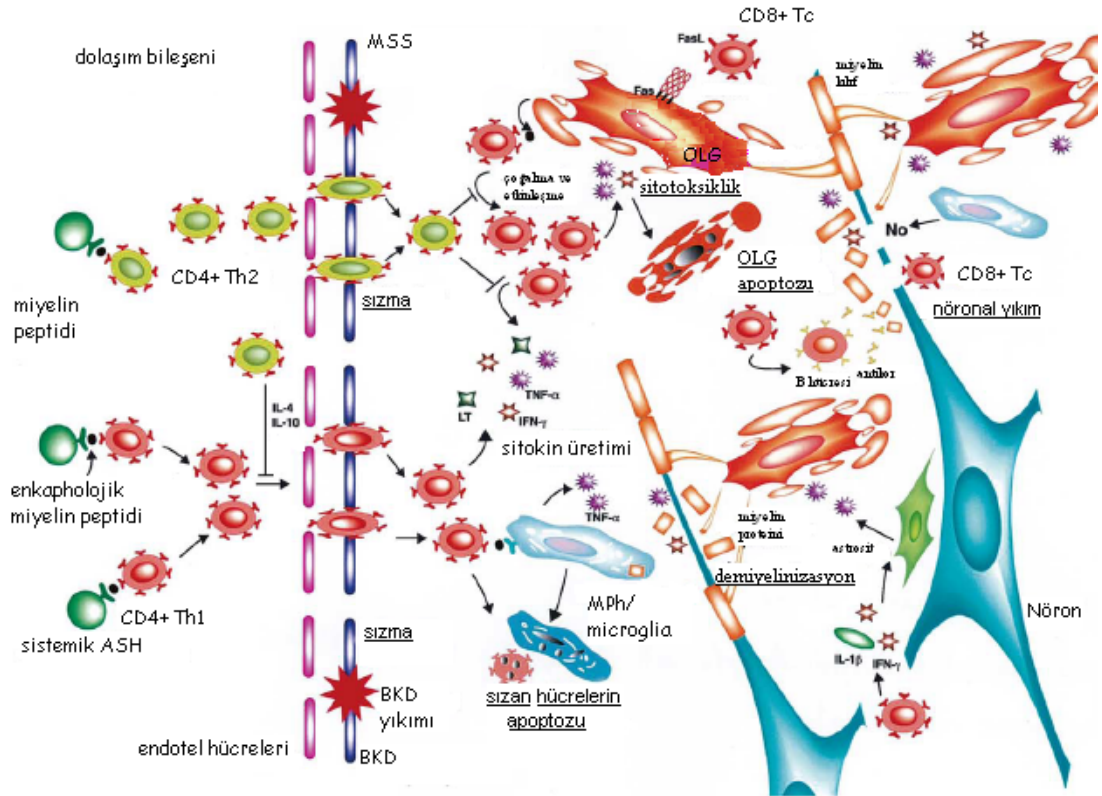
tetikler [23]. Bu molekül, OLG hücrelerindeki *Fas* geninin ifade olunmasını tetikler. $CD8^+$ T hücrelerinin yüzeyindeki FasL, OLG'lerdeki Fas molekülleriyle etkileşince, OLG apoptozu gerçekleşir [25]. ER (endoplazmik redikulum) üzerinde stres oluşmuşsa, yanlış katlanmış ya da katlanmamış proteinler ER lümeninde birikmişse, $IFN-\gamma$ tetikli OLG apoptozu kolaylaşır [26]. OLG'lerin yüzeyindeki muskarinik Ach almaçlarının uyarılması ise, apoptoz mekanizmasındaki kaspaz etkinliğini azalttığı için, apoptozu baskılayabilir [27]. Ayrıca $IFN-\gamma$, mikroglial hücrelerin apoptozunu da tetikler [24]. IL-1, IL-4 ve $TNF-\alpha$, HHB ekseninin tetikleyerek, GC düzeyi yükseltir [28]. Zamanla sinir iletimi, azalan miyelin kılıf yüzünden yavaşlar ve çıplak kalan sinirlerin çevresel etmenlerle yıkılması kolaylaşır [23]. Fakat bazı durumlarda, aksonal hasarın, de-miyelinizasyondan önce olabildiği de gözlenmiştir [20].

T hücrelerinin yüzeyindeki eş-uyarıcı molekül CTLA-4 ise ve onun ligandı B7-2 ortamda varsa, T hücreleri $CD4^+$ Th2 hücrelerine farklılaşır ve karşıt-yanğısal IL-1, IL-4 ve IL-10 sitokinleri sentezlenir [23]. IL-4ve IL-10, Th2 yol izini tetiklerken; IL-10, Th1 yol izini baskılar. Hücre dışı bulaşak patojenleri varsa da, bu sitokinlerin üretimi tetiklenir [10]. Th2 hücreleri çoğalır ve karşıt-yanğısal IL-1, IL-4 ve IL-13 üretmeye başlar. IL'ler B lenfositlerini etkinleştirir ve bu hücrelerin sentezlediği antikorlar sayesinde, re-miyelinizasyon gerçekleşir [23].

$CD8^+$ T-lenfositleri, 3 farklı alt-popülasyondan oluşur ve bunların hepsi, antijen-özgül T-lenfositlerinin çoğalmasını baskılar. 1. tip $CD8^+$ T-lenfositleri, hücre-hücre etkileşimi ile dentritik hücrelerin yüzeyindeki eş-uyarıcı moleküllerde değişikliklere yol açarak; 2. tip $CD8^+$ T-lenfositleri, sitokin salgılayarak dolaylı yoldan, bu işlevi gerçekleştirir. 3. tip $CD8^+$ T-lenfositlerinin etkinliği için, önce antijen sunumu gerekir. Sağlıklı bireylerde, bağışıklık iç dengesinden bu alt-popülasyonların sorumlu olduğu ve bunlardaki işlevsel değişikliklerin, kendine-bağışık hastalıklara sebep olabildiği düşünülmektedir [29]. Th1 aşlarının dengeyi Th2 yönüne kaydırması, periferdeki B- ve T-lenfositlerinin vücut antijenlerine zaten duyarlı olması ve kendine bağışık T hücrelerinin kazayla etkinleşmesinin hastalıkla sonuçlanmaması, bu şekilde kendine bağışıklığı düzenleyici bir mekanizmanın varsayımını destekler niteliktedir [30].

MS'nin her aşamasında, $CD4^+$ ve $CD8^+$ T-lenfositleri bulunmaktadır. Fakat $CD4^+$ hücrelerinin sayısı çoğunlukla daha azdır [31]. MS'nin ilerlemesinde, de-miyelinizasyondan çok aksonal kayıp önemlidir [32]. Aksonal kayıp ve $CD8^+$ T-

hücre sayısı arasında daha düzgün bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca, özellikle perivasküler bölgedeki doku tahribinde de CD8⁺ T-hücrelerinin daha etkin olduğu bulunmuştur [20]. CD4⁺ T-hücreleri, nörotrofin etmenler salgılayarak, sinir hücrelerini koruyabilmektedir de [31, 32]. Bazı MS durumlarında da baskı olan CD4⁺ T hücreleri, Th1'ler değil; Th2'ler olabilmektedir. Deneysel gözlemler göstermektedir ki, MS'de bağışıklık sisteminin hangi ordusunun doku tahribinde kullanılacağı, MSS'nin nasıl tepki vereceği ve re-miyelinizasyonu, daha çok genetik arka plan belirlemektedir [31].



Şekil-3: MS'in İmmünopatogenezi [25].

1.2.3 MS Tanı ve Tedavisi

MS lezyonları hem ak, hem de gri madde üzerinde manyetik rezonans görüntüleme teknikleriyle görüntülenebilmektedir. Sürekli bir görüntüleme yapıldığında, bu lezyonların zamanla büyüyüp küçülebildiği ya da farklı bölgelerde ortaya çıkıp kaybolabildiği gözükmektedir. Klinik izdüşümünün kesikli olmasına rağmen, MS'nin sürekli bir hastalık olduğu söylenebilir [18].

MS tanısında kullanılan ölçüt sınıflandırması, Poser ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu sınıflandırmada, kesin ve olası MS olarak iki ana öbek vardır. Her iki öbek de klinik ve laboratuvar destekli olmak üzere iki alt öbeğe ayrılmaktadır [33].

MS tedavisinde metotreksat, 2-klorodeoksiadenozin, mitoksantron, azatioprin, siklosporin, siklofosfamid gibi bağışıklık sistemini baskılayan elemanlar tek tek ya da çeşitli kombinasyonlar içinde kullanılabilir [34]. Bu ilaçlar, MS'nin bazı biçimlerinde ("relapsing-remitting" ve ikincil "progresive") etkiliyken; bazı biçimlerinde (birincil "progresive") etki göstermemektedir [34]. Bu baskılayıcı moleküller, düzenleyici ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmalıdır. Genellikle kullanılan bu bağışıklık düzenleyici ilaçlar, IFN- β ve GC molekülleridir [32, 35]. Kronik düşük düzeyde kortizol tedavisi, geri dönüşümsüz bir doku kaybına yol açabilmektedir. Yüksek düzey kortizol tedavisi ise, geri dönüşümlü ve kısa süreli beyin hacmi değişikliklerini tetiklemektedir [36]. Bu tedavilere ek olarak, T hücre aşısı (TCV) ile de bazı durumlarda tedavi yapılabilir [30].

1.3 DİNAMİK SİSTEMLERİM MATEMATİKSEL MODELLEMESİ

MS'de olduğu gibi etkileşimlerin karmaşık olduğu durumlarda, popülasyon dinamiğini kontrol eden temel etmenleri anlayabilmek ve çevresel parametre değişiklikleri sonucu ortaya çıkabilecek gelişim örüntülerini tahmin edebilmek için matematiksel modelleme yapılabilir [37].

Türlerin popülasyon dinamikleri, türler arası etkileşimlere bağlıdır. Etkileşen türleri birbirine bağlayan karmaşık ağ bütününe, tropik ağ adı verilmektedir. Bu ağın içinde, en genel anlamıyla üç farklı etkileşim türü olabilir. Bir popülasyonun büyüme hızı artarken, diğerinin büyüme hızı azalıyorsa; bu iki tür arasındaki etkileşim avcı etkileşimidir. Her iki popülasyonun da büyüme hızı da azalıyorsa, rekabet ve yarış ilişkisi vardır. Popülasyon büyüme hızları beraber artmaktaysa, simbiyotik ya da mutualist bir yaşam söz konusudur [37].

Popülasyonların arasındaki etkileşim türleri yapılan deneysel gözlemlerle belirlenir. Daha sonra her popülasyonun zamana göre değişimini göstermek için, diğer popülasyonlara bağlı bir diferansiyel denklem oluşturulur. Diferansiyel denklemlerin kuruluş aşamasında da deneysel gözlemlerin kullanılması gerekebilir. Elde edilen diferansiyel denklem kümesi, grafik yöntemlerle çözüldükten sonra, deneysel gözlemlerle karşılaştırılabilir. Bunun sonucunda, model ve gözlem arasında

belirli bir uyum varsa, popülasyon dinamiğini kontrol eden temel etmenlerin ve çevresel parametre değişiklikleri sonucu ortaya çıkabilecek gelişim örüntülerinin incelenmesi, model yardımıyla yapılabilir [37].

Popülasyonların büyüme hızlarını veren diferansiyel denklemlerin birinci türevlerinin sıfıra eşit olduğu noktalar, popülasyonlar için denge noktalarıdır. Çoğu zaman bu diferansiyel denklemler non-lineer olabilir ve bu yüzden, çözümsel (analitik) tekniklerle denge noktaları bulunamayabilir. Böyle durumlarda, modellemenin bilgisayar programlarının desteğine ihtiyacı vardır [38].

Denge noktaları, kararlı veya kararlı olmayan noktalar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kararlı dengelerde, çevreden gelecek küçük etkiler denge noktasının kaybolmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca, denge durumları durağan ve devingen olmak üzere de ikiye ayrılabilir. Devingen denge durumlarında, sistem bir denge noktasından diğerine geçebilmektedir. Durağan denge durumlarındaysa, denge noktası geçişleri söz konusu değildir [38].

2 MODEL

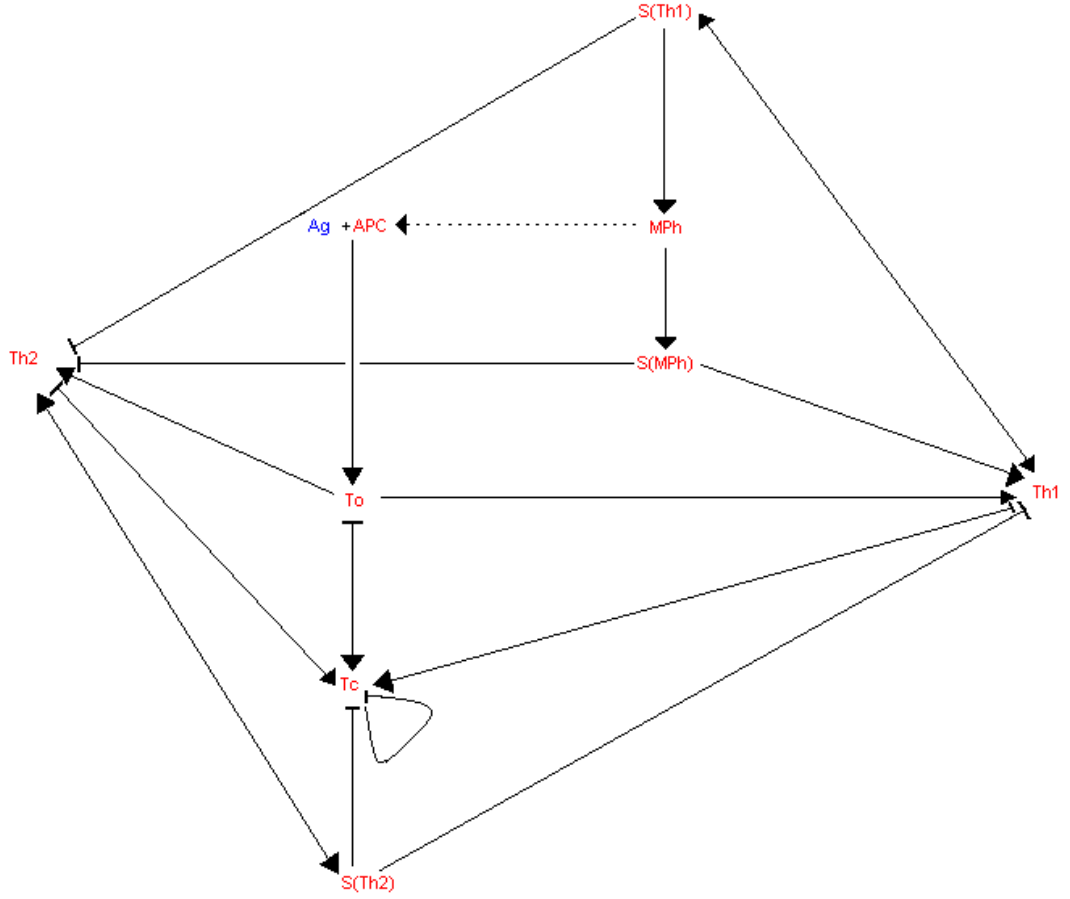
2.1 MODELİN MATEMATİKSEL FORMÜLLEŞTİRİMİ

Modelde bağışıklık sisteminden beş çeşit hücre, dört çeşit molekül; sinir sisteminden bir çeşit hücre, iki çeşit molekül vardır. Bu hücre ve moleküllere modelde verilen dizin numaraları ve kısaltmalar ise aşağıdaki gibidir:

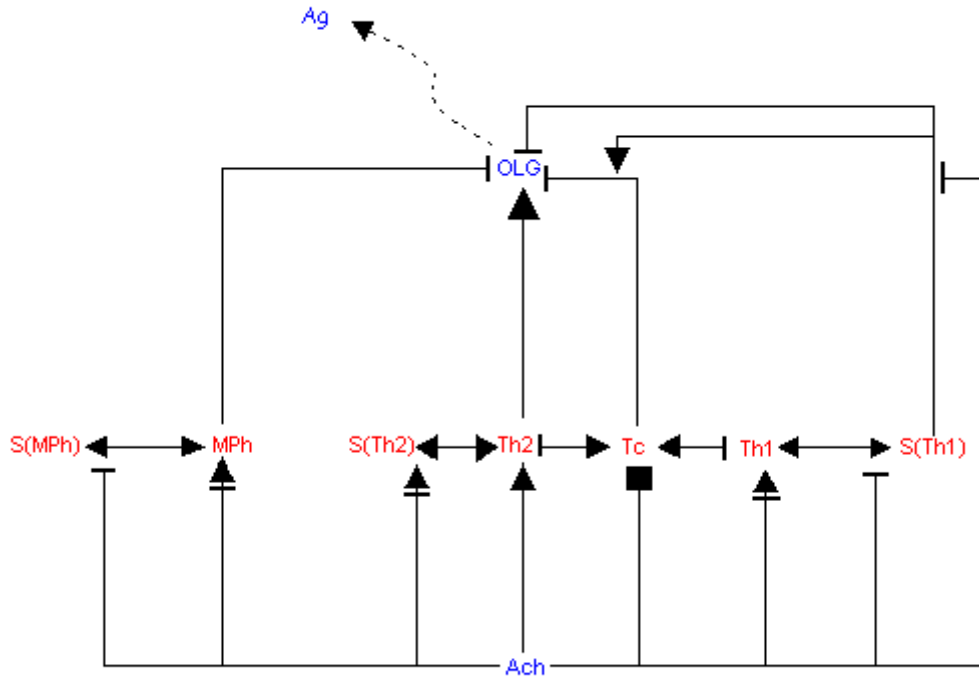
- 1) T₀ : Farklılaşmamış yardımcı T hücreleri
- 2) Th1 : Farklılaşmış 1. tip yardımcı T hücreleri
- 3) Th2 : Farklılaşmış 2. tip yardımcı T hücreleri
- 4) T_c : Sitotoksik T hücreleri
- 5) MPh : Makrofaj hücreleri
- 6) Ag : Herhangi bir MS Antijeni
- 7) S(Th1) : Farklılaşmış 1. tip yardımcı T hücrelerinin sitokinleri
- 8) S(Th2) : Farklılaşmış 2. tip yardımcı T hücrelerinin sitokinleri
- 9) S(MPh) : Makrofajların sitokinleri
- 10) Ach : Asetilkolin
- 11) GC : Kortizol
- 12) OLG : Oligodentritik hücreler

Bu hücre ve moleküllerin derişimlerinin zamana bağılı ifadeleri, diğeri ile olan etkileşimlerinden yola çıkılarak, adi diferansiyel denklemler (ADD) olarak yazılmıştır. Modelde varsayılan bu etkileşimler, aşağıdaki şekillerde gösterildiği gibidir.

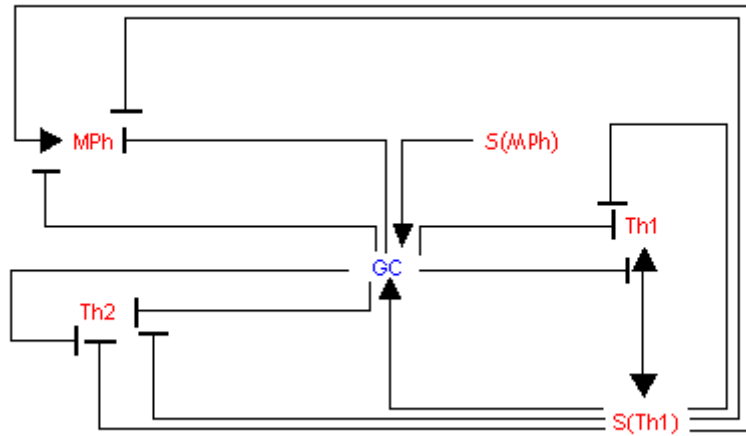
Buradaki yardımcı T hücreleri, CD4⁺ T hücreleridir. Bu yardımcı T hücrelerinin her 3 tipini de idyotipik T (İd-T) hücreleri başlığı altında toplanabilir. Modelde kullanılan sitotoksik T hücreleri ise, CD8⁺ T hücreleridir ve bu hücreler idyotipik T hücrelerine tepki oluşturan karşı-idyotipik T (k-İd-T) hücreleri öbeğine dahildir. Bu yüzden, T_c hücreleri modelde aynı zamanda k-İd-T hücrelerini temsil etmektedir. Modeldeki makrofajlarsa, aynı zamanda bağışıklık sisteminde antijen sunan hücrelerdir.



Şekil 4: Bağışıklık sisteminin kendi içindeki tüm etkileşimleri ve antijeni gösteren resim. Buradaki ucu sivri oklar, etkinin olumlu bir etki olduğunu gösterirken; ucunda dik bir çizgi bulunan oklar, etkinin olumsuz bir etki olduğunu gösterir. Kırmızı ile yazılan hücre ve molekülle, bağışıklık sistemi elemanlarına karşılık gelirken; mavi ile yazılanlar, sinir sistemi elemanlarına karşılık gelmektedir.



Şekil 5: Bağışıklık sistemi elemanlarının, Ach ve OLG ile olan etkileşimleri. Burada ucunda kare bulunan ok ile kastedilen şey, Tc hücrelerinin üzerindeki toplam etkiye olan etkidir.



Şekil 6: Bağışıklık sistemi elemanlarının kortizol ile etkileşimleri.

2.1.1 Etkileşimden Bağımsız Durumların Gösterimi

Kurulan diferansiyel denklemlerdeki elemanların diğer elemanlardan bağımsız olan çoğalmaları, derişimlerinin sıfırdan büyük bir katsayıyla çarpımı; diğer elemanlardan bağımsız olan ölümleriye, derişimlerinin sıfırdan küçük bir katsayıyla çarpımı olarak verilmiştir:

$$\text{etkileşimden bağımsız değişim} \approx d_i \times y_i$$

2.1.2 Etkileşime Bağımlı Durumların Gösterimi

Derişim değişiminin iki eleman arasındaki etkileşime bağlı olduğu fiziksel durumlar, en genel ifadeyle etkileşen iki elemanın derişimlerinin (y_i ve y_j) belirli bir katsayıyla (ω_{ij}) çarpılmasıyla gösterilmiştir:

$$\text{etkileşime bağlı değişim} \approx \omega_{ij} \times y_i \times y_j$$

Etkileşimin arttırıcı ya da azaltıcı olmasıya, bu katsayının sıfırdan büyük ya da küçük olmasıyla sağlanmıştır.

2.1.3 Tetiklenebilir ve/veya Baskılanabilir Etkileşime Bağımlı Durumların Gösterimi

Başka elemanlara da bağlı olan etkileşimlerde, bu üçlüye tetikleyici elemanlar çarpım olarak; baskılayıcı elemanlarsa bölüm olarak eklenmiştir. Bu ek elemanların etkisinin modelde her zaman aynı doğrultuda ortaya çıkmasını sağlamak amacıyla, eklenmeleri sırasında aşağıdaki düzeltilmiş biçimleri kullanılmıştır:

$$\tilde{y}_k \approx y_k + 1$$

Böylece ek elemanların derişimlerinin 0 ile 1 arasında olduğu durum ile 1'den büyük olduğu durumlar, modelde aynı yönde etki gösterecek hale getirilmiş olmaktadır.

2.1.4 Derişimden Bağımsız Durumların Gösterimi

Kurulan hız denklemlerinde son olarak da, etkileşimlerden ve derişimlerden bağımsız olarak çevre bölgelerden gelen eleman göçleri bulunmaktadır. Bu şekilde oluşan değişiklikler, denklemlerde sabit bir katsayı (k_i) ile verilmiştir.

2.1.5 Formüllerin Oluşturulması

Denklemlerdeki etkileşime bağlı değişikliklerin bir kısmı, $\max(0, \text{bu değişimlerin toplamı})$ fonksiyonu içinde yazılmıştır. Bunun nedeni, bu değişikliklerin toplamının çoğalma gibi her zaman sıfırdan büyük değerler alması gereken fiziksel gerçekliklere karşılık gelmesidir.

En genel anlamda hücreler için hız denklemi aşağıda verildiği gibi yazılmıştır:

$$\frac{dy_i}{dt} \approx \left(\sum_j \omega_{ij} \times y_i \times y_j \otimes \prod_k \tilde{y}_k \right) + \max(0, \sum_j \varpi_{ij} \times köken_i \times y_j \otimes \prod_k \tilde{y}_k) + (d_i \times y_i \otimes \prod_k \tilde{y}_k) + k_i$$

Buradaki \otimes işleminin, tetikleyici elemanlar için çarpım; engelleyici elemanlar içinse bölme işlemi olarak kullanılmıştır. Eğer tetikleyici ya da baskılayıcı etkiler yoksa, denklemdeki bu işlemin arkasından gelen çarpım bileşeni kullanılmamaktadır. Denklemlerde farklılaşmış T hücrelerinin kökeni, T_0 hücreleriyken; diğer tüm hücrelerin kökeni kendileridir.

T_0 hücrelerinin hız denkleminde, yukarıdaki formüle uymayan bir nokta vardır. Bu hücrelerin çoğalması için hem makrofajlarla, hem de antijen molekülleriyle etkileşimleri gerekmektedir. Bu etkileşimde antijen ya da makrofaj, tetikleyici bir elemandan daha çok, zorunlu bir elemandır. Bu yüzden T_0 hız denkleminde, kökenin yanında bir değil, iki çarpan bulunmaktadır. Benzer bir şekilde, OLG'lerin T_c hücreleri tarafından öldürülebilmeleri için, öncelikle S(Th1)'lerle etkileşimleri gerekir. Bu yüzden de OLG hız denkleminde, formülün ilk bileşeni yazılırken, T_c çarpanının yanına S(Th1) çarpanı da eklenir.

T_c hücrelerinin hız denklemindeyse, diğer hücre denklemlerine ek olarak \max fonksiyonunun başında $(k + y_{10})/2$ k gibi bir çarpan bulunmaktadır. Bunun nedeni, bu hücrelerin çoğalma hızının 10. eleman olan Ach derişiminin değişim hızından daha yavaş olmasını sağlamaktır. Deneysel sonuçlara uyumlu olarak, Ach derişimi azalırken, T_c çoğalma hızının azalması [1]; fakat ortamda hiç Ach kalmadığı halde çoğalmanın devam edebilmesi için (Ach olmayan yerlerde de T_c hücreleri vardır), bu tetikleyicinin eklenmesi sırasında kendisi sabit bir değer (burada $t=0$ anındaki Ach değeri olarak varsayılmıştır) ile toplanıp, normalize edilmiştir.

En genel anlamda moleküller için hız denklemi ise şöyledir:

$$\frac{dy_i}{dt} \approx (\sum_j \omega_{ij} \times y_i \times y_j \otimes \prod_k \tilde{y}_k) + \max(0, \sum_i \omega_i \times kaynak_i \otimes \prod_k \tilde{y}_k) + (d_i \times y_i \otimes \prod_k \tilde{y}_k) + k_i$$

Sitokin molekülleri için, kaynak onları sentezleyen bağışıklık sistemi hücreleriyken; kortizol için kaynak, hipofiz bezini tetikleyen S(Th1) ve S(MPh) molekülleridir.

Ag üretimi, tam anlamıyla bir sentez olarak düşünülmemelidir. Çünkü, OLG ölümü ile de ilişkili bir fiziksel durumdur. Bu yüzden, Ag molekülü için kullanılan denklemin bir kısmı, hücrelerin hız denklemleri için kullanılan denkleme uymaktadır. Böylece, antijen için kullanılan denklem, molekül ve hücre hız denklemlerinin bir biresimi şeklinde yazılmış olur.

2.2 KATSAYILARIN BELİRLENMESİ

Denklemlerdeki katsayılar, aşağıdaki tabloda verildiği gibidir. Tabloda yer almayan bütün katsayılar sıfırdır. Katsayıların belirlenmesi sırasında dikkat edilen unsurlar, tabloda sol sütunda işaret edilen açıklamalarda belirtilmiştir.

Tablo 1: Katsayı Dizeyi (Matrisi)

katsayı	Değeri	açıklama
$\omega_{1,4}$	- 0.20	A
$\omega_{1,5,6}$	+ 1.50	B
d_1	- 0.10	C
k_1	+ 0.02	Ç
$\omega_{2,4}$	- 0.20	A
$\omega_{2,7}$	+ 0.80	D
$\omega_{2,8}$	- 0.30	E
$\omega_{2,9}$	+ 0.01	F

$\omega_{2,11}$	- 0. 10	G
d_2	- 0.10	C
k_2	+ 0.02	Ç
$\omega_{3,4}$	- 0.20	A
$\varpi_{3,7}$	- 0.80	D
$\varpi_{3,8}$	+ 0.30	E
$\varpi_{3,9}$	- 0.01	F
$\omega_{3,11}$	- 0. 10	G
d_3	- 0.10	C
k_3	+ 0.01	Ç
$\omega_{4,4}$	- 0.01	A
$\varpi_{4,1}$	+ 0.10	Ğ
$\varpi_{4,2}$	+ 0.25	Ğ
$\varpi_{4,3}$	+ 0.25	Ğ
$\varpi_{4,8}$	- 0.01	E
$\omega_{5,7}$	+ 0.03	D
$\omega_{5,9}$	+ 0.03	F
$\omega_{5,11}$	- 0. 01	G
d_5	- 0.10	C
k_5	- 0.02	Ç

$\varpi_{6,4}$	- 0.2 x $\omega_{12,4,7}$	H
$\varpi_{6,5}$	- 0.2 x $\omega_{12,5}$	H
$\varpi_{6,7}$	- 0.2 x $\omega_{12,7}$	H
$\omega_{6,5}$	- 0.10	I
ω_6	- 0.2 x d_{12}	H
d_6	- 0.30	İ
k_6	+ 0.01	Ç
ω_7	+ 2.50	J
d_7	- 0.25	İ
ω_8	+ 0.50	J
d_8	- 0.25	İ
ω_9	+ 2.50	J
d_9	- 0.25	İ
ω_{11}	+ 0.30, S(Th1) için + 0.10, S(MPh) için	K
d_{11}	- 0.25	İ
$\varpi_{12,3}$	+ 0.05	L
$\omega_{12,4,7}$	- 0.09	M
$\omega_{12,5}$	- 0.08	M
$\omega_{12,7}$	- 0.08	M
d_{12}	+ 0.10	C

	- 0.10	
k_{12}	+ 0.06	Ç

Modelde var olan hücre ve moleküllerin etkileşimleriyle ilgili olan bu katsayı değerleri, tamamen varsayımsaldır ve bu varsayımların biyolojik gerçekliklerden yola çıkılarak nasıl yapıldığı, aşağıdaki açıklamalarda belirtilmiştir. Belirlemede kullanılan en temel ilke, benzer özelliklere sahip olan değerlerin birbirlerine göre büyüklük küçüklük ilişkisine göre sıralanması olmuştur. Daha sonra, bu şekilde oluşturulan farklı özellikteki değer kümeleri de birbirlerine göre büyüklük küçüklük ilişkisine göre sıralanmıştır ve en son, tabloda kullanılan değerlere ulaşılmıştır.

Bu bağlamda, öncelikle sadece bağışıklık sistemi elemanlarının modellenmesi yapılmıştır. Daha sonra, bu modele teker teker sinir sistemi elemanları eklenmiştir. Her aşamada, bütün elemanların hız denklemleri değiştiği ve yeni büyüklük küçüklük sıralamaları yapıldığı için, katsayı ve başlangıç koşulları da değişmiştir. Tablodaki değerlere ulaşmadan önce son olarak da, beklenen durum ve geçişleri gösterebilecek sonuçlar elde edebilene kadar değerlerde ince ayarlamalar yapılmıştır. Daha ayrıntılı bir bilgilendirme için, tabloda sol sütunda işaret edilen açıklamalar aşağıda sırasıyla verilmiştir.

A

Bu açıklamada işaret edilen fiziksel durum, İd-T hücrelerinin, k-İd-T hücreleri tarafından yıkılmasıdır. Bu yıkım, kлона özgül bir tepki olduğu için [29]; her 3 tip yardımcı T hücresi için de aynı değer kullanılmıştır. k-İd-T hücreleri, modelde alt kümelere ayrılmamış ve OLG yıkımında rol aldıkları için [23] Th1 biçiminde olarak varsayılmıştır. Tc hücrelerinin alt öbekleri kendi içinde rekabet ettiği için [29], bu hücrelerin kendi kendini yıktığı da varsayılmıştır. Bütün k-İd-T $CD4^+$ T hücresi olmayacağı, bir kısmının da $CD8^+$ T hücresi olacağı düşünüldüğünde [23, 29], k-İd-T hücrelerinin kendi kendilerini yıkımlarını veren katsayı, İd-T hücrelerinin yıkımını veren katsayıdan daha küçük bir değer olarak seçilmiştir.

B

Farklılaşmamış T hücrelerinin, Ag ve APC varlığında çoğalma oranını veren katsayı. Bu katsayı, sitokinler aracılığıyla T hücrelerinin çoğalma oranını veren katsayılar düşünülerek, onlardan çok daha büyük bir değerde seçilmiştir.

C

Hücreler için doğal ölüm ve çoğalma katsayıları. Bütün hücreler için doğal ölüm katsayısı aynı değerde olacak şekilde varsayılmıştır. k-İd-T hücreleri kendi kendilerini yıktıkları için, bunlar için doğal ölüm katsayısı belirlenmemiştir. OLG hücreleri için, doğal ölüm katsayısına eş değerde bir doğal çoğalma katsayısı verilerek, başlangıçta hızlarının dengede olduğu varsayılmıştır. MPh hücreleri için doğal çoğalma katsayısı belirlenmemiştir. Çünkü, bu hücrelerin çoğalmaktan daha çok, modellenen bölgeye göç ettikleri bir durumun modellenmesi amaçlanmıştır.

Ç

Derişimden bağımsız göç durumuna karşılık gelen katsayılar. To, Th1 ve MPh hücreleri için bu değer eş varsayılmıştır. Th1 hücreleri, hücre içi hastalık etmenlerine karşı savaşırken; Th2 hücreleri hücre dışı hastalık etmenlerine karşı savaşmaktadır [10]. Merkezi sinir sisteminde hücre dışı hastalık etmeni, diğerine oranla daha düşüktür. Bu nedenle Th2 hücreleri için, Th1 hücrelerinininkinden daha küçük bir değer seçilmiştir. Merkezi sinir sisteminden bir bölgenin modellenmesi amaçlanıldığı için, OLG hücreleri için bu değer daha büyük seçilmiştir. Ag molekülünün küçük olmasının, bunlara ait göç katsayısının küçük olmasını gerektirdiği varsayılmıştır. Çünkü bunların görel olarak daha küçük olması, göç sırasında diğer bölgelerdeki bağışıklı elemanlarına tarafından yakalanma olasılığını arttırmaktadır. Ayrıca, bu moleküllerin doğal ölüm katsayısının görel olarak küçük olması da göç katsayılarının daha küçük olmasını gerektirmektedir.

D

Hücrelerin, S(Th1)'lerle etkileşimlerini belirleyen katsayı. İd-T hücreleri için, etkinin yönünün zıt; fakat şiddetinin eş olduğu varsayılmıştır. MPh hücrelerininse üremekten daha çok göç ettiği varsayıldığı için, bu hücre tipi için etkileşimin şiddeti çok daha küçük bir değerde seçilmiştir. Çünkü, kat etmeleri gereken yol, görel olarak çok daha uzundur.

E

Hücrelerin, S(Th2)'lerle etkileşimlerini belirleyen katsayı. İd-T hücreleri için, etkinin yönünün zıt fakat; şiddetinin eş olduğu varsayılmıştır. GC molekülünün modele katılmasından önce bu şiddet, S(Th1) için seçilen şiddete eş olarak belirlenmiştir. S(Th1)'in hücre ile etkileşiminin GC tarafından baskılandığı düşünüldüğünde [3, 11]; GC'nin modele eklenmesiyle, iki şiddeti benzer bir yerlerde tutabilmek için bu açıklamada işaret edilen katsayıların değeri görece olarak azaltılmıştır.

Bu molekülle k-İd-T hücrelerinin etkileşimini gösteren katsayı ise molekül ve klon tipi farklılığı göz önünde tutularak; İd-T hücreleri için verilen katsayıdan daha küçük tutulmuştur.

F

Hücrelerin, S(MPh)'yle etkileşimlerini belirleyen katsayı. İd-T hücreleri için, etkinin yönünün zıt; fakat şiddetinin eş olduğu varsayılmıştır. Bu şiddet, İd-T sitokinlerinin bu hücrelerle etkileşimini veren katsayıdan daha küçük olarak seçilmiştir. (SMPH)'lerin MPh hücreleriyle etkileşimini veren katsayıya, doğal olarak yukarıda işaret edilen değerden daha büyük bir değerle belirlenmiştir.

G

Bağışıklık hücrelerinin kortizol tarafından yıkımını veren katsayı. Bu katsayı İd-T hücreleri için eş değerde seçilmiştir. MPh hücrelerinin bu molekülden etkilenmesi ancak uzun süre boyunca kortizola maruz kalmaları durumunda geçerli olduğu için [27], MPh hücreleri için verilen katsayı çok daha küçük olarak varsayılmıştır.

Ğ

k-İd-T hücrelerinin etkinleştirilmesine işaret eden katsayı. Bu katsayı, farklılaşmış İd-T hücreleri için, farklılaşmamışlarına oranla daha büyük olacak şekilde varsayılmıştır.

H

Antijen molekülünün derişimindeki, diğer elemanlara bağımlı olan artışla ilgili katsayılar. Bu etki, aslında elemanlara bağımlı ve bağımsız OLG derişimindeki azalmaya bağlıdır. Buradan yola çıkılarak bu katsayılar, sözü geçen azalmalara

karşılık gelen katsayıların belirli bir sabite bölünmesiyle elde edilmiştir. Çünkü OLG ölümünün ardından OLG yapısındaki bütün moleküller antijen işlevi görmezler, görenlerin de bir kısmı fiziksel koşullar yüzünden bağışıklık elemanlarına ulaşamaz.

I

MPh hücreleri tarafından Ag derişimindeki azalmaya karşılık gelen katsayı. Ag molekülleri üzerinde OLG hücrelerindeki oranla, bağışıklık elemanlarının tepkisinin şiddeti daha fazladır. Bu yüzden, bu katsayı MPh tarafından OLG yıkımını veren katsayıdan, çok daha büyük olacak şekilde seçilmiştir.

i

Moleküllerin doğal ölüm katsayısı. Bu katsayılar, Ag molekülü dışında diğer tüm moleküller için eş olacak şekilde seçilmiştir. Dikkat edilen bir diğer etmense, bu değer hücreler için olan değerden daha büyük olma zorunluluğudur. Çünkü moleküller daha küçük yapılar oldukları için, modellenen sistemden dışarıya sızma olasılıkları daha büyüktür.

Ag molekülü için bu değer biraz daha büyük seçilmiştir. Çünkü serbest Ag moleküllerinin bir kısmının var olan OLG hücrelerinin yapılarına eklenebildiği varsayılmıştır. Bu eklenme OLG derişiminde bir fark yaratmadığı için, etkisi sadece bu katsayı üzerinde gösterilmiştir.

J

Sitokinlerin kaynak hücreleri tarafından üretimini veren katsayılar. Ach elemanının sisteme dahil edilmesinden önce, bu katsayı tüm moleküller için eş değerde seçilmiştir. Ach derişiminin Th1 → Th2 sitokin dengesi kaymasından sorumlu olan elemanlardan biri olduğu düşünülerek [14]; önceki gibi eş düzeyde bir şiddet elde etmek için Th1 ve MPh sitokinlerinin katsayısı artırılmıştır. Th1 sitokinlerinin katsayısı ise aynı oranda azaltılmıştır.

K

Hipofiz bezini tetikleyen Th1 ve MPh sitokinlerinin, dolaylı olarak kortizol üretimini tetiklemesini veren katsayılar. Bu katsayı değeri, Th1 sitokinleri için daha büyük olacak şekilde varsayılmıştır [28]. Bu katsayıların yaklaşık değer aralığı ise, bu sitokinlerin diğer elemanları tetikleme katsayılarından yola çıkılarak belirlenmiştir.

L

Th2 hücreleri tarafından antikor tetikli re-miyelinizasyon etkisine karşılık gelen katsayı. Re-miyelinizasyon ile OLG üretimi çok küçük olduğu ve antikor üretimi Th2 derişimine dolaylı olarak bağlandığı için, bu katsayının şiddeti bağışıklık elamanları tarafından OLG yıkımını veren katsayıların büyüklüklerinden daha küçük olacak şekilde seçilmiştir.

M

OLG hücrelerinin yıkımlarını veren katsayılar. Bu katsayılar, öncelikle etkinin şiddeti $MPh < S(Th1) < Tc$ olacak şekilde seçilmiştir. Çünkü MPh hücreleri apotozu tetiklemenin yanı sıra, doğrudan miyelin kılıfı haraplayarak da bir etki gösterirken [23]; Tc hücreleri sadece apotozu tetiklemektedir [25]. S(Th1)'lerin miyelin kılıfı haraplama yetisiyse, MPh'lerinkinden daha az olmalıdır. Daha sonra, diğer elemanların bu etkileşimler üzerindeki etkisi düşünüldüğünde; şiddet sıralaması istenilen şekilde kalacak şekilde katsayılar üzerinde düzeltmeler yapılmıştır.

2.3 BAŞLANGIÇ KOŞULLARININ BELİRLENMESİ

Modeldeki başlangıç koşulları, katsayılarla benzer bir mertebe ve tutarlılık ilişkisi içinde olacak şekilde belirlenmiştir. Bu bağlamda, başlangıç koşullarının değişim aralıkları aşağıdaki tabloda verildiği gibidir.

Tablo 2: Başlangıç Değerleri

Eleman	En Az	En Çok
To	0.10	0.60
Th1	0.05	0.40
Th2	0.05	1.00
Tc	0.60	2.00
MPh	0.10	0.50
Ag	0.30	0.50

S(Th1)	0.20	0.90
S(Th2)	0.20	5.50
S(MPh)	0.60	1.50
Ach	2.50	2.50
GC	0.10	2.50
OLG	1.00	6.00

2.4 MODELİN DOĞRULANMASI

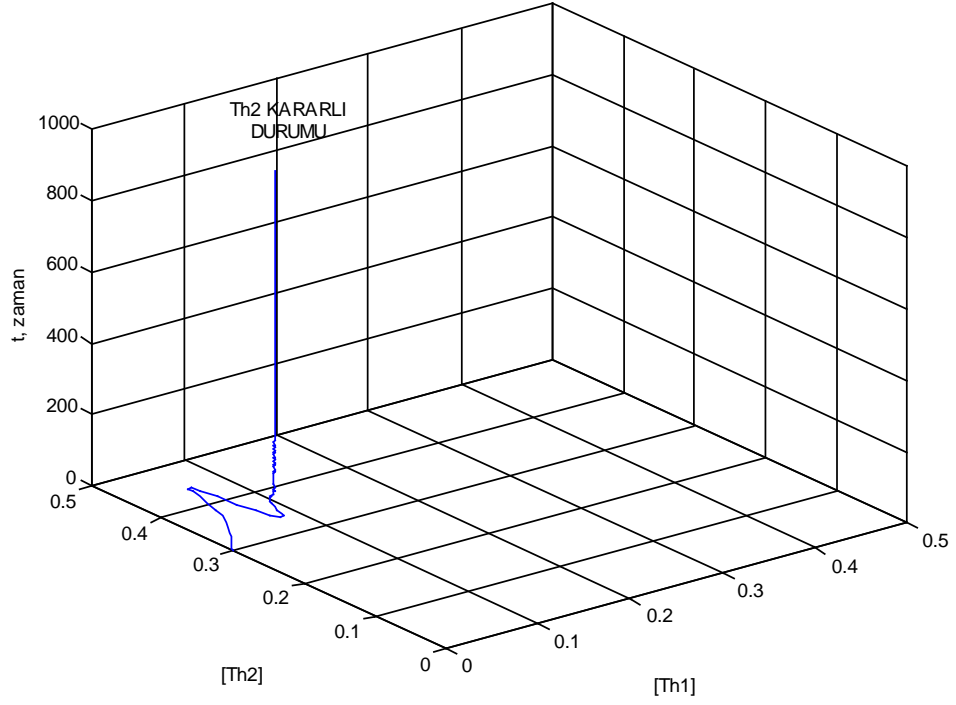
Birçok kendine-bağışık hastalık çeşidi için en genel ve en geçerli varsayımlardan biri, bağışıklık sisteminin Th2 hücrelerinin baskın olduğu bir denge durumundan, kendine-tepken (oto-reaktif) Th1 hücrelerinin baskın olduğu bir başka denge durumuna geçmesidir [10, 31]. Bu nedenle ilk aşamada, iki farklı denge durumu modelde gösterilmeye çalışılmıştır. Bunun ardından ikinci olarak, deneysel gözlemlerle uyumlu olan denge durumu geçişleri sınanmıştır. Bu iki aşamanın ardından, varsayımlar kurularak bu varsayımların nasıl sonuçlandığına bakılmıştır.

Modeldeki diferansiyel denklemler bu amaç doğrultusunda MATLAB paket programının 6.5 kodlu uyarımının 13. sürümünde yazılmış ve ODE (“Ordinary Differential Equations”) fonksiyonlarıyla çözülmüştür. Grafikler, yine aynı programda çizdirilmiş ve değerlerde ani değişiklikler için, özel denklemler ya da fonksiyonlar yazılmıştır.

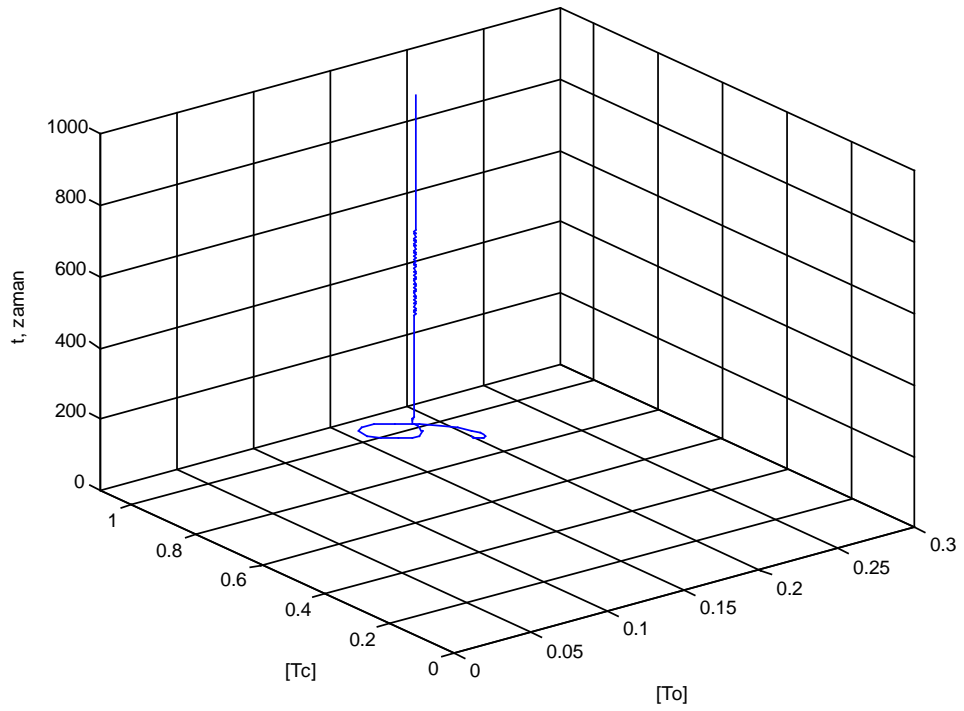
Modeldeki derişimlerin belirli bir somut birimi olmadığı için, kullanılan zaman da birimsiz olarak nitelendirilmiştir. Her iki değişken adına da sağlıklı birer birim nitelendirmesi yapılabilmesi için, elde edilen sonuçların birebir olarak gerçek verilerle örtüştürülmesi gerekmektedir.

2.4.1 Kararlı Durumların Varlığı

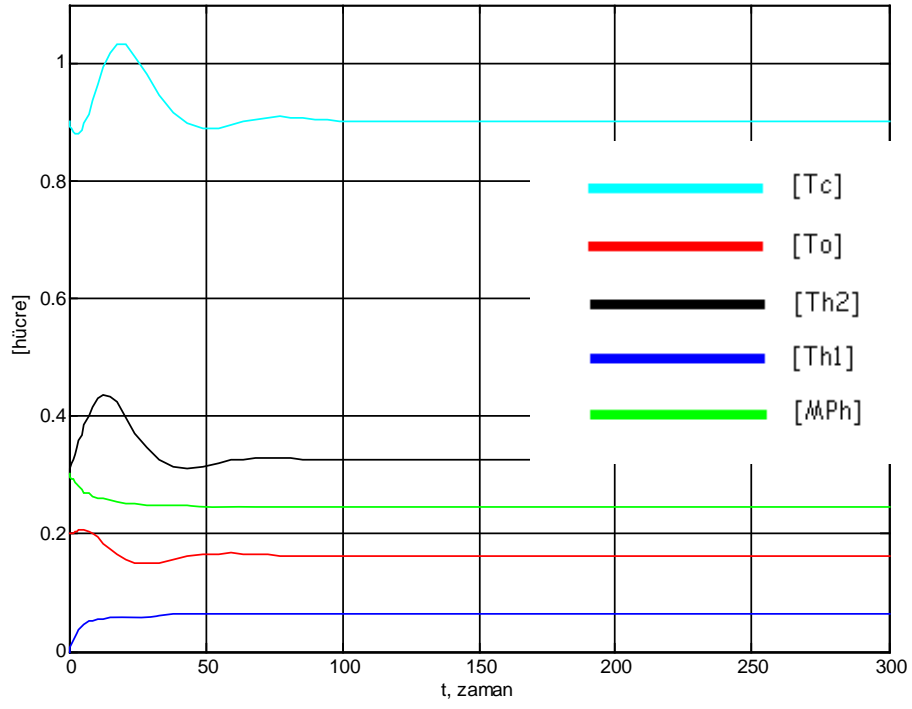
Th2 Denge Durumunun Gösterilmesi



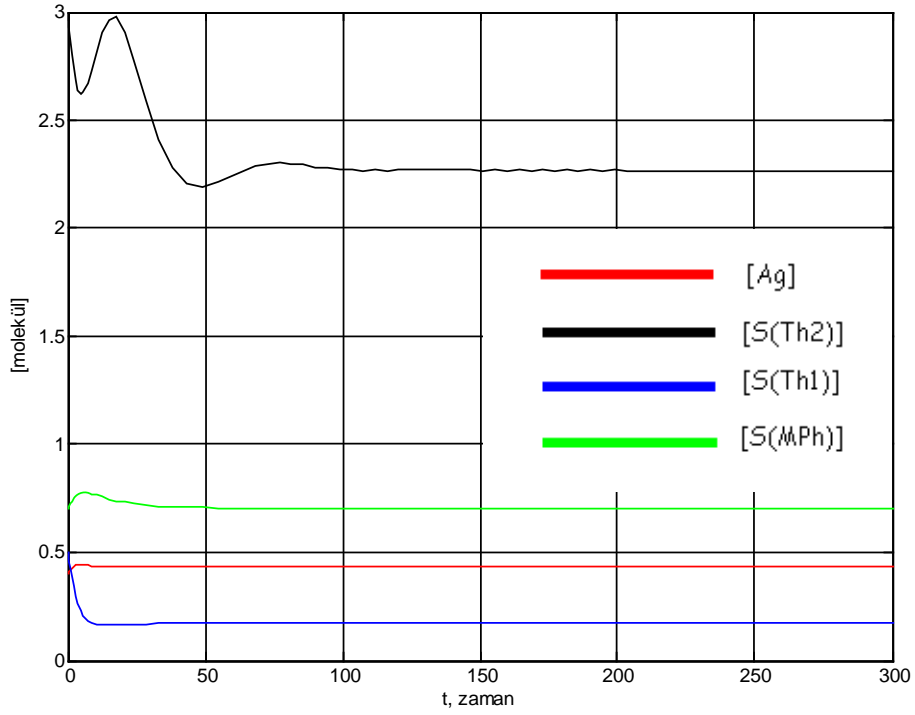
Grafik 1: 3 boyutlu Th2/Th1 faz çizeneği (diyagramı)



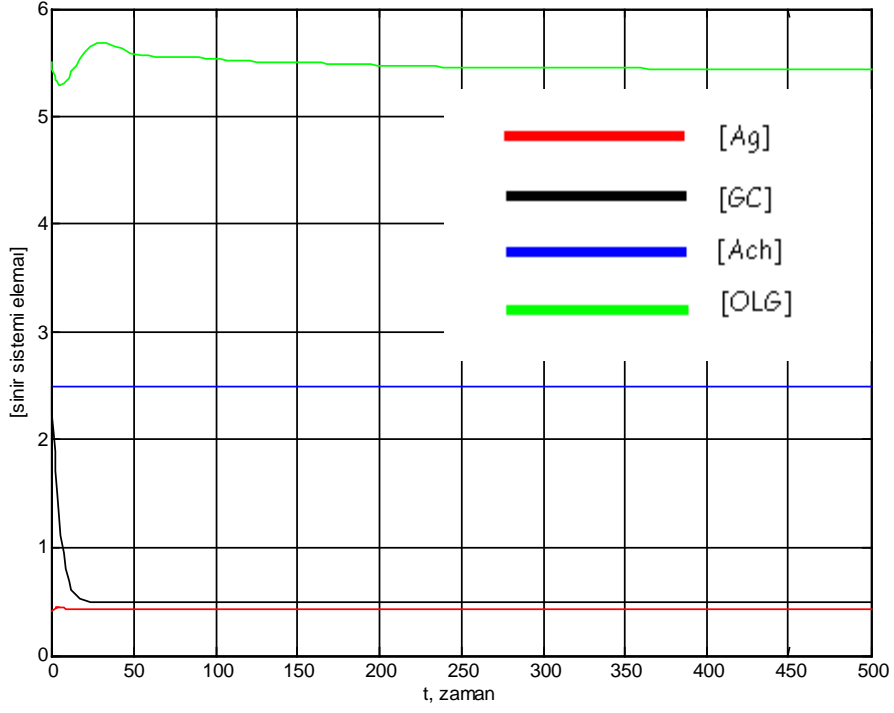
Grafik 2: 3 Boyutlu İd-T/k-İd-T faz çizeneği



Grafik 3: Bağışıklık hücrelerinin zamanla değişimi



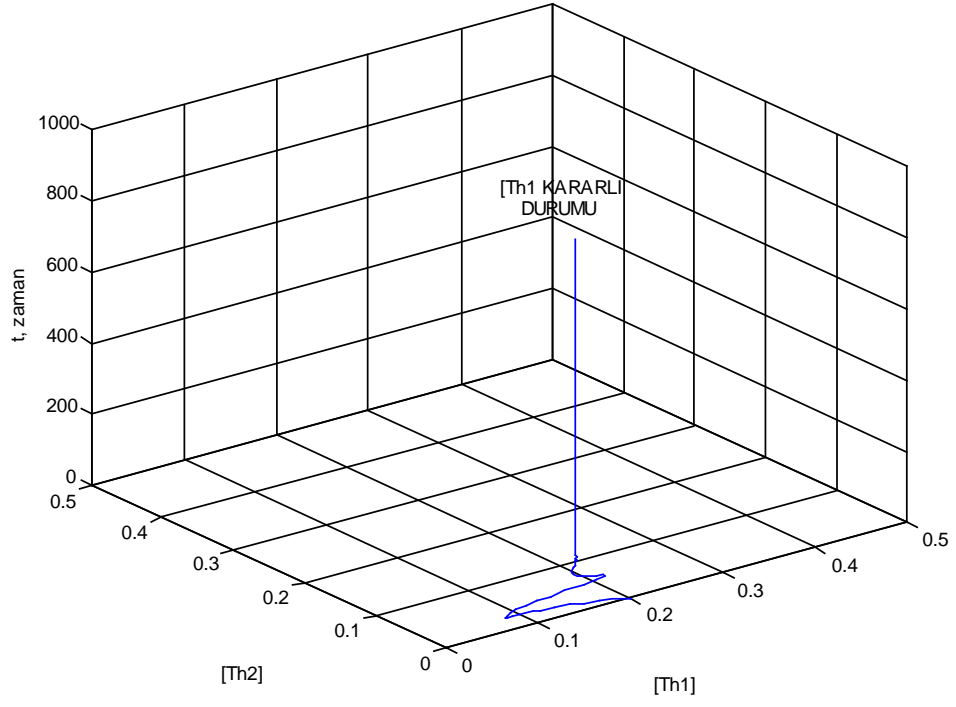
Grafik 4: Bağışıklık moleküllerinin zamanla değişimi



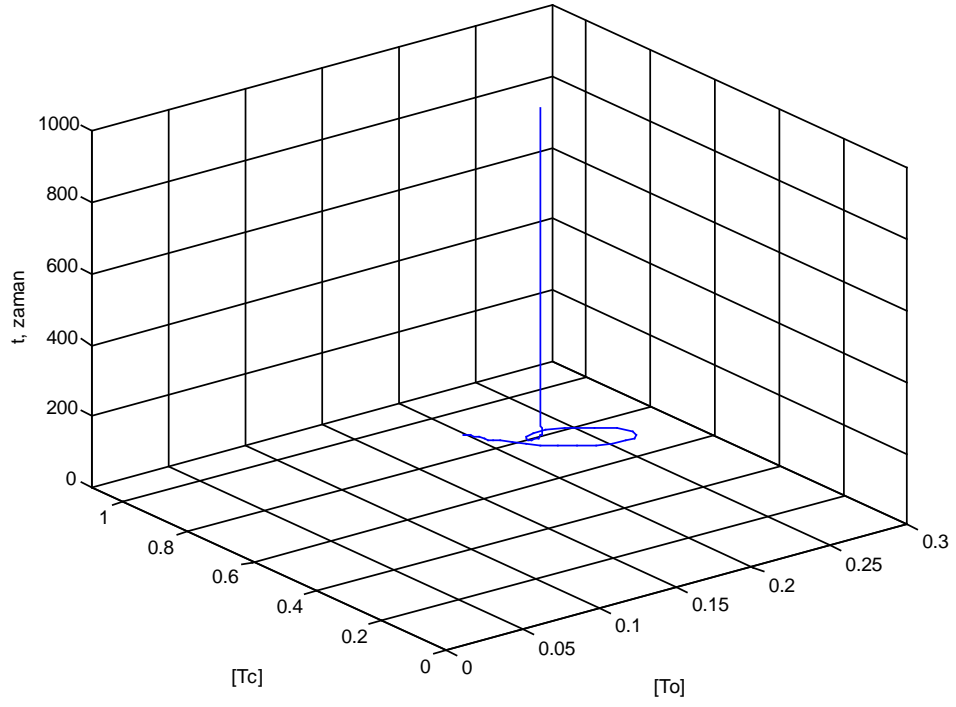
Grafik 5: Sınır sistemi elemanlarının zamanla değişimi

Grafik-1’de görüldüğü gibi, model Th2 hücrelerinin baskın olduğu bir kararlı denge durumunu içermektedir. Eş zamanlı olarak Grafik-5 de yorumlanırsa; Th2 hücrelerinin baskın olduğu durumda, OLG hücre derişiminin başlangıç koşullarına göre sağlıklı bir düzeyde kalabildiği söylenilebilir.

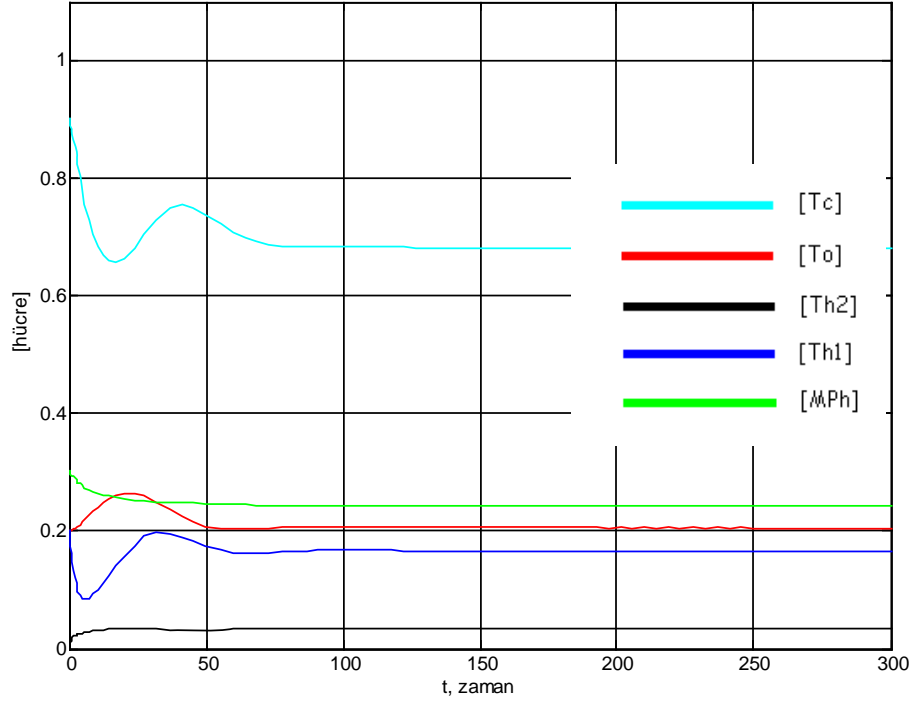
Th1 Denge Durumunun Gösterilmesi



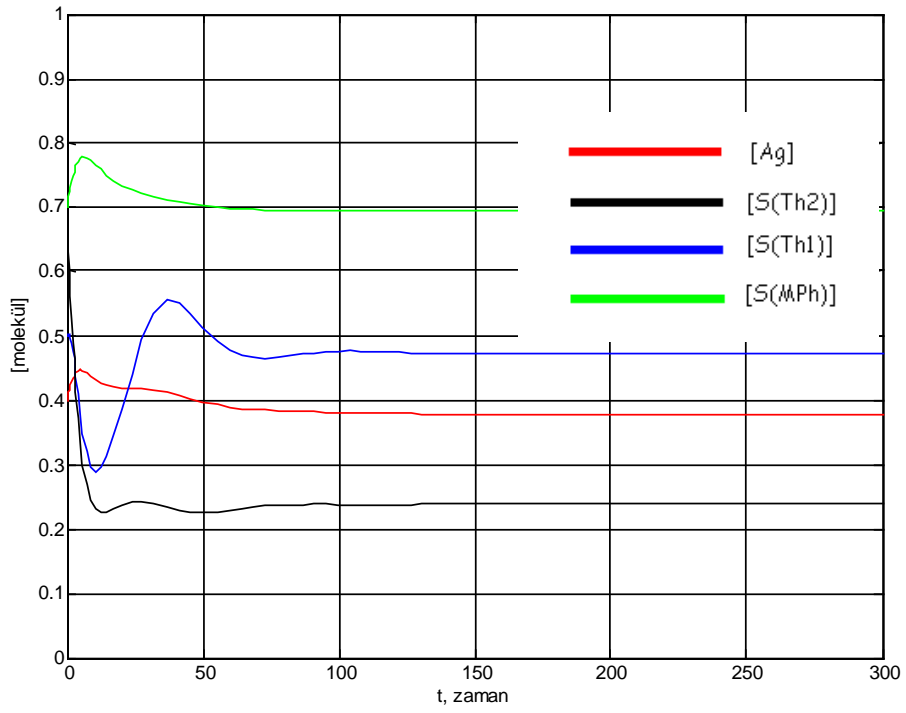
Grafik 6: 3 boyutlu Th2/Th1 faz çizeneği



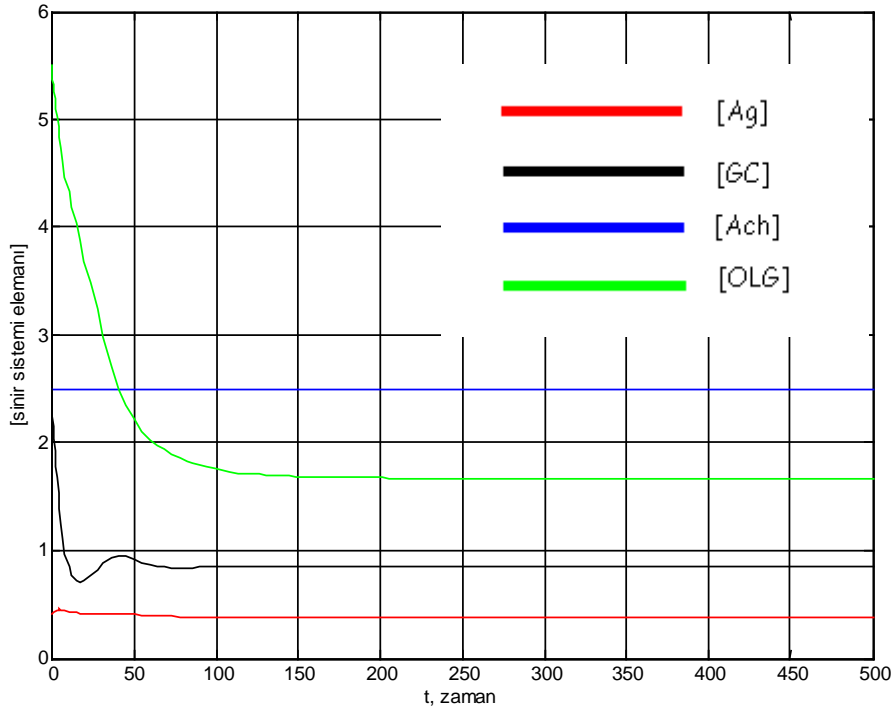
Grafik 7: 3 Boyutlu İd-T/k-İd-T faz çizeneği



Grafik 8: Başıklık hücrelerinin zamanla değişimi



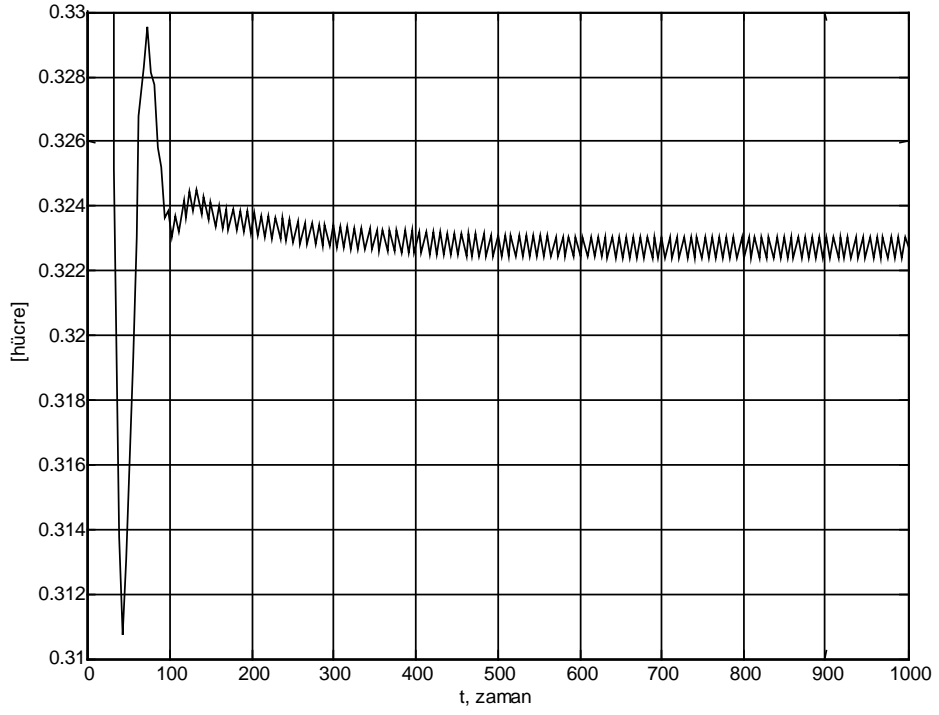
Grafik 9: Başıklık moleküllerinin zamanla değişimi



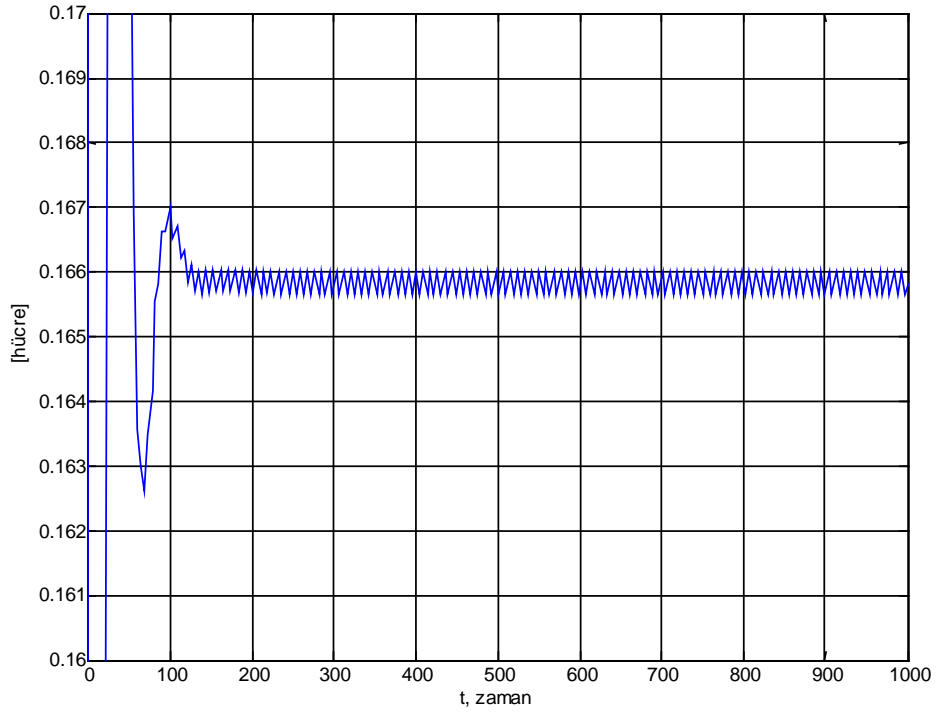
Grafik 10: Sinir sistemi elemanlarının zamanla değişimi

Grafik-6'da görüldüğü gibi model, Th1 hücrelerinin baskın olduğu bir kararlı denge durumunu da içermektedir. Eş zamanlı olarak Grafik-10 da yorumlanırsa, Th1 hücrelerinin baskın olduğu durumda, OLG hücre derişiminin sağlıklı düzeyin altına düşebildiği söylenilebilir. Bu iki kararlı durum arasında göze çarpan farklardan biri, baskın yardımcı T hücresi ve Tc hücrelerinin dengelendiği değerlerin, iki durumda birbirinden farklı olmasıdır. Th2 baskın durumundaki Th2 değeri, Th1 baskın durumundaki Th1 değerinden daha fazladır ve Tc değeri de yine Th2 durumda daha yüksektir. Bu yüzden, bağışıklık sistemi açısından da düşünüldüğünde; Th2 durumunun, daha kararlı olduğu söylenebilir. Bu da, ilk durumun sağlıklı; ikinci durumunsa hasta durumları temsil edebileceği anlamına gelmektedir.

Grafiklerde, ancak dikkat edilince görülebilen ufak salınımlar vardır. Bu, gösterilen her iki durumun da birer dinamik denge durumları oldukları anlamına gelmektedir. Örnek olarak, birinci durumdaki Th2 derişimi ve ikinci durumdaki Th1 derişimi aşağıdaki grafiklerde ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

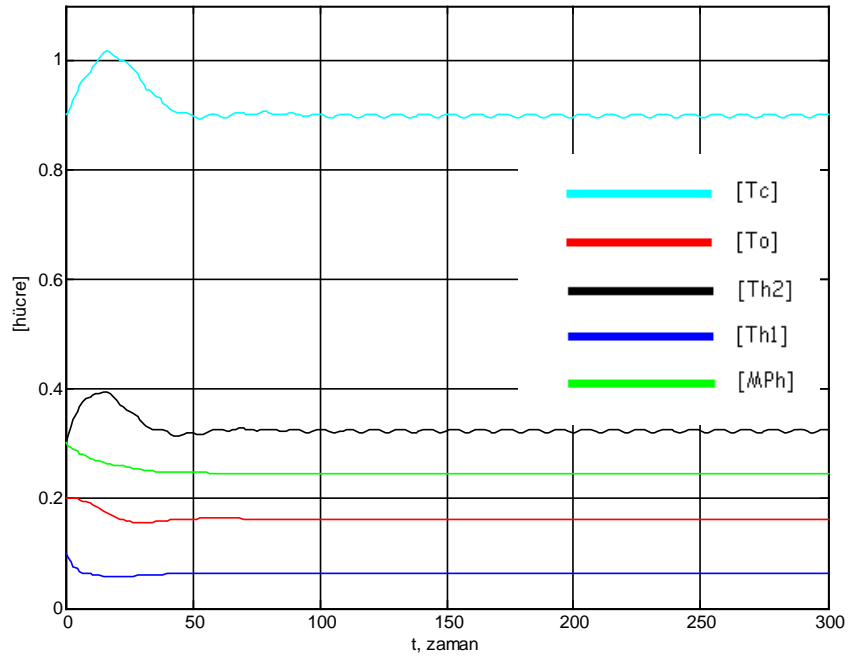
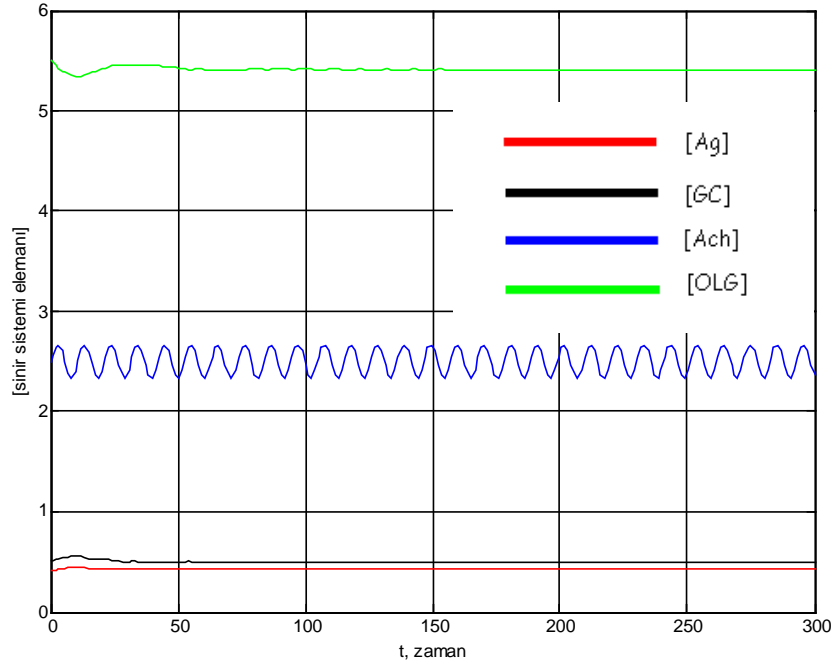


Grafik 11: Grafik 3'teki Th2 Derişimi



Grafik 12: Grafik 8'deki Th1 Derişimi

Ach derişimi, sabit değil de zamana göre sinüzoidal bir Şekilde salınarak değişen bir büyüklük olarak tanımlanırsa; yukarıda sözü edilen ufak salınımlar daha belirgin hale gelmektedir.



Grafik 13 ve 14: Salınan Ach derişiminde sinir sistemi elemanları ve bağışıklık sistemi hücreleri

Bu kararlı durum grafiklerinden yola çıkılarak oluşturulan ve bundan sonra kullanılan uygun başlangıç koşulları aşağıdaki tabloda verildiği gibidir. Bu değerlerin sağlıklı durumu temsil ettiği varsayılmıştır.

Tablo 3 – Başlangıç Koşulları

Eleman	Değer
To	0.20
Th1	0.10
Th2	0.30
Tc	0.90
MPh	0.30
Ag	0.40
S(Th1)	0.20
S(Th2)	2.25
S(MPh)	0.70
Ach	2.50
GC	0.50
OLG	5.50

2.4.2 Geçişlerin Varlığı

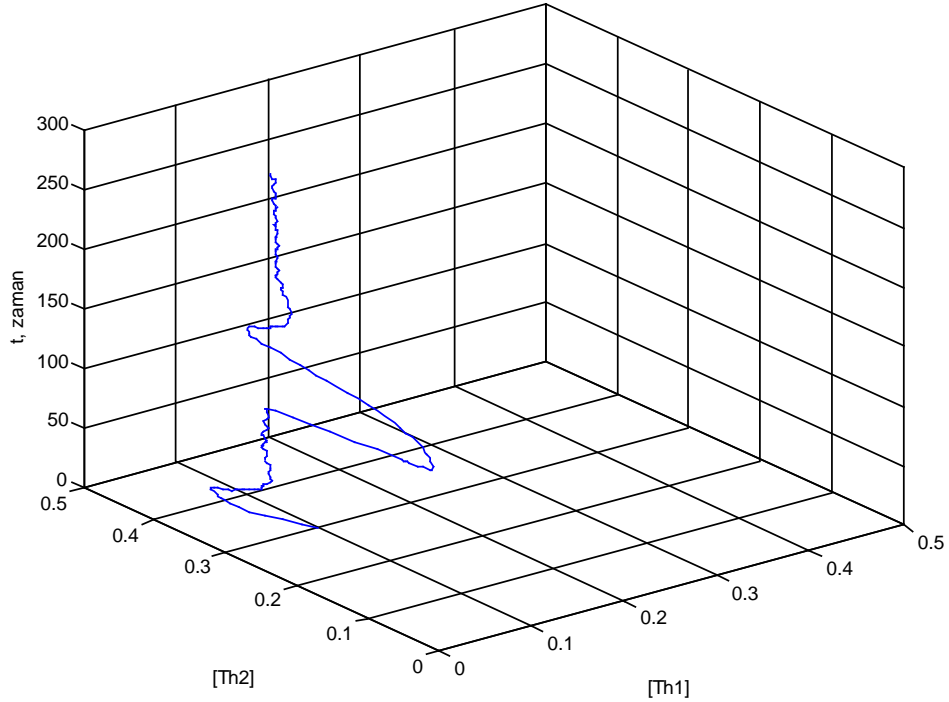
Kararlı durumların model içinde varlanmasının ardından, durumlar arası beklenen geçişlerin gösterilmesi gerekmektedir. Hastalık durumuna geçişin sağlanabilmesi için, miktarı ani bir şekilde arttırılabilecek en uygun eleman, bu durumun baskın elemanı olan Th1 hücrelerinin sitokini olabilir. Sadece bir anlık ortaya çıkıp, sonradan tekrarlanmayan hastalık durumları için, anlık bir geçiş gerekirken; diğer hastalık durumları için mutlak bir geçiş gerekmektedir.

Tedavi için kullanılan ve modelde yer alan tek eleman kortizol olduğu için, tekrar sağlıklı duruma geçişi sağlayabilmek için miktarı ani olarak arttırılabilecek en uygun eleman kortizoldür. Fakat her kortizol alımı başarılı bir şekilde bağışıklık tepkisini düzenlemediği için [32, 35, 36], her kortizol değişikliğinin de bu geçişi vermediği gösterilmelidir.

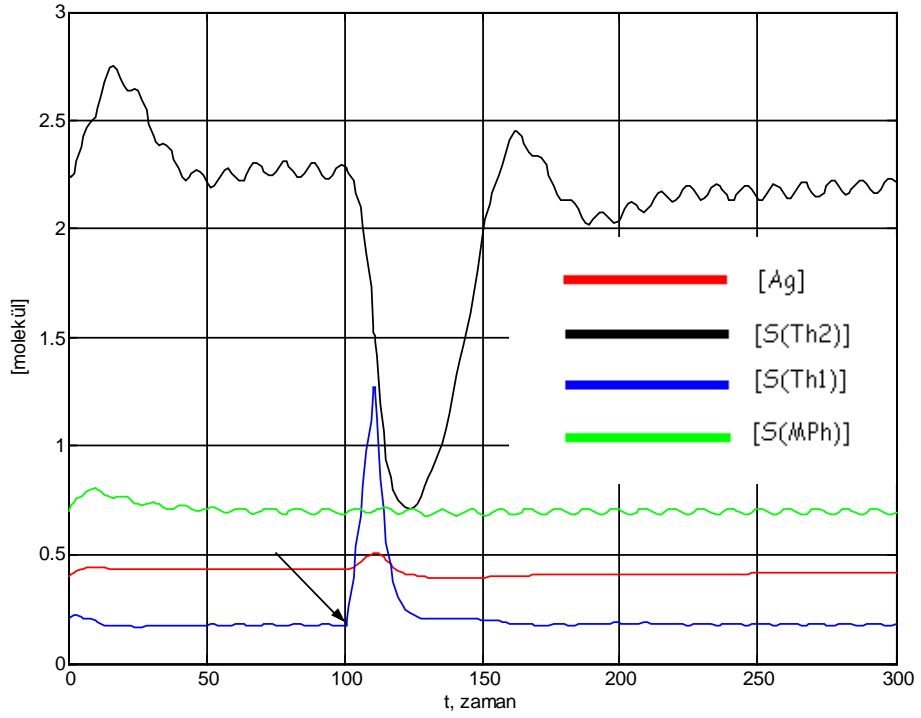
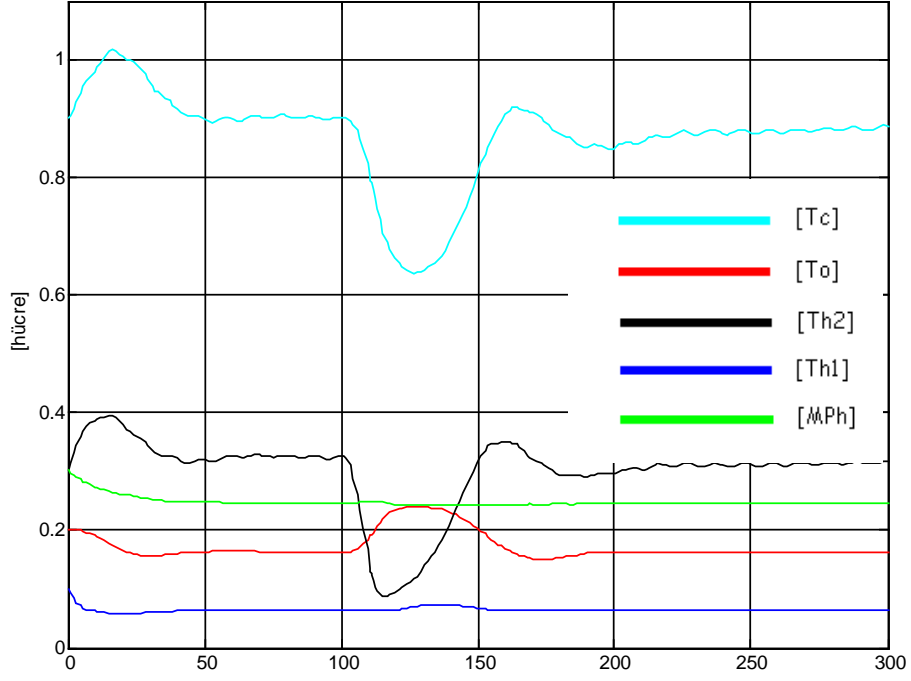
Th2 --> Th1 Geçişinin Gösterilmesi

Bu geçişleri gösterebilmek için, $t = 101$ anında $S(Th1)$ derişiminde 10 birim zamanlık bir artış yapılmıştır. Bu artışın hızının 0.12'den az olması durumunda, anlık bir geçiş gözlemlenirken; 0.12 ve daha fazla olması durumunda, mutlak bir geçiş gözlemlenmiştir.

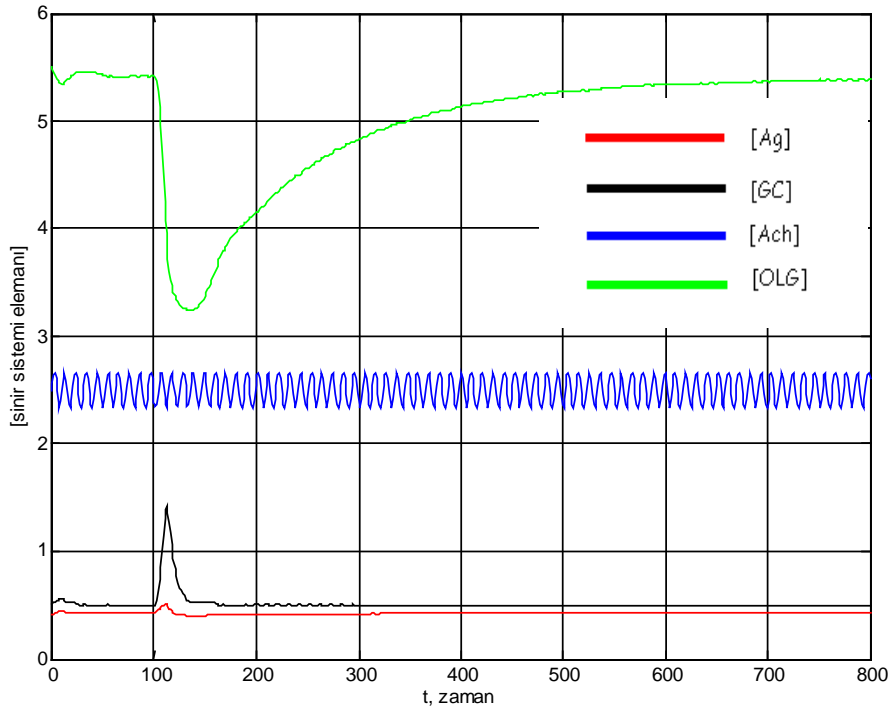
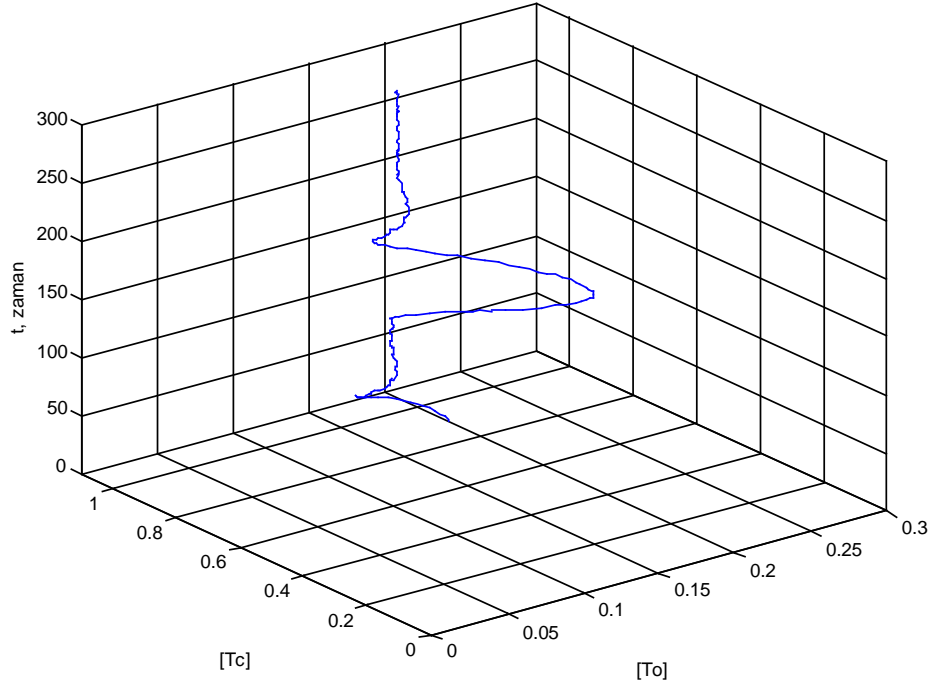
Th1 sitokinlerindeki bu artışa karşılık gelecek birden fazla biyolojik gerçeklik bulunmaktadır. BKD'nin çevresel ya da genetik etkiler sonucunda bu moleküle geçirgenliğinin artması ya da MSS içindeki sentezlerinin artışı, bu şekilde gösterilebilir.



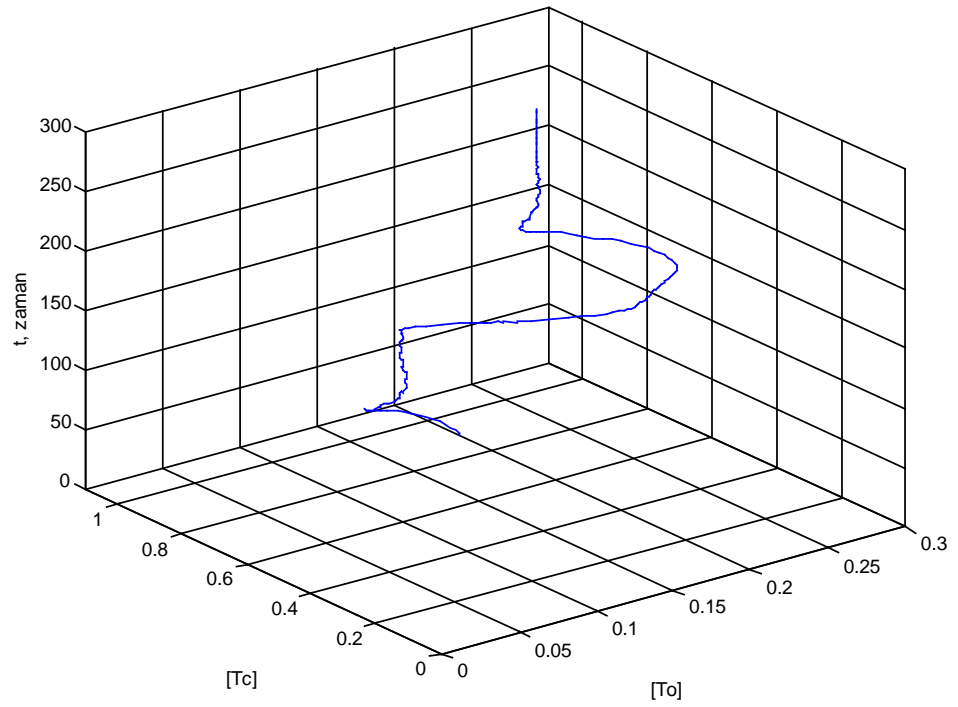
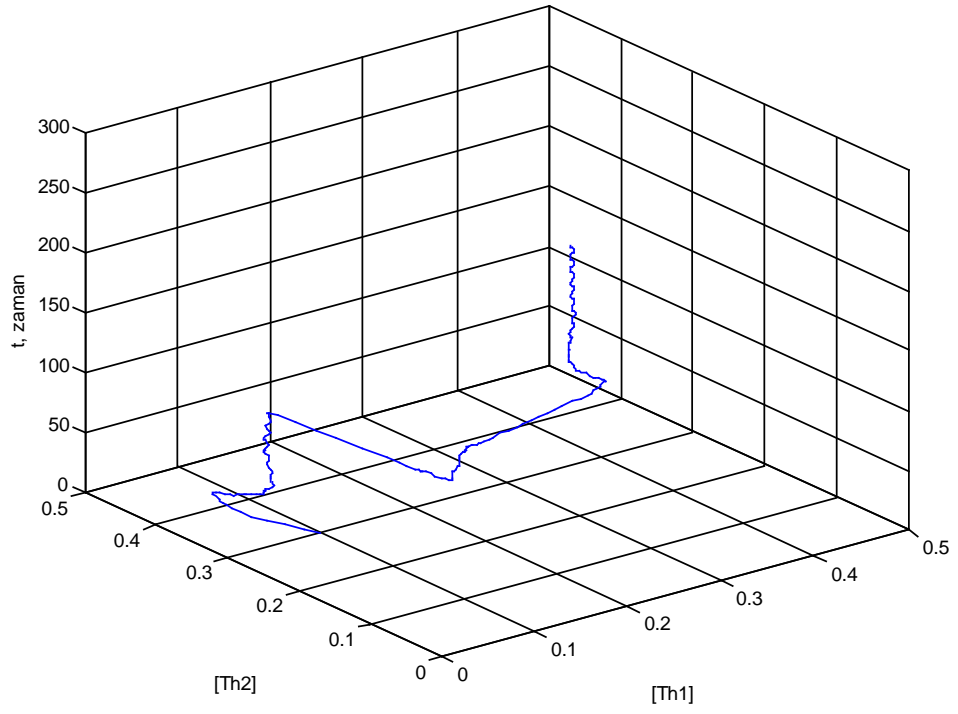
Grafik 15: 3 boyutlu Th2/Th1 faz çizeneği. Burada 0.11'lik bir hızla uygulanan anlık $S(Th1)$ artışı sonucunda oluşan anlık $Th2 \rightarrow Th1$ geçişi gösterilmiştir.



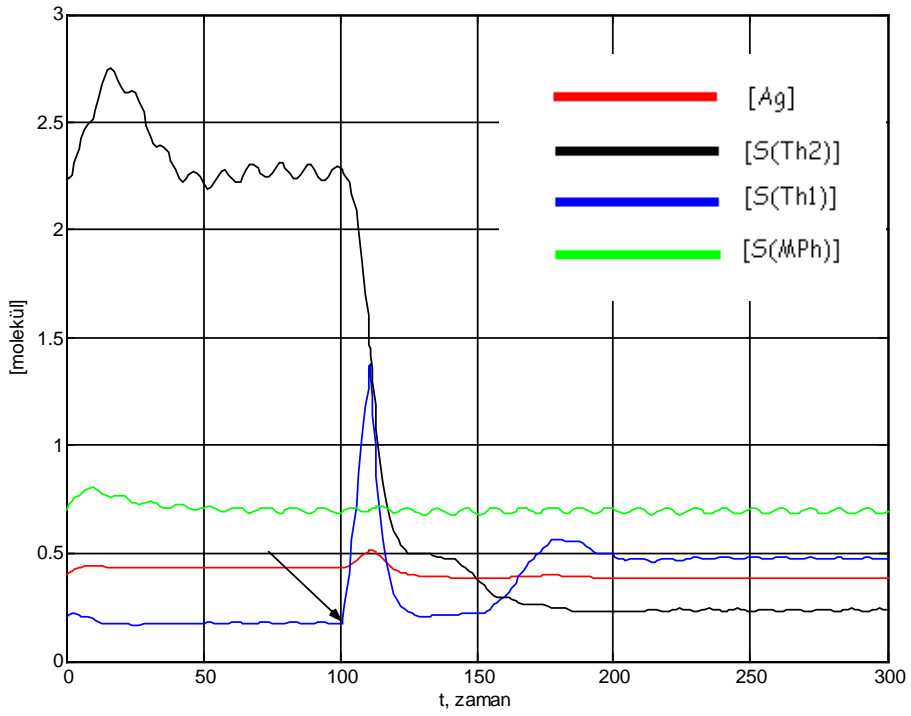
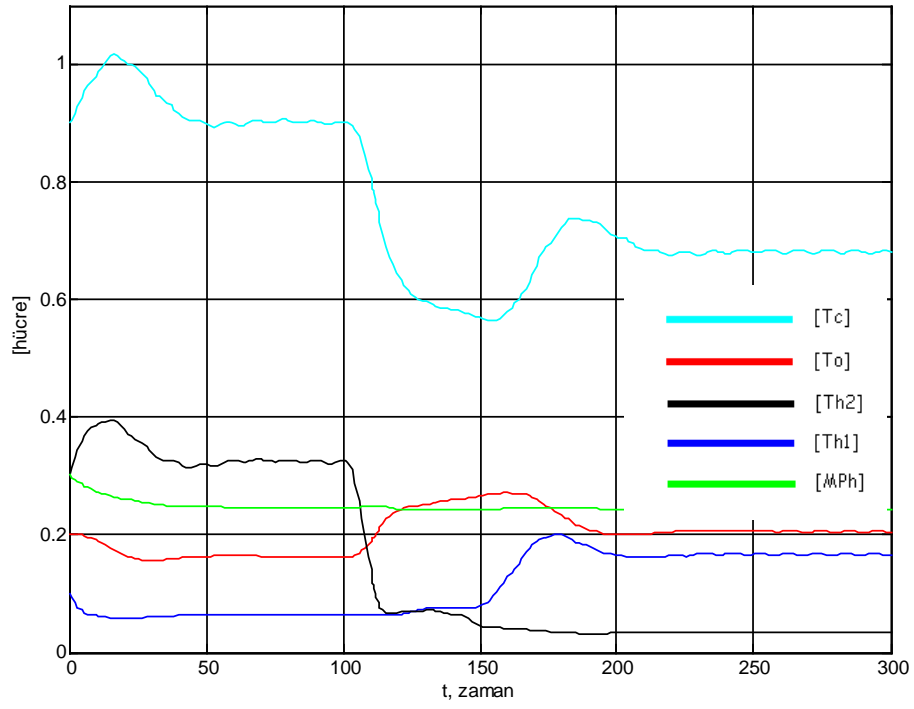
Grafik 16 ve 17: Bağışıklık hücre ve molekülleri. Siyah ok ile 0.11'lik bir hızla uygulanan anlık S(Th1) artışı gösterilmiştir.



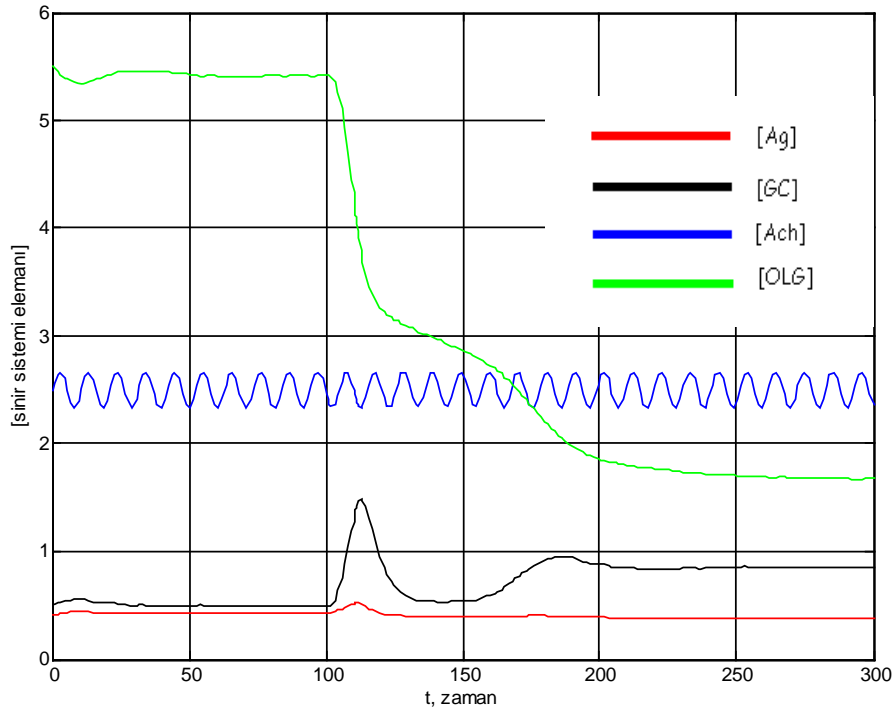
Grafik 18 ve 19: OLG derişimindeki anlık azalma, Grafik-15'te gösterilen anlık geçişin, sadece bir kez ortaya çıkan hastalık durumuna karşılık gelebileceğini göstermektedir.



Grafik 20 ve 21: 0.12'lik bir hızla uygulanan anlık S(Th1) artışı sonucunda oluşan mutlak Th2 → Th1 geçişi.



Grafik 22 ve 23: Bağışıklık hücre ve molekülleri. Siyah ok ile 0.12'lik bir hızla uygulanan anlık S(Th1) artışı gösterilmiştir.

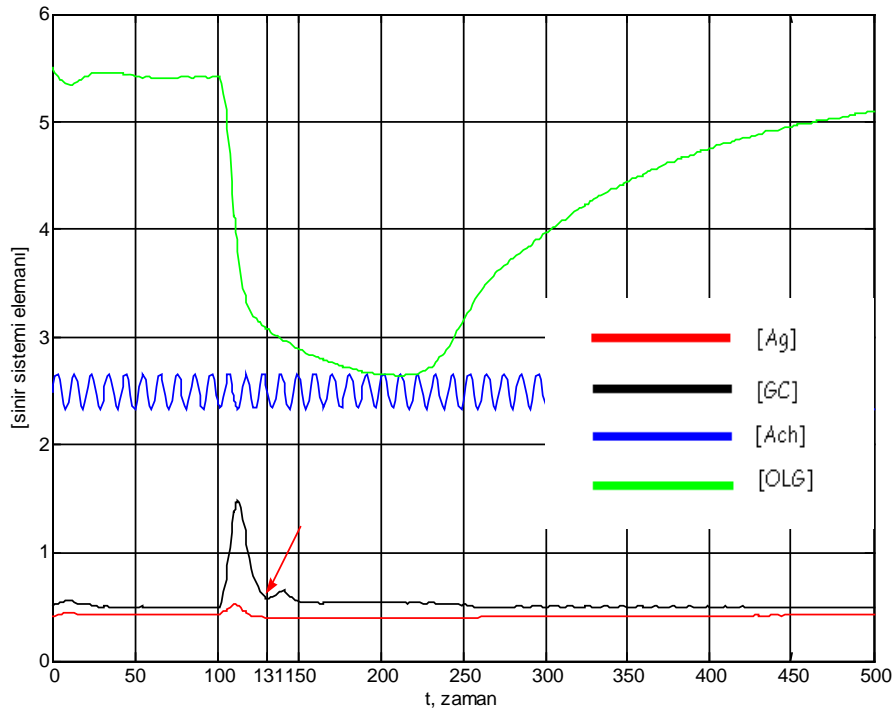
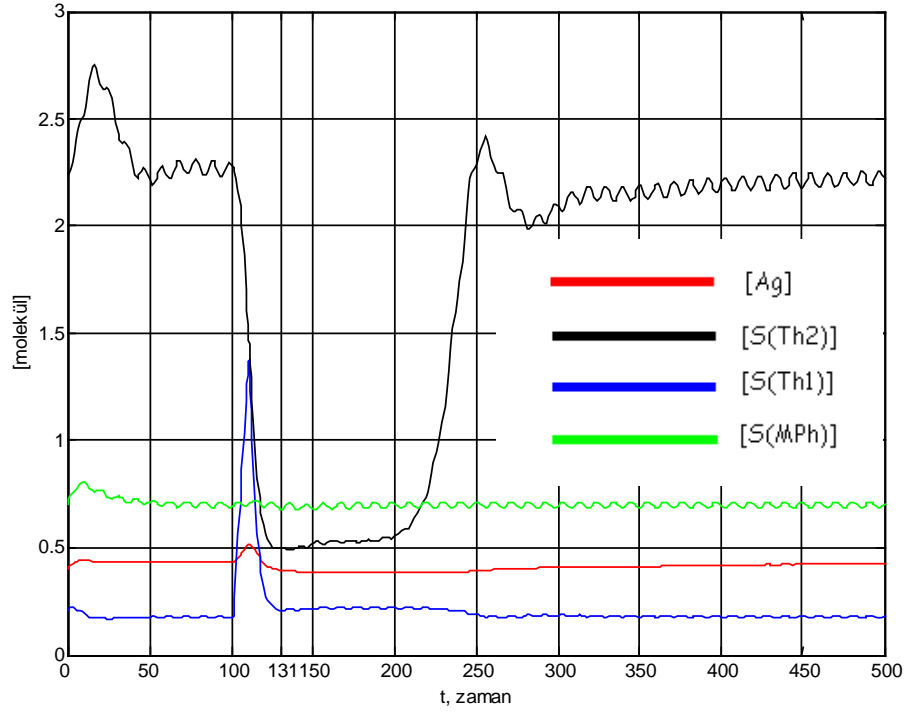


Grafik 24: OLG derişimindeki anlık azalma, Grafik-20'de gösterilen mutlak geçişin, mutlak hastalık durumuna karşılık gelebileceğini göstermektedir.

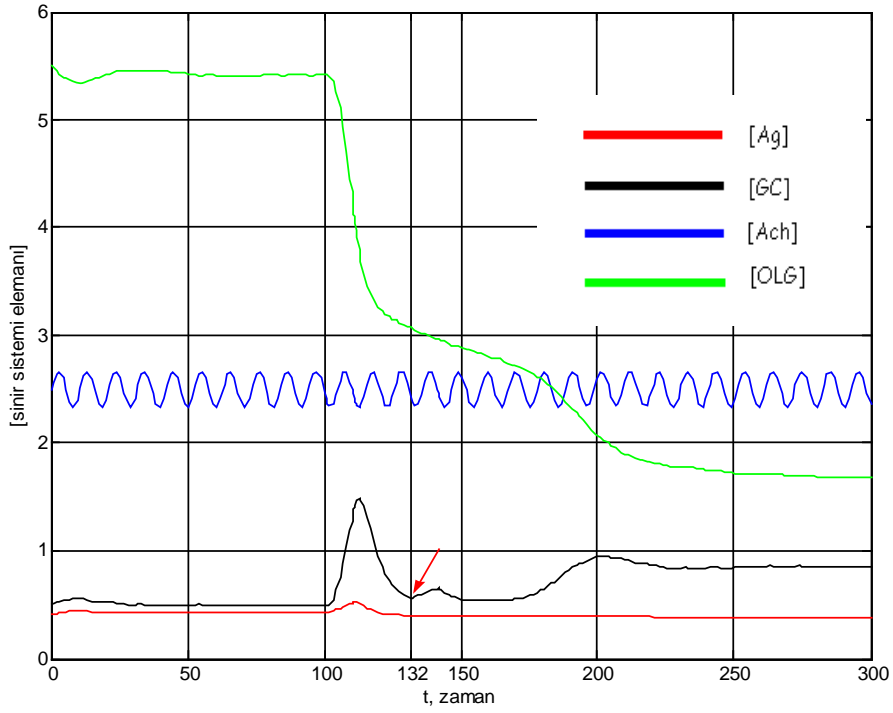
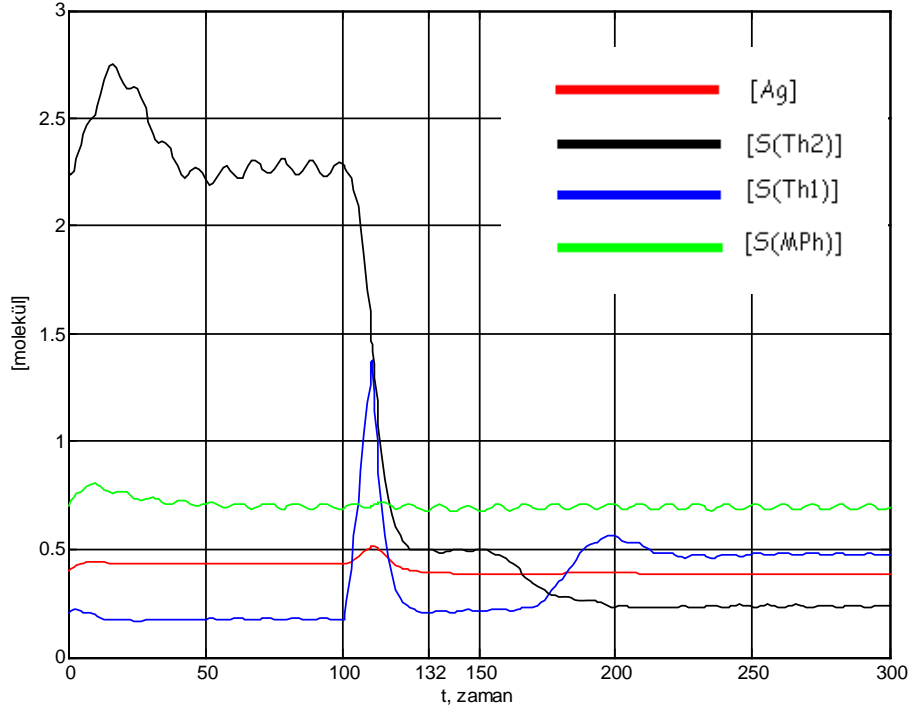
Th1 --> Th2 Geçişinin Gösterilmesi

Bu geçişleri gösterebilmek için, öncelikle $t = 101$ anında S(Th1) derişiminde 0.12 hızında 10 birim zamanlık bir artış yapılarak, Th1 durumuna geçilmiştir. Bu geçişin ardından, 0.01 hızındaki bir GC artışının, Th2 durumuna tekrar geçişi tetikleyip, tetikleyemediği kontrol edilmiştir (Grafik 25 ve 26). Th2 durumuna geçiş, $t = 132$ anına kadar gözlemlenmiştir (Grafik 27 ve 28). Bu anda, Th2 durumuna geçebilmek için uygulanması gereken etkinin hızının 0.02 olduğu (Grafik 29) ve bu etkinin de en fazla $t = 136$ anına kadar geçişi tetiklediği gösterilmiştir (Grafik 30). Böylece, kortizol tedavisinin başarısının uygulandığı zamana hassas bir şekilde bağlı olduğu da gösterilmiştir.

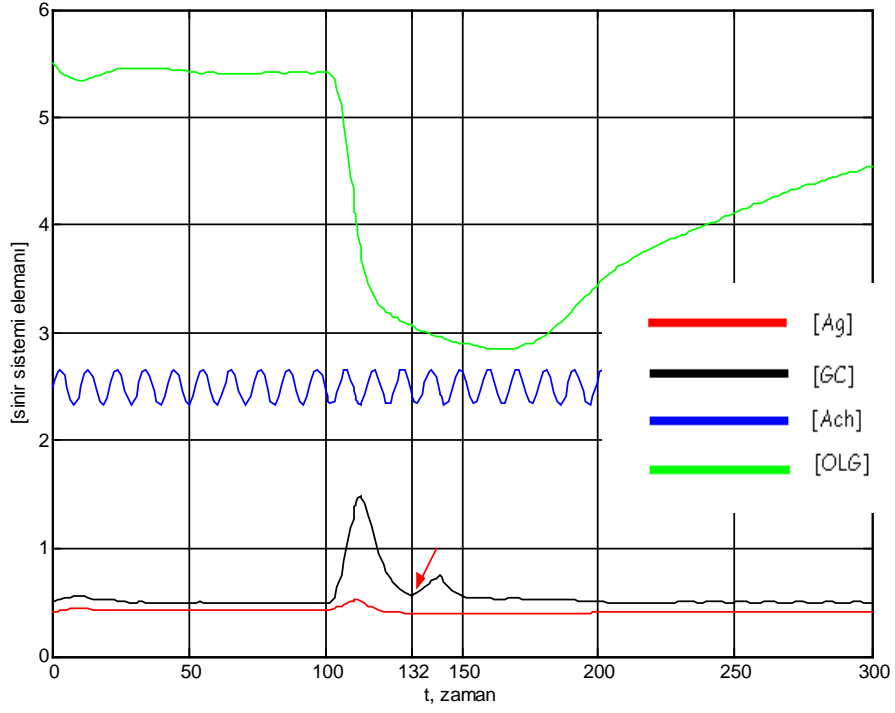
Ayrıca, tedaviye hiçbir şekilde cevap vermeyen hastalık durumlarını göstermek amacıyla, $t = 201$ anında değişik hızlarda GC artışlarıyla hiçbir şekilde Th2 durumuna geçilemediği gösterilmiştir (Grafik 31).



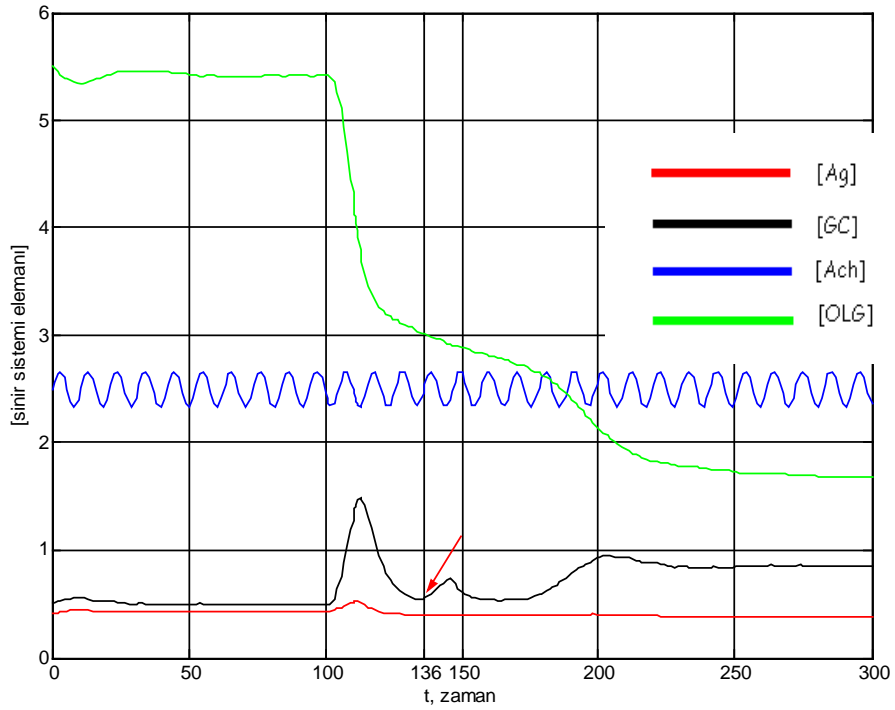
Grafik 25 ve 26: $t = 101$ 'deki $S(Th1)$ artışı ile geçilen hastalık durumundan, $t = 131$ 'deki kırmızı okla gösterilen 0.01 hızındaki GC artışıyla tekrar sağlıklı duruma geçme.



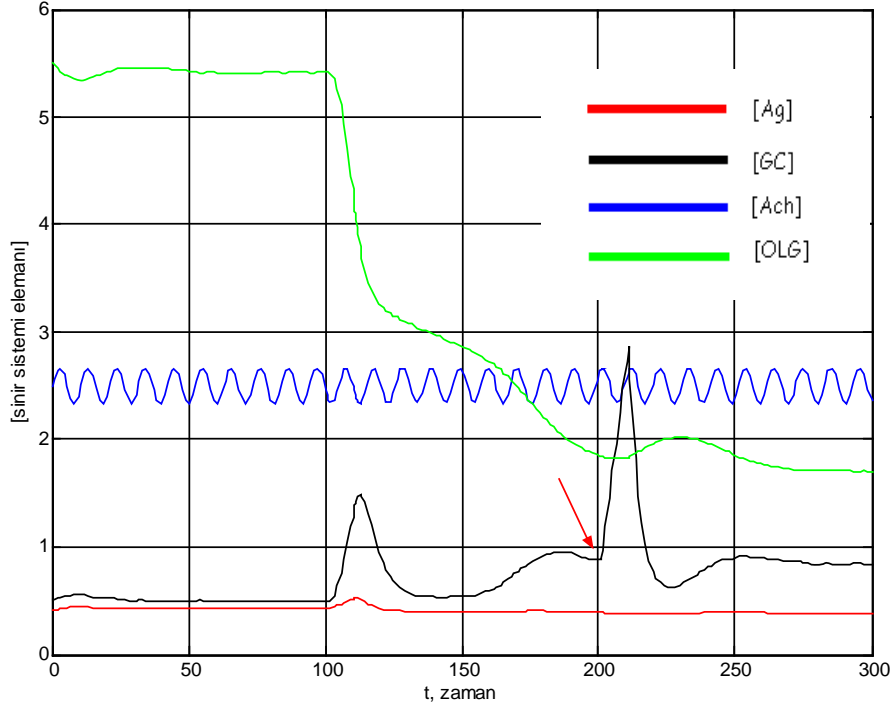
Grafik 27 ve 28: Kırmızı okla gösterilen 0.01 hızındaki GC artışının $t = 132$ 'de yapıldığında tekrar sağlıklı duruma geçmeye yetmemesi.



Grafik 29: $t = 101$ 'deki $S(Th1)$ artışı ile geçilen hastalık durumundan, $t = 132$ 'deki kırmızı okla gösterilen 0.02 hızındaki GC artışıyla tekrar sağlıklı duruma geçme.



Grafik 30: Kırmızı okla gösterilen 0.02 hızındaki GC artışının $t = 136$ 'da yapıldığında tekrar sağlıklı duruma geçmeye yetmemesi.



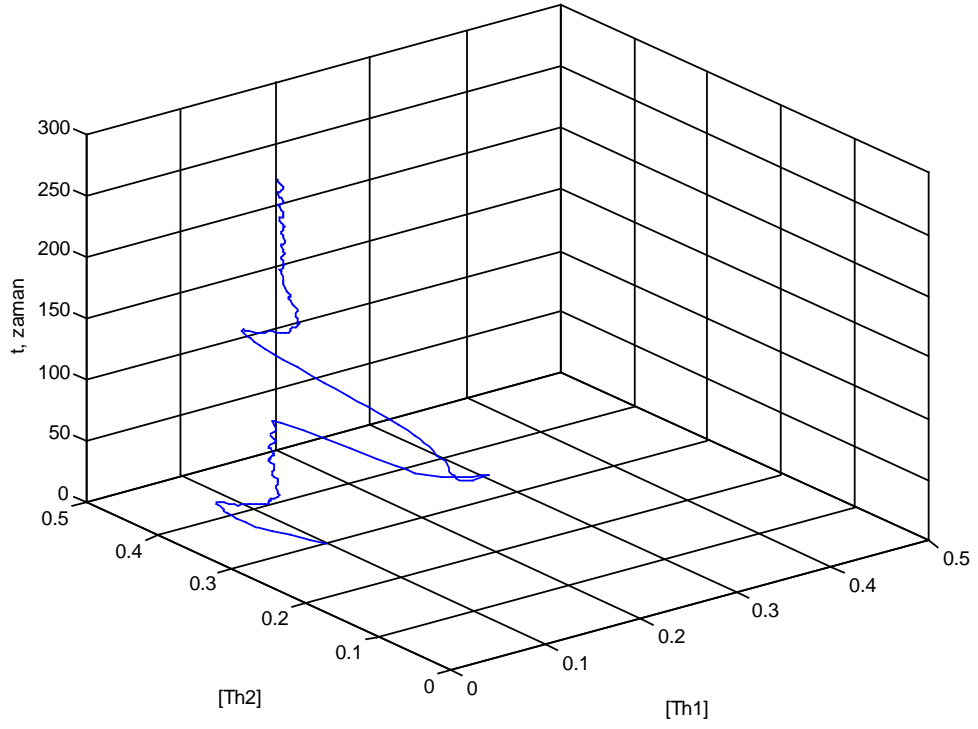
Grafik 31: Kırmızı okla gösterilen $t = 201$ 'deki GC artışının, hızının 0.20 olmasına rağmen tekrar sağlıklı duruma geçmeye yetmemesi.

3 SONUÇLAR

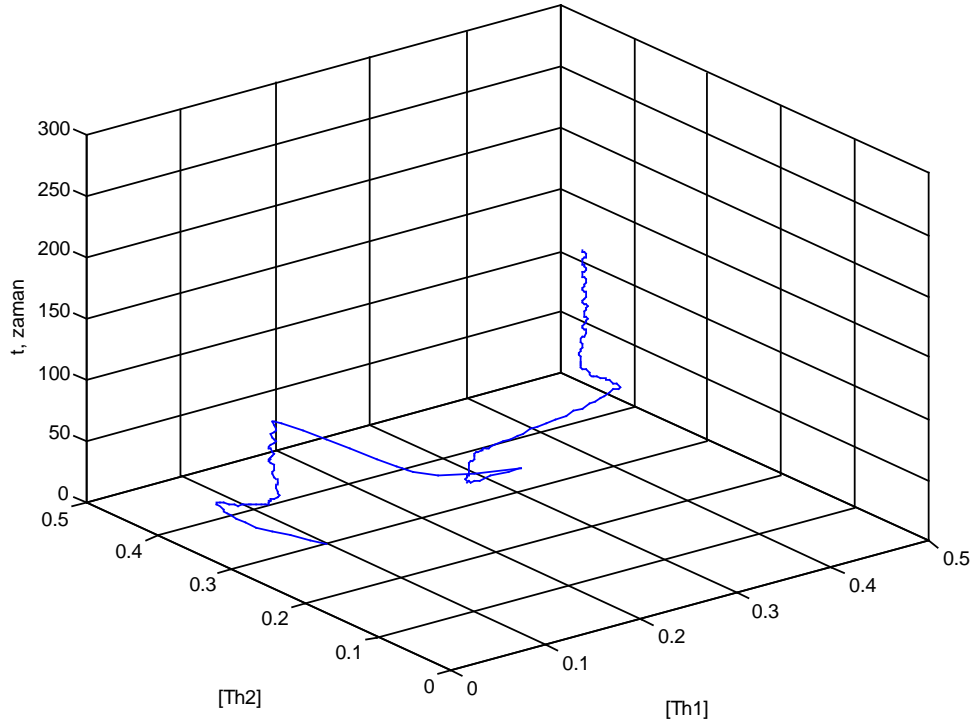
3.1 BULAŞAK TETİKLİ GEÇİŞLER

Bakteriyel ve viral bulaşak (enfeksiyon) durumlarında, Th1 sitokinlerinde artış [10] ve kortizol almaçlarında baskılanma olduğu [8] bilinmektedir. Bunun yanı sıra, bulaşak durumlarından bazılarının MS'i tetikleyebildiği deneysel olarak gözlenmiştir [10]. Her bulaşak durumunun MS'i tetikleyememesini açıklayabilecek varsayımlardan en çok kabul göreni şudur: Moleküler düzeyde MS antijenlerini taklit edebilecek bulaşak etmenleri MS'i tetikleyebilirken, diğerleri MS'i tetikleyememektedir [15]. Bu varsayımın geçerliliğini sınamak için öncelikle, MS antijenlerine moleküler düzeyde benzer olmayan bulaşak durumları modelde denenmiştir. Bu durumları elde edebilmek için, bulaşak sırasında hastalığa sebep olmayacak kadar bir S(Th1) artışı (10 birim zaman boyunca, 0.10 hızında) yapılmıştır. Kortizol almaçlarının baskılanmasını gösterebilmek için de, bağışıklık hücrelerinin kortizol tarafından yıkımlarını veren katsayılar iki kat azaltılmıştır. Kortizol almaçları baskılanınca, bu molekülün bağışıklık hücreleri ve S(Th1) etkileşimini baskılayamaması gerekmektedir. Bunun için de, $\omega_{1,7}$ ve $\omega_{2,7}$ katsayılarının olduğu bileşenlere bölüm olarak eklenen kortizolun baskılayıcı eleman özelliği iki kat azaltılmıştır. Bu durumda, mutlak bir Th2 \rightarrow Th1 geçişi olmamıştır.

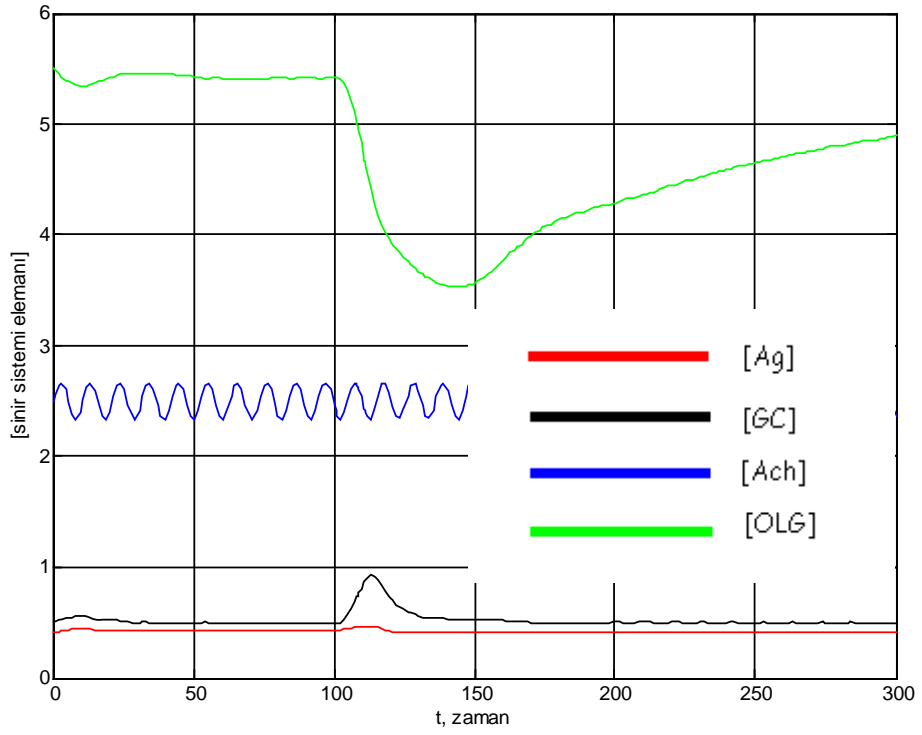
Moleküler taklidin olduğu özel durumları elde edebilmek için, antijene duyarlılık arttırılmıştır. Bu artış, To hız denkleminde Ag, MPh çarpanlarının bulunduğu bileşenin başındaki katsayının attırılması olarak verilmemiştir. Çünkü duyarlılık, To hücre sayının artması olarak değil; yüzeyinde CD28 molekülü bulunan To hücrelerinin artması olarak gösterilmelidir [23]. Bunun için, Th1 hız denklemindeki To bileşeni arttırılmıştır. CD28⁺ To'ların 1.9 kat ve daha fazla olan artışlarında Th2 \rightarrow Th1 geçişi olduğu görülmüştür. Böylece, yukarı açıklanan varsayımın olası olduğu, mantık çıkarımının yanı sıra, matematiksel olarak da gösterilmiştir.



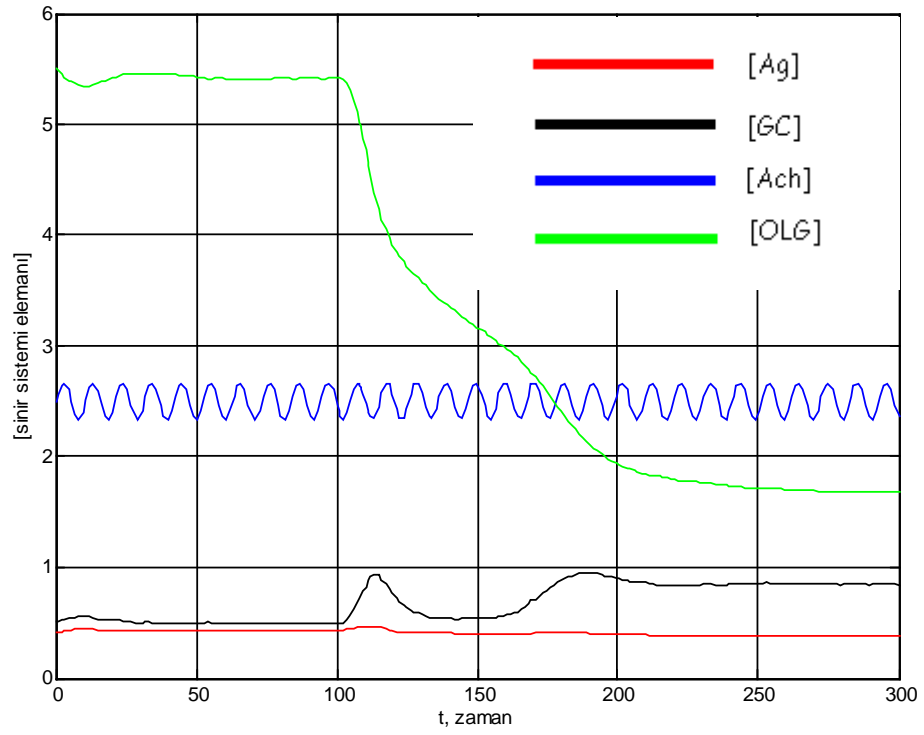
Grafik 32: MS antijenini taklit etmeyen bulaşak durumu.



Grafik 33: MS antijenini taklit eden bulaşak etmeni



Grafik 34: MS antijenini taklit etmeyen bulaşak durumu.

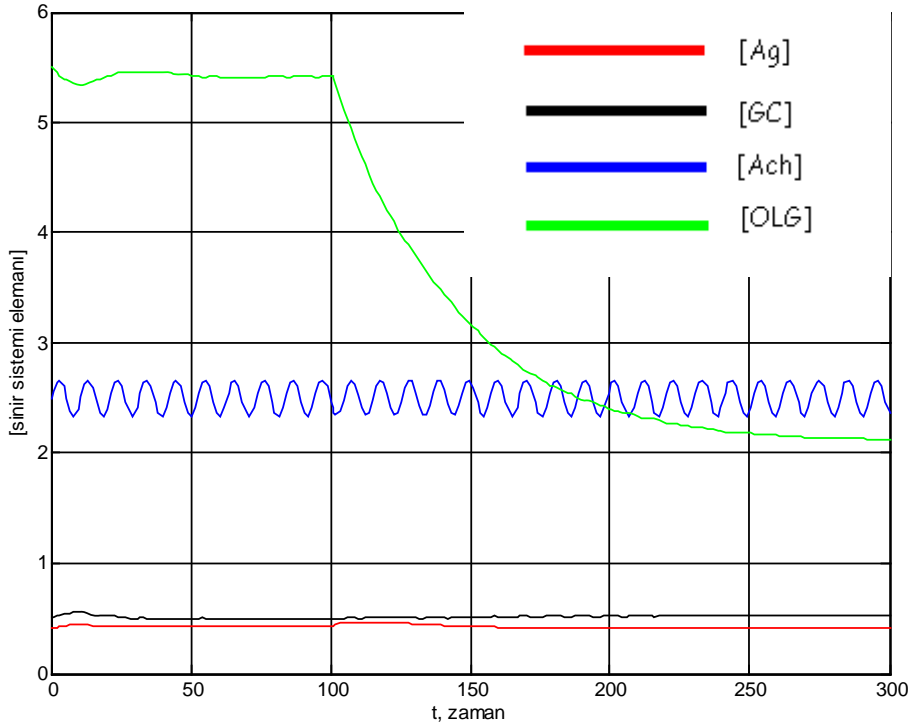


Grafik 35: MS antijenini taklit eden bulaşak etmeni

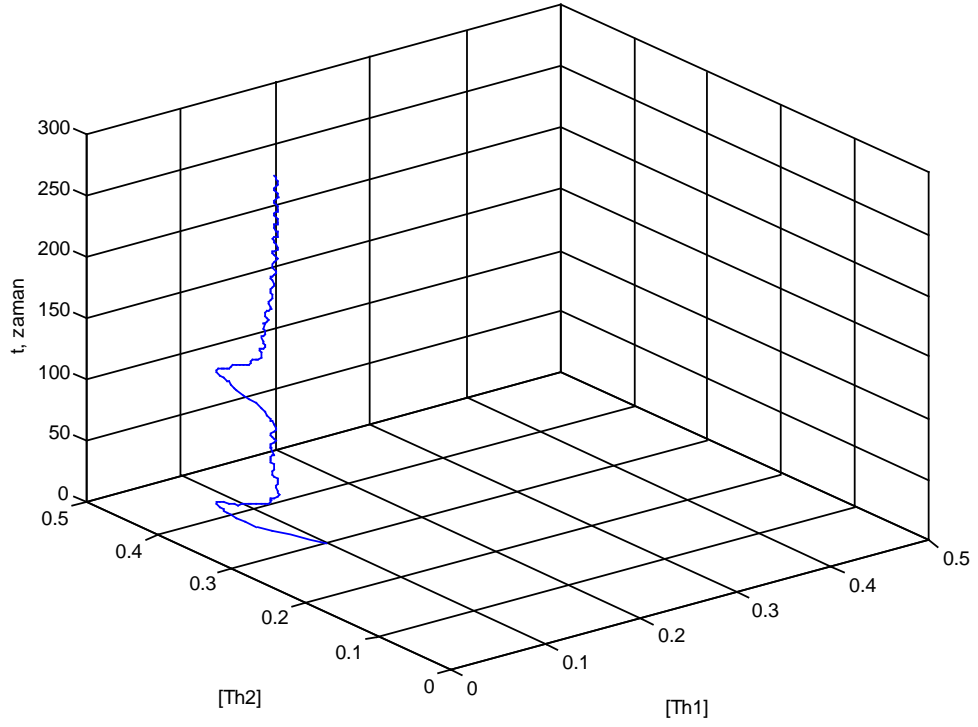
3.2 OLG APOPTOZU İLE İLGİLİ SORUN VE MUTASYONLAR

3.2.1 OLG'lerin Ach Almaçlarında Mutasyon

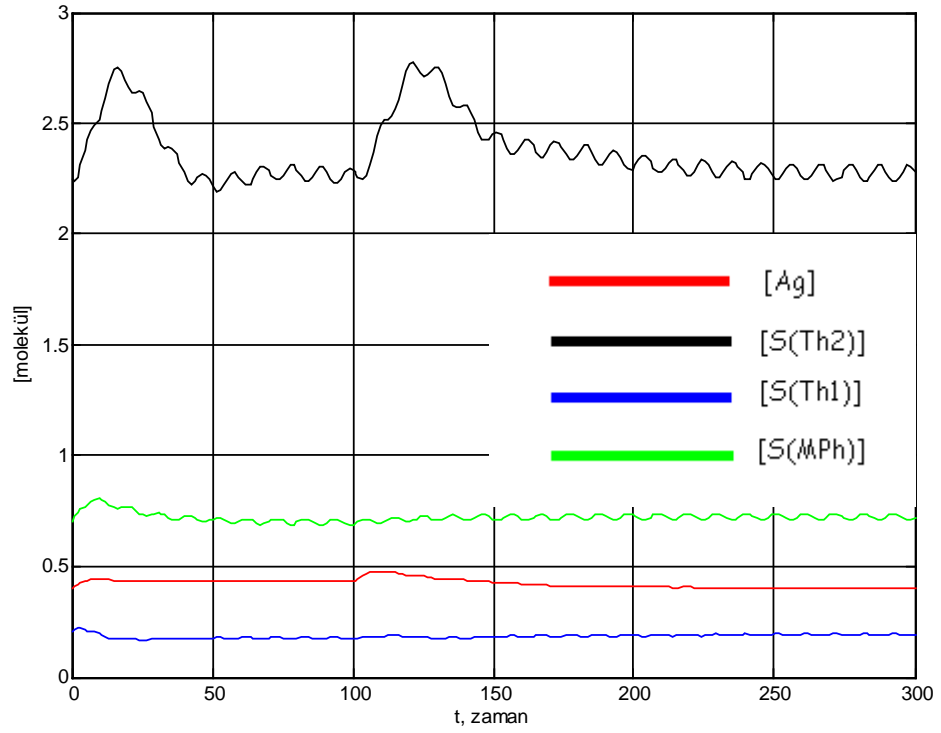
OLG'lerin makrofaj ve Th1 sitokinleri tetikli apoptozu, Ach tarafından baskılanmaktadır [23]. Bu yüzden, OLG'lerin Ach almaçlarında meydana gelecek mutasyonların, bu hücrelerin sayısında etkili olması gerekir. Bu mutasyonlar sonucunda Th2 \rightarrow Th1 geçişi olmaksızın, bağışıklık elemanları tetikli OLG apoptozu Th1 baskın durumundaki kadar şiddetli olabilir. Bir başka ifadeyle, Th2 baskın durumunda da, MS hastalığı bu mutasyonlarla elde edilebilir. Belirli bir anda OLG'lerin Ach almaçlarında gerçekleşecek mutasyonları gösterebilmek için, $t = 101$ anında OLG-Ach etkileşimlerinin yer aldığı bileşenlerin katsayısı azaltılmıştır. OLG-Ach etkileşiminin 3 kat azaltıldığı durumda, OLG derişiminin Th1 baskın durumundakine benzer bir değere düştüğü görülmüştür (Grafik 36). Buna rağmen, durumun Th2 baskın durumu olması (Grafik 36, 37), yukarıdaki varsayımı doğrular niteliktedir.



Grafik 36: OLG'lerin Ach almaçlarında etkileşimi 3 kat azaltan bir mutasyon



Grafik 37: OLG'lerin Ach almaçlarında etkileşimi 3 kat azaltan bir mutasyon

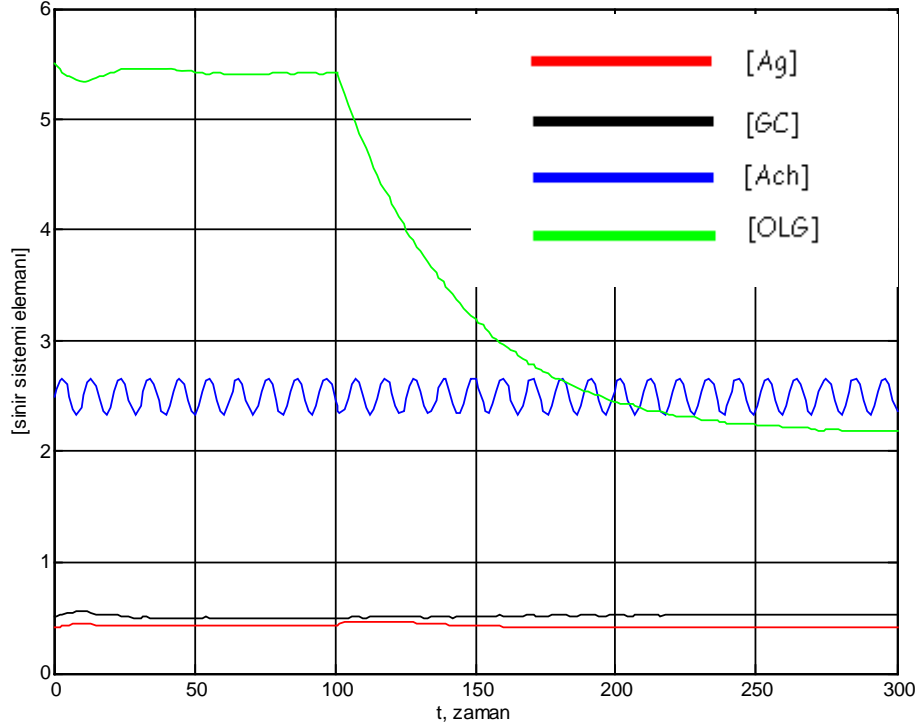


Grafik 38: OLG'lerin Ach almaçlarında etkileşimi 3 kat azaltan bir mutasyon

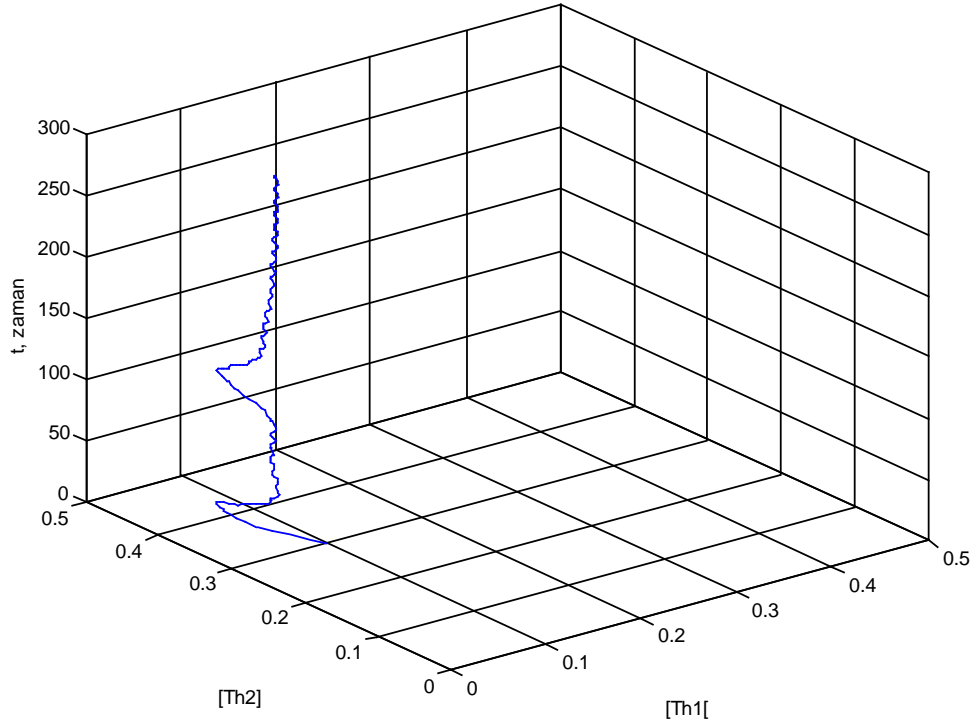
3.2.2 OLG'lerde *Fas* Mutasyonları

OLG hücrelerinin Tc hücreleri tarafından apoptoza uğramaları için, yüzeylerinde Fas moleküllerini ifade etmeleri gerekmektedir [25]. Tc hücrelerinin, Th1 baskın durumda bile sayısı en fazla olan bağışıklık hücresi olduğu düşünülürse [20, 31]: OLG hücrelerinin *Fas* geninde gerçekleşecek mutasyonlar, Th2 durumunda bile hastalığa sebep olabilme potansiyeline sahip olabilmelidir. Tc hücrelerinin *FasL* genindeki mutasyonlar, aynı potansiyele sahip değildir. Çünkü, OLG'ler ancak S(Th1) ile tetiklenince Fas molekülünü sentezler ve bu molekül sentezlenmeden Tc hücreleri apoptoza hiçbir şekilde tetikleyemezler.

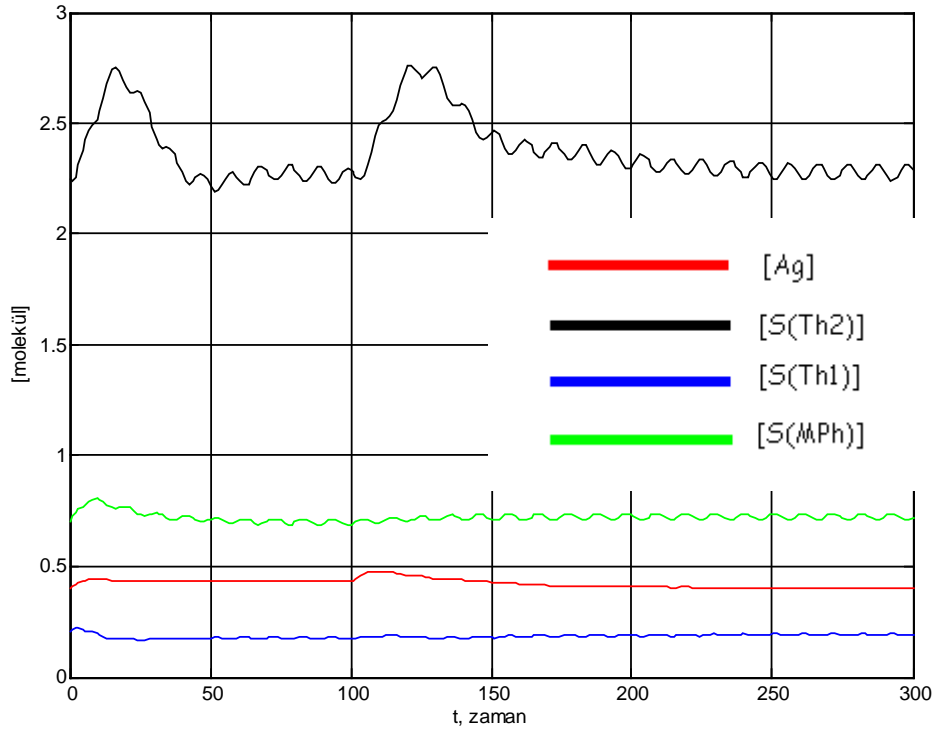
Fas mutasyonlarını gösterebilmek için, $t = 101$ anından itibaren $\omega_{12,4,7}$ katsayısı arttırılmıştır. Bu artış, genin ifade olunmasını beş kat kadar arttıracak şekilde olduğunda, OLG derişiminin Th1 baskın durumundakine benzer bir değere düştüğü görülmüştür (Grafik 38). Buna rağmen, durumun Th2 baskın durumu olması (Grafik 39, 40), yukarıdaki varsayımı doğrular niteliktedir.



Grafik 38: OLG hücrelerinin *Fas* geninde gerçekleşecek beş kat arttırıcı bir mutasyon.



Grafik 39: OLG hücrelerinin *Fas* geninde gerçekleşecek beş kat arttırıcı bir mutasyon.

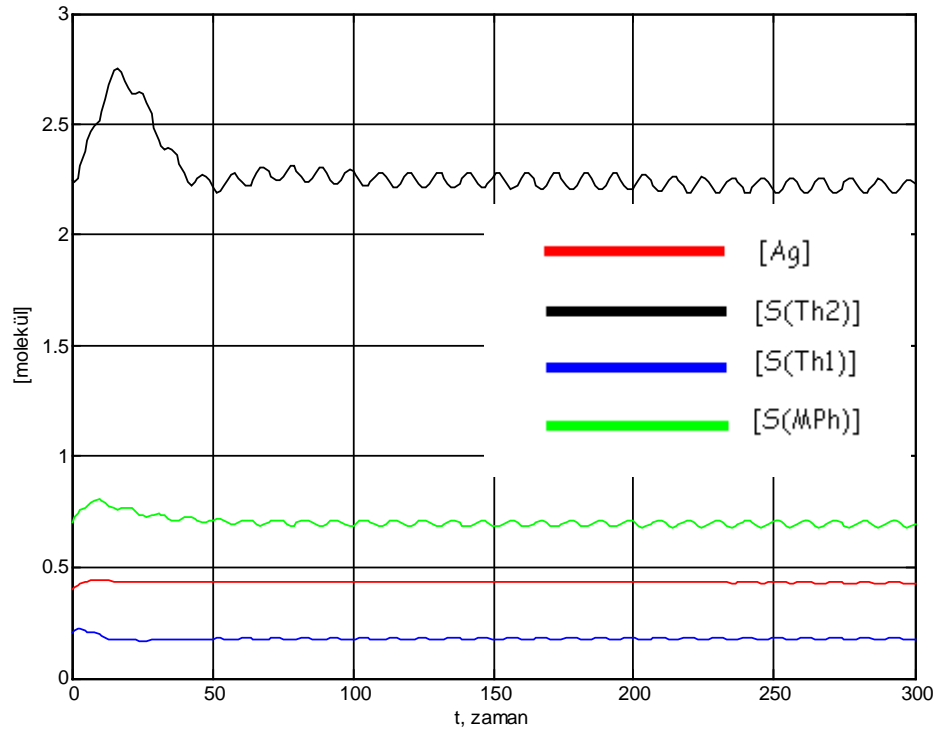


Grafik 40: OLG hücrelerinin *Fas* geninde gerçekleşecek beş kat arttırıcı bir mutasyon.

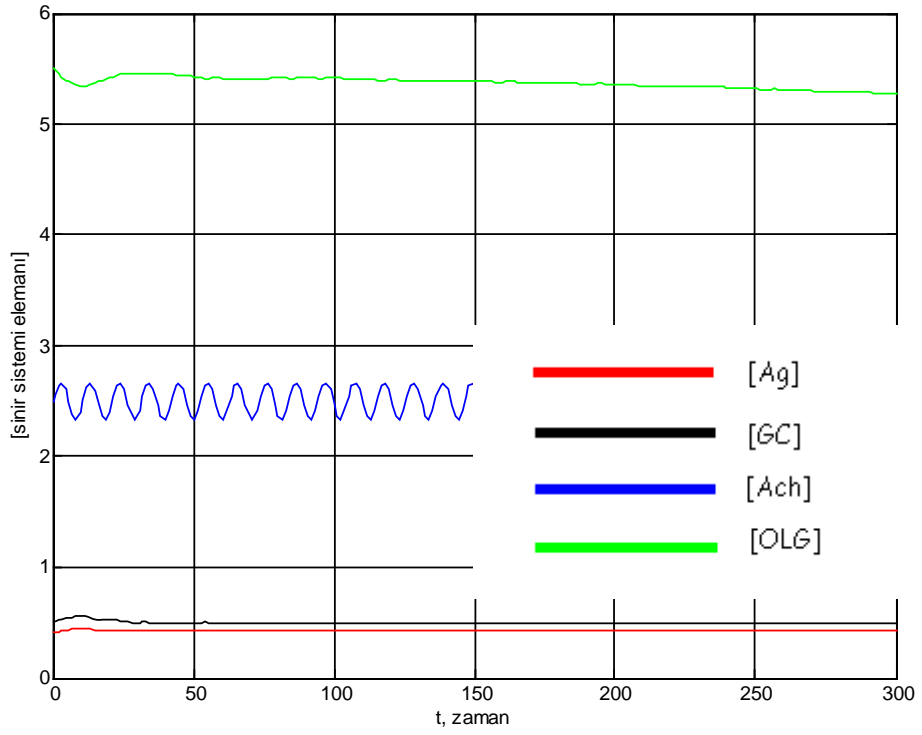
3.2.3 YAŞLANMANIN ETKİLERİ

Modelde yaşlanmanın etkisi gösterilmemiştir. Bu etki hakkında, kesin deneysel bulgular da yoktur. Fakat, etkinin nasıl gerçekleştiği hakkında varsayımlar yapıp, sonuçları incelenebilir.

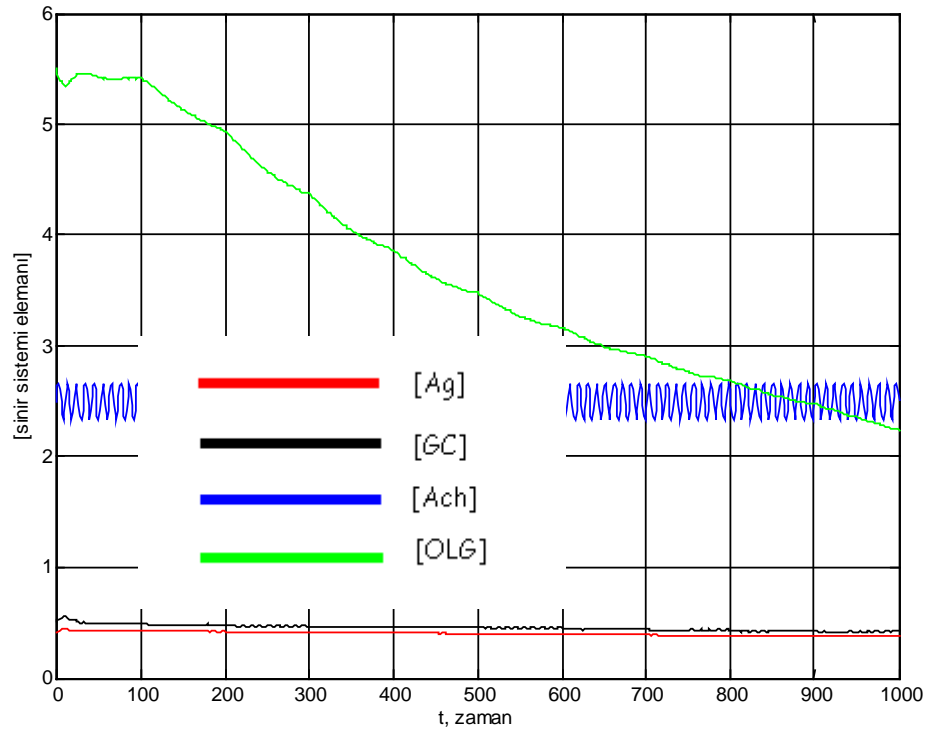
İlk olarak, yaşlandıkça doğal ölüm katsayılarının artacağı düşünülebilir. 1000 birim zaman boyunca, her 100 birim zamanda bir, doğal ölüm katsayısının ilk değerinin binde biri kadar arttırıldığında, sağlık durumunda herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Grafik 41, 42). Bu arttırma yüzde bir olduğunda, Th2'lerin sürekli azaldığı ve OLG derişimin belirli bir andan itibaren sağlıklı düzeyin altına düştüğü gözlenmiştir (Grafik 43, 44). Yüzde 5'lik bir arttırma durumundaysa, $t = 300$ 'den sonra denge durumunun değiştiği (Grafik 45, 46) görülmüştür. Bundan sonraki artışlar, durumlar arası geçiş noktasını daha geriye çekmiştir.



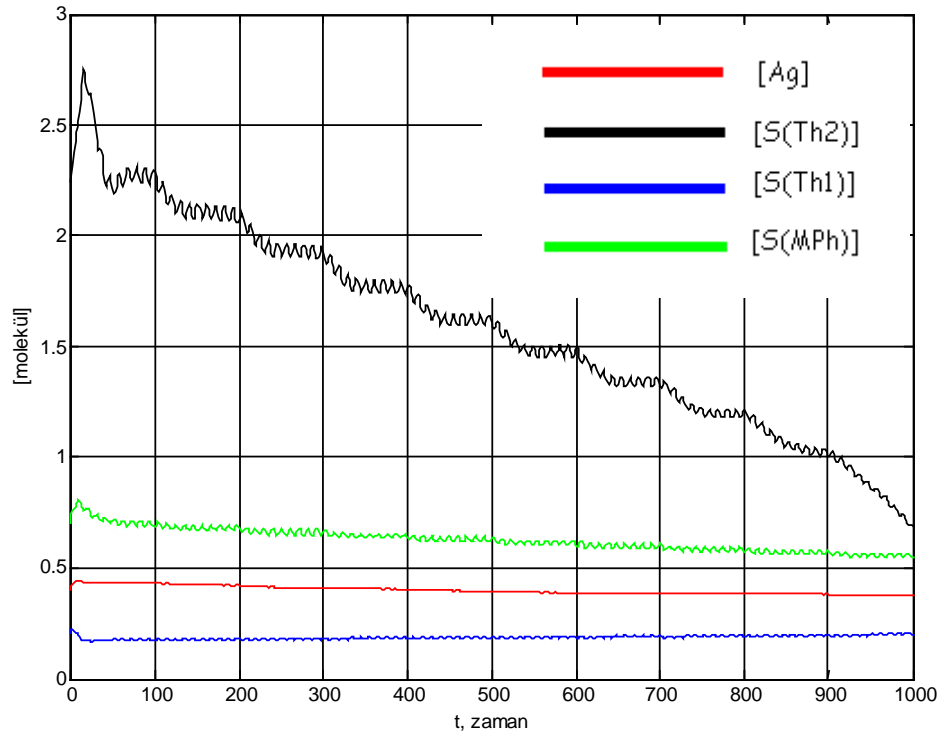
Grafik 41: 100 birim zamanda bir binde birlik ölüm artışı



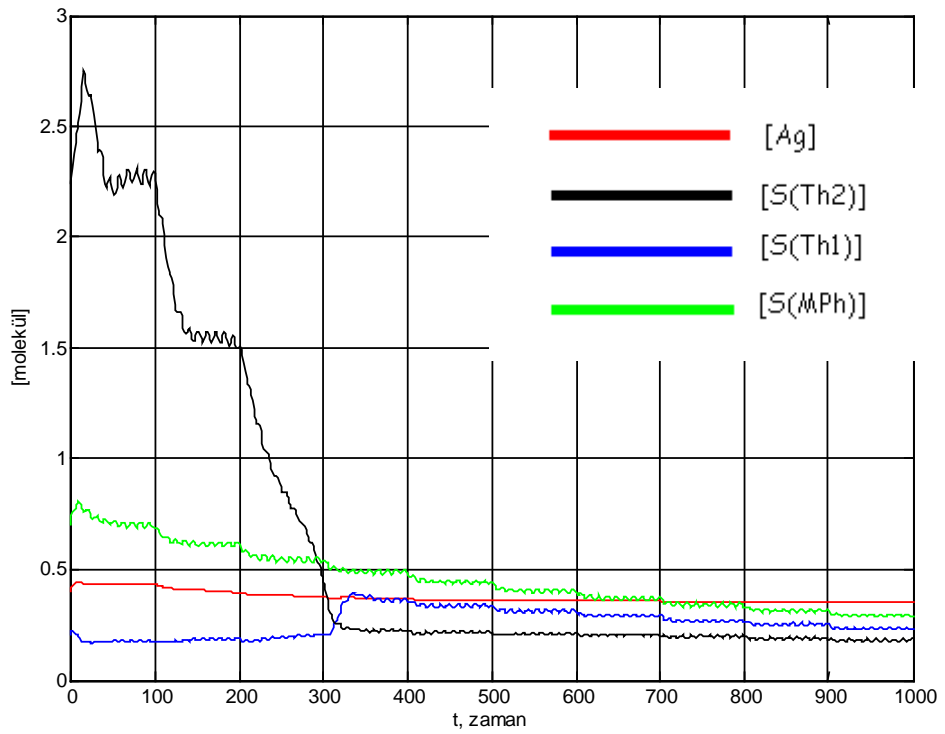
Grafik 42: 100 birim zamanda bir binde birlik ölüm artışı



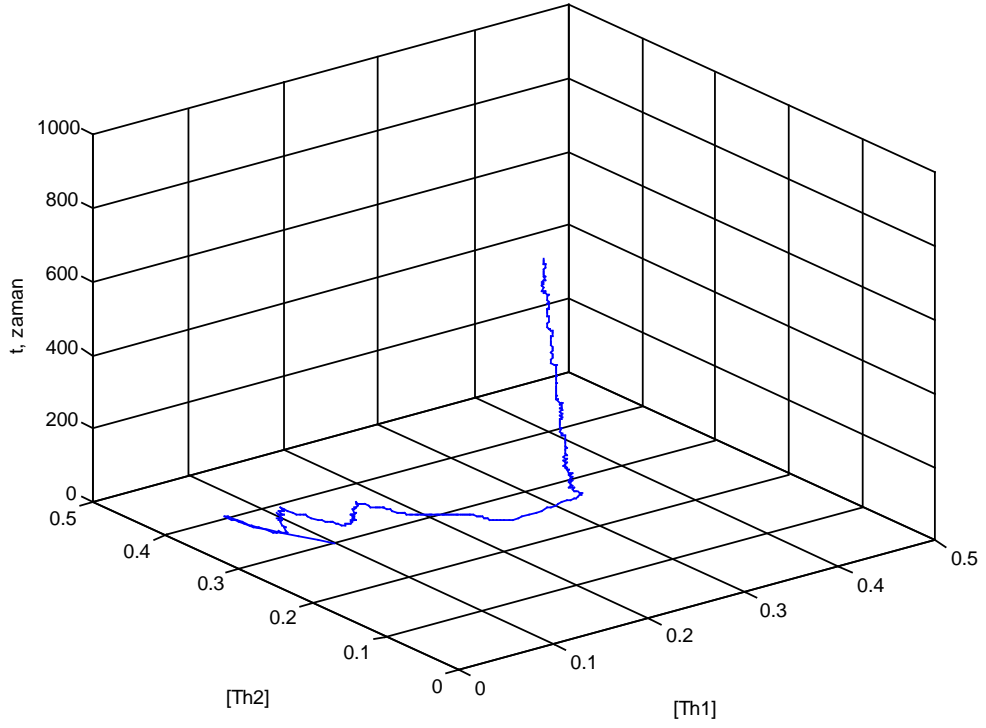
Grafik 43: 100 birim zamanda bir yüzde birlik ölüm artışı



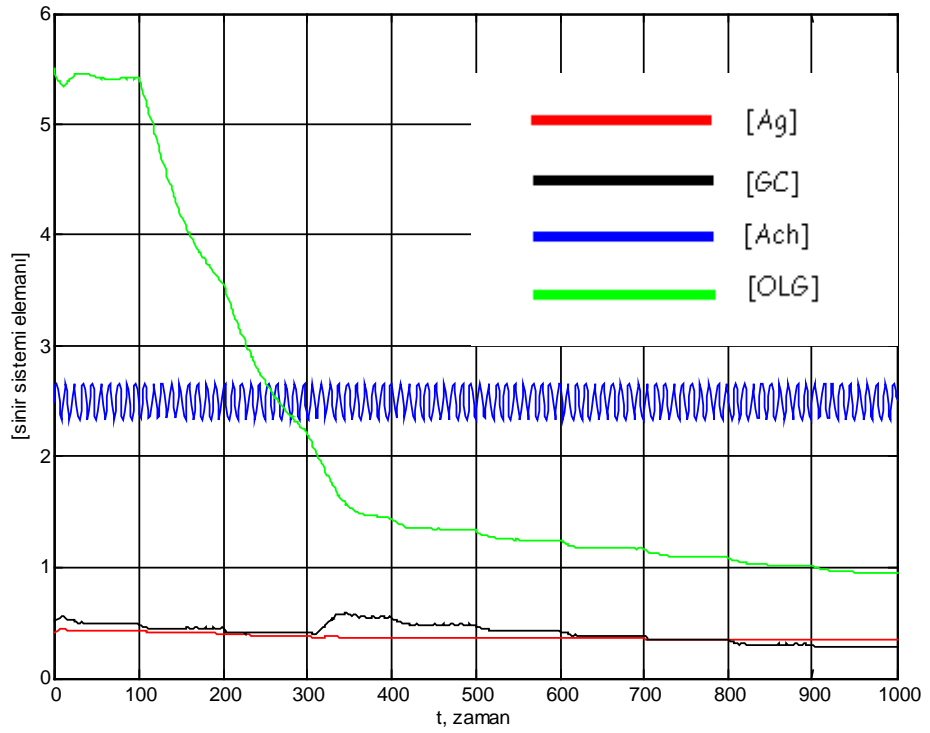
Grafik 44: 100 birim zamanda bir yüzde birlik ölüm artışı



Grafik 45: 100 birim zamanda bir yüzde beşlik ölüm artışı



Grafik 46: 100 birim zamanda bir yüzde beşlik ölüm artışı

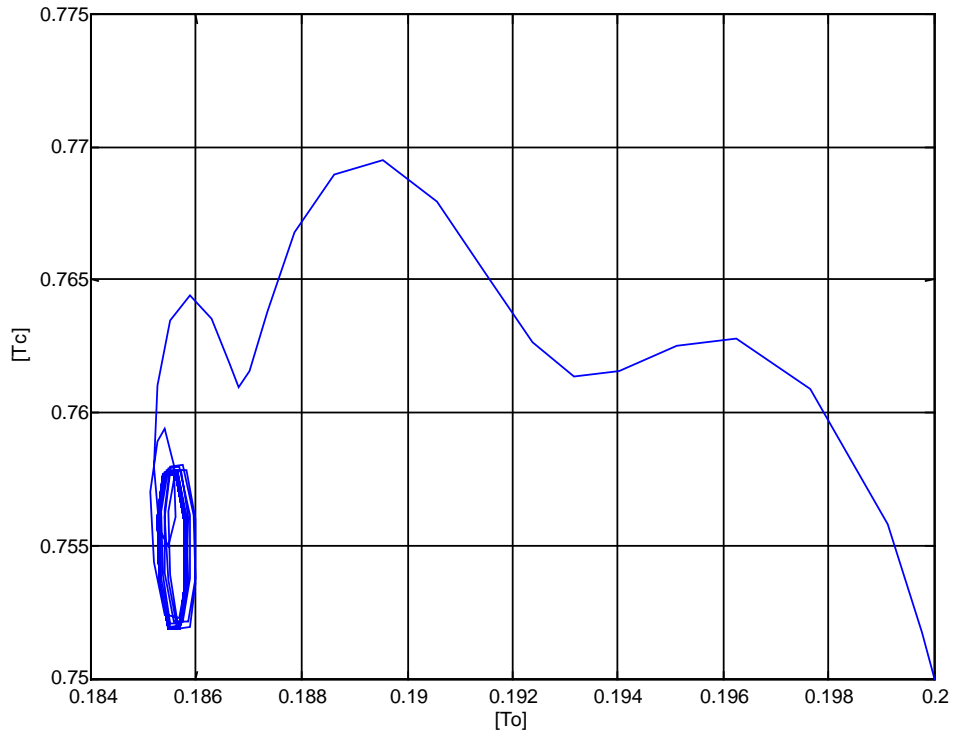
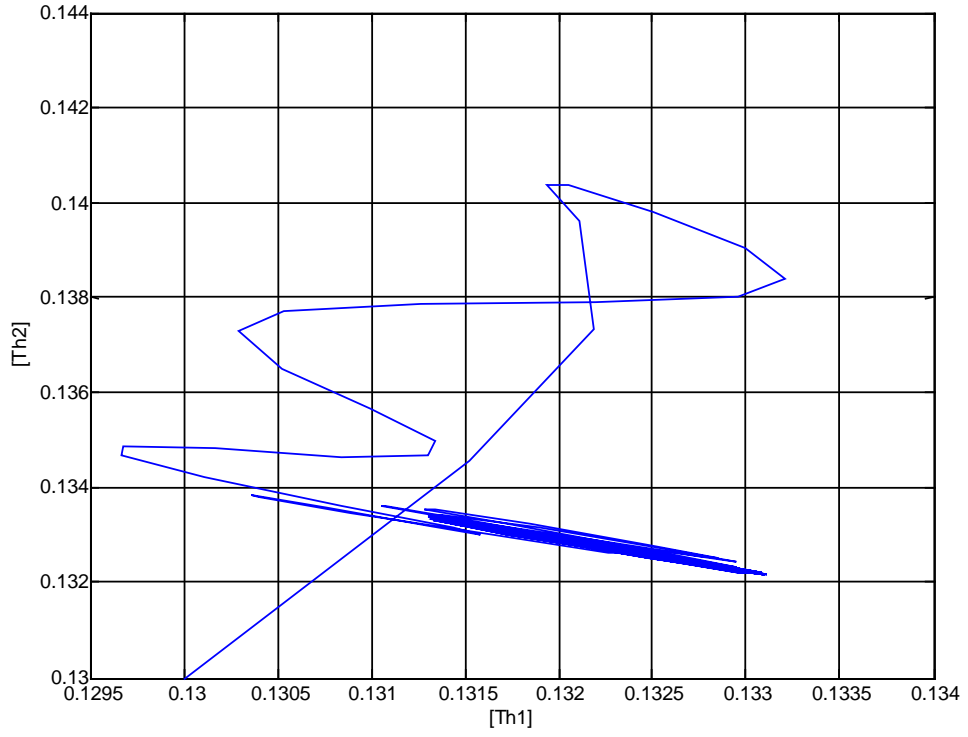


Grafik 47: 100 birim zamanda bir yüzde beşlik ölüm artışı

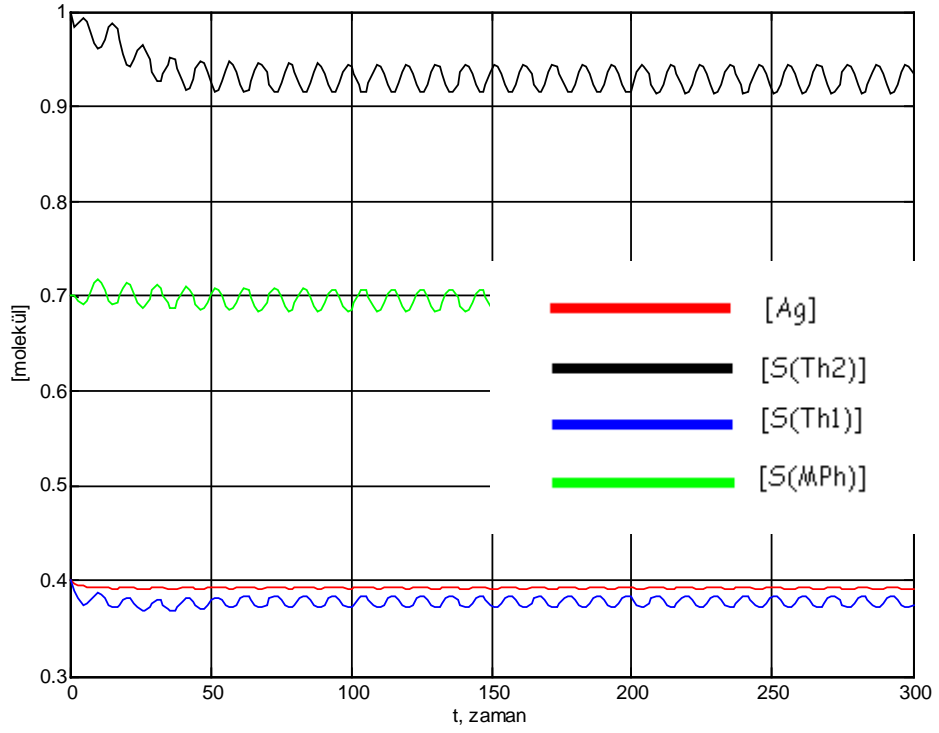
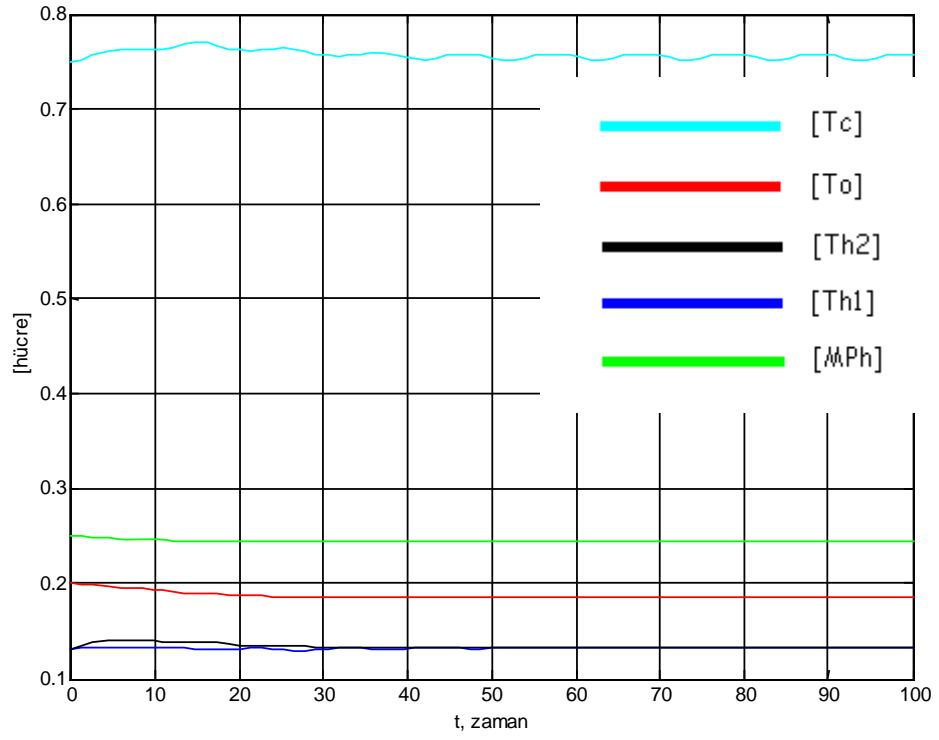
3.2.4 OLASI DİĞER ETKİLEŞİM KOMBİNASYONLARI

Deneysel gözlemler sonucunda, bir molekülün diğer bir molekülü (+) ya (-) yönde etkilediği söylenebilir. Bu etkileşimin nasıl gerçekleştiği, tüm ara basamaklarıyla gösterilemeyebilir. Böyle olunca, etkileşimin doğrudan bir etkileşim mi, yoksa dolaylı bir etkileşim mi olduğunu deneysel olarak söylemek mümkün olmaz. Deneysel gözlemlerin ölçeği, bilim ve teknolojinin geldiği noktaya bağlıdır. Ve bilimin doğası gereği, gelinen nokta bazı konuları açıklamada hep yetersiz kalır. Bu yüzden, deneysel verilerin ölçeği açıklanamayan konuları açıklayabilecek kadar küçülene dek, matematiksel modeller geçici çözümler üretebilir.

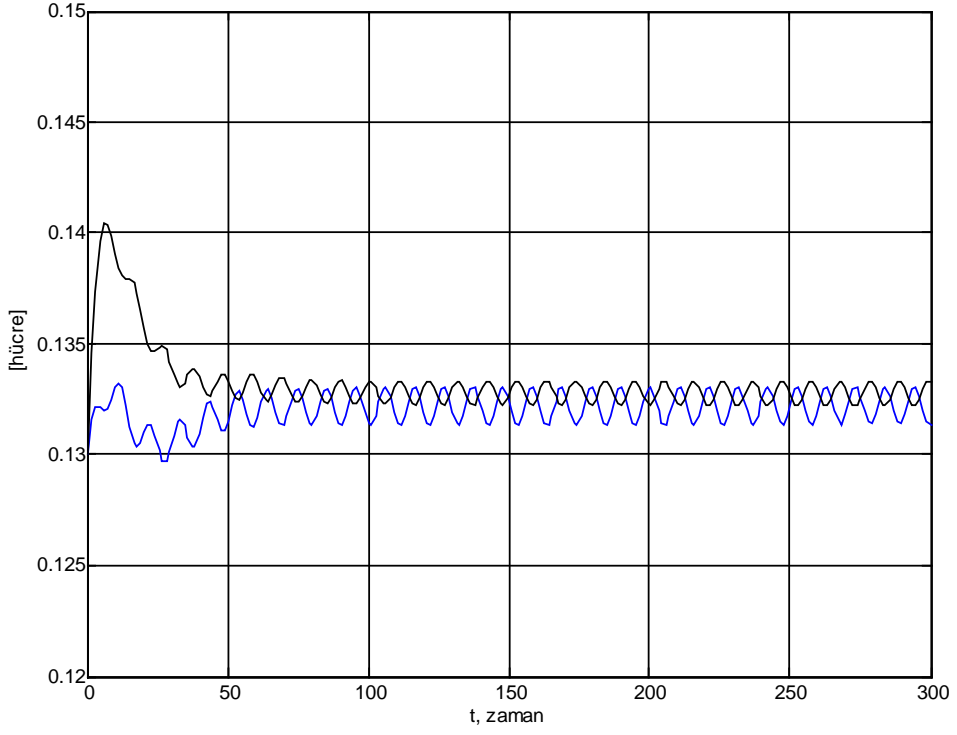
Bu çalışmada kurulan model, Th1 sitokinlerinin, Th2 hücrelerinin çoğalmasını; Th2 sitokinlerininse, Th2 hücrelerinin çoğalmasını doğrudan etkilediği varsayılmıştır. Bu etkileşimlerin doğrudan gerçekleştiğini gösterecek deneysel bulgular, şu anda bulunmamaktadır. Fakat, bu etkileşimlerin dolaylı olabilme olasılığı, olası başka bir model kurularak sınanabilir. Bu yeni modelde, Th1 hücrelerinin hız denkleminde; $S(Th2)$ 'ler, $S(Th1)$ 'ler için baskılayıcı bir eleman olarak yazılabilir. Aynı şekilde Th2 hız denkleminde de; $S(Th1)$ 'ler, $S(Th2)$ 'ler için baskılayıcı bir eleman olarak yazılabilir. Bu amaç doğrultusunda, $\omega_{1,8}$ ve $\omega_{2,7}$ katsayıları sıfıra eşitlenmiştir. Bunların arkasından gelen bileşenler, $\omega_{1,7}$ ve $\omega_{2,8}$ katsayıları arkasından gelen bileşenlere bölüm olarak eklenmiştir. $\omega_{2,7}$ 0.90, $\omega_{2,8}$ 0.10, $\omega_{12,3}$ 0.08 ve k_2 0.20 olarak değiştirildiğinde aşağıdaki grafiklerdeki sonuçlar elde edilmiştir. Bu yeni model, iki farklı kararlı durum içermemektedir. Bu yüzden, önceki model kadar gerçekle uyumlu değildir. Fakat, bu kadar az değişiklik sonucunda modelin bu kadar çok değişebilmesi, kurulan modelden daha olası modellerin varolabileceğini göstermektedir.



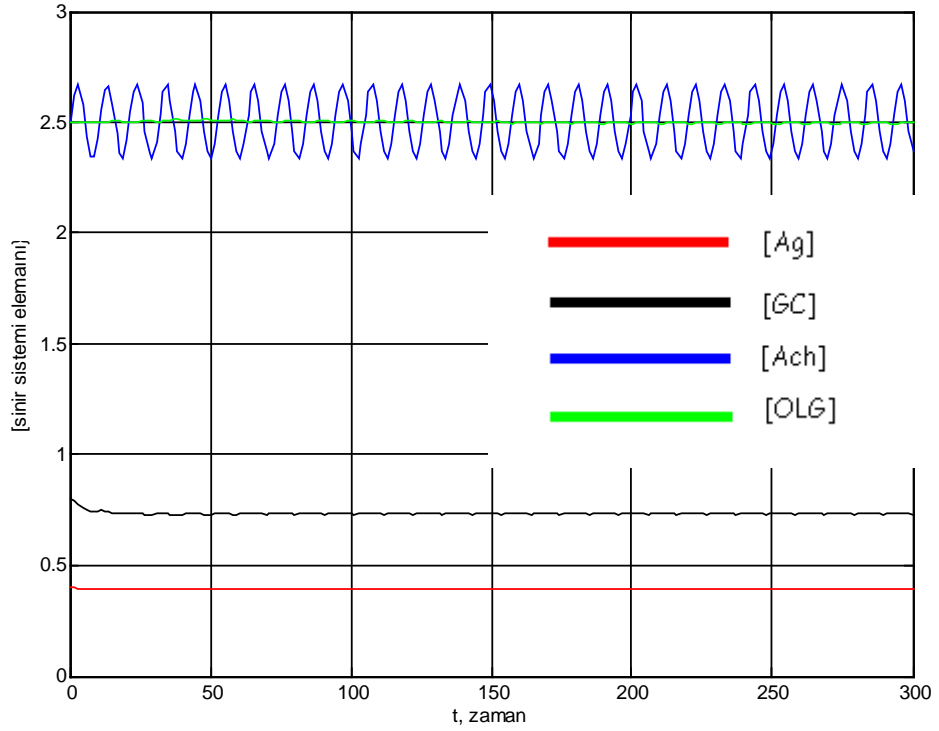
Grafik 48 ve 49: Olası bir başka modelle elde edilen sınır halkalar



Grafik 50 ve 51: Olası bir başka modelde elde edilen bağışıklık elemanları



Grafik 52: Grafik 50'deki farklılaşmış İd-T hücreleri



Grafik 53: Olası bir başka modelde elde edilen sinir sistemi elemanları

4 TARTIŞMA

4.1 MODEL SONUÇLARININ TARTIŞILMASI

Modelin doğrulanması kısmında elde edilen grafikler göz önünde bulundurulursa; temelinde karmaşık ilişkilerin bulunduğu hastalıklarda, tedavinin zamana hassas bir şekilde bağlı olduğu söylenebilir (Grafik 29 ve 30). Görüldüğü gibi, bir hastada cevap vermiş olan tedavi, sadece uygulandığı zaman yüzünden bile başka bir hastada cevap vermeyebilir. Bunun yanı sıra, moleküler etkileşimlerin şiddeti her insanda aynı değildir ve ufak farklılıklar gösterebilir. Karmaşık ilişkilerin olduğu durumlarda, bu ufak farklılıklar, çok büyük farklılıklara sebep olabilir. Sadece birkaç katsayıyı değiştirdiğimizde, belirli bir andaki cevap oluşturabilecek minimum düzeydeki kortizol miktarı da değişecektir. Bütün bunlar düşünüldüğünde MS gibi hastalıkların tedavisinde karşılaşılan güçlükler anlamlı bir hale gelmektedir.

Bulaşak tetikli geçişlerin bulunduğu sonuç bölümünde, sadece MS antijenini taklit edebilecek bulaşak etmenlerinin MS'i nasıl tetikleyebileceği gösterilmeye çalışılmıştır. Fakat, bazen bulaşak durumlarında, kortizol almaçlarını daha fazla baskılanabilir ya da Th1 sitokinleri daha fazla sentezlenebilir. Bu baskılanma ve sentezin şiddeti, hem bulaşak etmenine, hem de konak canlıya bağlıdır. Bu yüzden, moleküler düzeyde MS antijenlerini taklit etmediği halde, bazı bulaşak etmenlerinin MS'i tetikleyebileceği rahatça görülebilir.

OLG mutasyonları ile ilgili olan sonuç bölümünde, Th2 baskın durumlarda da hastalığın çıkabileceği gösterilmiştir. Gerçek durumlarda, elde edilen deneysel veriler tam değilse, bu tür hastalıkların [kaynak 31'de bulunan ve giriş bölümünde bahsedilen durumdaki gibi] Th2 hücreleri tarafından tetiklendiği sonucuna varılabilir. Oysa, modelde Th2 hücrelerinin OLG'lere herhangi bir zararı bulunmamaktadır. Bu yüzden, bu tür karmaşık ilişkiler içeren hastalıklarda, hastalığı tek bir molekül ya da hücreye mal etmek, hatalı olabilir. Tc hücreleri, en belirgin hastalık sebebi olan Th1 hücrelerini öldürmelerine rağmen, OLG Fas mutasyonları sonucunda hastalık sebebi olabilmektedirler. Modelde, Th1 hücrelerinin sayısının artmasının, Tc hücrelerinin sayısının azalmasına sebep olduğu görülmüştür (Grafik 3 ve 8). Bu sonuçlarla, Th1 hücrelerinin belirli bir düzeyde canlıya aşılmasının bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilmesinin de [30] matematiksel bir açıklaması yapılabilir. Model, hastalığın

etiyojisinde hücre ya da moleküllerden daha çok etkileşimlerin önemli bir rolünün olduğunu göstermiştir.

Yaşlanma ile ilgili sonuç bölümünde, sadece doğal ölüm katsayılarının daha hızlı artması yüzünden bile, bir insanın belirli bir yaştan sonra hastalanabileceği gösterilmiştir. Hastalığın, metabolizmaya bu kadar hassas bir şekilde bağlı olması, yukarıda yapılan çıkarımları destekler niteliktedir.

Bu çalışmada yapılan ve gerçekliği sınınan en temel varsayım, bağışıklık sisteminin canlının kendi yapısına özgül bileşenlere de tepki oluşturabileceği ve bu tepkinin belirli bir düzeyde dengelendiği sürece canlının sağlığını tehdit etmediğidir. Yani kendine bağışıklık, sonradan gerçekleşmemektedir ve dengeler bozulmadıkça sağlığı etkilemez. Bağışıklık sisteminin bir sistem olarak evrimi düşünüldüğünde, bu varsayım şu soru akla gelebilir: Bağışıklık sistemi elemanları, canlı yapı içine önce bir işgalci olarak girmiş ve daha sonra canlıya uyum sağlamış olan yabancı hücrelerden evrilmiş olabilir mi? Bir spermin yumurta hücresi içine girip, onun yapısına katılması sonrasında, yumurtanın sperm hücrelerine karşı bağışık bir hale geçmesi bu duruma benzetilebilir. Tripanozom gibi bulaşak etmenlerinin, bağışıklık tepkilerinden kaçıp, hastalığa sebep verirken kullandıkları mekanizmalarla [39], bağışıklık mekanizmaları [40] arasındaki moleküler düzeydeki benzerlik, bu soruyu pekiştirir niteliktedir.

Diğer taraftan, bir insan vücudunda en az insan hücresi kadar (10^{13}) bakteri hücresi (10^{14}) yaşamaktadır [41]. Bu hücrelerin oluşturduğu mikro-çevre insan için o kadar önemlidir ki zarar gördüğünde, insanın sağlık durumu bozulabilmektedir. Ayrıca, bu mikro-çevre elemanlarının, bölgesel olarak kendilerinden olmayan bakterilere karşı tepki oluşturduğu ya da yerlerinin değiştirilmesinin bölgesel hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir [41]. Buradan yola çıkılarak, vücuda dışarıdan gelmesine rağmen, bağışıklık sistemine benzer bir şekilde evrilme potansiyeline sahip hücre topluluklarının olası olduğu söylenilebilir. Modelde bağışıklık elemanları sadece kendileri dışındaki vücut elemanlarına değil, bizzat bağışıklık elemanlarına da savaş açabilmektedir: Th1 ve Th2 hücre toplulukları kendi aralarında sürekli bir mücadele içindeyken, Tc hücreleri her ikisine karşı savaşmaktadır. Modelde gösterildiği gibi canlının sağlık durumu bu savaşlarla kurulan denge durumlarına doğrudan bağlıdır. Bu da, soru sorulurken yapılmış olan

bir varsayımı destekler niteliktedir: Bağışıklık sistemi elemanları, kendi benzerlerine karşı savaşılabilmektedir.

Sonuçların olası diğer etkileşim kombinasyonları kısmında, var olan etkileşimlerden ikisi, başka iki etkileşime bağlanmış ve birkaç etkileşimin şiddeti değiştirilmiştir. Elde edilen grafiklerde, denge noktalarının kullanılan modeldeki gibi durağan değil de devingen oldukları görülmektedir. Devingen denge noktaları, dışarıdan gelecek etkilere karşı daha fazla dirençlidir. Ayrıca bu yeni kombinasyon, mutlak bir hastalığa karşılık gelecek bir denge durumu içermemektedir. Hastalık oluşabilmesi için, etkileşim şiddetlerinin değişmesi gerekmektedir. Belirli bir molekül ya da hücrenin anlık artışı, hastalığı tetikleyememektedir. Bu olgu, bu tür bir kombinasyon öncekine göre evrimsel açıdan daha kararlı olduğunu göstermektedir. Bu da şu çıkarımı doğurmaktadır: Böyle bir kombinasyonun var olması, kendilerine karşı verilen bağışıklık tepkisinin hiçbir zaman bir hastalık oluşturacak kadar şiddetli olmadığı vücut dokularının varlığını gösterecek kombinasyonların olabileceğini gösterir.

4.2 MODEL'İN TARTIŞILMASI

Model, bağışıklık sisteminden beş çeşit hücre, dört çeşit molekül; sinir sisteminden bir çeşit hücre, iki çeşit molekül içermektedir. Oysa bu iki sistemin etkileşiminden sorumlu olan hücre ve moleküllerin sayısı çok daha fazladır.

Modeli geliştirebilmek için, öncelikle T_H hücrelerinin en az iki alt popülasyona bölünmesi gerekir: $CD28^+$ ve $CTLA4^+$ T_H hücreleri. Benzer şekilde, T_C hücrelerini de alt öbeklerine ayırmak, daha sağlıklı sonuçlar verecektir. Sinir sistemi elemanlarındansa, öncelikle sinir hücrelerinin modele eklenmesi gerekmektedir. Çünkü bu hücreler, modeldeki bütün elemanlarla ilintilidir ve etkileşimlerdeki bazı açık noktaları kapatabilirler.

MS gibi kendine bağışık sinir sistemi hastalıklarının, cinsiyet seçiciliği olduğu bilinmektedir. Ayrıca, bağışıklık elemanlarının hepsi de cinsiyet hormonlarını tanımak için gerekli olan almaçları içermektedir. Bu yüzden, cinsiyet etkisini modele katabilmek için, östrojen ve testosteronun da modele eklenmesi gerekmektedir. Gelişimin farklı cinsiyetlerde farklı olması, cinsiyetin modele eklendiğinde, yaş etkisinin de daha fazla belirginleşebilmesini sağlayabilir.

Nöro-immünolojik etkileşimlerde, bölgeselliğin çok önemli olduğu bilinen bir diğer gerçektir. Bu etkiyi modele katabilmek için, BKD gibi elemanların da tanımlanması gerekebilir.

Bütün bunların ardından, bir yazar, düşünür ve bilim adamı olan Yevgeni Zamyetin'nin "Biz" isimli kitabında geçen şu cümleyi vurgulamak gerekir: "Bir düşünce, yanılmazlığından emin olduğunuz andan itibaren artık bir inanç olur!" Bu yüzden, bilimin dogmatikleşmemesi için, sürekli olarak bilim adamlarınca sorgulanması gerekir.

KAYNAKLAR

- [1] Wrona, D., 2006. *Neural-immune interactions: An integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune system*. **Journal of Neuroimmunology** **172**, 38-58. **G1**
- [2] Cohen, N., 2006. *The uses and abuses of Psychoneuroimmunology: A global overview*. **Brain, Behavior, and Immunity** **20**, 99-112. **G4**
- [3] Rook G. A. W., 1999. *Glucocorticoids and immune function*. **Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism** **13**, 567-581. **G8**
- [4] Dorskind, K., Horseman, N. D., 2000. *The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocytes development and function: Insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency*. **Endocr Reviews** **21**, 292-312.
- [5] Dimitrov, S., Lange, T., Fehm, H. L., and Born, J., 2004. *A regulatory role of prolactin, growth hormone, and corticosteroids for human T-cell production of cytokines*. **Brain, Behavior, and Immunity** **18**, 368-374. **G6**
- [6] Kelley, K., 1989. *Growth hormone, lymphocytes, and macrophages*. **Biochemical Pharmacology** **38**, 705-713.
- [7] Ucker, D. S., 1987. *Cytotoxic T lymphocytes and glucocorticoids activate an endogenous suicide process in target cells*. **Nature** **327**, 62-64.
- [8] Webster, J. I., Tonelli, L. H., Moayeri, M., Simons Jr, S. S., Leppla, S. H., Sternbeg, E. M., 2003. *Anthrax lethal factor repress glucocorticoid and progesterone receptor activity*. **PNAS** **100** (10), 5706-5711.
- [9] Eskandari, F., Sternbeg, E. M., 2002. *Neural-Immune interactions in health and disease*. **PNAS** **966**, 20-27.
- [10] Sewell, D. L., Reinke, E. K., Hogan, L. H., Sandor, M., Fabry, Z., 2002. *Immunoregulation of CNS autoimmunity by helminth and mycobacterial infections*. **Immuology Letters** **82**, 101-110. **MS5**
- [11] Malarkey, W. B., Wang, J., Cheney, C., Glaser, R., and Nagaraja H., 2002. *Human lymphocyte growth hormone stimulates interferon gamma production*

and is inhibited by cortisol and norepinephrine. **Journal of Neuroimmunology** **123**, 180-187. **G7**

[12] Sternberg, E. M., 2001. *Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease*. **Journal of Endocrinology** **169** (3), 429-435.

[13] Saha, B., Mondal, A. C., Majumder, J., Basu, S., Dasgupta, P. S., 2001. *Physiological concentrations of dopamine inhibit the proliferation and cytotoxicity of human CD4⁺ and CD8⁺ T cells in vitro: A receptor-mediated mechanism*. **Neuroimmunomodulation** **9**, 23-33.

[14] Nizri, E., Hamra-Amitay, Y., Sicsic, C., Lavon, I., and Brenner, T., 2005. *Anti-inflammatory properties of cholinergic up-regulation: A new role for acetylcholinesterase inhibitors*. **Neuropharmacology** **xx**, 1-8. **MS4**

[15] Prof. Dr. Ayşe Altıntaş, 26 Nisan 2006. *İmmün Kökenli Nörolojik Hastalıklar* [Seminer]. Nöroloji ABD, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi.

[16] Banks, W. A., 2004. *Neuroimmune networks and communication pathways: the importance of location*. **Brain, Behavior, and Immunity** **18**, 120-122. **G2**

[17] Turnbull, A. V. and Rivier, C. L., 1999. *Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanism of Action*. **Physiological Reviews** **79**, 1-71. **G3**

[18] Prof. Dr. Aksel Siva, 20 nisan 2006. *Multipl Skleroz* [Seminer]. Nöroloji ABD, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi.

[19] İdiman, E., 2004. *Multipl Skleroz'un İmmünopatogenezi*. **Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi** **2** (3), 171-176. **MS17-3**

[20] Kornek, B. and Lassmann H., 2003. *Neuropathology of multiple sclerosis—new concepts*. **Brain Research Bulletin** **61**, 321-326. **MS16**

[21] Smith, C. U. M. (2002). *Elements of Molecular Neurobiology*. Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, N.J. : J. Wiley. Sayfa 152-157. **G5**

[22] Kim, J. K., Mastronardi F. G., Wood, D. D., Lubman, D. M., Zand R., and Moscarello M. A., 2003. *Multiple Sclerosis: An Important Role for Post-*

Translational Modifications of Myelin Basic Protein in Pathogenesis. Molecular and Cellular Proteomics **2.7**, 453-462. **MS2**

[23] Noseworthy J. H., Lucchinetti C., Rodriguez M., and Weinshenker, B. G., 2000. *Multiple Sclerosis. The New England Journal of Medicine* **343**, 938-952. **MS1**

[24] Takeuchi, H., Wang, J., Kawanokuchi, J., Mitsuma, N., Mizuno, T., and Suzumura, A., 2006. *Interferon- γ induces microglial-activation-induced cell death: A hypothetical mechanism of relapse and remission in multiple sclerosis. Neurobiology of Disease* **22**, 33-39. **MS13**

[25] Hisahara, S., Okano, H., and Miura, M., 2003. *Caspase-mediated oligodendrocyte cell death in the pathogenesis of autoimmune demyelination. Neuroscience Research* **46**, 387-397. **MS6**

[26] Lin, W., Harding, H. P., Ron, D., and Popko, B., 2005. *Endoplasmic reticulum stress modulates the response of myelinating oligodendrocytes to the immune cytokine interferon γ . The Journal of Cell Biology* **168**, 603-612. **MS7**

[27] Cui, Q-L., Fogle, E., and Almazan G., 2006. *Muscarinic acetylcholine receptors mediate oligodendrocyte progenitor survival through Src-like tyrosine kinases and PI3K/Akt pathways. Neurochemistry International* **48**, 383-393. **MS8**

[28] Gold, S. M., Raji, A., Huitinga, I., Wiedemann, K., Schulz, K., and Heesen, C., 2005. *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology* **165**, 186-191. **MS3**

[29] Filaci, G. & Suci-Foca, N., 2002. *CD8⁺ T suppressor cells are back to the game: Are they players in autoimmunity? Autoimmunity Reviews* **1**, 279-283. **MS10**

[30] Hellings, N., Raus, J., and Stinissen, P., 2004. *T-cell vaccination in multiple sclerosis: update on clinical application and mode of action. Autoimmunity Reviews* **3**, 267-275. **MS9**

[31] Lassmann, H. & Ransohoff, R. M., 2004. *The CD4-Th1 model for multiple sclerosis: A crucial re-appraisal. TRENDS In Immunology* **25**, 133-137. **MS12**

[32] Neuhaus, O., Archelos, J. J., and Hartung, H., 2003. *Immunomodulation in multiple sclerosis: From immunosuppression to neuroprotection*. **TRENDS In Pharmacological Sciences** **24**, 131-139. **MS11**

[33] Tunalı, G., 2004. *Multipl Skleroz'da tanı kriterleri*. **Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi** **2** (3), 205-209. **MS17-9**

[34] Tunalı, G., 2004. *Multipl Skleroz'un İmmünosupresyon tedavisi*. **Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi** **2** (3), 223-227. **MS17-13**

[35] Eraksoy, M., 2004. *Multipl Skleroz'un İmmüno modülatör tedavileri*. **Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi** **2** (3), 228-231. **MS17-14**

[36] Zivadinov, R., 2005. *Steroids and brain atrophy in multiple sclerosis*. **Journal of Neurobiological Sciences** **233**, 73-81. **MS15**

[37] Murray, J. D. (1993). *Mathematical Biology* [Düzeltilmiş 2. Basım]. New York, A.B.D.: Springer. Sayfa: 56-95

[38] Meerschaert, M. M. (1998). *Mathematical modelling* [2. Basım]. San Diego, A.B.D.: Academic Press. Sayfa: 127-152.

[39] Snustad, D. P., Simmons, M. J. (2003). *Principles of Genetics* [3. Basım]. New York, A.B.D.: J. Wiley. Sayfa: 618, 619.

[40] Alberts, B. [et all] (2002). *Molecular biology of the cell* [4. Basım]. New York, A.B.D.: Garland Science. Sayfa 1391.

[41] Baron, S. [yayıncı] (1996). *Medical Microbiology* [4. Basım]. Galveston, Texas, A.B.D.: University of Texas Medical Branch. Bölüm 6.

EKLER

EK-1: MODELİN MATLAB'DA YAZILMIŞ KAYNAK KODU

Model için yazılan model.m isimli Matlab M-Dosyası aşağıdaki gibidir:

```
function dy = model(t,y)

dy = zeros(12,1);

MP = y(5) + 1.0;

T1 = y(7) + 1.0;

GC = y(11) + 1.0;

Ac = y(10) + 1.0;

dy(1) = - 0.20*y(1)*y(4) + max(0, 1.50*y(1)*y(6)*y(5)) + 0.02 - 0.10*y(1);

dy(2) = -0.20*y(2)*y(4) + max(0,y(1)*(0.80*y(7)/GC - 0.30*y(8) + 0.01*y(9))) - (0.10 +
y(11)/T1/10)*y(2) + 0.02;

dy(3) = -0.20*y(3)*y(4) + max(0,y(1)*(0.80*y(7)/GC + 0.30*y(8) - 0.01*y(9))) - (0.10 +
y(11)/T1/10)*y(3) + 0.01;

dy(4) = - 0.10*y(4)*y(4) + max(0, y(4)*(+ 0.10*y(1) + 0.25*y(2) + 0.25*y(3) - 0.01*y(8)))*(2.5 +
y(10))/5;

dy(5) = y(5)*(0.01*y(7)/GC + 0.03*y(9)) + 0.02 - (0.10 + y(11)/T1/100)*y(5);

dy(6) = max(0, 0.2*y(12)*(0.08*y(4)*y(7)/Ac + 0.08*y(5) + 0.08*y(7)/Ac) + 0.10) + 0.01 - (0.30 +
0.1*y(5))*y(6);

dy(7) = max(0, 2.50*y(2)/Ac) - 0.25*y(7);

dy(8) = max(0, 0.50*y(3)*Ac) - 0.25*y(8);

dy(9) = max(0, 2.50*y(5)/Ac) - 0.25*y(9);

dy(10) = 0.1*cos(0.6*t);

dy(11) = max(0, 0.3*y(7) + 0.1*y(9)) - 0.25*y(11);

dy(12) = max(0, 0.05*y(12)*y(3)) + y(12)*(- 0.08*y(4)*y(7)/Ac - 0.08*y(5) - 0.08*y(7)/Ac + 0.1 - 0.1)
+ 0.06;
```


EK-2

Modelde anlık değişikleri sağlamak için, derişimi değiştirilen elemana ait model.m dosyası içindeki differansiyel denklem aşığıdaki gibi bir bileşen içine eklenmiştir:

```
if t >= T0 && t <= T1
    dy(n) = + k;
end
if t < T0 || t > T1
    "model.m içindeki denklem"
end
```

Bu bileşendeki n, değiştirilen elemanın dizin numarası iken; k değeri yapılan değişik artışta sıfırdan büyük, azaltımsa sıfırdan küçük bir sayı olarak tanımlanmıştır. Bu değer, yapılan değişikliğin şiddetine göre belirlenmiştir. T0 değişikliğin başladığı an, T1 değişikliğin bittiği andır. Bütün değişiklikler, yaklaşık 10 birim zaman kadar uygulanmıştır.