

**Tartu Ülikool**

**Loodus- ja täppisteaduste valdkond**

**Ökoloogia ja maateaduste instituut**

**Loodusteadusliku hariduse keskus**

**Aivar Meldre**

**Gümnaasiumiastmele kursuse “Immunoloogia” koostamine, selle  
kursuse õpetamine ja õppe-efektiivsuse hindamine**

**Magistritöö (30 EAP)**

Gümnaasiumi loodusteaduste õpetaja

**Juhendaja Anne Laius, PhD**

**TARTU 2022**

## INFOLEHT

### **„Gümnaasiumiastmele kursuse „Immunoloogia“ koostamine, selle kursuse õpetamine ja õppe-efektiivsuse hindamine“**

Aivar Meldre

Antud magistritöö raames koostati gümnaasiumiastmele Immunoloogia kursus. Kursus on mõeldud gümnaasiumiastmele kas suuna –või valikkursuseks. Kursus koosneb 7 teooria teemast ning kahest laboripraktikumist.

Varasemad uuringud on näidanud, et kõigi vanuseklasside ja kooliastmete õpilastel on immunoloogiaga seotud väärarusaamad ja puudulikud teadmised. Magistritöös uuriti, kuidas mõjutab Immunoloogia kursuse läbimine 26 11. klassi õpilase seas nelja uuritavat parameetrit. Selleks koostati Immunoloogia kursus, õpetati seda ühe gümnaasiumi perioodi jooksul ühele klassile ning viidi õpilaste seas läbi eel –ja järeltest. Selle eesmärk oli välja selgitada kursuse õppe-efektiivsus. Ka küsiti õpilastelt kursuse kohta tagasisidet tagasisideküsitlusega.

**Märksõnad:** immunoloogia, immuunsüsteem, väärarusaamad.

CERCS kood: S272 „Õpetajakoolitus“.

### **Abstract**

#### **„Putting together an „Immunology“ course for high school students, teaching the created course and assessing its learning effectiveness“**

Aivar Meldre

In the framework of given thesis, an Immunology course was put together for high school students. It consists of 7 theoretical immunological topics and two laboratory practices. Previous studies have shown that immunology-related misconceptions and lack of knowledge is prevalent in all age groups and school levels. In given thesis, it was investigated how completing this Immunology course affects four different parameters in 26 11th grade students. The aim was to determine the effectiveness of this Immunology course on acquiring immunology-related knowledge and how it affects students' immunological confidence.

**Keywords:** immunology, immune system, misconceptions.

CERCS code: S272 „Teacher education“.

## SISUKORD

INFOLEHT .....	2
SISUKORD.....	3
SISSEJUHATUS .....	4
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....	6
1.1 Immunoloogia .....	6
1.1.1 Immuunsüsteem .....	6
1.1.2 Immunoloogia olulisus tänapäeva ühiskonnas.....	7
1.1.3 Immuunoloogia osakaal ja puudujäägid RÕK-is ning seotus RÕK-iga .....	8
1.2 Valeinfo levimise põhjused ja immunoloogia-alased väärarusaamad .....	12
1.2.1 „Immuunsüsteem on ainult kõrgelt arenenud organismidel“ .....	13
1.2.2 „Vaktsineeritud inimesed nakatuvad, järelkult vaktsiinid ei tööta“ .....	14
1.2.3 Kuidas immuunsüsteem tegelikult töötab? .....	15
1.2.4 „Immuunbuustimine“ ja selle teaduspõhisus ning võimalikkus .....	16
1.3 Loengule alternatiivsed õppemeetodid .....	17
1.3.1 Praktilised tööd .....	19
1.3.2 Stsenariumipõhine õpe ja rollimäng.....	20
1.4 Varasemate uuringute ülevaade .....	21
2. METOODIKA .....	23
2.1 Uuringu disain, valim, instrumendid ja analüüsimeetodid .....	23
2.1 Immunoloogia kursuse sisu kirjeldus.....	27
2.2.1 Praktikumide sisu kirjeldused .....	28
2.2.2. Immunoloogia kursuse teoreetilise osa sisu lühikirjeldus .....	30
3. TULEMUSED .....	31
3.1 Immunoloogia kursuse läbimise mõju õpilaste testitulemusele, immunoloogia-alasele enesehinnangule, testi raskusastme hinnangule ja „raskeima küsimuse“ valikule.....	31
4. ARUTELU.....	39
KOKKUVÕTE .....	42
KASUTATUD KIRJANDUS .....	44
SUMMARY .....	49
LISAD.....	52
Lihtlitsents.....	103

## SISSEJUHATUS

COVID-19 pandeemia on pannud ühiskonna olukorda, kus kodanikud üritavad paremini haiguste (sealhulgas uute haiguste või –tüvede) tekkimisest ja haigestumise põhjustest aru saada. Sealjuures on probleemiks, et mitte iga kodanik ei ole immunoloogia-alaselt piisavalt haritud – võimalik, et ka põhikoolibioloogiast on juba aastakümneid möödas. See, koostöös valeinfo ja selle kiire levimisega ning immunoloogia kohati vastuoluliste tõdedega, võib kujundada (ohtlikke) väärarusaamu. Inimesed võivad pöörduda alternatiivse ravi ja/või ennetusmeetodite poole, mis võivad olla hoopis tervist kahjustavad; või kahjustavad alusetult meie tervisesüsteemi usaldusväärset ja võimekust.

Käesolevas magistritöös kirjeldan, kuidas ja millistele põhimõtetele lähtudes koostas inimese gümnaasiumiastmele Immunoloogia kursuse. Sõltuvalt koolist võib seda käsitleda kui suuna – või valikkursust. Kirjeldan loodud kursuse sisu, sh lühidalt loengutundide ja praktiliste tööde sisu. Ka hindan selle kursuse efektiivust immunoloogia-alaste teadmiste arendamisel läbi kolme mõõdetava parameetri. Selleks sooritasid õpilased testi enne ja pärast kursuse läbimist, et näha, kuidas need parameetrid on pärast kursuse läbimist muutunud.

Inspiratsiooni Immunoloogia kursuse loomiseks olen saanud peamiselt ühiskonnas ja sotsiaalmeedias tehtud tähelepanekutest: immunoloogia ja immuunsüsteemiga seotud väärarusaamadest ja probleemidest. Sealjuures on eriti silma paistnud need kolm tervise ja immunoloogiaga seotud väärarusaama, probleemi ja küsimust:

1. „Vaktsineeritud ju ka nakatuvad, järelikult vaktsiinid ei tööta“,  
ehk justkui vaktsiinid ei tee seda, mida nad väidetavalt peaksid tegema – tagama immuunsuse.
2. Mis see immuunsus tegelikult üldse on?  
Kas „immuunsust“ kasutatakse õiges kontekstis? Guugeldades märksõnu nagu „immuunsüsteem“ ja „immuunsus“ ning nende inglisekeelseid vasteid, leiab inimene kiiresti pildid, mis kujutavad ette sinu immuunsüsteemi kui kilpi, mis pisikuid eemal hoiab (vt Lisa 1). Kas see on realistlik ettekujutus immuunsüsteemi tööpõhimõttest? Kas ülal mainitud vaktsiinidega seotud kriitika on üleüldse valiidne?
3. Kas nn „immuunbuustimine“ ehk immuunvõimendamise (*immune boosting*, ka väited nagu „*boost your immune system!*“) on reaalne, teaduspõhine tegevus, mida on võimalik ja vajalik teha?



Nendest probleemidest ja väärarusaamadest inspireerituna olen võtnud endale eesmärgiks luua kursus, mis arendaks noore, keskkaridust omandava inimese teadmisi immunoloogiast ja vähesel määral ka viroloogiast ja mikrobioloogiast. Eesmärk on arendada potentsiaalselt tulevikus bioloogia -ja/või tervisevaldkonnaga tegeleva gümnaasiumiõpilase teadmisi immunoloogiast. Sealjuures pean eriti oluliseks arendada kriitilist mõtlemist, et õpilased, kes on kursuse läbinud oskaksid levinud vigu ja väärarusaamu, nii lähikonnas kui sotsiaalmeedias tähele panna, ja parandada. Kuna praktilised tööd ja stsenaariumipõhine õpe on efektiivsed huvi äratamiseks, olen ka neid põhimõtteid kursuse loomisel rakendanud.

Olen kinnitanud, et kursuse jooksul saaksid vastused ka ülal püstitatud küsimused ja probleemid ning, et kursusel lükataks ümber immunoloogia-alased väärarusaamad. Käsitlen antud kursuse loomist ja antud magistritööd kui enda, kohusetundliku ühiskonnaliikme panust praeguse, ülemaailmse ja ühiskonda kahjustava probleemi –valeinfo ja selle kiire levimine– parandamiseks. Antud magistritöö raames koostas in gümnaasiumiastmele Immunoloogia kursuse, õpetasin seda kursust ühele klassile ning hindasin selle kursuse õppe-efektiivsust.

Käesolevas magistritöös püstitas in 4 uurimisküsimust:

1. Kas ja kuidas muutub õpilaste „Immunoloogia ABC“ testi keskmine tulemus kursuse läbimisega?
2. Kuidas muutub õpilaste „kõige raskema küsimuse“ valik kursuse läbimisega?
3. Kas ja kuidas mõjutab Immunoloogia kursuse läbimine õpilase immunoloogia-alast enesehinnangut?
4. Kuidas on omavahel korrelatsioonis uuringus kasutatavad parameetrid?

Tahaksin väga tänada oma magistritöö juhendajat Anne Laiust, kes oli valmis viimasel hetkel minu magistritöö juhendajaks hakkama. Hoolimata ajapuudusest sain Annelt kriitiliselt vajalikku informatsiooni ja juhiseid magistritöö õigeaegseks lõpetamiseks. Eriti tahaksin tänada Tartu Ülikooli Tehnoloogiainstituudi teadlasi Krõõt Arbot ja Veljo Kisandit, kes olid väga abivalmid ja koheselt nõus aitama vastavalt Immunoloogia kursuse I ja II praktikumi koostamise ning ettevalmistamisega. Veel enam tahaksin tänada Viia Kõivi, kes mind eelnevalt mainitud inimestega kokku viis ning kes oli samuti koheselt nõus aitama kaasa kursuse praktikumide osas. Viia varustas mind praktikumide korraldamiseks vajalike materjalidega ning tegelikkuses tuli ka kogu II praktikumi idee temalt. Ilma nende kolme inimeseta ei oleks koostatud Immunoloogia kursus olnud nii kõrgel tasemel, eriti praktiliste tööde poolest.

# 1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

## 1.1 Immunoloogia

Immunoloogia on bioloogia ja meditsiini haru, mis uurib immuunsüsteemi kõigis organismides. Oma olemuselt on immunoloogia tugevalt seotud ka viroloogiaga, bakterioloogiaga, parasitoloogiaga, onkoloogiaga (nn vähiõpetus) jt. Immunoloogia harudeks on ka immunopatoloogia, mis uurib immuunsüsteemi häireid nagu autoimmuunsus, immuunpuudulikkus ja ülitundlikkus (sh allergia). ([What is immunology?, 2022](#)) Immunoloogia termini võttis esmakordselt kasutusele Ukrainas, Harkivis (tollases Vene Impeeriumis) sündinud Ilja Iljitš Metšnikov, kes uuris meritähtede embrüogeneesi. Metšnikov pani tähele, et kindlat tüüpi rakud on võimelised meritähe vastset ümbritsevat võõrast materjali „alla neelama“ ehk fagotsüteerima. Ta nimetas need rakud protsessi järgi fagotsüütideks. ([Racine, 2014](#)) Tollal Metšnikov seda teada ei saanud, kuid ta kirjeldas kaasasündinud immuunmehhanismi makrofaagide ehk õgirakkude vahendusel, mis on laialt konserveerunud: see esineb kõigil tänapäeva selgroogsetel loomadel ning ka paljudel selgrootutel ([Flajnik & Kasahara, 2010](#)).

### 1.1.1 Immuunsüsteem

Immunoloogia keskseks uurimisvaldkonnaks on immuunsüsteem. Immuunsüsteem koosneb teguritest, mis võimaldavad kaasasündinud ja omandatud immuunsust, ning mis on tänu pikale evolutsioonile äärmiselt spetsiifiline, keeruline, efektiivne ja reguleeritud. Immuunsüsteem on võimeline eristama oma (*self*-) võõrast (*non-self*) ning on võimeline võõrkehast vabanema. Sealjuures on immuunsüsteem võimeline ka ära tundma oma keha hälbeid (nt vähirakke) ning neid hävitama. Seda kõike võimaldab üks immuunsüsteemi põhiline protsess: immuunvastus. See on keeruline ja koordineeritud protsess, mille käigus immuunsüsteem tuvastab, ja seejärel vabaneb haigustekitajast – mis võib olla ka „oma rakk“ (nt vähirakk), kuid võib olla ka kõigest molekul, nt allergeen. Immuunvastus on keeruline protsess, mis ei kaasa ainult immuunrakke, vaid ka nn tavarakke (tüüpiliselt epiteelrakke), kusjuures need „tavarakud“ on tegelikkuses võimelised tootma nii immuunmolekule, andma infektsioonist/võõrkehast märku ning algatama põletikku. ([Baron, 1996](#); [Nicholson, 2016](#)) Seega ei moodusta immuunsüsteemi ainult immuunrakud (leukotsüüdid), vaid immuunsuses osalevad aktiivselt ka teised keharakud. Potentsiaalselt võivad immuunsuses osaleda kõik keharakud, kaasa arvatud kõige arvukamad neist: erütrotsüüdid ehk punalibled ([Mitch, 2021](#)).

Immuunsüsteemil on ka oluline roll oma keha/rakkude ning ohutute võõrkehade äratundmisel ja tolereerimisel. Seda nimetatakse immuuntolerantsuseks. Immuuntolerantsuse regulatsiooni häired võivad viia autoimmuunsuse tekkimiseni, kus immuunsüsteem ründab iseenda/oma keha rakke ja/või molekule; või ülitundlikkuse, sealhulgas allergiani ([Baron, 1996](#)). Kuigi immuunsüsteemist võib arvata kui organismi arsenalist, on immuunsüsteem tegelikult oluline ka vigastuste paranemisel, näiteks lihaste taastumisel ([Deyhle & Hyldahl, 2018](#)).

Immuunsuse mõiste on tihedalt seotud „tervise“ mõistega. Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) on tervist sõnastanud kui: „Tervis on täieliku füüsilise, vaimse ja sotsiaalse heaolu seisund, mitte ainult haiguse või nõrkuse puudumine“ ([Conference, 2002](#)). Kuigi tihti peale kirjeldatakse oma tervist ainult füüsilisest seisukohast: näiteks kasutatakse väljendit „Ma olen terve!“ tavaliselt siis, kui indiviidil pole hetkel ühtegi (sümptomitega) nakkushaigust; ei ole tervis ja immuunsus sünonüümid. Immuunsus vastutab organismi haigustekitajate kaitsmise eest, kuid, vastavalt WHO definitsioonile, on tervis midagi enam kui füüsiline tervis või haiguste puudumine.

### **1.1.2 Immunoloogia olulisus tänapäeva ühiskonnas**

Immunoloogia olulisust tänapäeva ühiskonnas, kus pandeemia on reaalne nähtus, ei ole vaja vist rõhutada. COVID-19 pandeemia on pannud inimesed olukorda, kus immunoloogilised ja virooloogilised nähtused paratamatult n-ö tungivad igapäevaellu. Seega on praegu, võibolla enam kui kunagi varem, oluline immunoloogia ja selle kaas-teadused ning harud.

Immunoloogia kaas-teadus, viroloogia, selgitab, kuidas tekivad uued viirused ja viirustüved, sealhulgas SARS-CoV-2 ehk koroonaviirus. Viimased andmed ütlevad, et tegemist on zoonootilise viirusega, mis on ületanud liikidevahelise barjääri (zoonoos). SARS-CoV-2-le lähim viirus, mis tõenäoliselt nn liikidevahelise hüppe tegi, on üks rosett-nahkhiiri või hobuseraua-nahkhiiri nakatavate viiruste seast. Nii teaduskommuunist kui ka uudistest ja sotsiaalmeediast leida hüpoteese, mis väidavad, et SARS-CoV-2 on arendatud inimeste poolt laboris ning on kas: pääsenud vabaks (*lab-leak hypothesis*); või lastud tahtlikult vabaks, geopoliitilistel eesmärkidel. Siia maani ei ole need hüpoteesid kinnitust leidnud ning jätkuvalt on teaduslik konsensus see, et kõne all olev viirus on bioloogilist päritolu. SARS-CoV-2 genoomiuuringud on jõudnud järeldusele, et koroonaviiruse laboratoorne, inimese poolt aretatud päritolu, on „äärmiselt ebatõenäoline“. ([Borsetti, Scarpa, Maruotti, Divino, Ceccarelli, Giovanetti et al., 2022](#)) WHO andmetel on 06.05.2022 seisuga maailmas SARS-CoV-2 viiruse

tagajärjel surnud üle 6,2 miljoni inimese ning nakatunud ligi 520 miljonit inimest ([Coronavirus, 2022](#)). Seega vajavad sellised, ülal mainitud hüpoteesid, kontrollimist.

Immunoloogia uurib ka COVID-19-ga seotud immunopatoloogiat: millised immunoloogilised probleemid ja düsfunktsioonid võivad põhjustada tõsisemat haigestumist koroonaviirusesse, kusjuures osasid neist võib ka esile kutsuda või põhjustada SARS-CoV-2 viiruse endiga nakatumine. Nende hulka kuulub näiteks alandatud immuunvastus, mis on põhjustatud T-abistajate (omandatud immuunsust vahendavad rakud) koroonaviiruse poolt põhjustatud apoptoosist. Teised immunopatoloogilised nähtused, mis mõjutavad indiviidi koroonaviirusesse nakatumise tõsisust, on näiteks leuko – ja lümfopeenia ehk vastavalt valgeliblede (ehk üldiselt immuunrakkude) ja lümfotsüütide (kindlat tüüpi – omandatud immuunsüsteemi– immuunrakud) madal arvukus veres. Neid pödedes on inimesel suurem tõenäosus intensiivravi vajadusele ja suremusele. ([Mortaz, Tabarsi, Varahram, Folkerts, & Adcock, 2020](#))

Üheks, ka laialdaselt meediakajastust saanud immunopatoloogiliseks nähtuseks, on nn tsütokiinide torm ([Pau, 2021](#)). Tsütokiinid on katusmõiste terve nimekirja erinevate immuunmolekulide kohta ([Cytokines, 2022](#)). Nn tsütokiinide torm on nähtus, kus, tavaliselt immuunregulatsiooni häirete tõttu, vallandatakse immuunvastuse korral (ka SARS-CoV-2 infektsiooni korral) suurenenud koguses tsütokiine, sealhulgas selliseid, mis põhjustavad põletikku. Selle tagajärgedeks võib olla äärmiselt tugev põletik ning isegi organpuudulikkus ja surm. ([Mortaz et al., 2020](#))

### **1.1.3 Immuunoloogia osakaal ja puudujäägid RÕK-is ning seotus RÕK-iga**

Kõigist bioloogia valdkondadest moodustab immunoloogia riiklikus õppekavas (RÕK) kõige väiksema osakaalu. Põhikooli riikliku õppekava (PRÕK) järgi käsitleb immunoloogiat, ainult osaliselt, üks teema 19-st. Põhikooli III kooliastme bioloogia koosneb 19-st teemast. Nende teemade käigus saab õpilane ülevaate erinevate organismirühmade vahelistest erinevustest; selgrootute kui selgroogsete loomade ehitusest, tunnustest paljunemisest ja arengust; taimede ja seente ehitusest, tunnustest ja eluprotsessidest; mikroorganismide ehitusest ja eluprotsessidest; ökoloogiast ja keskkonnakaitsest; süvitsi teadmised inimese anatoomiast ja füsioloogiast: inimese elundkonnad ja nende vastavad funktsioonid, sh suguelundkond ning inimeste paljunemine ja areng; pärilikkusest ja muutlikkusest; ning evolutsioonist. ([Põhikooli riiklik õppekava, 2011](#))

Immunoloogiat, täpsemini immuunsust ja immuunsüsteemi käsitletakse põhikooli bioloogias vähesel määral. Vastavalt kirjastaja Avita 9. klassi bioloogiaõpikule käsitletakse immunoloogiat 9. klassi bioloogia bioloogias 12. teema („Vereringe“) käigus. Selles teemas on kaheksa alateemat, millest vaid üks käsitleb immunoloogiat („Vereringe ja immuunsus“), jagades seda vereringega. ([Kokassaar & Relve, 2022](#)).

Gümnaasiumi riiklik õppekava (GRÕK) on jagatud neljaks kursuseks: I „Rakud“, II „Organismid“, III „Pärilikkus“ ja IV „Evolutsioon ja ökoloogia“. Nende kursuste käigus saab õpilane ülevaate organisme moodustavatest põhilistest keemilistest elementidest ja molekulidest ning nende ehitusest ja omadustest; erinevatest inimese organismi moodustavatest rakkudest ja kudedest ning nende ehitustest ja omadustest; rakkude üldisest ehitusest, sealhulgas organellidest; erinevate organismirühmade rakkude vahelistest erinevustest; bioloogilisest energiast ehk ATP-st ja selle tootmisest; rakkude paljunemisest ja nende erinevatest võimalustest; inimese lootelisest arengust; inimese füsioloogiast, sealhulgas närvisüsteemist, endokriinsüsteemist ja immuunsüsteemist; pärilikkusest ja muutlikkusest ning põhilistest molekulaarbioloogilistest protsessidest ja molekulidest; viirustest ja bakteritest; evolutsioonist ja elu päritolust; liikide väljasuremise põhjustest ning liikide säilitamise olulisusest; ning keskkonnakaitse olulisest. ([Gümnaasiumi riiklik õppekava, 2011](#))

Gümnaasiumi bioloogias käsitletakse immuunsust kaudselt, immunoloogia kaas-teaduse viroloogia ja bakterioloogia kaudu, bioloogia III kursusel (2. teema „Viirused ja bakterid“)([Tenson, Kaldalu, Tenhunen, Hain, Venäläinen, Tihtarinen-Ulmanen et al., 2022](#)). Otseselt puudutatakse immunoloogiat bioloogia II kursusel, kuid ka siis väga vähesel määral: õpik on jagatud kolmeks peatükiks („Organismide energiavahetus“, „Organismide areng“ ja „Inimese talitluse regulatsioon“), millest kolmas on omakorda jagatud 12-ks alapeatükiks. Neist kaks („Inimkeha kolm kaitseliini“ ja „Levinumad immuunsüsteemi häired“) käsitlevad otseselt immuunsust ([Tenhunen, Hain, Venäläinen, Tihtarinen-Ulmanen, Holopainen, Sotkas et al., 2022](#)).

Seega võib eeldada, et põhi –ja keskhariduse omandanud inimene teab, mis on immuunsüsteem ning, et inimesel on üldine arusaam immuunsusest (sõltuvalt õpetaja eelistustest õpetamisel ning kas õpik läbitakse klassis/kursustel täies mahus). Tõenäoliselt on põhi –ja keskhariduse omandanud inimesel, vastavalt PRÕK-i ja GRÕK-i õpiväljunditele, mingil tasemel teadmised immuunsüsteemi alajaotustest (omandatud ja kaasasündinud), vaktsiinidest ja nende tööpõhimõttest, viirustest ja bakteritest ning immunopatoloogiast – immuunpuudulikkusest

(eriti AIDS-i kontekstis) ja allergiast. Ometi moodustab immuunus bioloogia riiklikust õppekavast äärmiselt väikse osa, kusjuures omandatud immuunsus, kaasasündinud immuunsus ja nn esimene kaitseliin (nahk ja limaskestad) on mahutatud ühte väiksesse alapeatükki gümnaasiumibioloogia II kursusel. Järgmises teooriapäätükis on käsitletud väärarusaamade tekkimise põhjuseid ning arvestades, et vähene haritus on üks neist, on praeguses ühiskonnas äärmiselt oluline, et inimestel oleks korrektne arusaam immuunsüsteemi toimimisest ja vaktsiinide tööpõhimõttest. Immunoloogia väike osakaal RÕK-is võib anda oma panuse nende väärarusaamade tekkimisele.

Käesoleva magistritöö raames koostatud Immunoloogia kursus arendab õpilastes järgmisi GRÕK-i üldpädevusi:

- Kultuuri –ja väärtuspädevus – õpilane suudab analüüsida pandeemiat põhjustavate haigustekitajate päritolu; haigustekitajate seotust inimtegevusega, sh looduse ekspluateerimisega, ehk kuidas looduse hoidmine on seotud (pandeemiat põhjustavate) haigustekitajate esinemisega.
- Sotsiaalne –ja kodanikupädevus – õpilane teab pandeemia-aegse ühiskonna häid tavasid ja järgib neid; õpilane mõistab, millise panuse saab tema anda ühiskonna, sh globaalse ühiskonna tervise heaollu ja selle säilitamiseks; õpilane peab suutma teha koostööd teiste õpilastega praktiliste tööde käigus.
- Enesemääratluspädevus – õpilane peab mõistma ja järgima molekulaarbioloogia labori turvanõudeid; õpilane peab analüüsima praktiliste tööde käigus tekkinud vigu ja nende potentsiaalseid põhjuseid.
- Õpipädevus – õpilane suudab leida internetist kohast, usaldusväärset ja teaduslikku informatsiooni; õpilane seostab loengutundides õpitut laboripraktikumides tehtuga; õpilane analüüsib praktikumides kogutud infot ja teeb nende põhjal järeldusi.
- Matemaatika-, loodusteaduste- ja tehnoloogiaalane pädevus – õpilane tutvub, õpib ja tegeleb kursusel teadusliku teksti ja informatsiooniga; peab lahendama loodusteaduslikke ja tervisealaseid probleeme; mõistab loodusteaduste, sh mikro –ja molekulaarbioloogia tähtsust praegustes ja tulevastes ühiskonna (tervise)probleemides; oskab kasutada teaduslikku meetodit ja molekulaarbioloogilisi vahendeid tõenduspõhiste, ühiskonna tervist puudutavate otsuste tegemiseks; õpib ja rakendab uudse ja aktuaalse molekulaarbioloogilise tehnoloogia (nt RT-PCR) kasutamist.
- Digipädevus – õpilane suudab leida internetist asjakohast, usaldusväärset ja teaduslikku informatsiooni. ([Gümnaasiumi riiklik õppekava, 2011](#))

Käesoleva magistritöö raames koostatud Immunoloogia kursus toetab järgnevaid põhikooli ja gümnaasiumi riikliku õppekava läbivate teemade õppe-eesmärke ja kujundatavaid pädevusi:

- Üldalused – kursus ja praktikumid on õpimotivatsiooni loovad; õppevorm on mitmekesine: kursus sisaldab nii loengutundide kui paaristööna praktilisi töid kahes mahukas laboripraktikumis, ka erialaseid videosid.
- Keskkond ja säästev areng – õpilane omandab teadmisi inimese ja looduse vahelistest suhetest, sh mõistab, kuidas inimtegevus mõjutab loodust ning see omakorda inimest ja ühiskonna terviseohutust; õpilane teadvustab, kuidas looduse ekspluateerimine suurendab ühiskonna tervist ohustavate (sh pandeemiade) tegurite esinemissagedust.
- Tööalane karjäär ja selle kujundamine – õpilane tutvub kursuse käigus immunoloogia erinevate uurimisvaldkondadega, ehk teadlase ametiga; tutvub bioanalüütiku kui ühiskonna tervise heaolus eest vastutava ametiga; mõistab immunoloogia ja sellega seonduvate ametite olulisust tulevikumaailmas; arendab oma õpioskusi ning praktikumide käigus suhtlemisoskusi ja meeskonnatööoskusi. Õpilane mõistab, kuidas on tööturul toimuv seotud globaalse ühiskonna terviseohutusega ja looduslike nähtuste ning muutustega.
- Infotehnoloogia – õpilane omandab infotehnoloogiavahendite iseseisva kasutamise oskused; kasutab infotehnoloogiat efektiivselt informatsiooni hankimiseks; mõistab internetist leitud info kriitilise hindamise vajalikkust (sh inimese tervise kontekstis).
- Turvalisus – õpilane peab praktikumides rangelt jälgima ohutusnõudeid, ehk ennetama ja vältima ohuolukorda sattumist; kasutab vajalikke laboratoorseid enesekaitsevahendeid ja mõistab laboriohutuse vajalikkust; väärtustab inimeste tervist ja elukeskkonda; mõistab nakkusohtlike ja ohtlike bioloogiliste jäätmete korrektse likvideerimise vajadust.

Lisaks tulevad käesoleva magistritöö raames koostatud Immunoloogia kursusel omandatud teadmised, oskused ja väärtushoiakud kasuks, toetamaks õpilase õpiteed ülikoolis, eriti meditsiini, bioloogia ja geenitehnoloogia valdkondades. ([Gümnaasiumi riiklik õppekava, 2011](#))

## 1.2 Valeinfo levimise põhjused ja immunoloogia-alased väärarusaamad

Immunoloogias on, nagu igas teises elu – ja uurimisvaldkonnas, väärarusaamad, vananenud teadmised. Probleem on aga selles, et immunoloogilised väärarusaamad võivad olla ohtlikud, ühiskonna heaolu ja kodanike tervist kahjustavad ning koguni surmavad ([WHO, 2021](#)). Ka on COVID-19 pandeemia seotud arvukate väärarusaamade ja valeinfo levikuga, sealhulgas eelnevalt mainitud koroonaviiruse hüpoteetiline laboratoorne päritolu. Oluline on sealjuures välja tuua valeinfo kaks mõjukamat tegurit: poliitiline konservatism ja madal haridustase ([Roozenbeek & Van der Linden, 2019](#)). Viimane tõstab õpetaja rolli tähtsust ühiskonnas veelgi.

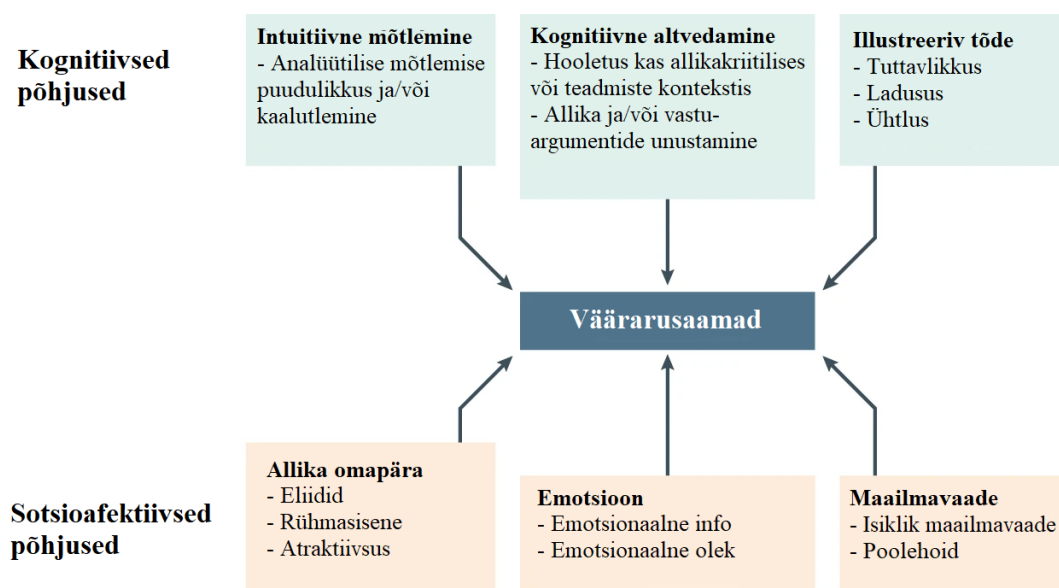
Kindlasti on lugeja märganud uudiseid nagu „valeinfo levib kiiremini kui legitiimne info“. See on tõepoolest nii: näiteks on valeinfot sisaldavatel säutsudel (Twitteri keskkonnas postitatud lühisõnum ehk *Tweet*) 70% suurem tõenäosus, et seda „säutsutakse edasi“ ehk postitatakse ka oma seinale ([Langin, 2018](#)). Panna tähele, et viimane allikas on pärit COVID-19-eelsest ajast. Siit kerkib esile üks väga oluline küsimus: miks on valeinfo ahvatlev?

See 2022. aasta ülevaateartikkel võtab kokku psühholoogilised tegurid, mis soodustavad valeinfo levimist ning veel olulisem: miks ei pruugi inimesed olla vastuvõtlikud info korrigeerimisele ([Ecker, Lewandowsky, Cook, Schmid, Fazio, Brashier et al., 2022](#)). Ligi 300 allikale toetuv ülevaateartikkel on jaganud valeinfo tekkimise põhjused kahte kategooriasse: kognitiivsed põhjused ja sotsioafektiivsed põhjused (vt Joonis 1). Nendeks on vastavalt: intuiitivne mõtlemine, kognitiivne altvedamine (nt eelnevate teadmiste unustamine) ja illustreeriv tõde (tuttavlikkus, ladusus, ühtlus); allika omapära (eliidid, rühma kuuluvus, atraktiivsus), emotsioon (sh hetke-emotsioon) ja maailmavaated (sh pooldamised). Äärmiselt olulised õpetaja tööks on selles artiklis välja toodud praktilised rakendused: valeinfo allika(te) kindlakstegemine (nt sotsiaalmeedia, sponsoreeritud reklaamid jm), konkreetse valeinfo (teema) eeldamine, faktidel põhinevate selgituste ja argumentide ettevalmistamine ning vigade parandamine: valeinfo ümberlükkamine ning faktide kordamine.



## Joonis 1

### Väärarusaamade tekkimise põhjused



Põhilised väärarusaamade tekkimise põhjused. On leitud, et väärarusaamade tekkimisel mängivad rolli kahte tüüpi tegurid: kognitiivsed (rohelised) ja sotsioafektiivsed (oranžid). Kõik faktorid korraga ei pruugi väärarusaama tekkimisel rolli mängida, kuid enamasti põhjustab väärarusaama tekkimist mitu faktorit korraga. Joonis ja joonise allkiri on võetud artiklist ([Ecker et al., 2022](#)) ning tõlgitud eesti keelde.

Võttes arvesse valeinfo tekkimise põhjuseid (näiteks intuitiivne mõtlemine) ning immunoloogia ja immuunsüsteemi kohati vastuolulisi tõdesid, on arusaadav, miks järgnevad väärarusaamad on tekkinud:

#### 1.2.1 „Immuunsüsteem on ainult kõrgelt arenenud organismidel“

Tegelikult on immuunsüsteem olemas põhimõtteliselt igal organismil meie planeedil, mitte ainult kõrgelt arenenud organismidel nagu loomadel, või loomade hulgast, primaatidel (sh inimesed). Immuunsüsteem on olemas isegi ainuraksetel, sh bakteritel. ([Nicholson, 2016](#)) Üllatav on, et omandatud immuunsüsteem, kõige delikaatsem ja keerulisem osa meie kaitsest, on arvastavasti vähemalt 500 miljonit aastat vana (ehk Kambriumi ajastust pärit) ning homoloogne kõigil keelikloomadel (*Chordata*). Ka on inimesele omane kaasasündinud immuunsus konserveerunud kõigil teissuustel (*Deuterostomia*) – loomariigi alajaotus, kuhu kuuluvad lisaks selgroogsetele loomadele ja selgrootutele kaladele ka mantelloomad, merisiilikud jt. ([Flajnik & Kasahara, 2010](#)) Uuemad teadusartiklid arutlevad isegi, et omandatud immuunsus või sellele analoogne süsteem on tõenäoliselt olemas kõigil elusorganismidel ([Rimer, Cohen, & Friedman, 2014](#)). Prokarüootide analoog omandatud

immuunsusele, CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*), esineb ligi poolte bakterite genoomis ning ligi 90% arhede ehk ürgide genoomis ([Grissa, Vergnaud, & Pourcel, 2007](#)). See tähendab, et (omandatud) immuunsus võib olla koguni miljardeid aastaid vana ([Caetano-Anollés, Nasir, Zhou, Caetano-Anollés, Mittenthal, Sun et al., 2014](#)). See on arusaadav, sest kui on olemas elusorganism, on tõenäoliselt olemas ka teised organismid, kes seda elusorganismi eksploateerivad: parasiidid ja patogeenid. Tõenäoliselt on iga elusorganism võimeline nakatuma patogeeniga ning tõenäoliselt on igal elusorganismil oma parasiit ([Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, & Walter, 2002b](#)). Inglise matemaatik ja loogik Augustus De Morgan on oma 1872. aasta raamatus „A Budget of Paradoxes“ kirjutanud, et „*Great fleas have little fleas upon their backs to bite 'em, And little fleas have lesser fleas, and so ad infinitum*“ ([De Morgan, 1872, pp. 376-377](#)). Ehk „suurtel kirpudel on väiksed kirbud seljas neid hammustamas, ning väikestel kirpudel on veel väiksemad, ja nii edasi“, viidates nii sellele, kuidas looduses on ka parasiitidel oma parasiidid. Augustus De Morgan ei saanud seda veel nii põhjalikul tasemel teada, kuid see on ka päriselt nii. Näiteks võivad rottidel parasiteerida kirbud, kirpudel parasiteerida omakorda lestad ning lestad võivad omakorda olla nakatunud bakteriga. See bakter võib olla *Yersinia pestis* ehk katkubakter, musta katku ehk musta surma põhjustaja – nii must katk leviski. Tõenäoliselt parasiteerib ka sellel bakteril omakorda bakteriviirus ehk bakteriofaag ehk faag. ([Alberts et al., 2002b](#)) Ka on viirused, ühed ikoonilisemad patogeenid, tõenäoliselt eksisteerinud vähemalt sama kaua kui elusorganismid ning mõnede hüpoteeside kohaselt on viirused isegi vanemad, kui esimesed elusorganismid – olles elusorganismide eellased ([Moelling, 2012](#)).

### **1.2.2 „Vaktsineeritud inimesed nakatuvad, järelkult vaktsiinid ei tööta“**

„Vaktsineeritud ju ka nakatuvad, [järelkult vaktsiinid ei tööta]“, on väide, mida võib praegusel ajal tihti sotsiaalmeediast leida ([Telegram, 2022](#)). Igal aastal suureneb inimeste hulk, kes keelduvad laste vaktsineerimisest ([Terviseamet, 2017](#)). Üheks põhjuseks on, eriti sotsiaalmeedias levinud arusaam, et kuna ka vaktsineeritud nakatuvad, siis järelkult on vaktsiinid ebatõhusad või ei tööta. Kuid immuunsüsteem, millel ka vaktsineerimine põhineb, tegeleb nn tagajärgedega: haigustekitajast vabanemisega, mitte haigustekitajasse haigestumise ennetamisega. Viimasega tegelevad muidugi immuunsüsteemi sekundaarsed organid ja koed: nahk ja epiteelkude. See tähendab, et isegi inimene, kes on praeguste regulatsioonide järgi maksimaalselt immuniseeritud SARS-CoV-2 viiruse vastu (kolm vaktsiinidoosi, sh tõhususdoos), võib endiselt nakatuda koroonaviirusesse ([NCIRD, 2021](#); [WHO, 2022](#)). Vaktsiinide roll tuleb mängu eelkõige kiiremini terveks saamise, haigustekitajast kiiresti

vabanemise ja tüsistuste vältimise osas; ka nakatumise tõenäosuse vähendamise osas, kuigi mitte täielikult. Nii on ka COVID-19 vaktsiinide puhul: need vaktsiinid ei välista täielikult SARS-CoV-2 viirusesse nakatumist, vaid vähendavad haigestumise tõsisust ja haiglaravi vajava haigestumise tõenäosust. ([Moghadas, Vilches, Zhang, Wells, Shoukat, Singer et al., 2021](#); [NCIRD, 2021](#); [WHO, 2022](#))

Haigustekitajasse nakatumist ei ole sisuliselt võimalik välistada/ennetada/ära hoida. Nakatumise definitsiooni kohaselt: nakatumine on võõrkeha/organismi tungimine või organismi ühest piirkonnast teise liikumine, kusjuures nakatumine ei pruugi alati lõppeda haigestumisega ([Barreto, Teixeira, & Carmo, 2006](#)). Arusaadavalt ei ole võimalik ennetada õhus, toidus ja joogis olevate mikroobide sattumist organismi: need sattuvad inimese kehasse igal juhul. Ainuüksi hingamisega nakatatakse päevas miljonitesse mikroobidesse ([Prussin, Garcia, & Marr, 2015](#)). Arvestades, et me ei vaja igapäevaselt haiglaravi, tähendab see, et üle 99% infektsioonidest ehk nakkustest on mittekliinilised. Muidugi on võimalik vähendada sissehingataivate mikroobide arvukust, kandes (kirurgilist) maski, või vähendada toidus ja joogis olevate mikroobide arvukust kuumtöötlemisega (nt keetmine) ([Rosa, Miller, & Clasen, 2010](#); [Xi, Si, & Nagarajan, 2020](#)). Seega on nakatumine igapäevane nähtus, mida inimene ei pruugi lihtsalt märgata kuid immuunsüsteem ei suuda fundamentaalselt nakatumist ehk infektsiooni täielikult välistada. Viimane eeldab steriilsust, mitte immuunsust ([von Woedtke & Kramer, 2008](#)).

### **1.2.3 Kuidas immuunsüsteem tegelikult töötab?**

Tegelikult ütleb immuunsuse toimimise mehhanismi kohta päris palju selle sõna tüvi: *immunis* tähendab ladina keeles „vabastamist“ või „vabanemist“ ([Immune, 2002](#)). Nagu eelnevalt mainitud, siis immuunsus tegeleb nn tagajärgedega: haigustekitajast (mis, kusjuures, ei pruugi olla alati võõrkeha või isegi organism; ning võib olla ka lihtsalt molekul) võimalikult kiiresti vabanemisega – immuunsüsteem tekitab haigustekitaja vastu immuunvastuse ([Chaplin, 2010](#)). See tähendab ka, et vaktsiinid, mis valmistavad immuunsüsteemi ette n-ö „haigustekitajaga kohtumiseks“, ei välista või ennetata täielikult nakatumist. Vaktsiinid põhinevad omandatud immuunsusel, mis kasutab haigustekitajaga võitlemiseks antikehasid ning mille tööle hakkamine haigustekitajaga kokkupuutel võtab aega. ([NCIRD, 2021](#); [Siegrist & Lambert, 2016](#); [WHO, 2022](#))

Sellel on mitu põhjust, miks immuunsus või immuunsüsteem ei suuda tagada 100% kaitset ühegi haigustekitaja vastu. Üheks neist on eelnevalt mainitud vältimatu kokkupuude (sh

nakatumine) tuhandete mikroobidega igapäevaelus. Põhjuseid on veel, kusjuures osad neist valgusünteesi molekulaarkineetiliste piirangutega: organism ja rakud ei oleks mitmetel põhjustel võimelised kõiki võimalikke antikehasid korruga tootma (vt Lisa 2). Hoolimata sellest on immuunsüsteem siiski äärmiselt efektiivne ja mitmekülgne, kaitsmaks sinu organismi haigustekitajate eest. Siin võib tekkida küsimus, et miks organism (inimene) üldse haigestub, kui immuunsüsteem on nii efektiivne? Tõsisemaid haigustekitajaid iseloomustab võime erinevate meetoditega immuunsüsteemi eest „kõrvale hiilida“ (*immune evasion*) ([Bizzell, 2018](#)).

Ka on oluline mõista, et see, mida me nimetame haiguseks või mida me seostame haigusega ehk haigusnähtud (nt köha, palavik ja põletik, sh nohu ja lööve), on tegelikult immuunvastuse vormid, ja mitte haigustekitaja poolt tekitatud ([Chaplin, 2010](#); [Evans, Repasky, & Fisher, 2015](#); [Song & Chang, 2015](#)). Omakorda tähendab see, et haigustekitajatega mitte kokku puutumisel ei teki ka haigusnähtusi, mis võib tekitada illusiooni nn „tugevast immuunsusest“, mis haigustekitajaid eemal hoiab; kui tegelikkuses neid haigustekitajaid (ja nende poolt põhjustatud infektsiooni) polegi.

#### **1.2.4 „Immuunbuustimine“ ja selle teaduspõhisus ning võimalikkus**

Immuunvõimendamise (ka „immuunbuustimine“) kontseptsioon on intrigeeriv: lihtsa, tavaliselt igapäevaelulise meetodiga või muutusega kutsud esile immuunsuse võimendumist, ja seeläbi vastupanuvõimet haigustekitajatele. Eelkõige on „immuunbuusteriteks“ kas toitumisharjumuste muutused või preparaatide nagu nt probiootikumide ja vitamiinide manustamine.

Immuunvõimendamise kohta on väga vähe teaduslikku infot, või lükkab olemasolev teaduslik info selle võimalikkuse ja efektiivsuse ümber. Ühes uuringus on ka autorid välja toonud, et hoolimata sellest, et vaktsiinid on siiani ainus teaduspõhine viis „immuunbuustimiseks“, mainis ainult 12% autorite valimisse kuuluvatest veebilehtedest „immuunbuusterite“ hulgas ka vaktsiine. ([Cassa Macedo, Oliveira Vilela de Faria, & Ghezzi, 2019](#)) Ka näitavad teised „immuunbuustimise“ teaduspõhisust kontrollivad uuringud, et tegelikkuses on „immuunsuse buustimise“ puhul enamasti tegemist lihtsalt tervisliku eluviisi (tervislik toitumine, uni ja füüsiline aktiivsus) propageerimisega, millele on külge haagitud termin „immuunbuustimine“. Kuna tervislik eluviis on ka päriselt vajalik immuunsuse normaalseks funktsioneerimiseks, jätab selline reklaamimine mulje, justkui oleks immuunbuustimise puhul tegemist reaalse,

teaduspõhise kontseptsiooniga. Tegelikuses on tegemist võimsa turudustööriistaga. ([Rachul, Marcon, Collins, & Caulfield, 2020](#))

See on kooskõlas „looduslik on parem“ (*appeal to nature*) kallutatud mõtteviisiga: „mis on looduslik, on parem [kui tehisklik/inimese poolt tehtud/sünteesitud]“ ([Moore & Baldwin, 1993](#)). Sellise kallutatusega inimesed kipuvad otsima ravivahendeid ja nn tervisetooteid looduslikest allikatest nagu marjad, seemed, taimepreparaadid jt (traditsiooniline meditsiin). See tähendab, et inimesed kasutavad pigem looduslike „immuunbuustereid“, selle asemel, et vaktsineerida või tarvitada midagi tehisklikku, nagu vaktsiinid või ravimid ([Cassa Macedo et al., 2019](#)). Arusaadavalt on ka COVID-19 pandeemia suurendanud sellise mõtteviisi levikut, tulenevalt suuremast ohust ühiskonna tervisele. Kuid ka COVID-19-vastane alternatiivmeditsiin, sh ürdid ja ravimtaimed, ei ole saanud teaduspõhist kinnitust või on selle-alane teaduslik info puudulik ([Makrufardi, Saputri, & Phillabertha, 2021](#)).

Lisaks põhineb nõndanimetatud immuunbuusterite tõhusus tihtipeale üksikutel teadusartiklidel, millede tulemuste ülekantavus reaalsesse ellu on küsitav; või juba tegelikult ümber lükatud. Üheks näiteks võib tuua leedri (*Sambucus sp.*) marjad ja/või neist tehtud mahl. Leedrimarju ja –mahla reklaamitakse immuunbuusteritena ([Is Elderberry..., 2022](#)). Ka näitavad mõned *in vitro* uuringud, et leedrimarjad võivad põhjustada „tsütokiinide tormi“, mida võib tegelikult sotsiaalmeedias kuulda erinevates tõlgendustes: 1) see on hea, sest „buustib“ ehk võimendab immuunsust; 2) see on ohtlik, kuna üle-stimuleerib immuunsüsteemi. Küll aga näitavad *in vivo* uuringud, et organismis ei kutsu leedrimarjad esile tsütokiinide suuremat tootlikkust; või ei suuda *in vivo* uuringud korrata *in vitro* uuringutes leitud ([Wieland, Piechotta, Feinberg, Ludeman, Hutton, Kanji et al., 2021](#)). Lisaks on nn immuunbuustimise kontseptsioon ohtlikult lähedal ühele immunopatoloogilisele nähtusele: autoimmuunsusele. Immunosupressioon ehk immuunvastuse allasurumine on äärmiselt oluline, et ennetada autoimmuunhaiguse väljakujunemist, millest paljud võivad olla surmavad või elukvaliteeti märkimisväärselt kahjustavad ([Rosenblum, Remedios, & Abbas, 2015](#)). Seega on immuunsuse võimendamine vastuoluline tegevus, sest tegelikult on hoopis vastupidine hädavajalik sinu tervise heaoluks.

### **1.3 Loengule alternatiivsed õppemeetodid**

Miks on vaja rakendada loengule alternatiivseid õpetamismeetodeid? Kindlasti on lugeja näinud uudiseid, kuulnud seda oma kolleegidelt, või kurtnud selle üle ise: „tänapäeva noorte tähelepanu kestvus on probleem“. Kas asi on otseselt „tänapäeva noortes“, kellel on lühem tähelepanu kestvus? Või on probleemi allikas kuskil mujal? Üks ligi 250 tudengi peal tehtud

uuring leidis, et e-õpe põhjustab tähelepanu hajumist, mis omakorda vähendab õpimotivatsiooni ([Balan, Jacintos, & Montemayor, 2020](#)). Arusaadavalt on paljudel õpetajatel olnud pandeemia-aegse e-õppega negatiivsed kogemused: ühes uuringus leiti, et algklassi õpetajatest 80% ei ole rahul e-õppega ja tunnevad, et see on ebaefektiivne ([Fauzi & Khusuma, 2020](#)). Ka on noorte tähelepanu haaramine ja hoidmine tänapäeval üha suurem väljakutse: ligi 85% õpetajatest leiavad, et „tänapäeva digitaaltehnoloogia panustab lühikese tähelepanu kestvusega põlvkonna tekkimisse“ ([Purcell, Rainie, Heaps, Buchanan, Friedrich, Jacklin et al., 2012](#)). On aga oluline mõista, et see ei pruugi olla ainult „tänapäeva noorte“ süü, vaid ka interneti ja eriti internetirakenduste disaini süü. Need on disainitud selliselt, mis soodustavad tähelepanu-ümberlülitamist ja rööprähklemist, püsiva keskendumise asemel. Arusaadavalt ei ole need kaks omadust sellised, mis meie koolisüsteemis kasuks tuleksid – vastupidi. Tegelikult mõjutavad internet ja sotsiaalmeedia isegi mälu protsesse ja ka (negatiivselt) vaimset heaolu: sotsiaalmeedia vähendab potentsiaalselt enesehinnangut ning suurendab depressiooni väljakujunemise tõenäosust. Sotsiaalmeedia on isegi seotud suurema enesetapu-riskiga. ([Firth, Torous, Stubbs, Firth, Steiner, Smith et al., 2019](#)) Kuigi interneti ja tehnoloogia täpne mõju tähelepanule ja mälu protsessidele on veel uurimisel, on kindel see, et veebilehtede haldajad ja rakendused kasutavad ära inimese kognitiivseid puudujääke omakasu nimel ([Lodge & Harrison, 2019](#)). Ka on tähelepanu hajumine, vähemalt mingil määral, loomulik protsess: inimesed on nn mõtterännakutel 10-60% ärkveloleku ajast ([Keller, Davidesco, & Tanner, 2020](#)).

Kokkuvõtlikult: tänapäeva noortel on tõepoolest halvem keskendumisvõime, eriti e-õppe ajal, kus ligipääs internetile ja sotsiaalmeediale on veel lihtsam, kui nt nutiteleoni vahendusel tavalises, kontaktõppevormis koolitunnis. Küll aga on oluline teadvustada nende probleemide (sh halvem keskendumisvõime) allikat: tundub, et väga paljud probleemid, milles „tänapäeva noori“ süüdistatakse, ei ole tegelikult nende noorte endi süü – noored on hoopis (interneti ja sotsiaalmeedia) ohvrid.

Seega jääb endiselt õpetajale väljakutseks noorte lühikese tähelepanuga toime tulemine. Kindel on see, et õpetajad märkavad õpilaste halba/halvemat tähelepanu kestvust, eriti e-õppe käigus. Õnneks on uuritud ka meetodeid, mis parandavad õpilaste tähelepanu, või aitavad seda hoida, kusjuures tundub, et kõige efektiivsemad on õpetamismeetodid, mis võtavad arvesse sisemise ja välimise tähelepanu loomulikku vaheldumist. Võimalik, et sisemise (ehk „oma mõtete“) ja välimise tähelepanu (ehk õpetaja jälgimise) vaheldamine on kõige efektiivsem õpetamismeetod: õpetajapoolsed materjalid ja õpetamine vahelduvalt õpilaste-vahelise

aruteluga ([Keller et al., 2020](#)). Lisaks võivad appi tulla õpetamismeetodid, millede (nn tavatunnist, loengutunnist) efektiivsem tähelepanu haaramine on teaduslikult tõestatud.

### 1.3.1 Praktilised tööd

Mitmed uuringud on näidanud, et loodusteaduste õpetamisel on praktiliste tööde rakendamisel mitmed eelised: praktilised tööd aitavad õpilastel mõista teadusliku meetodi olemust, ehk kuidas tegelikult teadlased teaduslike faktideni jõuavad. Praktiliste tööde all peetakse loodusteadustes, eriti bioloogias ja keemias, tavaliselt silmas laboripraktikume. Praktilised tööd arendavad õpilastes teaduslikku mõtteviisi, vaatlemisoskust, süsteemset üleskirjutamist ja omandatud andmete põhjal järelduste tegemist. ([Collette & Chiappetta, 1984](#)) Üks võimalik põhjus, miks (labori)praktikumidel on loodusteaduste õppimisel eelis, võib olla see, et õpilastel on endil aktiivne roll teadmiste omandamisel. Mitmed autorid leiavad, et praktiliste tööde läbiviimine loodusteaduste õpetamisel on hädavajalik selleks, et õpilastel tekiks loodusteaduslik mõtlemisviis, huvi loodusteaduste vastu ja motivatsioon nende õppimiseks. ([Logar & Savec, 2011](#)) Ka leiti viidatud artiklis läbi viidud uuringus, et eksperimentaal-rühma, kes viisid läbi praktilisi töid, kuulunud põhikooliõpilastel olid paremad teadmised, kui kontrollrühmal, kuhu kuulusid põhikooliõpilased, kes praktilisi töid ei teinud. See on kooskõlas varasemate uuringutega: praktilisi töid teinud õpilastel on paremad teadmised ja suurem huvi antud valdkonna vastu. Olemasolev info praktiliste tööde efektiivsuse kohta loodusteaduste õpetamisel tundub olevat üksmeelne: Abrahams ja Reissi 2012. uuringus, kus kaasati 10 Inglismaa põhikooli ja 20 keskkooli, leiti, et praktilised tööd on efektiivne viis õpetamiseks õpilastele teaduslikku meetodit ja selle rakendamist. Logar ja Savec (2011) tööle, jõudsid ka selle artikli autorid järeldusele, et selleks, et praktilised tööd oleksid efektiivsed mitte ainult õpimotivatsiooni suurendamiseks, vaid ka uute teadmiste omandamiseks, on vajalik aktiivne õpetaja-poolne osalus ja juhendamine. ([Abrahams & Reiss, 2012](#); [Logar & Savec, 2011](#)) Põhjus on selles, et lihtsalt „retsepti järgimise“ stiilis praktilised tööd võivad küll saavutada töö tulemusel (nt mingi keemiline reaktsioon), kuid ei taga, et õpilased selle käigus ka midagi õpiksid. Selleks ongi vajalik õpetaja/juhendaja osalus: õpetaja aitab kaasa, et õpilane oskaks näha katse tulemust „läbi loodusteadusliku silma“ ([Abrahams & Reiss, 2012](#)).

Ka teised uuringud on jõudnud järeldusele, et praktilised tööd on efektiivsed loodusteaduste õpetamisel, eelkõige õpimotivatsiooni suurendamisel ja teadusliku meetodi olemuse õpetamisel. Puudujääkidenähtuakse välja praktilisteks töödeks vajalike vahendite hankimist, vajalike ruumide (nt koolilabor) puudumist, ohutust (eriti laboriklaasi ja laborikeemia kasutamise), praktilisteks töödeks vajaliku info puudulikkust, katsevahendite hinda jm. ([Shana](#)



[& Abulibdeh, 2020](#)) Lisaks leitakse, et õpetajatel on vähene ja mitte-süsteemne ettevalmistus praktilisteks töödeks, mistõttu ei pruugi need saavutada soovitud eesmäärke: näiteks ei pruugi õpilased täpselt aru saada tehtud praktilise töö loodusteaduslikust sisust ja ei oska saadud tulemuste põhjal järeldusi teha – ehk õpetajad on õpilasi praktiliste tööde ja nendest tehtud järelduste osas ülehinnanud ([Abrahams & Reiss, 2012](#)).

### **1.3.2 Stsenaariumipõhine õpe ja rollimäng**

Rollimäng on õpetamisviis, kus õpilane (või õpilased, paaris või rühmas) saab endale ajutiselt kindla ametikohaga inimese või konkreetse indiviidi rolli. Näiteks peab õpilane rollimängus ajutiselt kehastama mingit ajaloolist figuuri ning tegema talle iseloomulikke otsuseid, või kehastama mingi päriselu sündmuses osalevat inimest ([Multer & Valdmaa, 1998](#)). Rühmades võivad õpilastel olla omakorda erinevad rollid, mis võimaldavad keeruka stsenaariumi loomist.

Rollimäng loob õpilastel isikliku suhte õpitavaga. Bonwell ja Eison (1991) on kirjutanud, et rollimängud panevad õpilased olukorda, mis võivad olla „stressirohked, võõrad, keerulised ja vastuolulised“ ([Bonwell & Eison, 1991](#)). Rollimängud aitavad loodusteaduste õpetamisel kaasa mitmel moel: suurendavad õpimotivatsiooni, kaasavad õpilasi rohkem õpiprotsessi, loovad õpitavaga isiklikuma kontakti, parandavad arusaamist ning on õpilase jaoks põnevad ja lõbusad ([Craciun, 2010](#); [Maharaj-Sharma, 2008](#)). Lisaks arendavad rollimängud reflekteerimisoskust, enesemõistmist ja sotsiaalsete väljakutsetega toimetulemist. Rollimängud arendavad ka empaatiavõimet, kuna panevad õpilase kellegi teise rolli, mis sunnib õpilast teist inimest rohkem mõistma. Ka vähendavad rollimängud koolikeskkonnas diskrimineerimist (sh rassismi), kuna rollimängu kaasatakse ka neid õpilasi, kellesse suhtutakse diskrimineerivalt ja eelarvamustega. ([Tsergas, Kalouri, & Fragkos, 2021](#)) Rollimängu puudujääkidena tuuakse välja, et rollimängu korraldamist on vaja põhjalikult ette planeerida, et saavutada soovitud tulemusi ning rollimängu läbiviimine ja ettevalmistamine võib olla väljakutsuv õpetaja jaoks ([Maharaj-Sharma, 2008](#)).

Rollimäng ja stsenaariumi-põhine õpe on seotud ka nn emotsionaalse õppimisega: emotsioonid ja emotsioonid õppimisel aitavad õpitut paremini kinnistada ja pikaajalisse mällu salvestada. Emotsioonid aktiveerivad erinevaid aju piirkondi, millede koostööl toimub info pikaajalisse mällu salvestamine. Muidugi tasub silmas pidada, et negatiivseid emotsioone (sh stress) seostatakse halvema pikaajalise mälu. Seetõttu tuleks õpetamisel rakendada positiivsete emotsioonide tekitamist (nt huumor), kuigi selle efektiivsus ja täpsem mõju pikajalisele mälu on veel hetkel küsimärgi all. ([Tyng, Amin, Saad, & Malik, 2017](#))



## 1.4 Varasemate uuringute ülevaade

Immunoloogia-alaseid magistritöid on Loodusteadusliku hariduse keskuse all avaldatud varasemalt väga vähe: otsing Tartu Ülikooli DSpace andmebaasis, kasutades märksõnu nagu „immunoloogia“, „immuunsüsteem“, „immuunsus“, „tervis“ ja „haigused“ annab vasteks ainult mõned immuunsuse ja immuunsüsteemiga seotud magistritööd ([Karis, 2016](#); [Sikk, 2016](#)). Need tööd ei ole seotud immunoloogia-alase kursuse koostamisega, vaid immunoloogia-alaste arusaamadega: vastavalt 9. ja 10. klassi õpilaste arusaamadega immuunsüsteemist ja 11. klassi õpilaste arusaamadega vaktsineerimisest.

Küll aga on nendest varasematest uuringutest kasu, kuna ka antud magistritöö raames koostatud „Immunoloogia“ kursuse üheks motivaatoriks olid immuunsüsteemiga seotud väärarusaamad ja nende levik, eelkõige sotsiaalmeedias.

Kirstin Karis püstitas oma 2016. aasta magistritöös kaks eesmärki, millest teine puudutab käesolevat magistritööd: eesmärk oli välja selgitada õpilaste väärarusaamad seoses immuunsüsteemiga. Selle uurimiseks koostas K. Karis testi, mille viis läbi 159 õpilase peal. Tulemustest selgus, et õpilastel olid immuunsüsteemist, haigestumisest, vaktsineerimisest ja allergiast lünklikud teadmised: õpilased kasutasid teadmisi ja mõisteid, ilma, et oskaksid neid omavahel seostada, kusjuures sarnased väärarusaamad olid nii 9. kui 10. klassi õpilatel. Ka ei osanud õpilased seostada haigusi ja haigestumist bioloogiliste haigustekitajatega, vaid pidasid haiguste põhjuseks ilmastikutingimusi ja nõrka immuunsüsteemi. Ka tundus, et õpilased ei tee vahet viirustel ja bakteritel: kasutatakse kas sõna „viirus“ või „bakter“, aga mitte mõlemat korraga. ([Karis, 2016](#))

Kersti Sikk püstitas oma 2016. aasta magistritöös kaks eesmärki, millest esimene on otseselt seotud käesoleva magistritöös püstitatud eesmärkidega: uurida õpilaste arusaamasid vaktsineerimisest. Selleks koostas K. Sikk testi, mille viis läbi 47 õpilase peal. Tulemustest selgus, et „õpilased teavad vaktsineerimise põhiteooriat, kuid jäävad hätta oma valikute põhjendamise ja teadmiste rakendamisega uutes situatsioonides“. Õpilased oskasid valida õige vastuse küsimusele „mis on vaktsineerimine?“, kuid ei osanud oma vastust põhjendada. Ka siin, sarnaselt K. Karise (2016) magistritöös läbi viidud uuringule, leiti, et õpilased teavad bioloogiaalaseid termineid, kuid ei oska neid korrektselt seostada. ([Sikk, 2016](#))

Võõrkeelseid allikaid, mis uurivad immunoloogia-alased väärarusaamu, leidub rohkem: Subari (2017) viis läbi uuringu, kus osales 35 bioloogiatudengit. Kuigi selles uuringus osalesid tudengid, oli tulemusi, mis on olulised ka antud magistritöös gümnaasiumiastmele koostatud

Immunoloogia kursuse kontekstis: õpilased ei tee vahet antigeenil ja antikehal; õpilased seostasid antigeeni ainult patogeenide ja mikroobidega; õpilastel on raskusi immuunsuse kujunemisest arusaamisega; õpilastel on vaktsiinidest ja vaktsineerimisest pealiskaudsed teadmised. ([Subari, 2017](#)) Simon, Enzinger ja Fink (2017) uurisid viirustega seonduvaid väärarusaamu. Viirustega seonduvaid väärarusaamu ilmestab selle artikli pealkiri: „The evil virus cell“: Students’ knowledge and beliefs about viruses“ (ehk „Kuri viirusrakk“: Õpilaste teadmised ja arusaamad viirustest) ([Simon, Enzinger, & Fink, 2017](#)). Tegelikuses ei ole viirused ei kurjad ega rakud. Uuringu valimisse kuulus 646 õpilast Austria koolidest, neist 199 keskkooli (10. klassi) õpilast. Õpilaste seas viidi läbi küsitlus. Tulemused olid enamasti oodatavad: 7. klassi õpilastel olid antud teemast kõige puudulikumad teadmised, seejärel tulid 10. klassi õpilased, siis 1. aasta tudengid (mitte-bioloogia erialadelt) ning seejärel, viimasena 1. aasta bioloogiatudengid. Siiski oli üllatavaid tulemusi: nakkusallikate ning nakkuse ärahoidmise osas olid kõigil õpilastel sarnased teadmised, sama viirusvastase vaktsineerimise kohta. Arusaadavalt oskasid 1. aasta bioloogiatudengid kõige paremini selgitada viirusnakkusega seonduvat immunvastust, viiruse bioloogiat ja struktuuri, kuigi samas oli viiruse bioloogiaga seonduvaid teadmisi, mis olid parimad just keskkooli (10. klassi) õpilastel. Huvitav on see, et keskkooliõpilased seostasid viirust moraalsete omadustega, sh „kuri“ ja seostasid palju rohkem „viirust“ arvutiviirusega. Tsiteerides viidatud artiklist, siis „10 õpilast kirjutasid selgesõnaliselt, et „Ma arvan, et enamik viirusi on õelad““. Huvitav on ka see, et viiruse kui elusorganismiga seonduvad väärarusaamade sagedus oli kõigis vanuse –ja haridusklassides sarnane. ([Simon et al., 2017](#)) See pole tegelikult imekspandav, sest isegi teadlased pole siiani jõudnud konsensusele, kas viirused on „päriselt“ elus või mitte: viirused on liiga keerulised, liiga spetsiifiliste geneetiliste adaptatsioonidega ja evolutsioonivõimega, et olla „surnud“ (elutud). Selle probleemi lahendamiseks on pakutud välja ka „viirusraku“ (*virocell*) kontseptsioon: viirus on elus peremeesrakus ning elutu rakuvälise virioni kujul. ([Forterre, 2016](#); [Stefano & Kream, 2022](#))

## 2. METOODIKA

Käesoleva magistritöö raames koostas in gümnaasiumiastmele, sõltuvalt koolist ja selle kursuste süsteemist, suuna –või valikkursuse „Immunoloogia“. Magistritöö eesmärk on uurida koostatud kursuse efektiivsust ainealaste teadmiste omandamisel ja õpilaste immunoloogiaalase enesehinnangu kujunemisel

Koostatud õppematerjal on ühe gümnaasiumi kursuse ehk 35-tunni mahus. Koostatud slaidiesitlustel on märkmetesse toodud vajalik lisainfo ja viited õpetaja jaoks; ning praktikumide läbiviimiseks on loodud lisalehed õpetajatele.

### 2.1 Uuringu disain, valim, instrumendid ja analüüsimeetodid

„Immunoloogia“ kursuse koostas in peamiselt teaduskirjandusele toetudes. Enim kasutatavateks teadusartiklite andmebaasideks olid NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), ResearchGate, Nature, Science, Cell jt. Lisaks kasutas in usaldusväärseid veebimaterjale, peamiselt riiklike ja/või rahvusvaheliste organisatsioonide nagu NIH (*National Institutes of Health*), WHO (*World Health Organization*), Terviseamet jt omasid. Kursuse teooria osa ehk slaidiesitluste loomiseks kasutatud allikate loetelu on toodud Lisas 8.

### Uuringu disain

Kursuse loomiseks koostas in 2021. aasta oktoobris-detsembris kõigepealt struktureeritud dokumendi, millesse koondas in oma objektiivsel hinnangul kõik kõige olulisemad immunoloogia teemad ning nende sisu märksõnadena ja/või pikemate kirjeldustega. Tegelikult algas kursuse loomine osaliselt juba 2021. aasta suvel ja sama õppeaasta alguses, kuna mul oli tööandjaga kokkulepe, et õpetan tuleva (2021/2022) õppeaasta sügisperioodil sellise sisu ja nimetusega kursust. Seetõttu on Google Docs'i struktuuridokumendi loomise kuupäevaks tegelikult 17.08.2021, kuid põhiosa sellest koostas in 2021. aasta sügisel. 2022 jaanuarikuu alguses toimusid ka vestlused Tartu Ülikooli Tehnoloogiainstituudi (TÜTI) vastavate erialade teadlastega, et panna paika kursusel läbiviidavate praktikumide sisu ja praktikumide toimumisaeg. Kursuse praktikume aitasid ette valmistada ning praktikumide jaoks vahendeid hankida või laenata nooremteadur Krõõt Arbo, MSc, molekulaarse ökoloogia kaasprofessor Veljo Kisand ja Viia Kõiv, MSc, kelle ideedest kujunesid välja kursusel läbi viidavad kaks praktikumi. Kursuse täpsem struktuur valmis in jaanuarikuu jooksul, peale vestlusi. Veebruaris alustasin kursuse materjalide, slaidiesitluste ja praktikumiprotokollide ja nende korraldamiseks vajaliku ette valmistamisega. Tartu Tamme Gümnaasiumi (TTG) 3. periood, millel esmakordselt seda kursust õpetama hakkasin, algab 10. märtsil ning lõpeb 7. juunil,

kuigi antud magistritöö kontekstis oli viimaseks päevaks 25. mai, mis oli õppetöö viimane päev, mil õppetöö veel toimus. Selleks ajaks oli õpilastel teooriaosa omandatud, praktikumid läbitud ja töös uurimiseks kasutatud test teist korda läbitud. Seega õpetasin töö teoreetilist osa, mis tugineb slaidiesitlustele, terve perioodi jooksul; ning praktikume viisin läbi maikuu alguses-keskpaigas.

**Tabel 1.** Uuringu disain

Aeg	Tegevus
August 2021	Kursuse struktuuridokumendi, mille põhjal kursus hiljem loodi, loomine ning esialgse ülesehituse paikapanemine
Oktoober-detsember 2021	Struktuuridokumendi põhiline koostamine/täitmine
Oktoober 2021-mai 2022	Erialase materjaliga tutvumine
Jaanuar 2022	Vestlused TÜTI teadlastega, et paika panna praktikumide sisu ja toimumisaeg
Jaanuar 2022	Kursuse struktuuridokumendi lõpliku* versiooni valmimine
Veebruar 2022	Slaidiesitluste, praktikumiprotokollide jt materjalide koostamine ja valideerimine ekspertmeetodil
Märts-mai 2022	Kursuse õpetamine Tartu Tamme Gümnaasiumis
Märts ja mai 2022	Andmete kogumine
Mai 2022	Tulemuste analüüsimine
Aprill-mai 2022	Magistritöö kirjutamine ja vormistamine

\*Tegelikkuses täitsin ja muutsin seda osaliselt ka kursuse õpetamise jooksul.

### Uuringu valim

Uuringu läbiviimiseks valisin mugavusvalimi, mis koosnes ühe Tartu linna gümnaasiumi 11. meditsiinikallakuga klassi õpilastest. Õpetasin seda kursust 26-le 11. klassi õpilasele, ehk uuringus osales 26 õpilast vanuses 17-18. Uuring viidi läbi 2022. aasta märtsi –ja maikuu Tartu Tamme Gümnaasiumis.

Valimi ja selle suuruse põhjuseks on see, et töötan Tartu Tamme Gümnaasiumis bioloogia –ja suunakursuste õpetajana ning 2021/2022 õppeaastal kuulus „Immunoloogia“ kursus ainult meditsiini suuna õpilaste suunakursuste hulka. 2022/2023 õppeaastal saab see kursus olema nii

meditsiini –kui loodussuuna õpilaste suunakursuseks, millisel juhul hakkab edaspidi õpetama seda kursust ~2 korda rohkematele õpilastele.

### **Uuringu instrumendid**

Õpilaste immunoloogia-alaste teadmiste hindamiseks koostas testi „Immunoloogia ABC“ (vt Lisa 3). Selleks, et näha, kuidas testi tulemus peale kursusel omandatud teadmisi paranes, sooritasid õpilased testi kaks korda: eeltesti kursuse alguses (kohe esimesel tunnil, enne teoreetiliste teadmiste omandamist) ning järeltesti kursuse teooriaosa lõppedes (st peale kõigi slaidiesitluste läbimist), kusjuures kummalgi korral ei teavitatud õpilasi eesootavast testis.

Kvantitatiivse mõõteriistana kasutasin „Immunoloogia ABC“ testi. Test koosneb 26-st hinnatavast, valikvastustega küsimusest ning kolmest küsimusest, kus õpilane peab avaldama oma arvamust: 1) „Oma immunoloogia-alaseid teadmisi hindan 10-palli skaalal hindegaga...“; 2) „Testi raskust hindan 10-palli skaalal hindegaga...“; 3) „Kõige raskem küsimus oli küsimus nr .....“. Hinnatavate küsimuste põhjal sai õpilane tulemuse (protsentides), kuid tööd õpilane kätte ei saanud: õpilased said oma töid vaadata alles siis, kui ka testi järeltest oli tehtud ja õpetaja poolt hinnatud.

### **Testi kvaliteedi tagamine**

Kvantitatiivseid andmeid kogusin oma magistritöö käigus „Immunoloogia ABC“ testiga. Testi koostas lähtudes Jaan Mikku loengukonspektist „AINETESTID“ valikvastustega ülesannete osast ([Mikk, 2002](#)). Jaan Mikk on ka toonud välja kaks põhilist testi kvaliteedi näitajat: reliaablus (*reliability*) ja valiidsus (*validity*). „Reliaablus ehk usaldusväarsus viitab mõõtmistäpsusele ehk mõõtmiste järjekindlusele“. See kirjeldab, kui võrd on mõõteinstrumentiga kogutud andmed juhuslikud ehk kui täpne on mõõteinstrument. Valiidsus ehk kehtivus näitab seda, kui võrd vastab mõõteinstrument uuritavale nähtusele, ehk kui objektiivselt saab antud mõõteinstrumentiga antud nähtust hinnata. Kvaliteetne andmekogumisviis/mõõteinstrument on disainitud nii, et see on nii reliaabne kui valiidne. ([Rämmer, 2014](#)) Babbie (2020) on kirjeldanud seda kui märklaua tabamist noolega: reliaablus näitab seda, kui täpne sa oled ehk kui suur on ala, mida sa suudad märklaual järjepidevalt tabada („kui tihti suudad sa sama kohta tabada?“). Valiidsus näitab seda, kui lähedal asub see ala märklaua keskpunktile (märklaua kontekstis tähendaks see seda, kui palju punkte sa keskmiselt ühe lasuga/viskega saad). See tähendab, et test võib olla disainitud nii, et saadakse järjepidevalt sarnased tulemused (ehk reliaablus on kõrge), kuid see ei tähenda, et tulemusi saaks objektiivselt kasutada nähtuse selgitamiseks (ehk valiidsus on madal). ([Babbie, 2020](#))

Antud magistritöös üritasin tagada mõõteinstrumenti kvaliteeti järgnevate meetoditega:

- Vastamine ei võtnud õpilastel kaua aega (20-25 min).
- Vastamise tingimused olid nii eeltesti kui järeltesti puhul samad: õpilastel oli piiramatult aega vastamiseks ning õpilasi ei teavitatud ette testi sooritamise ajast, ehk ettevalmistumisaega ei olnud.
- Õpilasi ei premeeritud kummalgi katsel mitte ühelgi moel.
- Õpilasi informeeriti testi läbiviimise eesmärgist (ehk käesoleva magistritöö raames), sealhulgas sellest, et testi eesmärk on hinnata nende arengut kursuse jooksul.
- Vastamine toimus tunni ajast, mitte õpilaste vabast ajast.
- Õpilased olid mõlemal korral teadlikud sellest, et nad ei saa testi eest arvestuslikku hinnet.
- Õpilased olid teadlikud sellest, et ma ei avalikusta antud magistritöös (ega koolis/tunnis) nende tulemusi nimeliselt ehk konfidentsiaalsus oli tagatud.

Ka kogusin magistritöö käigus kvalitatiivseid andmeid: kursuse lõppedes viisin läbi tagasisideküsitluse, kus õpilased vastasid etteantud väidetele 4-astmelisel Likerti skaalal („täiesti nõus“, „pigem nõus“, „pigem ei ole nõus“ ja „ei ole nõus“). Küsitluse koostas Google'i Vormide keskkonnas (vt Lisa 4). Tagasisideküsitluses küsisin õpilaste arvamust kursuse kvaliteedi, kasulikkuse, raskusastme jm osas.

Ka küsisin kursuse valideerimiseks viie bioloogiaõpetaja arvamust koostatud Immunoloogia kursuse materjalide osas. Vastas kaks õpetajat. Õpetajatelt küsisin arvamust vabas vormis, andes neile tagasisidestamisel abiks märksõnad: kursuse raskustase, eakohasus, kvaliteetsus, uudsus, võimetekohasus, huvi, vastavus õppekava eesmärkide saavutamisel ja valdkonnapädevuste arendamisel. Vastused sain nendelt õpetajatelt meili teel.

### **Analüüsimetodid**

Kursuse õppe-efektiivsuse hindamiseks kasutatavate parameetrite (4) töötlemiseks ning statistiliseks andmeanalüüsiks kasutasin programmi Microsoft Office Excel 2016. „Immunoloogia ABC“ testi tulemustel, immunoloogia-alase enesehinnangu muutusel ning testi raskusastme hindamise muutusel määrati järgnevad andmete karakteristikud: aritmeetiline keskmine, standardhälve, mediaan ning miinimum –ja maksimumtulemus. „Kõige raskema küsimuse“ valiku puhul leiti kõige populaarsemad valikud ja nende vastavad arvukused. Selleks, et näha kas eeltesti ja järeltesti keskmiste tulemuste vahe on statistiliselt oluline,

kasutasin kahe sõltuva valimi kahepoolset  $t$ -testi ning määrasin olulisuse tõenäosuse ( $p$ -väärtuse) usaldusnivool 95% ([Student, 1908](#)). Sama meetodit kasutasin immunoloogia-alase enesehinnangu kursuse-järgse muutuse ja testi raskusastme kursuse-järgse muutuse puhul. Selleks, et määrata parameetrite omavaheline seos (nt õpilase immunoloogia-alase enesehinnangu ja testi tulemuse vahel, testi raskusastme hinnangu ja immunoloogia-alase enesehinnangu vahel jt), määrasin nende korrelatsioonikordajad ( $r_s$ ). Selleks kasutasin Spearmani astakorrelatsioonikordajat, kuna see võimaldab hinnata korrelatsiooni ka diskreetsete tunnuste puhul ([Rootalu, 2014](#); [Tooding, 2015](#)). Lineaarset korrelatsioonikordajat ei saanud ma kasutada kuna kaks parameetrit (immunoloogia-alane enesehinnang ja testi raskusastme hinnang) olid diskreetsed, erinevalt testitulemustest, mis olid pidevad andmed.

## 2.2 Immunoloogia kursuse sisu kirjeldus

Gümnaasiumiastmele koostatud Immunoloogia kursus koosneb teoreetilisest osast, mille moodustavad slaidiesitlused; ning praktilisest osast kahe laboripraktikumi kujul.

Koostatud kursus koosneb 7 slaidiesitlusest, millede teemapealkirjad on järgmised:

1. Sissejuhatus. Mis on immuunsus? Immuunsüsteemi põhilised organid. Esmane kaitse haigustekitaja vastu.
2. Lümf, lümfisooned, lümfisõlmed ja lümfisüsteem. Turse ehk paistetus. Immuunsüsteemi põhilised molekulid. Igapäevaelu mõju immuunsusele.
3. Immuno-füsioloogilised nähtused: põletik ja palavik. Põletiku ja palaviku tekkepõhjused, mehhanism ning immunoloogiline eesmärk.
4. Immunopatoloogia: autoimmuunsus, immuunpuudulikkus ja ülitundlikkus, sh allergia. Allergia tekkimise põhjused ja allergia ravi.
5. Kuidas ehk milliste molekulidega tunnevad immuunrakud ära probleemi/infektsiooni? Immuunsüsteemi imeline mitmekesisus. Miks me üldse haigeks jääme?
6. Immuunrakud I: müeloidrakud. Kaasasündinud immuunsuse rakud. Makrofaagid, dendriittrakud jt.
7. Immuunrakud II: lümfoidrakud. Mälurakud ja immuunmälu. Antikehade tööpõhimõte ja sünteesimine. Vähirakke tapvad immuunrakud.

Keskmine slaidide arv ühe slaidiesitluse kohta on 16 slaidi ning kokku koosneb kursuse teoreetiline osa 110 slaidist, koos tiitel –ja lõpuslaididega. Iga slaidi alla, märkmetesse, on kirjutatud kogu vajaminev teoreetiline osa slaidil oleva kirjeldamiseks/kommenteerimiseks. Ka on slaidi märkmetes toodud slaidil oleva info teadusallikad ja piltide allikad, sh slaidil oleva

joonise või pildi täpsem kirjeldus. Slaidiesitlused on kättesaadaval Google Drive'i kaustas: <https://drive.google.com/drive/folders/1uFD37ZgyxzBiKJVXYFpl35jfVKW84-Ou?usp=sharing>. Slaidiesitlused on toodud ka antud magistritöö Lisades (Lisa 13). Slaidiesitlusteks ehk kursuse teooriaosaks kasutatud allikate loetelu on toodud Lisas 8.

Kursusel viiakse läbi kaks laboratoorset praktilist tööd:

- I. Antibiootikum –ja faagiteraapia
- II. SARS-CoV-2 infektsiooni tuvastamine RT-PCR meetodiga

Kursuse ligikaudne kestvus: 14 x 70 min loengutundi ning kaks laboripraktikumi, kestvustega vastavalt 3 h ja 4 h, lisaks üks tund I praktikumi tulemuste analüüsimiseks. II praktikumi tulemusi analüüsitakse kas eraldi, järgmises loengutunnis, või koheselt, kuna tulemused saadakse kätte samal päeval, praktilise töö viimases etapis. See ajakulu on võrdeline ühe gümnaasiumi kursuse kestvusega: vastavalt Eesti Vabariigi Põhiseadusele on ühe gümnaasiumi kursuse kestvus 35 akadeemilist tundi (45 minutit), mis on võrdeline ligikaudu 26 tunniga ([Põhikooli ja gümnaasiumi riiklik õppekava, 2002](#)).

### **2.2.1 Praktikumide sisu kirjeldused**

Kuna stsenaariumi-põhine õpe ja rollimängud on efektiivsed õpetamisviisid rakendatakse neid ka laboripraktikumides. Mõlemas laboripraktikumis võtavad õpilased bioanalüütiku rolli, kes tegeleb ühiskonna tervise seisukohast väga olulise valdkonnaga.

Esimeses praktikumis on stsenaarium järgmine: õpilane on bioanalüütik, kes viibib piirkonnas, kus antibiootikumiresistentsus (ABR) on tõsine probleem. Vastavalt praktikumiprotokollis viidatule on tõsisemaks piirkonnaks maailmas hetkel Sahara-tagune Aafrika. Selles stsenaariumis on tegemist ABR-epideemiaga, kus iga päev sureb mitukümmend inimest ABR-põhjustatud bakteriaalsetesse haigustesse, ehk tegemist on tervisekriisiga. Õpilane peab tuvastama, kas tema patsienti nakatanud bakterit on võimalik erinevate antibiootikumidega (antibiootikumteraapia) või bakteriviirustega ehk faagidega (faagiteraapia) surmata või alla suruda ja nii bakteriaalset haigust ravida. Sealjuures peab õpilane määrama, kas ja millised antibiootikumid ning kui efektiivselt antud bakterit surmavad või nende elutegevust alla suruvad. Ka nakatab õpilane uuritavat bakterit reoveest eraldatud bakteriofaagidega, et näha, kas antibiootikumiresistentse bakteri puhul oleks võimalik alternatiivina rakendada faagiteraapiat. Mõlema meetodi puhul hindavad õpilased efektiivsust nn surnud ringi/laigu alusel (vt Lisa 9). Uuritavaid baktereid on praktikumis kuus erinevat, kusjuures kõik need bakterid (või samasse bakteriperekonda kuuluvad bakterid) on ka oportunistlikud patogeenid



– ehk mikroobid, kes „võimaluse korral“ (*opportunity*) võivad haigust põhjustada, kuid tavaliselt seda ei tee. Need „võimalused“ võivad olla näiteks haava kaudu organismi sattumine, suures koguses alla neelamine/hingamine jm. Seega on ka päriselt vajalik labori ohutuseeskirja järgimine, kuid elementaarseid, ka praktikumiprotokollis välja toodud ohutusnõudeid jälgides ei ole õpilased kuidagi ohustatud. Õpilased teevad paaristööd ning valivad nende kuue bakteri seast välja ühe uurimiseks.

Teises praktikumis saavad õpilased endale praeguse ühiskonna kontekstis väga olulise rolli: õpilased on bioanalüütikud, kes tegelevad nn koroonaproovide analüüsimisega ehk SARS-CoV-2 viirusinfektsiooni tuvastamisega. Hüpotetiliselt laborisse, kus õpilased bioanalüütikutena töötavad, on saabunud kuue potentsiaalselt koroonaviirusega nakatunud patsiendi proovid. Tegemist on päris koroonaviiruse patsientide proovidega, mis saadi TÜTI teadlastelt. Ohutuse eesmärgil on SARS-CoV-2 virionidelt ehk viirusosakestelt (eeldusel, et need on proovis olemas, st inimene on koroonaviirusega nakatunud) kapsiid ehk valguline kest eraldatud, mis teeb viiruse nakatumisvõimetuks; ning ka viiruse genoom on fragmenteeritud, ehk osadeks tehtud. Selline viiruse genoom ei ole funktsionaalne. See tähendab, et patsiendiproovis on alles vaid SARS-CoV-2 (fragmenteeritud) RNA, eeldusel, et patsient oli koroonaviirusega nakatunud. Sarnaselt esimesele laboripraktikumile: elementaarseid ning ka praktikumiprotokollis toodud ohutusnõudeid järgides ei ole õpilased kuidagi ohustatud. Täpsemalt saab ohutuseeskirja kohta lugeda II laboripraktikumi praktikumiprotokollist. Õpilased määravad praktikumi käigus, kas nende patsient on koroonapositiivne või mitte. Selleks teostavad nad (paaristöö) nn koroonapCR-i, millest nüüdseks ilmselt kõik inimesed juba kuulnud on ning paljud on ka käinud PCR-testiks proovi andmas. Kõigepealt viivad õpilased läbi oma patsiendi RNA-prooviga RT-PCR-i (pöördtranskriptsioon-polümeraasi ahelreaktsiooni, *reverse transcription polymerase chain reaction*) ning analüüsivad seejärel saadud PCR-proovi agarosgeelelektroforeesil. Tulemuseks on geelipilt, mille alusel on võimalik kindlaks teha koroonapositiivseid (vt Lisa 10). Metoodika kohta saab rohkem lugeda II praktikumiprotokollist.

Täpsem info bakterite nimetuste, laboripraktikumides kasutatavate metoodikate, teadusallikate jm kohta on leitav praktikumiprotokollidest. Need on toodud vastavalt töö Lisades 11 ja 12.

### **2.2.2. Immunoloogia kursuse teoreetilise osa sisu lühikirjeldus**

Loengute jooksul saavad õpilased ülevaate järgnevatest immunoloogia teemadest: immuunsuse mõiste ja olemus; immunoloogia põhimõisted; immuunsüsteemi põhilised organid ja molekulid; immuunsuses osalevad rakud; immuunsüsteemi düsfunktsionaalsusega kaasnevad haigused; põletik ja palavik; lümf ja lümfisüsteemi; vereloome ja immuunrakkude tekkimine; müeloidrakud ehk ~kaasasündinud immuunrakud; lümfoidrakud ehk ~omandatud immuunsuse rakud; mälurakud ja immuunmälu; antikehade tööpõhimõtte; millised immuunrakud, kus kohas asuvad, kui palju ning millistes immuunprotsessides osalevad? Õpetaja jaoks on iga slaidi alla, märkmetesse, toodud pikem ja põhjalikum selgitus, sh näited ja terminite kirjeldused, protsessis osalevad molekulid ja nende nimetused jpm. Slaidiesitluste sisu on põhjalikumalt kirjeldatud Lisas 13, koos slaidiesitlustega.

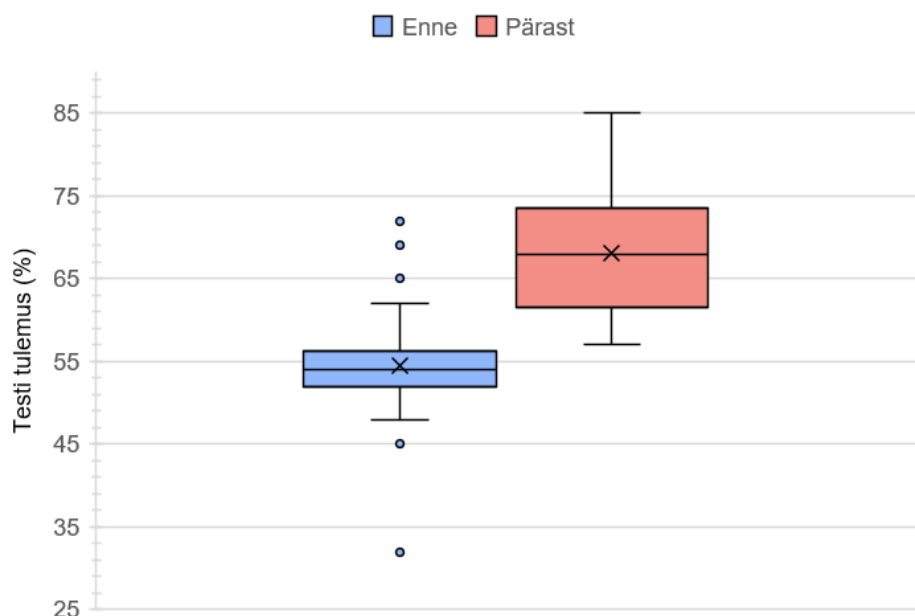
### 3. TULEMUSED

Antud magistritöö raames koostasin gümnaasiumiastmele Immunoloogia suuna/valikkursuse. Koostatud kursust on kirjeldatud tulemuste peatükis 3.3. Selle magistritöö eesmärgiks oli leida, kuidas mõjutab nelja uuritavat parameetrit see, kui õpilane läbib koostatud Immunoloogia kursuse. Need uuritavad parameetrid olid: õpilaste „Immunoloogia ABC“ testi keskmine tulemus, õpilaste immunoloogia-alase enesehinnangu muutus, õpilaste hinnang testi raskusastmele ning „kõige raskema küsimuse“ valik. Lisaks küsisin tagasisidet kursuse läbinud õpilastelt ning küsisin arvamust kursuse kohta kahelt bioloogiaõpetajalt. Tagasiside on toodud tulemuste peatükis 3.2.

#### 3.1 Immunoloogia kursuse läbimise mõju õpilaste testitulemusele, immunoloogia-alasele enesehinnangule, testi raskusastme hinnangule ja „raskeima küsimuse“ valikule.

##### Joonis 2

*Õpilaste „Immunoloogia ABC“ testi keskmised tulemused enne ja pärast kursuse läbimist*



Joonisel 2 on toodud õpilaste „Immunoloogia ABC“ testitulemused kastdiagrammina. Horisontaalne joon kastis tähistab mediaani, „x“ tähistab aritmeetilist keskmist ning kast tähistab 50% keskmiste tulemuste jaotust. Vertikaalsete joonte tipud tähistavad vastavalt

jaotise miinimum –ja maksimumtulemust ning nende vahele jääb vastavalt 25% alla ja üle keskkvartiili jaotisest. Täpid tähistavad erindeid.

26-st õpilasest sooritas erinevatel põhjustel testi teisel korral vaid 21 õpilast, mistõttu on Joonistel 2 ja 3 ning Tabelis 2 esitatud vaid nende 21 õpilase tulemused, kes sooritasid testi kahel korral. Lisas 6 on toodud kastdiagramm, kus on eeltesti puhul kaasatud kõik (n = 26) õpilased ning järeltesti puhul järeltesti (n = 21) sooritanud õpilast.

**Tabel 2**

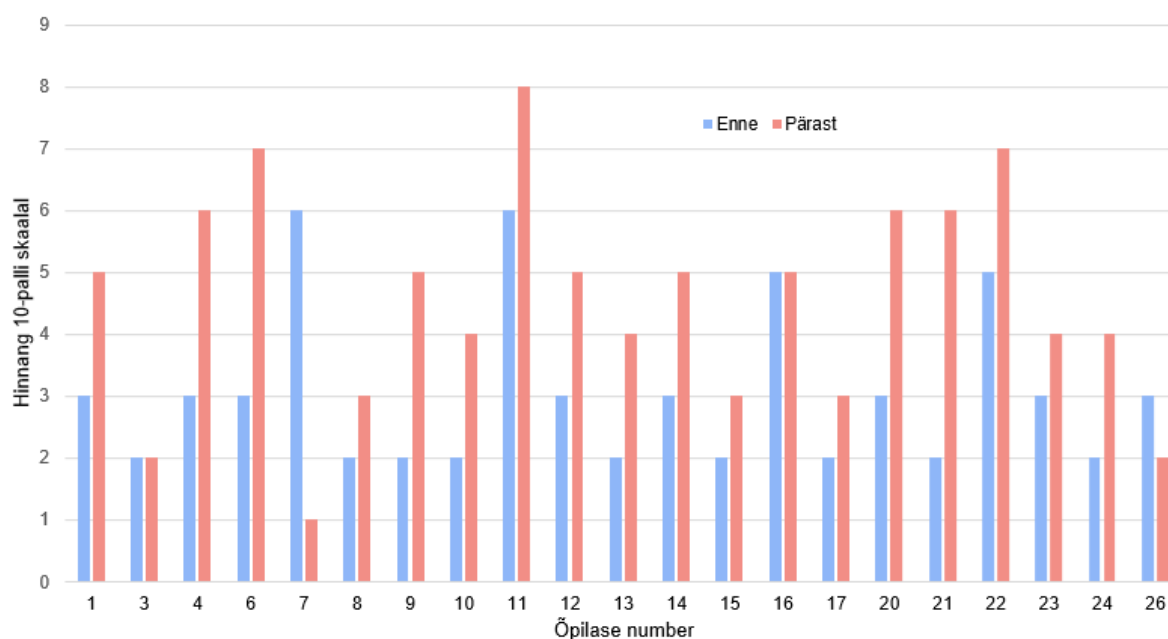
*„Immunoloogia ABC“ testi tulemuste statistiline analüüs*

	Valimi suurus	Aritmeetiline keskmine	Standard-hälve	Mediaan	Miinimum	Maksimum	p-väärtus
Eeltest	21	56,29	6,32	55	45	72	-
Järeltest	21	68,10	7,73	68	57	85	<0,0005

Õpilaste (n = 21) keskmine testi tulemus enne kursuse läbimist oli 56,3% (ehk 17,4 punkti maksimaalsest 31-st), kusjuures mitte ühegi õpilase testi tulemus ei ületanud hinde „4“ lävendit (75%). Nelja õpilase esmakordne tulemus oli puudulik (alla 50%), kuigi testide tulemused ei mõjutanud õpilaste kursusehinnet. Järeltesti puhul oli keskmiseks testi tulemuseks 68,1% (ehk 21,1 punkti maksimaalsest 31-st), seega tõusis „Immunoloogia ABC“ testi tulemus kursuse läbimisega keskmiselt 11,8%. Testitulemuste võrdlemiseks kasutasin kahe sõltumatu grupi *t*-testi. Nullhüpooteesiks on, et õpilaste „Immunoloogia ABC“ testi keskmine tulemus kursuse läbimisega ei muutu. Sisukaks hüpooteesiks on, et õpilaste keskmine testi tulemus muutub kursuse läbimisega. Analüüsimiseks kasutasin programmi MS Excel. Muutus oli statistiliselt oluline ( $p < 0,05$ ) seega saab vastu võtta sisuka hüpooteesi. Miinimum –ja maksimumtulemus tõusid sarnaselt: miinimumtulemus tõusis 12% võrra (enne 45%, nüüd 57%) ning maksimumtulemus 13% võrra (enne 72%, nüüd 85%).

### Joonis 3

*Õpilaste immunoloogia-alane enesehinnang enne ja pärast kursuse läbimist*



Joonisel 3 on toodud õpilaste (n = 21) vastused küsimusele „Oma immunoloogia-alaseid teadmisi hindan 10-palli skaalal hindegaga...“. Sarnaselt Joonisele 2 on ka siin toodud vaid 21 õpilase tulemused, sest viiel õpilasel ei olnud võimalik testi teistkordselt sooritada. Nende õpilaste numbrid (originaalnimekirja alusel) on toodud x-teljel.

**Tabel 3**

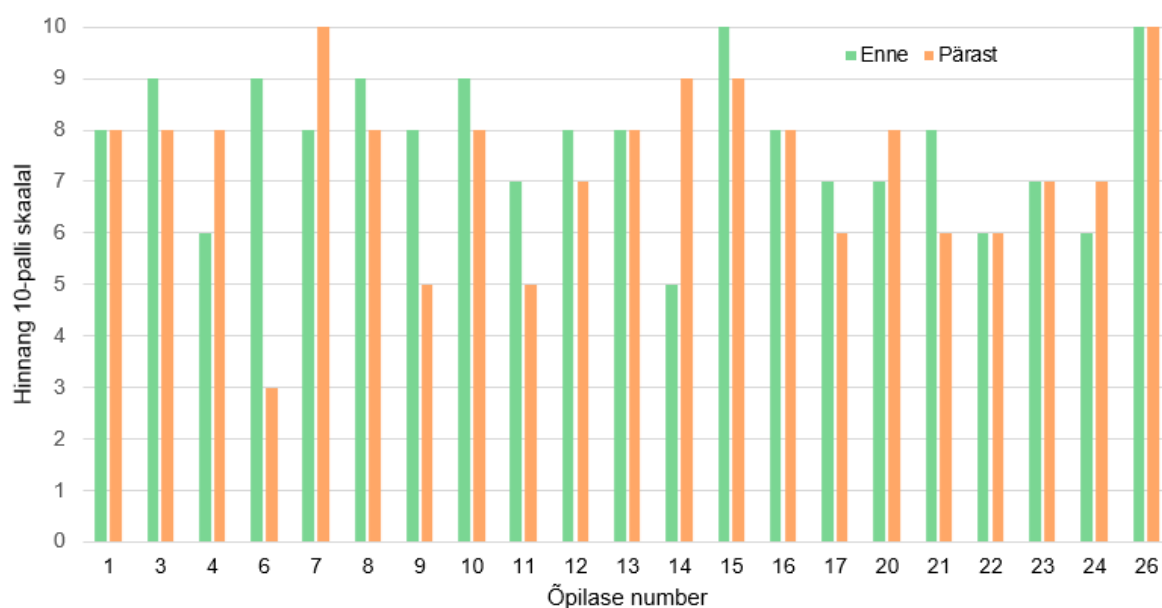
*Õpilaste immunoloogia-alase enesehinnangu analüüs*

	Valimi suurus	Aritmeetiline keskmine	Standardhälve	Mood	Miinumum	Maksimum	p-väärtus
Eeltest	21	3,05	1,29	2	2	6	-
Järeltest	21	4,52	1,76	5	1	8	<0,0005

Õpilaste keskmine immunoloogia-alane enesehinnang enne kursuse läbimist oli 10-palli skaalal 3,05 ning pärast kursuse läbimist 4,52. Keskmine hinnang tõusis seega 1,48 palli. Muutus oli statistiliselt oluline ( $p < 0,05$ ). Enimlevinud enesehinnangu valik (mood) 10-palli süsteemis oli enne kursuse läbimist 2 ning pärast kursuse läbimist 5. Miinumumväärtus langes ühe palli võrra ning maksimumväärtus tõusis 2 palli võrra.

## Joonis 4

Õpilaste hinnang testi raskusastmele enne ja pärast kursuse läbimist.



Joonisel 4 on toodud õpilaste hinnang „Immunoloogia ABC“ testi raskusastmele enne ja pärast kursuse läbimist. Tulemused on saadud „Immunoloogia ABC“ testis (toodud Lisas 3) küsitud küsimuse „Testi raskust hindan 10-palli skaalal hindegaga...” vastustest. Õpilased pidid hindama testi raskusastet 10-palli skaalal. Ka sellel joonisel on sarnaselt varasematega toodud nende 21 õpilase tulemused, kes sooritasid testi mõlemal korral. Nende õpilaste numbrid (originaalnimekirja alusel) on toodud x-teljel.

## Tabel 4

Õpilaste „Immunoloogia ABC“ testi raskusastme hinnangute analüüs

	Valimi suurus	Aritmeetiline keskmine	Standardhälve	Mood	Miinumum	Maksimum	p-väärtus
Eeltest	21	7,76	1,31	8	5	10	-
Järetest	21	7,33	1,67	8	3	10	0,004

Õpilaste keskmine hinnang „Immunoloogia ABC“ testi raskusastmele langes kursuse läbimisega vähesel määral: 0,43 palli võrra (10-palli süsteemis). Muutus oli statistiliselt oluline ( $p < 0,05$ ). Mood ja maksimumväärtused on olnud mõlemal juhul samad. Muutunud on

miinimumväärtus: madalaim hinnang testi raskusastmele oli teisel sooritusel kahe palli võrra madalam.

Esines ka erindeid: testi esmasooritusel oli ka teistest märkimisväärselt madalamaid (madalaim tulemus 32%) ja kõrgemaid (kõrgeim tulemus 72%) tulemusi (vt Lisa 5). Ühe õpilase (õpilane nr 5, Joonis 3) immunoloogia-alane enesehinnang langes 6 pealt (eeltesti hinnang) 1 peale (järeltesti hinnang).

**Tabel 5**

*Parameetrite-vaheline statistiline analüüs*

Näitaja	Testi tulemus ↔ immun. enesehinnang		Testi tulemus ↔ raskusastme hinnang		Immun. enesehinnang ↔ raskusastme hinnang	
	Enne	Pärast	Enne	Pärast	Enne	Pärast
$r_s$	0,0098	0,4565	0,0167	-0,1215	-0,3229	-0,6024
n	21	21	21	21	21	21
t	0,04	2,24	0,07	0,53	1,49	3,29
df	19	19	19	19	19	19
p	0,97	<b>0,038</b>	0,94	0,60	0,15	<b>0,004</b>

$r_s$  – Spearmani korrelatsioonikordaja, n – valimi suurus, t – t-statistiku väärtus, df – vabadusastmed, p – p-väärtus

Tulemusi statistiliselt analüüsidest võrdlesin omavahel kolme parameetrit, kasutades Spearmani korrelatsioonikordajat. Võrdlesin omavahel õpilaste „Immunoloogia ABC“ testi tulemust, õpilaste immunoloogia-alast enesehinnangut ja õpilaste hinnangut testi raskusastmele. Analüüsimiseks kasutasin programmi MS Excel. Nagu tabelist 5 näha, siis kõigi parameetrite vahel ei olnud (tugevat) korrelatsiooni.

Enne kursuse läbimist ei olnud „Immunoloogia ABC“ testi tulemuse ja immunoloogia-alase enesehinnangu vahel korrelatsiooni ( $r_s$  lähedane nullile, 0,0098). Ka näitab suur p-väärtus ( $p = 0,97$ ), et tulemused ei ole statistiliselt olulised. Seevastu olid keskmiselt tugevas positiivses korrelatsioonis kursuse-järgne („Pärast“) testi tulemus ja immunoloogia-alane enesehinnang, ehk mida kõrgem oli õpilase „Immunoloogia ABC“ testi tulemus, seda kõrgem oli tema immunoloogia-alane enesehinnang (10-palli süsteemis). Korrelatsioonikordaja näitas keskmiselt tugevat positiivset seost ( $r_s = 0,4565$ ) testitulemuste ja immunoloogia-alase enesehinnangu vahel. Tulemused olid statistiliselt olulised ( $p < 0,05$ ).

Testi tulemuse ja testi raskuastme hinnangu vahel (teine veerg Tabelis 5) ei olnud enne kursuse läbimist korrelatsiooni ( $r_s = 0,0168$ ) ning tulemused ei olnud statistiliselt olulised ( $p = 0,94$ ). Pärast kursuse läbimist esines nõrk negatiivne korrelatsioon ( $r_s = -0,1216$ ), st mida kõrgem oli õpilase „Immunoloogia ABC“ testi tulemus, seda madalam oli tema hinnang testi raskuastmele; kuid kõrge p-väärtuse tõttu ( $p = 0,60$ ) ei olnud see suhe statistiliselt oluline. Õpilase immunoloogia-alane enesehinnang ja hinnang testi raskuastmele olid negatiivses korrelatsioonis nii enne kursuse läbimist kui pärast kursuse läbimist ( $r_s$  väärtus vastavalt  $-0,3229$  ja  $-0,6025$ ), kuid kursuse-eelsete hinnangute suhe ei olnud statistiliselt oluline ( $p = 0,15$ ). See-eest pärast kursuse läbimist sooritatud testi tulemustes esines statistiliselt oluline negatiivne korrelatsioon immunoloogia-alase enesehinnangu ja testi raskuastme hinnangu vahel ( $p < 0,05$ ). See tähendab, et mida kõrgem oli õpilase immunoloogia-alane enesehinnang, seda madalam oli tema hinnang testi raskuastmele.

Määrasin ka „kõige raskema küsimuse“ valikute moodid. Andmed sain „Immunoloogia ABC“ testi küsimuse „Kõige raskem küsimus oli küsimus nr .....“ vastustest (vt Lisa 7). Erinevatel põhjustel on vastanute arv ebavõrdne: nagu varasemalt mainitud, siis järeltesti tegid vaid 21 õpilast 26-st. Lisaks, hoolimata juhendist, valisid mitmed õpilased mitu „Raskeimat küsimust“ (mõni õpilane valis 5 või „kõik“) või jätsid hoopis sellele küsimusele vastamata. Esimesel korral olid analüüsimiseks sobivad 17 õpilase vastused ning teisel korral 19 õpilase vastused. Esimesel korral peeti kõige raskemaks küsimuseks nim küsimust nr 18 („Inimese keha suudab päevas toota nii mitu erinevat antikeha“), teisel korral (6 valikut) 24. küsimus („Bakteriaalseid nakkusi eristab viiruslikest eelkõige see, et ...“, vt Lisa 3 „Immunoloogia ABC“ test). Teisena kõige enam valiti esimesel korral küsimusi nr 7 ja 26 (mõlemat kolmel korral) ning järeltesti puhul samuti küsimust nr 26 (neljal korral).

### **Kursuse tagasiside**

Kursuse lõpus viisin õpilaste seas läbi ka tagasisideküsitluse, kus õpilased vastasid etteantud väidetele 4-astmelisel Likerti skaalal. Tagasiside küsitlus on toodud Lisas 4. 26-st õpilasest vastas kursuse tagasiside küsitlusele 20 õpilast.

Viiest bioloogiaõpetajast, kellelt soovisin saada koostatud Immunoloogia kursuse kohta tagasisidet, vastas kaks õpetajat.



Küsisin lisaks kursuse läbinud õpilastelt ka bioloogiaõpetajate arvamust koostatud Immunoloogia kursuse kohta. Tegelikult osutus kasulikuks ka õpilaste „raskeima küsimuse valik“, sest see näitab, mille osas võisid õpilaste teadmised jääda veel, pärast kursuse läbimist, puudulikuks. See kõik andis mulle olulist tagasisidet, mida saaksin kursuse juures järgmis(t)el õppeaasta(te)l parandada, et kursus oleks mugavam ja kasutajasõbralikum nii seda kursust õpetatavatele õpetajatele kui õppivatele õpilastele.

Õpilased tõid välja, et laboripraktikumid kestavad nii kaua, et neid võiks alustada hommikul: sel kevadel algasid laboripraktikumid, eelkõige tunniplaani tõttu, 5. tunni ajal (ehk kl 14:45). Arvestades, et II praktikum kestab kokku ligi 4 tundi, on arusaadav, et õpilastele on väsitav olla õhtuni (kl 19-ni) koolis. Ka kurtsid õpilased, et teema oli kohati „liiga keeruline ning teaduslik“, mistõttu oli osasid teemasid raske mõista. Seda tõid välja ka õpetajad: õpetajad leidsid, et „kursus sobib eelkõige neile gümnasistidele, kes on läbinud RÕK-i 1.-3. kursused, sh molekulaargeneetika“. Lähtudes õpilastelt saadud tagasisidest, siis enamus leidis, et „kursusel käsitletud teemad olid [minu jaoks] väljakutsuvad“. Samas tundis ka enamus, et „sai enamikest kursuse teemadest hästi aru“. Ligi 10% õpilastest leidis, et praktikumiprotokolle oli raske jälgida ning ligi sama paljud õpilased ütlesid, et „ei saanud enamikest teemadest hästi aru“.

Olulist tagasisidet sain ka kursuse õpitavuse kohta. Õpetajatelt saadud tagasisidest tuli välja, et kursusele oleks vaja ka toetavat konspekti, mille alusel oleks teooriat lihtsam õppida – ainult slaidiesitluste põhjal õppimine võib olla raske. See konspekt oleks vajalik ka õpetajale, kes ennast selle kursuse õpetamiseks ette tahab valmistada. Kuna antud magistritöö esitamise ajaks ei olnud õpilased veel kirjalikku arvestustööd sooritanud, ei saanud ma tagasisidest küsida nende arvamust selle kohta, kas slaidiesitluste abil õppimine oli piisav, et saavutada head õpitulemused. Puudujääkidenäena toodi välja ka seda, et mitte kõigil koolidel ei ole oma laborit koos kaasaegsete molekulaarbioloogia töövahendite ja masinatega. Ka asub Tartu Tamme Gümnaasium vahetus läheduses Tartu Ülikooli Tehnoloogiainstituudile, mis teeb koostöö selle instituudi teadlastega mugavamaks ja võimalikumaks. Vastavalt õpetajate tagasisidele, siis „kõigil Eesti koolidel seda võimalust ei ole“. Seetõttu „võiks töötada välja paberil lahendatavad ülesanded, mis katse põhimõtet edastavad ja praktiliste tööde sisu edasi annavad“.

Positiivse tagasisidena võib välja tuua järgmist:

Suurem osa õpilasi nõustus enamike kursuse tagasisideküsitluses etteantud väidetega: kas siis „täiesti nõus“ või „pigem nõus“. Väited nagu „kursuse käigus omandasin uusi ja vajalikke

teadmisi immunoloogia kohta“, „kursus äratas minus suuremat huvi immunoloogia ja immuunsüsteemi vastu“, „jään rahule teooriaosa (ehk slaidiestitluste) kvaliteediga“, „slaidiestitlused olid koostatud maitsekalt ja huviäratavalt“, „kursus oli loogiliselt ülesehitatud“ jpt said kas ainiti „täiesti nõus“ ja/või „pigem nõus“ vastuseid; või esines vähesel määral „pigem ei ole nõus“ vastuseid. Ehk õpetajana võin koostatud kursuse kvaliteediga rahule jääda, sest õpilastepoolne tagasiside oli peaaegu üksmeelselt positiivne.

Nii õpilased kui õpetajad kiitsid kursuse kvaliteeti: õpilased tõid eraldi välja „väga kenad slaidiestitlused“, „üldpilt oli huvitav“, „minu arust oli kõik hea“, „õpetaja oli ise teemas väga sees, teadis mida ja miks räägib“ jm. Üks tagasisidet andnud õpetaja kirjutas, et „tunnustan autori tööd väga mahuka, keerulise ja kaasaegse temavaldkonna õpilastele huvitavaks ja arusaadavamaks õppematerjaliks koondamisel“. Slaidiestitluste kohta õpetajatelt saadud tagasisidest võib välja tuua järgmist: „igati abiks on autori lisatud ääremärkused esitluses“, „illustratsioonid on „mõnusad“ ja õppimist soodustavad“ ja „väga hea, et on viidatud allikatele. Õppematerjali loomine on kindlasti nõudnud paljude erinevate allikate läbitöötamist, pedagoogilist lähenemist ja andmete usaldusväärse kontrolli“. Kiideti ka põnevaid praktilisi töid, mis „lisavad õpilastele õpimotivatsiooni ja oskusi“, „mõtestavad teoreetiliste teadmiste õpinguid ja vajadust ning nn elulähedust“. Oluline on ka välja tuua, et tagasisidet andnud õpetajad nägid kursuse potentsiaali just tulevase ametiga seoses: „pean niisuguste kaasaegsete bioloogia valdkondade põhjalikku tutvustamist õpilastele väga vajalikuks ja ka eriti motiveerivaks neile noortele, kes valivad edasiõppimiseks loodus –ja meditsiinivaldkonna“. Sestap ka selle kursuse suunitlus koolis, kus töötan bioloogiaõpetajana: alates 2022/2023 õppeaastast kuulub see Immunoloogia kursus Tartu Tamme Gümnaasiumi loodus –ja meditsiinisuuna suunakursuste nimekirja.

Lõppkokkuvõttes võib öelda, et kursuse tagasiside on olnud positiivne ja konstruktiivne. Samas olen saanud ka asjalikke märkusi, mida järgmisel õppeaastal võiksin muuta, mida saaks paremaks teha ja kuidas teiste koolide võimaluste ja õpetajatega „rohkem arvestada“.

#### 4. ARUTELU

Enne kursuse läbimist oli õpilaste immunoloogia-alane enesehinnang 10-palli süsteemis väga madal (3,05). Kursuse läbimisega kasvas see ligi poole võrra: järeltesti sooritamisel oli keskmine immunoloogia-alane enesehinnang 4,52. Madal enesehinnang on arusaadav: immunoloogiat õpetatakse koolis vähe; või ei õpetata põhjalikult, kuna ka selle osakaal RÕK-is on väike ja pealiskaudne (vt teooriapeatükk 1.1.3). Võimalik, et õpilaste madal immunoloogia-alane enesehinnang oli eeltesti ajal õigustatud: varasemad teadmised immunoloogiast on RÕK-i puudujääkide tõttu olnud nõrgad.

Õpilastele valmistas raskusi „Immunoloogia ABC“ testi küsimus nr 21, mis käsitles vaktsineerimist („Vaktsineerida on võimalik (ka) bakterite vastu“, vt Lisa 3). Vähesed õpilased vastasid sellele küsimusele õigesti isegi testi järelkatsel (6/21-st õpilasest, avaldamata andmed). See on kooskõlas varasemates uuringutes leituga: õpilastel on raskusi aru saamisega, milliste organismide vastu on täpsemalt võimalik vaktsineerida. Subari (2017) leidis, et õpilased mõistavad vaktsineerimise vajadust, kuid ei oska selgitada, kuidas vaktsiinid töötavad (Subari, 2017). Sama täheldas ka Karis (2016) ning leidis lisaks, et viiruse ja bakteri mõistet tihti samastatakse (Karis, 2016). Viimast täheldas ka Sikk (2016): vaid ligi pooled õpilased vastasid viiruseid ja baktereid võrdlevale valikvastustega küsimusele õigesti (Sikk, 2016). Seetõttu kasutasin ka „Immunoloogia ABC“ testis kahte küsimust (küsimused nr 21 ja 22), et näha, kas õpilased eristavad baktereid viirustest ja mõistavad nende nende vastavaid ravimeetodeid. Antud magistritöös uuriti ka õpilaste arusaamu antibiootikumide ja nende kasutusvõimaluste kohta (vt Lisa 3 „Immunoloogia ABC“ testi 22. küsimus). Sellele küsimusele vastasid järeltestil õigesti märkimisväärselt rohkemad õpilased (14/21-st õpilasest, avaldamata andmed). Seda on täheldanud ka varasemate uuringute autorid. Selline eristamine on oluline, sest vastasel juhul võidakse ka viirushaiguste ravimiseks kirjutada välja antibiootikume, kuigi neid tegelikult vaja ei ole: teadmatud patsiendid võivad survestada arste neile antibiootikume välja kirjutama. On ka leitud, et 36% eurooplastest arvavad (valesti), et antibiootikume on võimalik kasutada nohu ja gripi vastu – enimlevinud viirushaiguste (vastavalt rino –ja gripiviiruste) vastu. (Simon *et al.*, 2017) See on sarnane antud magistritöö tulemustega: 1/3 õpilastest vastas küsimusele valesti. Seega on oluline teha õpilaste selgeks viiruste ja bakterite ning nende poolt tekitatud haiguste erinevused ja milliste meetoditega on võimalik vastavalt viirus –ja bakterhaigusi ravida või ennetada.

Arvatakse, et vaktsiine kasutatakse ainult viiruste vastu, kuigi tegelikkuses on võimalik end sisuliselt iga organismi/mikroobi vastu vaktsineerida. Praegu arendatakse välja isegi seen-

patogeenide nagu *Candida sp.* (pärmseeneperekond, mille esindajad põhjustavad kandidoosi) vastaseid vaktsiine. ([Iwasaki & Omer, 2020](#); [Oliveira, Wang, Specht, & Levitz, 2021](#)) Kolmandana valmistas õpilastele raskusi 23. küsimus („Vali järgnevatest haigus, mis ei ole bakterite poolt põhjustatud“). Enim pakuti sellele küsimusele vastuseks valikvastust b) Borrelioos. Borrelioos on tegelikult põhjustatud spiroheedi, bakteri nimega *Borrelia burgdorferi* poolt ([Tatum & Pearson-Shaver, 2021](#)). Ilmselt ajavad õpilased sassi haiguse vektori (ehk puugi) haiguse tekitajaga (bakteriga). Tegelikult oli õige valikvastus selle küsimuse puhul variant d) Malaaria. Malaariat põhjustab algloom *Plasmodium* perekonnast ([Zekar & Sharman, 2020](#)). Selle küsimusega seonduvad probleemid on samuti sarnased varasemalt leitule: õpilastel on nakkusallikate defineerimisega rohkem raskusi, kui näiteks viirushaiguste nimetamisega ja viirusnakkuse ennetamisega seotud teadmistega ([Simon et al., 2017](#)).

Nagu Joonisel 3 näha, siis kahe õpilase (õpilased nr 3 ja nr 16) immunoloogia-alane enesehinnang kursuse läbimisega ei muutunud, vaid jäi samaks (vastavalt 3 ja 5 10-palli süsteemis). Kahel õpilasel (õpilased nr 7 ja 26) on see koguni langenud: vastavalt 6 pealt 1 peale ehk 5-ühikuline langus ning 3 pealt 2 peale ehk 1-ühikuline langus. See on seletatav Dunningi-Krugi efekti tõttu: inimesed, kellel on antud valdkonnast puudulikud või ebakompetentsed teadmised, hindavad oma võimeid üle ja vastupidi: inimesed, kes on antud valdkonnas võimekad, kannatavad illusoorse alaväärsuse all ([Kruger & Dunning, 1999](#)). Just viimane tundub olevat tõsi 7. õpilasega: ka testi raskuse hindas ta järeltesti korral maksimaalse raskusega (10 palli, vt Joonis 4), hoolimata sellest, et esimesel korral sai see õpilane 3. kõige kõrgema tulemuse ning järeltestil 2. kõige kõrgema tulemuse (vt Lisa 5). Kuulsat Kreeka filosoofi Aritotelest parafraseeritakse tihti nii: „Mida rohkem sa tead, seda rohkem sa saad aru, kui vähe sa tead“ ([Aristotle, 1924](#)). Võimalik, et nii oli ka selle õpilasega (õpilane nr 7) – kursuse jooksul sai ta teada kui keeruline ja mitmekesine on immunoloogia, eriti molekulaarsel tasemel. Ka mina õpetajana rõhutasin korduvalt kursuse jooksul immunoloogia tegelikku, molekulaar- ja rakubioloogilist olemust, näiteks: „maapähkel ei ole allergeen, maapähklis olev kindel valk on allergeen“ ja „immuunrakkude „suhtlus“ on tegelikkuses terve nimekiri signaalmolekule, peamiselt tsütokiine, ja nende poolt tingitud geenide avaldumise muutused, kemotaksis“ jpm. Tõepoolest: arahhis ehk maapähklis on tuvastatud 18 erinevat allergeenset valku (neid nimetatakse vastavalt Ara h 1, Ara h 2 jne) ning interleukiin (IL), mis on kõigest üks tsütokiinide alarühm, on teada vähemalt 33, kusjuures iga interleukiin mõjutab mitut molekulaarset rada ja potentsiaalselt mitme geeni avaldumist ([Dinarello, 2007](#); [Iqbal, Shah,](#)

[Hamayun, Ahmad, Hussain, Waqas et al., 2016](#)). Kuna on immunoloogia vaideldamatult üks bioloogia keerulisemaid valdkondi ning iga immunoloogiline nähtus on seotud mitmekümnete molekulidega ja keerulise geneetikaga, pole imestada, et mõni õpilane, kes soovib antud materjali omandada sügaval tasemel, muutub meeletlikuks, kui saab aru, kui keeruline immunoloogia tegelikult on. Sealjuures võib kaduda objektiivne hinnang oma teadmiste ja võib tekkida gümnaasiumiastme/klassikaaslaste kontekstis põhjendamatu ebakindlus oma immunoloogia-alaste teadmiste suhtes.

## KOKKUVÕTE

Koostas in antud magistritöö raames gümnaasiumiastmele Immunoloogia kursuse. Sõltuvalt koolist võib seda käsitleda kui suuna –või valikkursust. Kursus koosneb seitsmest teooria teemast, kus õpilased omandavad põhjalikud teadmised immuunsüsteemi põhiprotsessidest nagu immuunvastus, palavik ja põletik; erinevatest immuunrakkudest ja nende funktsioonidest; immunopatoloogiast jpm. Kursusel läbitakse ka kaks laboripraktikumi, kus õpilased võtavad endale bioanalüütiku rolli, kes tegeleb ühiskonda vaevavate või potentsiaalselt tulevikus vaevavate probleemidega nagu SARS-CoV-2 viirusinfektsiooni tuvastamine ja antibiootikumiresistentsuse tuvastamine patogeensetel bakteritel ja selliste bakterite põhjustatud infektsiooni ravimine.

Antud magistritöös püstitasin ja vastasin neljale uurimisküsimusele:

1. Kas ja kuidas muutub õpilaste „Immunoloogia ABC“ testi keskmine tulemus kursuse läbimisega?  
Õpilaste „Immunoloogia ABC“ testi tulemus kasvas kursuse läbimisega keskmiselt 11,8%. Muutus oli statistiliselt oluline. Enne kursust oli keskmine tulemus 56,3% ning pärast kursust 68,1%. Kahe õpilase testitulemus langes 2% võrra. Eeltestis parima tulemuse saanud õpilane sai järeltestil vaid 5% parema tulemuse.
2. Kuidas muutub õpilaste „kõige raskema küsimuse“ valik kursuse läbimisega?  
Kursuse-eelse testisoorituse puhul valiti kõige enam ehk 5 korda „kõige raskemaks küsimuseks“ küsimust nr 18, pärast kursuse läbimist vaid ühel korral. Seevastu küsimust nr 24 valiti kursuse-eelse testisoorituse puhul vaid ühel korral ning kursuse-järgsel testisooritusel 6 korda ehk kõige enam. Seega valmistas õpilastele järeltestil kõige enam raskusi bakterite ja viiruste kui haigustekitajate võrdlemine.
3. Kas ja kuidas mõjutab Immunoloogia kursuse läbimine õpilase immunoloogia-alast enesehinnangut?  
Kursuse-eelne immunoloogia-alane enesehinnang oli õpilastel keskmiselt 3,05 palli (10-palli skaalal). Kursuse-järgne immunoloogia-alane enesehinnang oli keskmiselt 4,52 palli. Muutus oli statistiliselt oluline. Seega tõusis enesehinnang keskmiselt 1,48 palli võrra, ehk ligi poole võrra. Kahe õpilase immunoloogia-alane enesehinnang ei muutunud üldse ning kahel õpilasel koguni langes. Töös arutletakse nende languste võimalikest põhjustest.
4. Kuidas on omavahel korrelatsioonis uuringus kasutatavad parameetrid?

Omavahel olid positiivses korrelatsioonis õpilaste kursuse-järgne „Immunoloogia ABC“ testitulemus ja immunoloogia-alane enesehinnang. Negatiivses korrelatsioonis olid õpilaste kursuse-järgne immunoloogia-alane enesehinnang ja hinnang testi raskusastmele. Mõlemad seosed olid statistiliselt olulised. Õpilaste „Immunoloogia ABC“ testitulemus ja hinnang testi raskusastmele ei olnud omavahel korrelatsioonis. See tähendab, et õpilased oskavad objektiivsemalt hinnata ennast, kui testi.

Soovitav on koostatud Immunoloogia kursust õpetada õpilastele, kellel on läbitud gümnaasiumibioloogia I, II ja III kursus. Nende kursuste jooksul omandavad õpilased olulised teadmised molekulaarbioloogiast, rakubioloogiast ja mikrobioloogiast, mida on hädasti vaja antud Immunoloogia kursusel.

Antud magistritöös läbi viidud uuringul on mõned piirangud: valimisse kuulus 26 õpilast, kellest ainult 21 vastused olid sobilikud andmeanalüüsiks. Valimi suuruse tõttu ei pruugi tulemused olla ülekantavad üldvalimile.

Kokkuvõtlikult võib kogutud andmete ja saadud tagasiside põhjal öelda, et antud magistritöö raames gümnaasiumiastmele koostatud Immunoloogia kursus on kaasaegne, usaldusväärsetele allikatele põhinev, põhjalik, praktiline ja põnev õppematerjal gümnaasistidele immunoloogia õpetamiseks. Kursusel saavad õpilased ka ise n-ö käed külge panna, tehes laboriuuringuid, mida muidu saab teha kas ainult ülikoolis kindlatel erialadel nagu geenitehnoloogia ja biomeditsiin. Immunoloogia on jätkuvalt üks raskemaid ja keerulisemaid bioloogia harusid ning selle põhjalikum õpetamine juba gümnaasiumiastmes, eriti potentsiaalsetele tulevastele arstidele, bioanalüütikutele ja bioloogidele, on oluline.

## KASUTATUD KIRJANDUS

- Abrahams, & Reiss. (2012). Practical work: Its effectiveness in primary and secondary schools in England. *Journal of research in science teaching*, 49(8), 1035-1055.
- Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, & Walter. (2002a). B cells and antibodies. In *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. Garland Science.
- Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, & Walter. (2002b). Introduction to pathogens. In *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. Garland Science.
- Aristotle. (1924). WD Ross. In: Clarendon Press, Oxford.
- Babbie. (2020). *The practice of social research*. Cengage learning.
- Balan, Jacintos, & Montemayor. (2020). The Influence of Online Learning towards the Attention Span and Motivation of College Students. In: Academic Press.
- Baron. (1996). Medical microbiology.
- Barreto, Teixeira, & Carmo. (2006). Infectious diseases epidemiology. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 60(3), 192-195.
- Bizzell. (2018). Microbial Ninja Warriors: bacterial immune evasion." *American Society for Microbiology*.
- Bonwell, & Eison. (1991). *Active learning: Creating excitement in the classroom. 1991 ASHE-ERIC higher education reports*. ERIC.
- Borsetti, Scarpa, Maruotti, Divino, Ceccarelli, Giovanetti, *et al.* (2022). The unresolved question on COVID-19 virus origin: The three cards game? *Journal of medical virology*, 94(4), 1257-1260.
- Briney, Inderbitzin, Joyce, & Burton. (2019). Commonality despite exceptional diversity in the baseline human antibody repertoire. *Nature*, 566(7744), 393-397.
- Caetano-Anollés, Nasir, Zhou, Caetano-Anollés, Mittenthal, Sun, *et al.* (2014). Archaea: the first domain of diversified life. *Archaea*, 2014.
- Cassa Macedo, Oliveira Vilela de Faria, & Ghezzi. (2019). Boosting the immune system, from science to myth: analysis the Infosphere with Google. *Frontiers in medicine*, 165.
- Chaplin. (2010). Overview of the immune response. *Journal of allergy and clinical immunology*, 125(2), S3-S23.
- Collette, & Chiappetta. (1984). *Science Instruction in the Middle and Secondary Schools*. ERIC.
- Conference. (2002). Constitution of the World Health Organization. 1946. *Bulletin of the World Health Organization*, 80(12), 983.
- Craciun. (2010). Role-playing as a creative method in science education. *Journal of Science and Arts*, 10(1), 175.
- De Morgan. (1872). *A budget of paradoxes*. Longmans, Green.
- Deyhle, & Hyldahl. (2018). The role of T lymphocytes in skeletal muscle repair from traumatic and contraction-induced injury. *Frontiers in physiology*, 9, 768.
- Dinarelo. (2007). Historical insights into cytokines. *European journal of immunology*, 37(S1), S34-S45.
- Ecker, Lewandowsky, Cook, Schmid, Fazio, Brashier, *et al.* (2022). The psychological drivers of misinformation belief and its resistance to correction. *Nature Reviews Psychology*, 1(1), 13-29.
- Evans, Repasky, & Fisher. (2015). Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature Reviews Immunology*, 15(6), 335-349.
- Fauzi, & Khusuma. (2020). Teachers' elementary school in online learning of COVID-19 pandemic conditions. *Jurnal Iqra': Kajian Ilmu Pendidikan*, 5(1), 58-70.
- Firth, Torous, Stubbs, Firth, Steiner, Smith, *et al.* (2019). The "online brain": how the Internet may be changing our cognition. *World Psychiatry*, 18(2), 119-129.



- Flajnik, & Kasahara. (2010). Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. *Nature Reviews Genetics*, 11(1), 47-59.
- Forterre. (2016). To be or not to be alive: How recent discoveries challenge the traditional definitions of viruses and life. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 59, 100-108.
- Grissa, Vergnaud, & Pourcel. (2007). The CRISPRdb database and tools to display CRISPRs and to generate dictionaries of spacers and repeats. *BMC bioinformatics*, 8(1), 1-10.
- Gümnaasiumi riiklik õppekava. (2011). Riigi Teataja I, 14.01.2011, 2.
- Iqbal, Shah, Hamayun, Ahmad, Hussain, Waqas, *et al.* (2016). Allergens of *Arachis hypogaea* and the effect of processing on their detection by ELISA. *Food & Nutrition Research*, 60(1), 28945.
- Iwasaki, & Omer. (2020). Why and how vaccines work. *Cell*, 183(2), 290-295.
- Janeway Jr, Travers, Walport, & Shlomchik. (2001). The structure of a typical antibody molecule. In *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. Garland Science.
- Karis. (2016). 9. ja 10. klassi õpilaste teadmised ja arusaamad immuunsüsteemist. Magistritöö. Tartu Ülikool.
- Keller, Davidesco, & Tanner. (2020). Attention matters: How orchestrating attention may relate to classroom learning. *CBE—Life Sciences Education*, 19(3), fe5.
- Kokassaar, & Relve. (2022). *Bioloogia õpik 9. klassile*. Avita.
- Kruger, & Dunning. (1999). Unskilled and unaware of it: how difficulties in recognizing one's own incompetence lead to inflated self-assessments. *Journal of personality and social psychology*, 77(6), 1121.
- Langin. (2018). Fake news spreads faster than true news on Twitter—thanks to people, not bots. *Science magazine*.
- Leeman, Choi, Hansson, Storm, & Nilsson. (2018). Proteins and antibodies in serum, plasma, and whole blood—size characterization using asymmetrical flow field-flow fractionation (AF4). *Analytical and bioanalytical chemistry*, 410(20), 4867-4873.
- Lodge, & Harrison. (2019). Focus: Attention science: The role of attention in learning in the digital age. *The Yale journal of biology and medicine*, 92(1), 21.
- Logar, & Savec. (2011). Students' Hands-on Experimental Work vs Lecture Demonstration in Teaching Elementary School Chemistry. *Acta Chimica Slovenica*, 58(4).
- Maharaj-Sharma. (2008). Using role-play to develop science concepts.
- Makrufardi, Saputri, & Phillabertha. (2021). COVID-19 vaccine: The challenge of herbal medicine community belief in a developing country—Letter to the Editor. *African Journal of Infectious Diseases*, 15(2), 1-2.
- Mikk. (2002). *Ainetestid: loengukonspekt TÜ üliõpilastele*. Tartu Ülikool.
- Mitch. (2021). Red blood cells may be immune sentinels. *Science (New York, NY)*, 383-383.
- Moelling. (2012). Are viruses our oldest ancestors? *EMBO reports*, 13(12), 1033-1033.
- Moghadas, Vilches, Zhang, Wells, Shoukat, Singer, *et al.* (2021). The impact of vaccination on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreaks in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 73(12), 2257-2264.
- Moore, & Baldwin. (1993). *Principia ethica*. Cambridge University Press.
- Mortaz, Tabarsi, Varahram, Folkerts, & Adcock. (2020). The immune response and immunopathology of COVID-19. *Frontiers in immunology*, 2037.
- Multer, & Valdmaa. (1998). *Põnevamad koolitunnid: valik mänge ja teisi õpitegevusi sotsiaalainete tundideks*. Jaan Tõnissoni Instituut.
- NCIRD. (2021). Science Brief: Background Rationale and Evidence for Public Health Recommendations for Fully Vaccinated People. In *CDC COVID-19 Science Briefs*

- [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570435/>
- Nicholson. (2016). The immune system. *Essays in biochemistry*, 60(3), 275-301.
- Oliveira, Wang, Specht, & Levitz. (2021). Vaccines for human fungal diseases: close but still a long way to go. *npj Vaccines*, 6(1), 1-8.
- Prussin, Garcia, & Marr. (2015). Total virus and bacteria concentrations in indoor and outdoor air. *Environmental science & technology letters*, 2(4), 84.
- Purcell, Rainie, Heaps, Buchanan, Friedrich, Jacklin, et al. (2012). How teens do research in the digital world. *Pew Internet & American Life Project*.
- Põhikooli ja gümnaasiumi riiklik õppekava. (2002). Riigi Teataja I, 01.09.2002, 116.
- Põhikooli riiklik õppekava. (2011). Riigi Teataja I, 14.01.2011, 2.
- Rachul, Marcon, Collins, & Caulfield. (2020). COVID-19 and 'immune boosting' on the internet: a content analysis of Google search results. *BMJ open*, 10(10), e040989.
- Racine. (2014). Ilya Ilyich Mechnikov (Elie Metchnikoff)(1845-1916). *Embryo Project Encyclopedia*.
- Rimer, Cohen, & Friedman. (2014). Do all creatures possess an acquired immune system of some sort? *Bioessays*, 36(3), 273-281.
- Roizenbeek, & Van der Linden. (2019). Fake news game confers psychological resistance against online misinformation. *Palgrave Communications*, 5(1), 1-10.
- Rootalu. (2014). Korrelatsioonikordajad. K. Rootalu, V. Kalmus, A. Masso, ja T. Vihalemm.
- Rosa, Miller, & Clasen. (2010). Microbiological effectiveness of disinfecting water by boiling in rural Guatemala. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 82(3), 473.
- Rosenblum, Remedios, & Abbas. (2015). Mechanisms of human autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, 125(6), 2228-2233.
- Rämmer. (2014). Valiidsus ja reliaablus. *Sotsiaalteaduslike uurimuste metodoloogia alused. K. Rootalu (Toim), Sotsiaalse analüüsi meetodite ja metodoloogia õpibaas. Külastatud aadressil <http://samm.ut.ee/valiidsus-ja-reliaablus>*.
- Sender, Fuchs, & Milo. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533.
- Shana, & Abulibdeh. (2020). Science practical work and its impact on high students' academic achievement. *JOTSE*, 10(2), 199-215.
- Siegrist, & Lambert. (2016). How vaccines work. In *The vaccine book* (pp. 33-42). Elsevier.
- Sikk. (2016). *11. klassi õpilaste arusaamad vaksineerimisest ühe kooli näitel*. Magistritöö. Tartu Ülikool.
- Simon, Enzinger, & Fink. (2017). "The evil virus cell": Students 'knowledge and beliefs about viruses. *PLoS one*, 12(3), e0174402.
- Song, & Chang. (2015). Cough hypersensitivity as a neuro-immune interaction. *Clinical and Translational Allergy*, 5(1), 1-10.
- Stefano, & Kream. (2022). Viruses Broaden the Definition of Life by Genomic Incorporation of Artificial Intelligence and Machine Learning Processes. *Current Neuropharmacology*.
- Student. (1908). The probable error of a mean. *Biometrika*, 1-25.
- Subari. (2017). Improving understanding and reducing matriculation students' misconceptions in immunity using the flipped classroom approach. In *Overcoming Students' Misconceptions in Science* (pp. 265-282). Springer.
- Zekar, & Sharman. (2020). Plasmodium falciparum malaria.
- Tatum, & Pearson-Shaver. (2021). *Borrelia burgdorferi*. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

- Tenhunen, Hain, Venäläinen, Tihtarinen-Ulmanen, Holopainen, Sotkas, *et al.* (2022). *Bioloogia õpik gümnaasiumile, II kursus. Organismide energiavajadus, areng ja regulatsioon.* Avita.
- Tenson, Kaldalu, Tenhunen, Hain, Venäläinen, Tihtarinen-Ulmanen, *et al.* (2022). *Bioloogia õpik gümnaasiumile, III kursus. Molekulaarbioloogia. Viirused ja bakterid. Pärilikkus.* Avita.
- Tooding. (2015). *Andmete analüüs ja tõlgendamine sotsiaalteadustes.* Tartu Ülikool Kirjastus/University of Tartu Press.
- Tsergas, Kalouri, & Fragkos. (2021). Role-Playing as a Method of Teaching Social Sciences to Limit Bias and Discrimination in the School Environment. *Journal of Education & Social Policy* 8(2). <https://doi.org/doi:10.30845/jesp.v8n2p13>
- Tyng, Amin, Saad, & Malik. (2017). The influences of emotion on learning and memory. *Frontiers in psychology*, 8, 1454.
- WHO. (2021). Fighting misinformation in the time of COVID-19, one click at a time. *World Health Organization*. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/fighting-misinformation-in-the-time-of-covid-19-one-click-at-a-time>.
- WHO: Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines (16.03.2022). (2022).
- Wieland, Piechotta, Feinberg, Ludeman, Hutton, Kanji, *et al.* (2021). Elderberry for prevention and treatment of viral respiratory illnesses: A systematic review. *BMC complementary medicine and therapies*, 21(1), 1-15.
- von Woedtke, & Kramer. (2008). The limits of sterility assurance. *GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär*, 3(3).
- Xi, Si, & Nagarajan. (2020). Effects of mask-wearing on the inhalability and deposition of airborne SARS-CoV-2 aerosols in human upper airway. *Physics of Fluids*, 32(12), 123312.

## Kasutatud veebiaadressid ja internetiallikad:

*Brain and Nerves: Five Keys to Unlock the Nervous System*. Visible Body. Külastatud 09.05.2022, <https://www.visiblebody.com/learn/nervous/system-overview>.

*Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. WHO. Külastatud 06.05.2022, <https://covid19.who.int/>.

*Cytokines*. ScienceDirect. Külastatud 06.05.2022, <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/cytokines>.

*How The Immune System ACTUALLY Works – IMMUNE*. Kurzgesagt – In a Nutshell. Külastatud 02.05.2022, <https://www.youtube.com/watch?v=IXfEK8G8CUI>.

*Immune*. Vocabulary.com. Külastatud 02.05.2022, <https://www.vocabulary.com/dictionary/immune>.

*Is Elderberry the Immune System Booster You Need for Cold and Flu Season?* OÜ Nutritious Life. Külastatud 02.05.2022, <https://nutritiouslife.com/drink-up/elderberry-immune-system-booster-cold-flu/>.

*Teadlase värske selgitus: mis toimub ikkagi meie organismis nakatumisjärgsetel päevadel ja miks jäävad raskelt haigeks just vanemad inimesed*. AS Ekspress Meedia. Külastatud 06.05.2022: <https://forte.delfi.ee/artikkel/94628235/teadlase-varske-selgitus-mis-toimub-ikkagi-meie-organismis-nakatumisjargsetel-paevadel-ja-miks-jaavad-raskelt-haigeks-just-vanemad-inimesed>.

*Telegrami uudised (nädal 1): FDA Pfizeri dokumendid, vaksineeritud nakatuvad massiliselt, müstilised liigsurmad*. Telegram (2022). Külastatud 30.05.2022: <https://www.telegram.ee/eesti/telegrami-uudised-nadal-1-fda-pfizeri-dokumendid-vaksineeritud-nakatuvad-massiliselt-mustilised-liigsurmad>.

*Eestis kasvab vaksineerimisest keeldujate ja vaksineerimata laste arv*. Eesti Terviseamet (2017). Külastatud 29.05.2022: <https://www.terviseamet.ee/et/uudised/eestis-kasvab-vaksineerimisest-keeldujate-ja-vaksineerimata-laste-arv>.

*What is immunology?* British Society for Immunology. Külastatud 05.05.2022: <https://www.immunology.org/public-information/what-is-immunology>.

*What is the most complex part of the human body other than the brain?* Quora.com. Külastatud 02.05.2022, <https://www.quora.com/What-is-the-most-complex-part-of-the-human-body-other-than-the-brain>.

## **SUMMARY**

### **Putting together an „Immunology“ course for high school students, teaching the created course and assessing its learning effectiveness**

**Aivar Meldre**

Immunology only makes up a small part of Estonian national curriculum's natural science subjects and is not taught on a deeper level. Thus, as many previous studies have shown, many misconceptions and limited knowledge about immunology is present in students of all ages and school levels. Given that a pandemic is very much a reality in today's society, immunology's importance will only grow in the near future. Hence, it is critical to identify health –and immunology related misconceptions, and to correct them. It is thereby important to provide teachers with modern, competent, exciting and practical materials for immunology teaching in high schools. It is important for future generations, especially given that misinformation is now spreading faster and more frequently than ever, to have a better understanding of the immune system and related subjects. Four research questions were raised:

- 1) Whether and how does students' average „Immunology ABC“ test score change with the completion of the Immunology course?
- 2) How does students' „most challenging question“ option change with the completion of the Immunology course?
- 3) Whether and how does students' immunological confidence change with the completion of the Immunology course?
- 4) How are the parameters used in this thesis correlated to each other?

In given thesis, I investigated, through four parameters, the effectiveness of the Immunology course that I put together for high school students. These four parameters were: students' „Immunology ABC“ test score, students' self-assessed immunological confidence on a 10-point scale, students' assessment of the complexity of the „Immunology ABC“ test on a 10-point scale, and students' pick for the „hardest question“ of the tests' 26 questions. For this, students passed the „Immunology ABC“ test twice: before and after completing the Immunology course. Statistical analysis was conducted to establish a correlation between the first three parameters and whether the test score, confidence level and complexity assessment changes were statistically significant.

After the course, students' knowledge of immunology had increased: the „Immunology ABC“ test score had increased by 11,8% on average. The change was statistically significant. It was also positively correlated with students' higher immunological confidence. Also, both students' immunological confidence and test complexity assessment changed: it increased by 1,48 points and decreased by 0,43 points, respectively. The changes were statistically significant. In essence, both students' knowledge of immunology and their immunological confidence increased with the completion of this course, while they rated the „Immunology ABC“ test lower after completing the course. Also, the mode for the „hardest question“ selection changed completely with the completion of the Immunology course.

The Immunology course created in this thesis consists of 7 theoretical immunology topics, in which students acquire in-depth knowledge about the immune systems' most basic processes like the immune response, fever and inflammation; about the different immune cells (leukocytes) and their respective functions; about immunopathology and much more. Also, two laboratory practices are a part of this Immunology course. In these laboratory practices, the students will take on the role of a bioanalyst, who has to solve problems that trouble our society now, and in the near future. These are: detecting SARS-CoV-2 viral infection from a patient sample, and detecting antibiotic resistance in bacteria. In these lab practices, students are part of a scenario in which they are a bioanalyst that works in Sub-Saharan Africa – the region that is most prevalent in antibiotic-resistance-associated deaths in the world. Students have to identify whether their hypothetical patient is infected with a (multi)resistant bacteria and whether phage therapy can be used to treat the infection. In the second scenario, students must take on the role of a bioanalyst working in one of Estonia's coronavirus-testing laboratories. Their role is to detect SARS-CoV-2 infection among hypothetical patients.

Also, I asked for feedback from both the students that completed this course; and from biology teachers from Estonian high schools. The majority of the feedback was positive. The courses' aesthetic structure was brought up many times, as well as interesting subjects and exciting laboratory practices. Also, I got constructive criticism from both students and teachers for future additions and improvements. The challenging level of the course and subjects was brought up many times, as it is with the immune system: it is widely considered to be one of the most complex biological systems, after the (human) brain. Hence, immunology can be considered as one of the most challenging natural science/biology subjects to teach, and to learn. Still, with future improvements I can increase the effectiveness of this course by implementing the collected criticism.

The study I conducted in this thesis is limited by the sample size: only 26 students participated in this study and only 21 students' data was applicable for analysis.

Based on my findings, I can conclude that the Immunology course I put together is effective for teaching high school students the basics of immunology and to correct previously formed misconceptions. Based on the acquired feedback, I can conclude that the Immunology course is modern, based on reliable sources, and is a thorough and exciting studying material for high school students. In this course, students can have a hands-on approach in topical immunology-related laboratory practices, which are otherwise only experienced in Estonian universities. Immunology remains to be one of the most challenging biology subjects, but also one of the most important ones, especially for future physicians, biologists, bioanalysts and genetic engineers. The Immunology course created in parallel with this thesis supports the teaching and advancing immunology for potential future experts.

## LISAD

**Lisa 1. Ettekujutus immuunsüsteemi tööpõhimõttest: „Immuunsüsteem on kilp, mis hoiab haigustekitajad sinust eemal“.**



Nii kujutatakse tihti immuunsüsteemi, kas siis vaimusilmas või illustreerivalt, ette. Töö teoorias osas kirjeldatu tõttu (vt teooriapäätükid 1.2.1-1.2.4) ning koostatud Immunoloogia kursusel käsitletu kohaselt on see aga väär ettekujutus immuunsüsteemi toimimisest. Nagu teoorias osas kirjutatud ja Immunoloogia kursusel käsitletud, siis tegelikkuses ei ole immuunsüsteem (isegi arenenum vorm sellest, ehk omandatud immuunsus), mis põhineb immuunmolekulidel ja –rakkudel, võimeline ennetama või ära hoidma mikroobide (sh pildil kujutatud viirused ja bakterid) sattumist kehasse, ehk infektsiooni. Infektsioon ehk nakatumine on normaalne osa meie igapäevaelust ning kuigi immuunsüsteemi teatud osad (nt nahk ja üleüldiselt epiteelrakud) vähendavad drastiliselt „soovimatute külaliste“ sisenemist organismi,avad tarvitada paratamatult igapäevaelus nn välise keskkonna tooteid: hingad sisse õhku ning jood ja sööd sisse vedelikke ja toitu. Nendega koos satub sinu kehasse (ehk nakatud nendega) miljardeid mikroobe, nende seas tuhandeid erinevaid. Immuunsüsteemi põhiline roll on seepärast leida üles nende hulgast haigustekitajad, ning need võimalikult kiiresti kõrvaldada, kasutades keerukaid mehhanisme, millest on põhjalikult räägitud käesoleva magistratöö raames koostatud Immunoloogia kursusel. See aga tähendab, et ka tugeva/funktsionaalse immuunsüsteemiga inimese jaoks on võõrkehade sattumine organismi (ka nende, kelle vastu sa tegelikkuses immuniseeritud oled – kas siis loomulikult teel ehk läbipõdemisel, või vaksineerimisel) normaalne nähtus. Tugev/funktsionaalne immuunsüsteem aga tuvastab ja kõrvaldab haigustekitajad, eriti need, kelle vastu on sul omandatud immuunsus/immuunmälu, kiiresti – enne, kui need on suutnud „palju kahju“ tekitada.

Pildi allikas: Cleveland Clinic: <https://health.clevelandclinic.org/q-amazing-immune-system-protects-health/>.



## **Lisa 2. Molekulaarkineetilised ja füsioloogilised piirangud, miks immuunsüsteem ei tegele „ennetamisega“, vaid „tagajärgedega tegelemisega“.**

Nagu teooriapeatükis 1.2.3 mainitud, siis immuunsüsteem (leukotsüüdid) tegeleb nn tagajärgedega, mitte haigustekitaja/probleemi täieliku ennetamisega. Sellel on mitu põhjust, mida on ka Immunoloogia kursusel käsitletud: immuunsüsteem ei tööta koguaeg kõige vastu „täiel võimsusel“, sest 1) immuuntolerantsus ehk valikuline talumine on oluline osa normaalsest immuunsusest, sh autoimmuunsuse vältimisel; 2) immuunmolekulide ja –rakkude tootmine/paljunemine on ressursikulukas protsess, mis tähendab, et kui tegelikkuses pole neid molekule ja/või rakke hetkel vaja, on tegemist ressursi raiskamisega. Me teame, et bioloogilised protsessid ja evolutsioonilised kohastumused töötavad just ressursi kokkuhoiu nimel; 3) hüpoteetiliselt suudab sinu immuunsüsteem toota kuni kvintiljon ( $10^{18}$ ) erinevat antikeha ([Briney, Inderbitzin, Joyce, & Burton, 2019](#)). Arvestades, et sinu kehas on ligikaudu 38 triljonit rakku, tähendab see, et selleks, et toota igat võimalikku antikeha, peaks iga sinu keharakk tootma ligi miljon erinevat antikeha sekundis ([Sender, Fuchs, & Milo, 2016](#)). Esiteks toodavad aga antikehasid ainult kindlat tüüpi rakud (B-lümfotsüüdid ehk B-rakud) ning teiseks suudavad B-rakud toota vaid ühte kindlat antikeha. Ka on plasmaraku –küpsenud ning antikehade tootmisele spetsialiseerunud B-raku– tootmiskiirus ligi 2000 (unikaalset) antikeha sekundis ([Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, & Walter, 2002a](#)). See tähendab, et isegi, kui kõik inimkeha keharakud oleksid plasmarakud, peaksid nad tootma tuhandet erinevat antikeha, tuhat korda kiiremini, igas sekundis. Võttes arvesse ühe antikeha molekuli keskmist molekulmassi: 150 kDa, on ühe antikeha molekuli mass ligi 0,25 atogrammi ( $2,5 \cdot 10^{-19}$  grammi) ([Janeway Jr, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001](#)). Kui sinu immuunsüsteem toodaks pidevalt kõiki võimalikke antikehasid plasmarakkudele omase kiirusega, teeks see ligi 500 grammi valku/sekundis. Arusaadavalt ei ole inimese keha võimeline nii palju valke sünteesima (pool kilo/sekundis). Ka vajab see (süntees) aminohappeid: kuna valke sünteesitakse aminohapetest, peaks inimese rakud saama vähemalt poole kilo jagu aminohappeid igas sekundis. Seega peaks aminohapete sisaldus veres pidevalt olema ligi 100g/liitri kohta (kuna täiskasvanud inimesel on ligi 5 liitrit verd) ehk 10% valgulahus. See on rohem, kui on vere normaalne valgukontsentratsioon (6-8%). ([Leeman, Choi, Hansson, Storm, & Nilsson, 2018](#)) Ka tähendaks eelnevalt mainitud sünteesikiirus seda, et kogu inimese veres olev valgu/aminohappesisaldus saaks otsa vähem kui ühe sekundiga; ning peaks sama kiiresti taastuma.

Seega on piiranguid, mistõttu immuunsüsteem tegeleb (peab tegelema) nakatumisega nn tagantjärgi, mitu: nii molekulaarkineetilised kui füsioloogilised.



4. Allergia kujunemise peamiseks põhjuseks on... 1 p
- Allergilist reaktsiooni tekitava molekuli/võõrkehaga vähene kokkupuude.
  - Allergilist reaktsiooni tekitava molekuli/võõrkehaga liigne kokkupuude.
5. Kõik haigustekitajad on võõrkehad/võõrorganismid (tõene/väär). 1 p
6. Põhiline osa nn päris immuunrakkudest (leukotsüütidest) toodetakse inimese: 1 p
- Luuüdis
  - Põrnas
  - Harkelundis e tüümuses
  - Maksas
  - Lümfisõlmedes
  - Neerudes
7. Vali järgnevast loetelust rakk, mis ei kuulu immuunrakkude (leukotsüütide) hulka: 1 p
- Fagotsüüdid
  - Fibroblastid
  - Loomulikud tapjarakud
  - B-lümfotsüüdid
8. Vali järgnevast loetelust organ, mis ei osale immuunvastuses: 1 p
- Maks (*hepar*)
  - Peaaju (*cerebrum*)
  - Peensool (*intestinum tenue*)
  - Nahk (*cutis*)
9. Vali järgnevast loetelust kõik molekulid, mis kuuluvad nn immuunmolekulide alla: 2p
- Komplement-valgud
  - Antikehad
  - Tsütokiinid
  - Histamiin
10. Vali järgnevast loetelust kõik tõesed immuunsuse vormid või osad: 3 p
- Passiivne immuunsus
  - Omandatud immuunsus
  - Rakuline immuunsus
  - Humoraalne immuunsus
  - Kaasasündinud immuunsus
  - Aktiivne immuunsus

11. Antikehad on immuunsüsteemi kuulsaimad molekulid. Antikehi toodavad kehas... 1 p
- T-lümfotsüüdid
  - B-lümfotsüüdid
  - Plasmarakud
  - Nuumrakud
  - Loomulikud tapjarakud
  - Dendriittrakud
12. Kuidas “teab” sinu organism, milliseid antikehi toota? 1 p
- Vastavaid antikehi tootvad rakud (ja seega antikehad, mida sa oled võimeline tootma) on sul juba sünnist saadik olemas.
  - Keha/immuunsüsteem õpib võõrkeha/organismi pealt, milliseid antikehi oleks vaja toota ning omandab seeläbi võime vastavaid antikehasid toota.
  - Keha toodab pidevalt kõiki antikehasid, mida ta “oskab” - haigustekitajasse nakatumise ennetamiseks.
13. Haigustekitaja võib olla ka kõigest molekul/ühend (tõene/väär). 1 p
14. Antikehad töötavad võõrkeha/võõrorganismi vastu järgmiste meetoditega: 2 p
- N-ö piiravad võõrkeha ümber (neutraliseerivad) ning seeläbi takistavad võõrkeha levikut.
  - Osalevad bakteriraku sisse aukude tegemisel, mille tagajärjel bakter lüüsub.
  - Märgistavad võõrorganismi fagotsüütidele, et nad selle raku fagotsüteeriks.
  - N-ö lüümatavad võõrorganismi: takistavad võõrorganismi ainevahetust, mille tagajärjel võõrorganismi sureb toitainevaegusesse.
15. Leukotsüüdid kuuluvad lümfotsüütide hulka (tõene/väär). 1 p
16. Järgnevast loetelust see ei ole immuunsüsteemi poolt tekitatud füsioloogiline reaktsioon: 1 p
- Põletik
  - Nekroos
  - Lööve
  - Palavik
  - Paistetud
17. Vaktsineerimine põhineb inimese... 1 p
- Kaasasündinud immuunsusel
  - Passiivsel immuunsusel
  - Omandatud immuunsusel
  - Rakulisel immuunsusel

18. Inimese keha suudab toota nii mitu erinevat antikeha: 1 p

- a) Miljon
- b) Miljard
- c) Triljon
- d) Kvadriljon
- e) Kvintiljon

19. Maailma kõige väiksemad haigustekitajad on... 1 p

- a) Mükoplasmad
- b) Viroidid
- c) Satelliidid
- d) Viirused
- e) Priionid
- f) Faagid

20. Musta katku ehk musta surma tekitaja on/oli: 1 p

- a) Algloom
- b) Bakter
- c) Viirus
- d) Patogeenne seen

21. Vaktsineerida on võimalik (ka) bakterite vastu (tõene/väär). 1 p

22. Antibiootikume on võimalik efektiivselt kasutada ka enamiku viiruste vastu (tõene/väär). 1 p

23. Vali järgnevatest haigus, mis ei ole bakterite poolt põhjustatud: 1 p

- a) Koolera
- b) Borrelioos
- c) Tuberkuloos
- d) Malaaria
- e) Tüüfus

24. Bakteriaalseid nakkusi eristab viiruslikest eelkõige see, et ... 1 p

- a) Bakterid ei vaja spetsiifilisi elutingimusi nakatamiseks.
- b) Patogeensed bakterid ei tungi peremeesrakku sisse.
- c) Bakterid ei ole nii peremehespetsiifilised kui viirused.
- d) Patogeensed bakterid ei suuda tavaliselt peremeesrakust/-organismist väljas iseseisvalt elada.

25. Vali järgnevatest organismirühmadest need, kellel esineb mingil kujul immuunsüsteem või sellele analoogne kaitsemehhanism: 2 p

- a) Seened
- b) Taimed
- c) Loomad
- d) Bakterid
- e) Viirused
- f) Protistid

26. Vali järgnevatest inimese füsioloogia ja immunoloogia kohta käivate väidete hulgast üks vale väide: 1 p

- a) Ilma inimeses elavate mikroobideta esinevad inimestel (auto)immuunprobleemid ja inimene on suurema tõenäosusega ülekaaluline.
- b) Tõenäoliselt asendatakse (lähi)tulevikus antibiootikumid faagidega - bakteriviirustega, keda saab kasutada bakteriaalsete haiguste ravis.
- c) Inimene on ja peab olema võimalikult steriilne organism, st ei tohi sisaldada võõrorganisme. See tähendab, et meie immuunsüsteemil on n-ö nulltolerants.
- d) Peaaju infektsioonid on nii tõsised seetõttu, et immuunrakud ajju ei pääse - ei saa ka vajadusel haigustekitajat kiiresti hävitada.

Testi raskust hindan 10-palli skaalal hindegaga...

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Kõige raskem küsimus oli küsimus nr .....

## Lisa 4. Kursuse tagasisideküsitlus.

Küsitluse koostas Google Vormide keskkonnas. Õpilased vastasid küsitlusele anonüümselt.

### Kursuse tagasiside küsitlus

Hea õpilane! Palun ole hea ja täida allolev tagasisideküsitlus. Palun vasta sealjuures kõigile küsimustele. Aitäh!

---

\* Kohustuslik

1. Kursuse käigus omandasin uusi ja vajalikke teadmisi immunoloogia kohta \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus
- Pigem nõus
- Pigem ei ole nõus
- Ei ole nõus

2. Kursus äratas minus suuremat huvi immunoloogia ja immuunsüsteemi vastu \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus
- Pigem nõus
- Pigem ei ole nõus
- Ei ole nõus

3. Kursusel käsitletud teemad olid minu jaoks väljakutsuvad \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus
- Pigem nõus
- Pigem ei ole nõus
- Ei ole nõus

4. Tunnen, et sain enamikest kursuse teemadest hästi aru \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus  
 Pigem nõus  
 Pigem ei ole nõus  
 Ei ole nõus

5. Puudumiste korral oli järgi õppimine õpetaja poolt antud materjalidega lihtne \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus  
 Pigem nõus  
 Ei saa vastata - ma ei puudunud  
 Pigem ei ole nõus  
 Ei ole nõus

6. Jäin rahule teooriaosa (ehk slaidiesitluste) kvaliteediga \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus  
 Pigem nõus  
 Pigem ei ole nõus  
 Ei ole nõus

7. Slaidiesitlused olid koostatud nii, et neid oli lihtne järgida \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus  
 Pigem nõus  
 Pigem ei ole nõus  
 Ei ole nõus



8. Slaidiesitlused olid koostatud maitsekalt ja huviäratavalt \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus
- Pigem nõus
- Pigem ei ole nõus
- Ei ole nõus

9. Kursus oli loogiliselt üles ehitatud, st teooriapeatükid järgnesid üksteisele loogilises järjekorras \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus
- Pigem nõus
- Pigem ei ole nõus
- Ei ole nõus

10. Kirjalikuks tööks oli slaidiesitluste järgi lihtne õppida \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus
- Pigem nõus
- Pigem ei ole nõus
- Ei ole nõus
- Ei saa öelda

11. Jäin rahule praktilise osa (sh praktikumiprotokollide) kvaliteediga \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus  
 Pigem nõus  
 Pigem ei ole nõus  
 Ei ole nõus

12. Praktikumiprotokollid olid koostatud nii, et neid oli lihtne jälgida \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus  
 Pigem nõus  
 Pigem ei ole nõus  
 Ei ole nõus

13. Praktikumides tehtu ja õpitu oli mulle jõukohane \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus  
 Pigem nõus  
 Pigem ei ole nõus  
 Ei ole nõus

14. Õpetaja oli kursuse teemades pädev \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus  
 Pigem nõus  
 Pigem ei ole nõus  
 Ei ole nõus

15. Õpetaja õpetas kursust huviäratavalt \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus
- Pigem nõus
- Pigem ei ole nõus
- Ei ole nõus

16. Õpetaja oskas seletada ja küsimustele vastata \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus
- Pigem nõus
- Pigem ei ole nõus
- Ei ole nõus

17. Kokkuvõttes oli kursus minu jaoks väärtuslik \*

*Märkige ainult üks ovaal.*

- Täiesti nõus
- Pigem nõus
- Pigem ei ole nõus
- Ei ole nõus

18. Mida saaks järgmistele õpilastele selle kursuse juures paremaks teha?

---

---

---

---

---

19. Kui tahad midagi erilisel välja tuua või midagi jäi hingele, ütle seda siin:

---

---

---

---

---

---

Google pole seda sisu loonud ega heaks kiitnud.

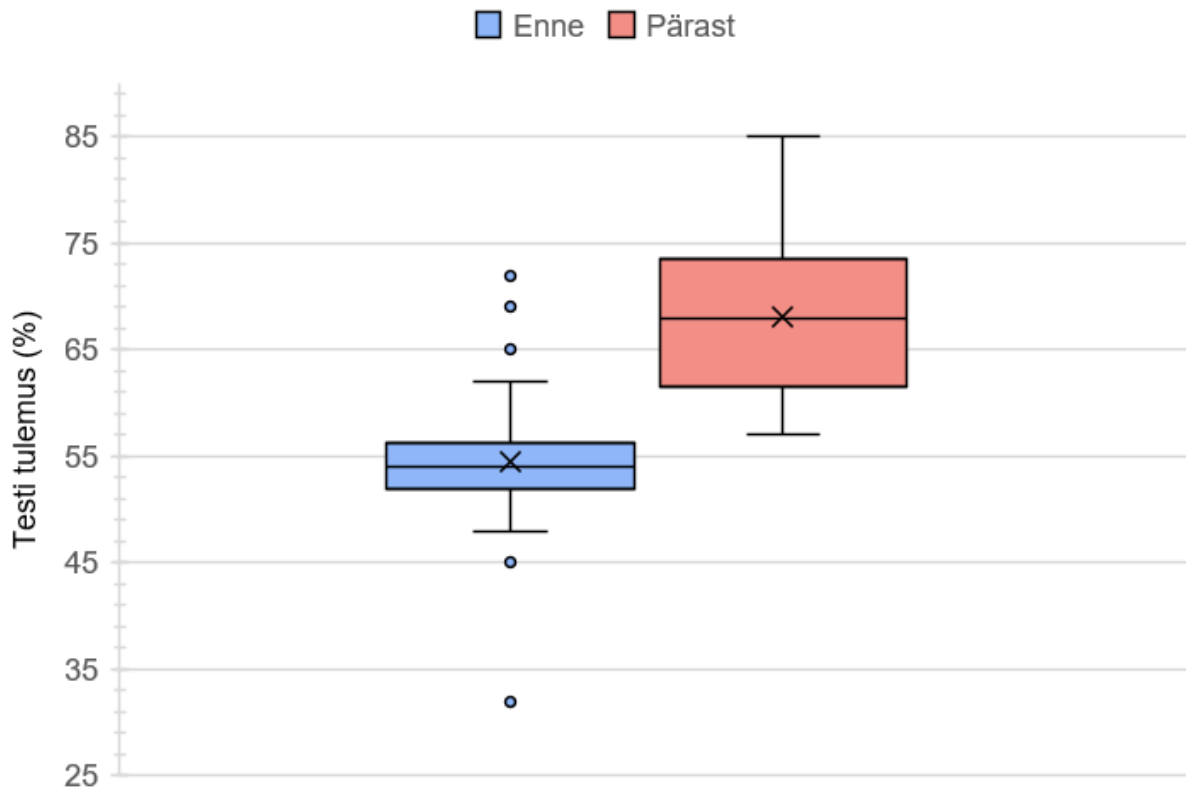
Google Vormid

**Lisa 5. Õpilaste „Immunoloogia ABC“ testi tulemused esimesel ja teisel sooritusel.**

<b>Õpilane</b>	<b>Eeltesti tulemus (% maksimumist)</b>	<b>Järeltesti tulemus (% maksimumist)</b>
1	45	64
2	32	-
3	55	58
4	55	70
5	52	-
6	55	74
7	62	81
8	48	57
9	56	64
10	56	68
11	69	79
12	51	67
13	54	71
14	53	69
15	65	63
16	54	59
17	62	60
18	55	-
19	52	-
20	54	85
21	57	73
22	54	68
23	72	77
24	52	59
25	45	-
26	53	64

Punasega tähistatud lahter tähendab, et õpilane järeltesti ei sooritanud.

Lisa 6. „Immunoloogia ABC“ testi tulemuste kastdiagramm koos kõigi õpilaste tulemustega.



Joonisel on toodud õpilaste „Immunoloogia ABC“ testitulemused kastdiagrammina. Horisontaalne joon kastis tähistab mediaani, „x“ tähistab aritmeetilist keskmist ning kast tähistab 50% keskmiste tulemuste jaotust. Vertikaalsete joonte tipud tähistavad vastavalt jaotise miinimum –ja maksimumtulemust ning nende vahele jääb vastavalt 25% alla ja üle keskkvartiili jaotisest. Täpid tähistavad erindeid.

Sellel diagrammil on esmasoorituse („Enne“) puhul esitatud 26 õpilase tulemused ning järeltesti („Pärast“) puhul esitatud vaid nende 21 õpilase tulemused, kes sooritasid testi ka teisel korral. Nagu näha, siis Joonisel 2 esitamata jäänud õpilaste seas (ehk nende seas, kes testi teist korda ei sooritanud) oli madalama tulemusega õpilasi (32%), aritmeetiline keskmine on madalam (54,5% võrreldes Joonisel 2 oleva 56,3-ga) ning mediaan on 1% võrra madalam (54). Ka on erindeid rohkem ja keskkvartiil kitsam. Kursuse efektiivsuse hindamise kontekstis oleks võinud näha ka, kuidas muutus kõige halvema eeltesti tulemusega (32%) õpilase testitulemus kursuse läbimisega, kuid see õpilane testi teist korda ei sooritanud.

**Lisa 7. Õpilaste „Kõige raskema küsimuse“ valikud enne ja pärast kursuse läbimist.**

<b>Küsimuse nr</b>	<b>Mitu korda valiti? (enne kursuse läbimist)</b>	<b>Mitu korda valiti? (pärast kursuse läbimist)</b>
<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>7</b>	<b>3</b>	<b>-</b>
<b>9</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>10</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
<b>11</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>14</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>18</b>	<b>5</b>	<b>1</b>
<b>19</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>20</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>23</b>	<b>2</b>	<b>-</b>
<b>24</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
<b>26</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

Esimesel korral („Immunoloogia ABC“ testi esmakatsel) vastast 17 õpilast korrekselt küsimusele „Kõige raskem küsimus oli küsimus nr .....“. Teisel korral (järelkatsel) vastas korrekselt 19 õpilast. Leidus küsimusi, mida valiti vastavalt ainult eeltesti ja järeltesti läbimisel (nt vastavalt 10., 11., 14., 20. ja 1., 7. ja 23. küsimus). Erinevused võisid tulla ka sellest, et valimisse kuulusid nende õpilaste vastused, kes tegid korrektse valiku (ehk ei valinud mitme küsimuse numbrit korruga või ei jätnud küsimusele vastamata), mitte samade õpilaste valikud kahel korral – eeltesti ja järeltesti korral. Seega on võimalik, et mõnede küsimusenumbrite valikud võivad reaalsuses ühe-paari valiku võrra kõikuda ja küsimust, mida tabeli põhjal valiti ainult esmakatsel, võidi tegelikkuses valida ka järelkatsel; kuid ebakorrekse valiku tõttu ei võetud seda vastust valimisse.

## Lisa 8. Kursuse teooria osa koostamiseks kasutatud allikate loetelu.

Kasutatud kirjandus:

- Aggarwal, & Senthilkumaran. (2021). Dust mite allergy. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, & Walter. (2002a). Innate immunity. In *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. Garland Science.
- Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, & Walter. (2002b). B cells and antibodies. In *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. Garland Science.
- Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, & Walter. (2002c). Helper T cells and lymphocyte activation. In *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. Garland Science.
- Ali, Pulli, & Chen. (2014). Molecular imaging of macrophage enzyme activity in cardiac inflammation. *Current cardiovascular imaging reports*, 7(4), 1-13.
- Althuwaiqeb, & Bordoni. (2021). Histology, B Cell Lymphocyte. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Amaya-Amaya, Rojas-Villarraga, Mantilla, & Anaya. (2013). Chapter 24: Rheumatoid arthritis. *Autoimmunity: From Bench to Bedside, JM Anaya, Shoenfeld, Y., Rojas-Villarraga, A., Levy, RA, Cervera, R., ed.(Bogota (Colombia): El Rosario University Press© 2013 Universidad del Rosario.)*.
- Anaya, Shoenfeld, Rojas-Villarraga, Levy, & Cervera. (2013). Autoimmunity: from bench to bedside [internet].
- Andersen, Corazon, & Stigsdotter. (2021). Nature exposure and its effects on immune system functioning: a systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 18(4), 1416.
- Balli, & Sharan. (2020). Physiology, Fever. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Besedovsky, Lange, & Haack. (2019). The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiological reviews*.
- Best, & Abu Kwaik. (2019). Evasion of phagotrophic predation by protist hosts and innate immunity of metazoan hosts by Legionella pneumophila. *Cellular microbiology*, 21(1), e12971.
- Bizzell. (2018). Microbial Ninja Warriors: bacterial immune evasion." American Society for Microbiology.
- Blaheta, Leckel, Wittig, Zenker, Oppermann, Harder, *et al.* (1998). Inhibition of endothelial receptor expression and of T-cell ligand activity by mycophenolate mofetil. *Transplant immunology*, 6(4), 251-259.
- Blomqvist, & Engblom. (2018). Neural mechanisms of inflammation-induced fever. *The Neuroscientist*, 24(4), 381-399.
- Boivin, Cooper, Hiebert, & Granville. (2009). Intracellular versus extracellular granzyme B in immunity and disease: challenging the dogma. *Laboratory investigation*, 89(11), 1195-1220.
- Brocker, Thompson, Matsumoto, Nebert, & Vasiliou. (2010). Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Human genomics*, 5(1), 1-26.
- Caminero, Iqbal, & Tadi. (2020). Histology, cytotoxic T cells. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Cassa Macedo, Oliveira Vilela de Faria, & Ghezzi. (2019). Boosting the immune system, from science to myth: analysis the Infosphere with Google. *Frontiers in medicine*, 165.
- Caumes. (2000). Treatment of cutaneous larva migrans. *Clinical infectious diseases*, 30(5), 811-814.
- Chen, Deng, Cui, Fang, Zuo, Deng, *et al.* (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204.



- Childs, Calder, & Miles. (2019). Diet and immune function. In (Vol. 11, pp. 1933): Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Cooper, & Alder. (2006). The evolution of adaptive immune systems. *Cell*, 124(4), 815-822.
- Coral-Alvarado, Patarroyo, & López. (2013). Systemic sclerosis. In *Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press.
- Corthay. (2009). How do regulatory T cells work? *Scandinavian journal of immunology*, 70(4), 326-336.
- Council. (1991). Infectious diseases of mice and rats.
- Cruzat, Macedo Rogero, Noel Keane, Curi, & Newsholme. (2018). Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*, 10(11), 1564.
- Cunningham. (2019). Molecular mimicry, autoimmunity, and infection: the cross-reactive antigens of group A streptococci and their sequelae. *Microbiology spectrum*, 7(4), 7.4. 20.
- Da Silva, Wagner, Bonnardel, Gorvel, & Lelouard. (2017). The Peyer's patch mononuclear phagocyte system at steady state and during infection. *Frontiers in immunology*, 8, 1254.
- Dantzer. (2018). Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiological reviews*, 98(1), 477-504.
- Delves. (2016). Human leukocyte antigen (HLA) system. *Merck Manual for Healthcare Professionals [On-line information]*.
- Deyhle, & Hyldahl. (2018). The role of T lymphocytes in skeletal muscle repair from traumatic and contraction-induced injury. *Frontiers in physiology*, 9, 768.
- Dougherty, Alsayouri, & Sadowski. Continuing Education Activity.
- Echeverri, & Tobón. (2013). Autoimmune diabetes mellitus (Type 1A). In *Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press.
- Fang, Li, Dai, Cole, Camacho, Zhang, *et al.* (2018). Immune cell subset differentiation and tissue inflammation. *Journal of hematology & oncology*, 11(1), 1-22.
- Flajnik, & Kasahara. (2010). Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. *Nature Reviews Genetics*, 11(1), 47-59.
- Fong, & Crane. (2021). Histology, mast cells. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Gutzeit, Chen, & Cerutti. (2018). The enigmatic function of IgD: some answers at last. *European journal of immunology*, 48(7), 1101-1113.
- Hayashi, Ishii, Hata-Suzuki, Arai, Chibana, Takemasa, *et al.* (2013). Comparative analysis of circulating dendritic cell subsets in patients with atopic diseases and sarcoidosis. *Respiratory research*, 14(1), 1-8.
- Hemmer, & Wantke. (2020). Insect hypersensitivity beyond bee and wasp venom allergy. *Allergologie select*, 4, 97.
- Hirayama, Iida, & Nakase. (2017). The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *International journal of molecular sciences*, 19(1), 92.
- Hodgens, & Sharman. (2021). Corticosteroids. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Hu, Mao, Liu, Zhao, Chen, Guo, *et al.* (2019). Functional role of microRNAs in thymocyte development. *International Archives of Allergy and Immunology*, 178(4), 315-322.
- Iwasaki, Foxman, & Molony. (2017). Early local immune defences in the respiratory tract. *Nature Reviews Immunology*, 17(1), 7-20.
- Janeway Jr, Travers, Walport, & Shlomchik. (2001a). The distribution and functions of immunoglobulin isotypes. In *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition*. Garland Science.

- Janeway Jr, Travers, Walport, & Shlomchik. (2001b). The complement system and innate immunity. In *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition*. Garland Science.
- Janeway Jr, Travers, Walport, & Shlomchik. (2001c). The structure of a typical antibody molecule. In *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition*. Garland Science.
- Janeway Jr, Travers, Walport, & Shlomchik. (2001d). The major histocompatibility complex and its functions. In *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition*. Garland Science.
- Jørgensen, Persson, & Hviid. (2019). The tolerogenic function of regulatory T cells in pregnancy and cancer. *Frontiers in immunology, 10*, 911.
- Joscelyn, Ochoa-Repáraz, & Kasper. (2020). Principles of Immunotherapy. In *Clinical Neuroimmunology* (pp. 17-42). Springer.
- Kanuru, & Sapa. (2021). Eosinophilia. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Kaufmann. (2019). Immunology's coming of age. *Frontiers in immunology, 10*, 684.
- Kawamoto, & Minato. (2004). Myeloid cells. *The international journal of biochemistry & cell biology, 36*(8), 1374-1379.
- Klimpel. (1996). Immune defenses. *Medical Microbiology. 4th edition*.
- Kooij, Sahami, Meijer, Buskens, & Te Velde. (2016). The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clinical & Experimental Immunology, 186*(1), 1-9.
- Kovalszki, & Weller. (2016). Eosinophilia. *Primary Care: Clinics in Office Practice, 43*(4), 607-617.
- Krystel-Whittemore, Dileepan, & Wood. (2016). Mast cell: a multi-functional master cell. *Frontiers in immunology, 620*.
- Lam, Murphy, Kokkinaki, Venosa, Sherrill-Mix, Casu, et al. (2021). DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia. *Science Translational Medicine, 13*(616), eabj1008.
- Lane. (2018). Hot mitochondria? *PLoS biology, 16*(1), e2005113.
- Leschak, & Eisenberger. (2019). Two distinct immune pathways linking social relationships with health: inflammatory and antiviral processes. *Psychosomatic medicine, 81*(8), 711.
- Liu, Zhang, Dong, An, Xue, Ge, et al. (2015). Digestion of nucleic acids starts in the stomach. *Scientific Reports, 5*(1), 1-11.
- Lopata, Kleine-Tebbe, & Kamath. (2016). Allergens and molecular diagnostics of shellfish allergy. *Allergo journal, 25*(7), 24-32.
- Lu, Kobayashi, Quinn, & DeLeo. (2012). A NET Outcome. *Frontiers in immunology, 3*, 365.
- Maidhof, & Hilas. (2012). Lupus: an overview of the disease and management options. *Pharmacy and Therapeutics, 37*(4), 240.
- Min, Brown, & LeGros. (2012). Understanding the roles of basophils: breaking dawn. *Immunology, 135*(3), 192-197.
- Moelling. (2012). Are viruses our oldest ancestors? *EMBO reports, 13*(12), 1033-1033.
- Moresco, LaVine, & Beutler. (2011). Toll-like receptors. *Current Biology, 21*(13), R488-R493.
- Muldoon, Alvarez, Begley, Boado, Del Zoppo, Doolittle, et al. (2013). Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 33*(1), 13-21.
- Murphy. (1999). Nitric oxide and cell death. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, 1411*(2-3), 401-414.
- Murphy, Travers, & Walport. (2007). Chapter 3. Antigen recognition by B-cell and T-cell receptors. *Janeway's Immunobiology, 7th Edn, ed. E. Lawrence (New York, NY: Garland Science)*, 110-142.

- Nguyen, & Soulika. (2019). The dynamics of the skin's immune system. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 1811.
- Nieman, & Wentz. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of sport and health science*, 8(3), 201-217.
- Obata-Ninomiya, Domeier, & Ziegler. (2020). Basophils and eosinophils in nematode infections. *Frontiers in immunology*, 3014.
- Organisation. (1946). Constitution of the world health organisation. In (pp. 100).
- Pahwa, Goyal, & Jialal. (2021). Chronic inflammation. *StatPearls [Internet]*.
- Papayannopoulos. (2018). Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*, 18(2), 134-147.
- Parra-Medina, & Cheriñavsky. (2013). Celiac disease. In *Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press.
- Perdomo-Celis, Taborda, & Rugeles. (2019). CD8+ T-cell response to HIV infection in the era of antiretroviral therapy. *Frontiers in immunology*, 1896.
- Pisetsky. (2011). Pus: the Rodney Dangerfield of immunology. In (Vol. 13, pp. 1-3): Springer.
- Plitas, & Rudensky. (2016). Regulatory T cells: differentiation and function. *Cancer immunology research*, 4(9), 721-725.
- Prussin, II, & Marr. (2015). Total virus and bacteria concentrations in indoor and outdoor air. *Environmental science & technology letters*, 2(4), 84.
- Rajalingam. (2011). Human diversity of killer cell immunoglobulin-like receptors and disease. *The Korean journal of hematology*, 46(4), 216-228.
- Rajkumar, & Levine. (2020). Latent Autoimmune Diabetes. *StatPearls [Internet]*.
- Ramirez, Yacoub, Ripa, Mannina, Cariddi, Saporiti, et al. (2018). Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. *BioMed research international*, 2018.
- Rock, Reits, & Neefjes. (2016). Present yourself! By MHC class I and MHC class II molecules. *Trends in immunology*, 37(11), 724-737.
- Rogers, & Holen. (2011). Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates. *Journal of translational medicine*, 9(1), 1-17.
- Romagnani. (1999). Th1/th2 cells. *Inflammatory bowel diseases*, 5(4), 285-294.
- Rosenblum, Remedios, & Abbas. (2015). Mechanisms of human autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, 125(6), 2228-2233.
- Ruddle, & Akirav. (2009). Secondary lymphoid organs: responding to genetic and environmental cues in ontogeny and the immune response. *The Journal of Immunology*, 183(4), 2205-2212.
- Segerstrom, & Miller. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin*, 130(4), 601.
- Siracusa, Kim, Spergel, & Artis. (2013). Basophils and allergic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(4), 789-801.
- Srivastava, Jackson, Kim, Choi, & Lim. (2019). A characterization of dendritic cells and their role in immunotherapy in glioblastoma: from preclinical studies to clinical trials. *Cancers*, 11(4), 537.
- Steinman. (1990). The use of monoclonal antibodies for treatment of autoimmune disease. *Journal of clinical immunology*, 10(6), 30S-39S.
- Steinman. (2008). Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders. *The Journal of clinical investigation*, 118(11), 3557-3563.
- Stojanovich, & Marisavljevich. (2008). Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*, 7(3), 209-213.
- Stone, Prussin, & Metcalfe. (2010). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S73-S80.

- system. (2015). Institute for quality and efficiency in health care (IQWiG). In: The German health care system Health care in Germany.
- Zdrojewicz, & Stebnicki. (2016). Sosnowsky's hogweed-toxicology and threat to health. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 41(243), 165-168.
- Zhang, & Gallo. (2016). Antimicrobial peptides. *Current Biology*, 26(1), R14-R19.
- Zhang, Ing, Fraser, Chen, Khan, Zakem, *et al.* (2013). Follicular helper T cells: new insights into mechanisms of autoimmune diseases. *Ochsner Journal*, 13(1), 131-139.
- Tafti, Ehsan, & Xixis. (2021). Multiple Sclerosis. StatPearls. In: StatPearls Publishing.
- Tessandier, Melki, Cloutier, Allaey, Miszta, Tan, *et al.* (2020). Platelets disseminate extracellular vesicles in lymph in rheumatoid arthritis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(4), 929-942.
- Theoharides, Alysandratos, Angelidou, Delivanis, Sismanopoulos, Zhang, *et al.* (2012). Mast cells and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(1), 21-33.
- Togashi, Shitara, & Nishikawa. (2019). Regulatory T cells in cancer immunosuppression—implications for anticancer therapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 16(6), 356-371.
- Torang, Gupta, & Klinke. (2019). An elastic-net logistic regression approach to generate classifiers and gene signatures for types of immune cells and T helper cell subsets. *BMC bioinformatics*, 20(1), 1-15.
- Uehling, Deveau, & Paoletti. (2017). Do fungi have an innate immune response? An NLR-based comparison to plant and animal immune systems. *PLoS pathogens*, 13(10), e1006578.
- Vaillant, Sabir, & Jan. (2021). Physiology, immune response. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Walter, Hanna-Jumma, Carraretto, & Forni. (2016). The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical Care*, 20(1), 1-10.
- Wieland, Piechotta, Feinberg, Ludeman, Hutton, Kanji, *et al.* (2021). Elderberry for prevention and treatment of viral respiratory illnesses: A systematic review. *BMC complementary medicine and therapies*, 21(1), 1-15.
- Vivier, Ugolini, Blaise, Chabannon, & Brossay. (2012). Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. *Nature Reviews Immunology*, 12(4), 239-252.

Kasutatud veebiaadressid ja internetiallikad:

[https://en.wikipedia.org/wiki/Lymph\\_node](https://en.wikipedia.org/wiki/Lymph_node)

[https://en.wikipedia.org/wiki/Lymphatic\\_system](https://en.wikipedia.org/wiki/Lymphatic_system)

<https://et.wikipedia.org/wiki/Uni>

<https://medlineplus.gov/autoimmunediseases.html>

<https://medlineplus.gov/ency/article/000358.htm>

<https://medlineplus.gov/ency/article/000569.htm>

<https://medlineplus.gov/ency/article/000816.htm>

<https://medlineplus.gov/ency/article/003103.htm>

<https://medlineplus.gov/genetics/gene/aire/>

<https://medlineplus.gov/multiplesclerosis.html>

<https://my.clevelandclinic.org/health/articles/21199-lymphatic-system>

<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15219-swollen-lymph-nodes>

<https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/10418-immunosuppressants>

<https://pathology.jhu.edu/autoimmune/causes>

<https://pdb101.rcsb.org/motm/63>

<https://sisu.ut.ee/antikehad/2-antikehade-struktuur-ja-funktsioon>

<https://thispodcastwillkillyou.com/2021/12/14/episode-86-typhus-another-lousy-episode/>

<https://www.britannica.com/science/immune-system/Classes-of-immunoglobulins>

<https://www.britannica.com/science/immune-system/T-cell-antigen-receptors>

<https://www.britannica.com/science/immune-system/T-cell-antigen-receptors>

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/lymph-node>

<https://www.cdc.gov/sepsis/what-is-sepsis.html>

<https://www.connecticutchildrens.org/health-library/en/parents/az-abscess/>

<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/organs-and-tissues/immunity-in-the-gut>

<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/organs-and-tissues/lymph-node>

<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/dendritic-cells>

<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/neutrophils>

<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/immune-development/t-cell-development-in-thymus>

[https://www.kliinik.ee/haiguste\\_abc/reaktiivne-artriit/id-1517](https://www.kliinik.ee/haiguste_abc/reaktiivne-artriit/id-1517)

[https://www.kliinik.ee/haiguste\\_abc/reumatoidartriit/id-1542](https://www.kliinik.ee/haiguste_abc/reumatoidartriit/id-1542)

<https://www.kliinikum.ee/kopsukliinik/kasulik-teada/9-astma-ja-allergia>

<https://www.kliinikum.ee/patsiendiinfo-andmebaas/allergia-immuunravi/>

<https://www.kliinikum.ee/patsiendiinfo-andmebaas/anafulaksia/>

<https://www.kliinikum.ee/patsiendiinfo-andmebaas/atoopiline-dermatiit-ehk-nahapoleetik/>

<https://www.kliinikum.ee/patsiendiinfo-andmebaas/mitteallergiline-riniit-ehk-krooniline-nohu>

<https://www.kliinikum.ee/patsiendiinfo-andmebaas/naha-torketest-allergeenide-selgitamiseks/>

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/edema/symptoms-causes/syc-20366493>

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pet-allergy/symptoms-causes/syc-20352192>

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/primary-immunodeficiency/symptoms-causes/syc-20376905>

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/swollen-lymph-nodes/symptoms-causes/syc-20353902>

<https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-shock/basics/art-20056620>

<https://www.msmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/tumor-immunology/tumor-antigens>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447112/>

<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/severe-combined-immunodeficiency-scid>

<https://www.niaid.nih.gov/research/immune-tolerance>

<https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/decoding-variety-human-antibodies>

<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/macrophages>

<https://www.oldest.org/nature/viruses/>

<https://www.onkoloogiakeskus.ee/pahaloomulised-kasvajad/hodgkini-lumfoom>

<https://www.science.org/content/article/red-blood-cells-may-be-immune-sentinels>

<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/bacteriophages>

<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/autophagy>

<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/progenitor-cell>

<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/cluster-of-differentiation>

<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/cytotoxic-t-cell>

<https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/prostaglandin-d2>

<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/immunity>

<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/immune-response>

<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/histamine>

<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/lymphoid-progenitor-cell>

<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/lymphoid-progenitor-cell>

<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/myeloid-progenitor-cell>

<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/lymphocyte-migration>

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/antibody>

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/antigen>

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dendritic-cell>

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hypothalamus>

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/immunopathology>

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/langerhans-cell>

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/lymph>

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/neutrophil>

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/b-cell>

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/cytokines>

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/furanocoumarins>

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/major-histocompatibility-complex>

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/stem-cells>

<https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/systemic-inflammatory-response-syndrome>

<https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/inflammation>

<https://www.sciencedirect.com/topics/veterinary-science-and-veterinary-medicine/antigen-presenting-cell>

<https://www.thermofisher.com/ee/en/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/antibody-methods/immunoglobulin-structure-classes.html>

<https://www.uptodate.com/contents/fatal-anaphylaxis>

<https://www.webmd.com/a-to-z-guides/autoimmune-diseases>

<https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/guide/common-rashes>

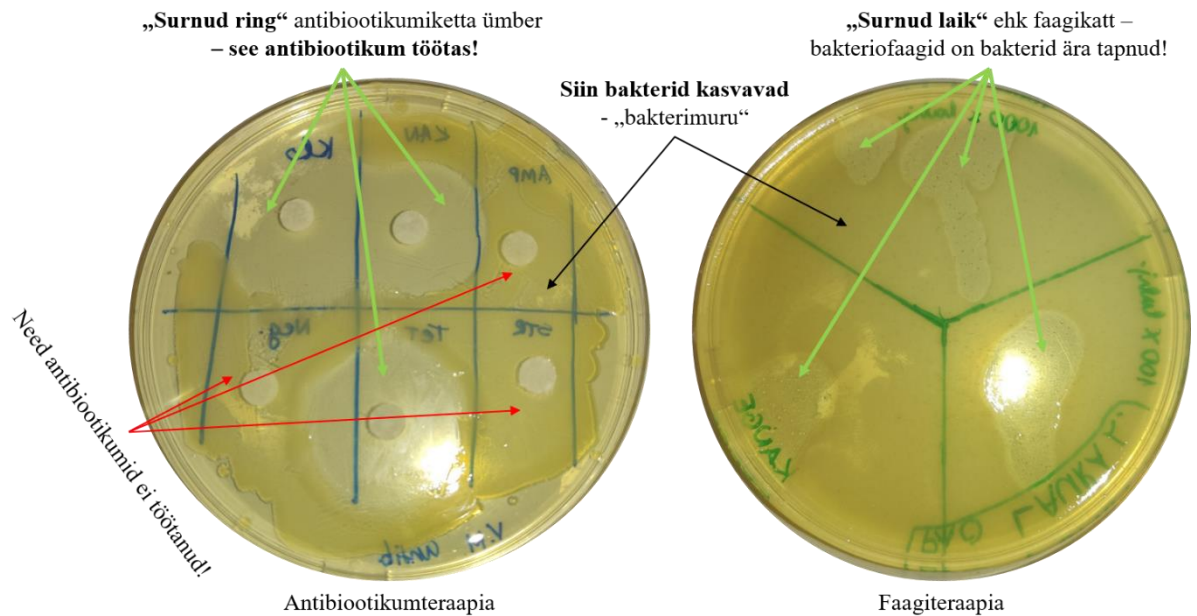
<https://www.virtuaalkliinik.ee/sumptomid/2019/02/14/laiguline-loove>

<https://www.youtube.com/watch?v=ESOKuRxNCpE>

<https://www.youtube.com/watch?v=I7orwMgTQ5I>



## Lisa 9. Antibiootikum –ja faagiteraapia laboripraktikumis tehtud bakterikülvid.



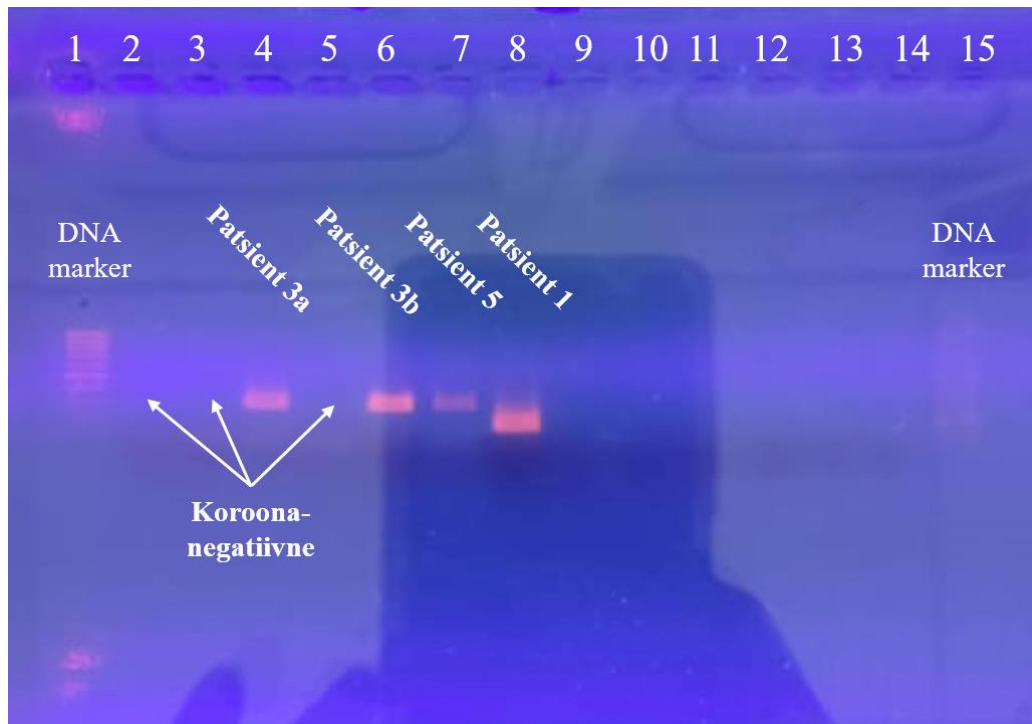
Pildil on toodud Immunoloogia kursuse I laboripraktikumi (antibiootikum –ja faagiteraapia) käigus tehtud bakterikülvide tulemused. Vasakul on söötmetass, millele on külvatud bakterid (uuritav bakteriliik) ning millele on omakorda asetatud antibiootikumidega immutatud filterpaberi kettad. Nagu näha, siis klooramfenikool ja kanamütsiin (ülemine rida, 1. ja 2. lahter) ning tetramütsiin (alumine rida, keskmine lahter) on efektiivsed bakteri kasvu pidurdamisel või bakteri surmamisel. Seevastu ampitsilliin (ülemine rida, 3. lahter) ning streptomütsiin (alumine rida, 3. lahter) on identsed negatiivse kontrolliga (alumine rida, 1. lahter) ehk ei ole efektiivsed selle bakteri surmamiseks või kasvu pidurdamiseks.

Parempoolsel pildil on näha, kuidas söötmetassile külvatud bakterid on kas surmatud (või on nende kasv pidurdunud) nendes kohtades, kuhu õpilased on tilgutanud reoveest eraldatud bakteriofaage ehk bakteriviiruseid. Söötmetass on jagatud kolmeks sektoriks, kus „kangele“ sektorile (vasakpoolne sektor) on tilgutatud lahjendamata faagilahust, ülemisele sektorile on tilgutatud 1000x lahjendatud faagilahust ning parempoolsele sektorile on tilgutatud 100x lahjendatud faagilahust. Näha on nn surnud laike ehk faagikattu kõigi proovide puhul (k.a 1000x lahjenduse puhul), mis tähendab, et selle faagiseguga (kuna reovees on tõenäoliselt palju erinevaid faage, mitte ainult üks) on võimalik efektiivselt antud bakterit (*Pseudomonas aeruginosa*, PAO tüvi) surmata või selle bakteri kasvu pidurdada.

Pildi autor on käesoleva magistritöö autor.



**Lisa 10. II laboripraktikumis („SARS-CoV-2 infektsiooni tuvastamine RT-PCR meetodiga“) tehtud agarosgeeli analüüsipilt.**



Pildil on toodud Immunoloogia kursuse II laboripraktikumi tulemused: nn geelipilt, millel on näha kuue uuritava patsiendi RT-PCR proove. Kui patsiendi proovis oli SARS-CoV-2 viiruse RNA (ehk patsient oli nakatunud koroonaviirusesse), oli sellelt võimalik RT-PCR-ga võimalik paljundada DNA-d, mida seejärel analüüsiti agarosgeelelektroforeesiga, ning saadi ülal toodud pilt. See, koroonaviiruse S-geenilt amplifitseeritud (paljundatud) DNA hakkab geelis UV-kiirguse toimele oranžilt fluorestseeruma. Nagu näha, siis geeli 4., 6., 7. ja 8. rajal olnud, ehk vastavalt patsientide 3, 5 ja 1 proovides on amplifitseeritud DNA olemas, mis tähendab, et need inimesed olid proovi andmise ajal koroonaviirusesse nakatunud. Fluorestseeruvate DNA fragmentide erinev kaugus/kõrgus geelis (8. rajal olev proov on allpool, võrreldes teistega) tuleneb sellest, et kasutasime praktikumis koroonaviiruse S-geeni amplifitseerimiseks kahte erinevat praimeritepaari. Ühtede praimeritega saime ligi 550 nukleotiidi pikkuse DNA fragmenti (geelipildil ülevalpool asetsevad „helendavad ribad“), teiste praimeritega ligi 250 nukleotiidi pikkuse DNA fragmenti (allpool asetsev „helendav riba“). 1. ja 15. rajal on DNA marker, DNA fragmenti suuruse hindamiseks. NB! Tegelikult on 1. patsiendi proov geelil ka 9. ja 13. rajal ning 5. patsiendi proov ka 10. rajal (kuna iga patsiendi proovi uuris vähemalt kaks õpilaste paari), kuid nagu näha, pole proovid koroona-positiivset tulemust andnud. Need pidid, vastavalt TÜTI teadlastelt saadud infole, olema koroona-positiivsed (nagu seda on näha 7. ja 8. geeli rajal), kuid erinevatel võimalikel põhjustel pole õpilastel testimine välja tulnud. Võimalikke põhjuseid, miks testimine välja ei tulnud, pidid õpilased protokollis eneseanalüüsi osas kirjeldama. Nn tühjad radadel (2., 3., 5., 11., 12. ja 14.) on ülejäänud kolme patsiendi (patsiendid 2, 4 ja 6) proovid – need pididki koroona-negatiivsed olema.

3a ja 3b nimetused tulenevad sellest, et iga patsiendi proovi analüüsisid vähemalt kaks õpilaste paari – patsiendi proov on tegelikult sama. Pildi autor on käesoleva magistritöö autor.

## Lisa 11. I praktikumi („Antibiootikum –ja faagiteraapia“) praktikumi protokoll.

### Antibiootikum -ja faagiteraapia PRAKTIKUMI PROTOKOLL

Nimi/nimed: .....

#### PROBLEEM

Ainuüksi Euroopas sureb aastas ligi **33 tuhat** inimest antibiootikumiresistentsete bakterite poolt põhjustatud haigustesse. Vähem kui 10 aastat tagasi (2014) kehtis ~see number kogu maailma kohta! 2019. aastal suri ligi 1,2 mln inimest AB-resistentsetesse bakterihaigustesse. AB-resistentsus tekib bakteritel loodusliku valiku tõttu: antibiootikumide (AB) keskkonda (sh inimesse) sattumisel jäävad ellu vaid need bakterid, kes on selle AB suhtes tolerantsemad või koguni resistentsed. Seetõttu on ka nende bakterite järeltulijad vastava AB vastu resistentsed/vastupidavamad. Kuna evolutsioonis toimub peale paljunemise ka arenemine, tekivad nii AB-resistentsed ja/või aina vastupidavamad bakteritüved. See on probleem, kui üritatakse bakteriaalset haigust ravida AB-dega, mille vastu antud bakter resistentne on. Baktereid, mis on resistentsed mitme või isegi kõigi teadaolevate antibiootikumide vastu (multiresistentsus), nimetatakse ka rahvasuus **superbug**’ideks (“super-pisik”, “ülim pisik”). Enim levinud/surmavamad AB-resistentsed bakterid ja nende poolt põhjustatud haigused:



*Mycobacterium tuberculosis*. Põhjustab **tuberkuloosi** - tõsine kops ja ka teisi organeid kahjustav haigus, millesse sureb ligi ¼ haigestunutest (2 mln inimest aastas). Levib peamiselt õhu kaudu - piisknakkus. Tuberkuloosi vaktsiin kuulub Eestis riiklikku immuniseerimiskavasse (BCG vaktsiin, mida manustatakse 1-5 päeva vanusele lapsele).



*Neisseria gonorrhoeae* ehk gonokokk. Põhjustab **gonorröad** ehk tripperit ning levib eelkõige seksuaalsel kokkupuutel. Gonorröa sümptomiteks on sugu -ja kuseteede ägedad põletikud, kuigi sümptomid võivad ka puududa. Tõsisemate sümptomite hulka kuuluvad ka artriit, kardiit, meningiit ja isegi nägemisvõime kaotamine.



*Streptococcus pyogenes*. Rahvakeeli ka “lihasööjabakter”, kuigi tegelik lihaskoe jt kudede suremise põhjus on selle bakteri poolt põhjustatud autoimmuunsus, mitte otseselt bakter ise. Enamasti nn lihasööjahaigust ei põhjusta, vaid hoopis **sarlakeid**: ägedat naha- ja mandlite põletikku/löövet. Sellele on iseloomulik ka nahaketendus.



*Escherichia coli* ehk soolekepike ehk kolibakter. On üks tavalisematest soole asukatest - see bakter on pea igal inimesel olemas. Ent mõned virulentsed tüved põhjustavad soolenakkusi, sh **enterohemorrhagiat** (otsetõlkes “soole veritsemine”). Sümptomite hulka kuuluvad kõhukrambid, verine kõhulahtisus, ka närvisüsteemi ja neerude häired. Levib peamiselt saastunud joogivee ja toidu (eelkõige töötlemata/halvasti töödeldud liha) kaudu.



*Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas* perekonna baktereid leidub igal pool ning nende hulka kuulub ka oportunistlikke patogeene, sh *P. aeruginosa*. Paljud *P. aeruginosa* tüved on AB-resistentsed ning võimelised kiiresti uut resistentsust arendama: ilmselt saab sellest tulevikus üks ohtlikumaid multi-AB-resistentseid baktereid. Põhjustab nt **pneumooniat**.

Allikad: <https://longitudeprize.org/blog/10-most-dangerous-antibiotic-resistant-bacteria/>, CDC, Terviseamet.

## MIS ON FAAGITERAAPIA?

Üha enam kasutatakse (multi-)AB-resistentsete bakterihaiiguste raviks **faagiteraapiat**. See on teoorias väga lihtne ning efektiivne: patsiendile manustatakse nn “faaginaps” (*phage shot*), mis on tavaliselt segu erinevatest bakteriofaagidest, millest vähemalt üks on võimeline haigust tekitavat bakterit nakatama; ja tapma.

Selle eeliseks antibiootikumide ees on see, et bakteriofaagi vastane immuunsus tekib bakteril palju aeglasemalt, kui AB-resistentsus/-tolerantsus. Ka on teoorias võimalik nakatada ainult seda ühte, kindlat, patogeenset bakterit, kes antud bakteriaalset haigust põhjustab. Enamasti mõjub aga üks antibiootikum tervele nimekirjale bakteritele, sh kommensaalidele (“head bakterid”), kes elavad inimese kehas/kehal (seedekulglas, nahal, suus jm). See võib põhjustada kroonilisi seedehäireid, immuunprobleeme jt mikrobioomi tasakaalutusest tulenevaid probleeme, mida võib üldiselt nimetada **düsbioosiks**. Negatiivsena võib välja tuua faagiteraapia vähese uurituse võrreldes antibiootikumidega: kuigi faagiteraapiat on tehniliselt rakendatud juba 100 aastat, on Lääne meditsiinis seda hetkeseisuga väga vähe uuritud. Ka võib tekitada inimestes ebamugavustunnet teadmine, et **arst nakatab inimest tahtlikult viirusega**: hoolimata sellest, et see viirus (bakteriofaag) inimest nakatada ei suuda; ning tehniliselt hingab, joo ja sööb inimene niikuinii sisse päevas potentsiaalselt tuhandeid erinevaid viiruseid, arvuliselt miljoneid viiruseid. Suur enamus neist isegi ei suuda inimest nakatada; või ei nakata inimest tõsiselt, mistõttu me ei märkagi seda. Siiski pole veel väga hästi teada, kuidas võib faagiteraapia mõjutada (pikas perspektiivis) sinu **mikrobioomi** (sinu sees ja peal elavad bakterid, seened, algloomad jt mikroorganismid: neid on hinnanguliselt kuni **40 triljonit**) ning **viroomi** (sinu sees ja peal elavad viirused; neid on hinnanguliselt kuni **400 triljonit**!) ning võimalik, et kuni **45 tuhat** liiki/tüve).

Allikad: <https://doi.org/10.1073/pnas.2023202118> ja <https://dx.doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162>.

## STSENAARIUM

**Oled bioanalüütik**, kes töötab meditsiinasutuses, mis asub piirkonnas (nt Sahara-tagune Aafrika), kus (multi-)AB-resistentsete bakterihaiiguste sagedus on väga kõrge: **iga päev sureb mitukümmend inimest AB-resistentsetesse bakterihaiigustesse**. Sinu eesmärk on leida, milliste antibiootikumide vastu haigust tekitav bakter resistentne on; ning, eriti (multi-)resistentsuse korral, millised bakteriofaagid seda bakterit võimalised nakatama (ja tapma) on.

**“Kust AB-resistentseid baktereid saadakse?”** - peamiselt haiglatest...



**NB!** Panna tähele, et tehniliselt on AB-resistentsus normaalne, loomulik nähtus: seda juhtub looduses kogu aeg, pidevalt\*. Antibiootikumide (väär)kasutamine teeb selle nähtuse lihtsalt inimese jaoks sagedasemaks ja seeläbi ohtlikumaks.

\*Antibiootikume toodavad paljud organismid, nt paljud (hallitus)seened, kes üritavad ümbritsevate organismide, sh bakterite, elutegevust pärssida. Miks? Selleks, et ise eelist saada (näiteks saada ressursi täielikult endale, mitte bakteritega jagada). See tähendab, et pidevalt esineb nn võidurelvastumine: kumb on kiirem? Kas hallitusseen vm organism, kes pidevalt rohkem/uusi antibiootikume toodab; või nende antibiootikumide sihtmärk, nt bakter, kes pidevalt nende antibiootikumidega kohastuda “üritab” - tolerantsust või resistentsust arendab?

## **PRAKTIKUMI EESMÄRK**

Leia antibiootikum(id), mis töötab sinu patsienti nakatanud bakteri peal: tapab antud baktereid (bakteriotsiidne) või takistab nende kasvu (bakteriostaatiline). Määra ka antibiootikumi suhteline efektiivsus “surnud laigu” suuruse ja olemasolu põhjal: “väga efektiivne”, “suhteliselt efektiivne” või “ei ole efektiivne”.

Leia ka, kas antud bakteriofaag/bakteriofaagi segu töötab sinu patsienti nakatanud bakteri peal: kas lüüsib antud baktereid ehk kas tekib surnud laik ehk **faagilaik** ehk **faagikatt**?

## **PRAKTIKUMI ÜLESEHITUS**

**I päev:** lühike praktikum (kuni 1 h), mille käigus toimub **faagi rikastuskultuuri** tegemine: uuritava bakterikultuuri tahtlik nakatamine viirusallikaga ning kasvatamine üleöö. Tulemuseks on “(bakteri)viirustest paks” lahus ehk rikastuskultuur.

**II päev:** praktikumi põhiosa (2- 3 h), mille käigus toimub:

**Faagiteraapia:** nn bakterimuru valmistamine. Patsienti nakatanud bakterist tehakse nn bakterimuru (pehme agar, *soft agar*), mida seejärel nakatatakse reoveest saadud faagiseguga, et näha, kas faagid/faagisegu on võimelised uuritavat bakterit nakatama ja tapma.

**Antibiootikumteraapia:** patsienti nakatanud bakteri külvamine söötmetassile ning erinevate antibiootikumide lisamine, vaatlemaks, millised neist töötavad (ehk kas takistavad bakterite jagunemist, kasvu). Antibiootikume lisatakse “baktereid täis” söötmetassile antibiootikumiketaste kujul.

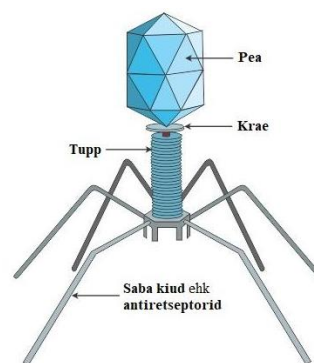
**III päev: tulemuste analüüsimine.** Millised antibiootikumid töötasid, millised mitte? Miks (need)? Kas faagid/faagisegu olid võimelised bakterit nakatama ja tapma?

Tehniliselt on AB-resistentsus (ABR) antimikroobse resistentsuse (AMR) alavorm: kõik antimikroobsed tegurid ei ole organismide poolt toodetud “relvad”, st ei ole antibiootikumid. Antimikroobsete tegurite hulka kuuluvad ka nt lihtsad keemilised ühendid nagu osoon, aga ka nt orgaanilised happed, alkoholid, halogeenid, aldehüüdid ning füüsikalised tegurid nagu kuumus ja kiirgus jpt. Jah, ka nende tegurite vastu võib mikroobidel, eriti bakteritel, areneda resistentsus ja/või tolerantsus (ehk AMR).  
Internetis võid kohata ka terminit AMR: tea, et see pole päris sama, mis ABR.

## Faagiteraapia

- ★ Töö toimub **paaris**.
- ★ Praktikumi ajal **kanna kummikindaid**.
- ★ Soovituslik on ka pikad juuksed kinni siduda.

**Eesmärk:** leia, kas kasutatavad faagid/faagilahus on võimeline nakatama sinu patsienti nakatanud bakterit. Seda saad kontrollida, jälgides, kas tekib nn faagilaik/**faagikatt**.

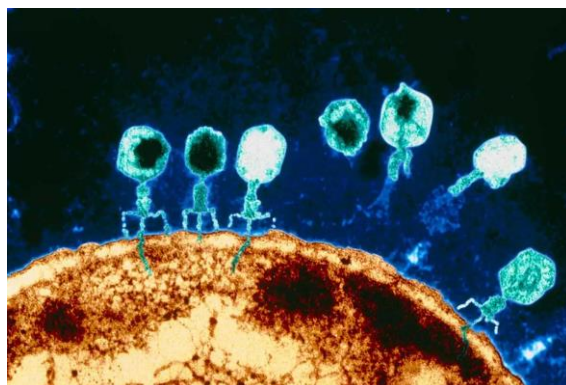


Uuritavad bakteriliigid/perekonnad on:

- *Pseudomonas aeruginosa* (PAO tüvi)
- *Pseudomonas brassicacearum*
- *Pantoea sp.* (bakteriperekond))
- *Citrobacter sp.* (bakteriperekond)
- *Rahnella aquatilis*
- *Streptophomonas sp.* (bakteriperekond)

Sina ja sinu paariline valite nendest **ühe**. See on bakter, kes on sinu patsienti nakatanud ning kelle antibiootikumiresistentsust ja faagiteraapia võimalikkust sa pead uurima hakkama!

**NB! Kanna kindaid, ära laku, ära joo ega söö laboris!** Kõik need bakterid (või nende nn pereliikmed) on **oportunistlikud patogeenid** - mikroobid, kes üldiselt haigusi ei põhjusta, kuid **teatud olukorras** (võimalusel, *opportunity*) võivad infektsiooni ja haigust põhjustada. Need “teatud olukorrad” on näiteks immuunpuudulikkuse korral, immunsupressiooni korral (autoimmuun -ja/või vähiravi), düsbioosi korral, “valesse kohta sattumise korral” (nt kopsu) ja läbitungiva trauma korral (lahtine haav, naha täielik läbistamine). **Jälgi ohutusjuhiseid!**



Bakteriofaagid (rohekad) *Escherichia coli* rakumembraanile kinnitumas. Näha on ka, kuidas nad oma DNA bakteri sisse “süstivad”.



## I. Esmalt valmista ette rikastuskultuur:

1. Võta üks 15 ml tuub ning **tähista see markeriga**: oma paari nimed/nimetus ning uuritava bakteri nimi.

2. Lisa tuubi:

- **3 ml** YT (2x) söödet
- **3 ml** filtreeritud reovett\*
- **12 µl** 1M CaCl<sub>2</sub>
- **0,5 ml** üleöö kasvanud, uuritava bakteri kultuuri

\*See on meie nn **faagi**allikas: reovees on palju erinevaid bakteriliike, eelkõige selliseid, kes ka inimese sees ja keha pinnal elavad. Järelikult on ka reovees bakteriofaagid, kes neid baktereid on võimelised nakatama!

\*Filtreeritud, sest nii jäävad lahusesse ainult faagid; bakterid mitte.

3. Sega lühidalt vorteksil, et kõik osad seguneksid.

4. Inkubeeri: pane vedelsööde koos bakterite ja faagidega **üleöö 30 °C** juurde, inkubaatorisse. Selle eesmärk on valmistada lahus, mis on “viirustest paks”.

**Faagid hakkavad paljunema (vt Joonis 1. Faagi elutsükkel).**



### “Kui paljudest viirustest me räägime?”:

- Ühes milliliitris üleöö kasvanud bakterikultuuris (millest sa just 0,5 ml rikastuskultuuri panid) võib olla ~sada miljonit kuni miljard bakterit!
  - Need bakterid hakkavad uues, värskes söötmes (YT) omakorda paljunema: neid võib olla homseks juba miljardites ühes milliliitris: potentsiaalselt kokku ligi **100 miljardit** bakterit!
- Sõltuvalt viiruse liigist/tüvest võib ühes nakatunud rakus tekkida uusi viirusosakesi paarikümnest paarisaja -ja isegi paari(kümne) tuhandeni!
  - See tähendab, et praktikumi teiseks osaks (homseks) on selles rikastuskultuuriga tuubis suurusjärgus **10-100 triljonit** (võimalik, et kuni kvadriljon) **faagi!** + faagid, mis olid juba reovees olemas...

## II. Nüüd uuri, milline bakteriofaag on võimeline sinu külvatud bakterit nakatama.



1. Võta kaks 1,5 ml tuubi ja **tähista** markeriga: faagi lüsaat (nt “FS”) ja supernatant (nt “SN”). Veendu, et sinu tuub(id) on klassikaaslaste omadest eristatavad.

2. Pipeteeri 1,5 ml **faagi lüsaadi** tuubi:

- **1 ml** üleöö kasvanud rikastuskultuuri (mille tegid eile 15 ml tuubi)
- **12 µl kloroformi** (tee seda tõmbekapi all! **Kloroform on mürgine!**)

3. Sega korralikult vorteksil läbi.

4. Lase **5 minutit** toatemperatuuril seista: kloroform tapab bakterid (aga mitte faagid).





5. Tee lühike vorteks.
6. Aseta tuub tsentrifuugi. Oota, kuni kõigil klassikaaslastel on valmis, et saaks järgmist etappi teostada kõik koos. Tuubid peavad tsentrifuugis olema tasakaalustatud!
7. Tsentrifuugi rakud põhja: **5 min, 5000 rpm**.

Põhja jäävad surnud (bakteri)rakud, peale vesilahus koos faagidega.

8. Võta sinise pipetiga **ettevaatlikult** pealt ära peale jäänud lahus ehk supernatant.
  - Ettevaatlikult: põhja jäänud sade ei tohi kaasa (pipetiotsiku sisse) tulla!
  - Kõike (1 ml) sa kindlasti kätte ei saa: keera pipeti peale 700 µl.
9. Pipeteeri **700 µl** supernatanti uude, 1,5 ml **supernatandi** tuubi.

Faagi lüsaadi tuubi võid ära visata.

Supernatanti, milles on ainult faagid, kasutad järgmises etapis.

### Valmista ette nn bakterimuru:

Järgnevalt jagab õpetaja kõik paarid kaheks: kuna igat bakterit uurib vähemalt kaks paari, siis üks vastavat bakterit uuriv paar teostab järgnevat A osa ning teine B osa.

#### Variant A:

1. **Tähista** kaks uut 1,5 ml tuubi: “**10x** lahjendatud faagi lüsaat” ja “**100x** lahjendatud faagi lüsaat”. Tähistage nii, et sina ja sinu paariline tunnete need kindlasti ära.
2. **Tähista** üks LB söötmetass: oma rühma nimi/nimed ning vastavalt A või B variant.
3. Lisa mõlemasse, tähistatud 1,5 ml tuubi **900 µl** steriilset vett.
4. Nüüd lisa “**10x**” lahjendustuubi **100 µl** eelmises etapis valmistatud faagi lüsaati.  
Lisate just 9 osa vett ja 1 osa lüsaati: sul on 10x lahjendus.
5. Sega korralikult vorteksil.
6. Nüüd lisa teise, “**100x**” lahjendustuubi **100 µl** äsja valmistatud, 10x lahjendatud lüsaati. Sega korralikult vorteksil.  
Lisate just 9 osa vett ja 1 osa 10x lahjendatud lüsaati: sul on nüüd 100x lahjendus.
7. Sega katseklaasis omavahel kokku:

- **100 µl 100x lahjendatud** faagi lüsaati (mille just valmistasid)
- **100 µl** üleöö kasvanud bakterikultuuri (**sinu uuritavat bakterit**)  
(NB! Elusad bakterid! Mitte need, kelle just kloroformiga tapsid!)
- Viimasena: **4 ml pehmet** (0,6 %) **agarit** (temperatuur 45±1 °C)  
Pehmet agarit saad vesivannist, mis hoiab stabiilset, 45°C temperatuuri.

**NB! Tee seda kiiresti, sest muidu taheneb agar katseklaasis, jääb katseklaasi kinni ja pead kõike uuesti tegema - seda enam üles sulatada ei saa!**

5. Nüüd vala rahulikult (et mulle ei tekiks) segu söötmetassi pinna (ehk söötme, “tarretise” osa) peale. Veendu, et pehme agar katab kogu söötme pinna.
6. Oota mõned minutid, kuni pehme agar (“muru”) on täielikult tahenenud.
7. Jäta vahele “Variant B” osa ning jätkata alates 11. punktist.

#### Variant B:



1. **Tähista** kolm uut 1,5 ml tuubi: “**10x** lahjendatud faagi lüsaat”, “**100x** lahjendatud faagi lüsaat” ja “**1000x** lahjendatud faagi lüsaat”.  
Tähista nii, et sina ja sinu paariline tunnete need kindlasti ära.
2. **Tähista** üks LB söötmetass: oma rühma nimi/nimed ning vastavalt A või B variant.
3. B variandi puhul tuleb teha ka järgmist:
  - **Jaga tass kolmeks:** tõmba markeriga tassi põhjale (plastist osa) kolm joont, nii, et tass on jagatud kolmeks sektoriks. Soovitav on kasutada joonlauda.
  - Ühele sektorile kirjuta markeriga “kange” või “lahjendamata”, teisele sektorile “100x lahjendus” ja kolmandale sektorile “1000x lahjendus”.
4. Lisa igasse, tähistatud 1,5 ml tuubi **900 µl** steriilset vett.
5. Nüüd lisa “**10x**” lahjendustuubi **100 µl** eelmises etapis valmistatud faagi lüsaati.  
Lisasid just 9 osa vett ja 1 osa lüsaati: sul on 10x lahjendus.
6. Sega korralikult vorteksil.
7. Nüüd lisa teise, “**100x**” lahjendustuubi **100 µl** äsja valmistatud, 10x lahjendatud lüsaati. Sega korralikult vorteksil.  
Lisasid just 9 osa vett ja 1 osa 10x lahjendatud lüsaati: sul on nüüd 100x lahjendus.
8. Tee sama kolmanda tuubi ja 100x lahjendatud lüsaadiga, et saada 1000x lahjendus.
9. Sega katseklaasis omavahel kokku:
  - **100 µl** üleöö kasvanud bakterikultuuri (**sinu uuritavat bakterit**)  
(NB! Elusad bakterid! Mitte need, kelle just kloroformiga tapsid!)
  - Viimasena: **4 ml pehmet** (0,6 %) **agarit** (temperatuur 45±1 °C)  
Pehmet agarit saad vesivannist, mis hoiab stabiilset, 45°C temperatuuri.



**NB! Tee seda kiiresti, sest muidu taheneb agar katseklaasis, jääb katseklaasi kinni ja pead kõike uuesti tegema - seda enam üles sulatada ei saa!**

8. Nüüd vala rahulikult (et mulle ei tekiks) segu söötmetassi pinna (ehk söötme, “tarretise” osa) peale. Veendu, et pehme agar katab kogu söötme pinna.
9. Oota mõned minutid, kuni pehme agar (“muru”) on täielikult tahenenud.





10. Nüüd pipeteeri **vastava sektori keskele**, “muru peale” **10 µl**: lahjendamata faagi lüsaati, **100x** lahjendatud faagi lüsaati ja **1000x** lahjendatud faagi lüsaati. Oota, kuni lahus koos faagidega on söötme sisse imendunud.

Edasi läheb mõlemal variandil samamoodi:

11. Sulge tass parafilmiga ning aseta faagidega nakatatud “bakterimuruga” kaetud söötmetass **tagurpidi** inkubaatorisse: **30 °C, 48 h**.
12. Peale inkubeerimist saad bakterite kasvu järgi hinnata bakteriofaagi/faagisegu mõju bakterile. Kui tegid varianti B, ei kehti järgnev terve söötmetassi, vaid **ainult “faagitilga” kohta** (see, kuhu faagisegu tilgutasi)!

- **Väga efektiivne** - faagisegus on **virulentseid faage**: tapavad (lüüsiivad) aktiivselt baktereid. Söötmetassil (või “faagitilgas”) ei ole bakteriaalset kasvu toimunud: nagu ei olekski midagi söötmetassile külvanud.
  - **Efektiivne** - bakteriofaag takistab osaliselt bakterite kasvu ja/või surmab ainult osasid baktereid. Bakteriaalne kasv on toimunud, kuid esineb ohtralt faagilaike/faagikattu: surnud laigud, kus faagid on bakterid ära tapnud. Kui tegid nn faagitilku (variant B), siis vaata, kas faagilaik on täielikult “elutu” või ainult osaliselt.
- Vaata, millised näevad välja faagilaigud (Pilt 1).**
- **Ei ole efektiivne** - faagisegus on **mõõdukad faagid** (võivad nakatada, kuid ei tapa aktiivselt) või ei tapa baktereid efektiivselt: terve söötme pind on kaetud bakteritega (“muru vohab”) ja/või esinevad ainult mõned üksikud faagilaigud. Faagitilga (variant B) puhul ei ole põhimõtteliselt vahet nakatamata bakterimuru ja faagitilga vahel.



**Pilt 1. Faagikatt ehk faagilaigud.** Näha on faagilaike (“niidetud augud bakterimurus”), kus ei ole toimunud bakteriaalset kasvu, kuna faagid on kas: bakterid tapnud; ja/või bakterite elutegevust, sh kasvu ja paljunemist, aeglustanud.

Esmalt tee bakterikülv:



1. Kasutades ühekordset, steriilset külvispaatlit (sinine), külva bakterid söötmetassile:
2. Võta pipetiga **100 µl vastavat bakterikultuuri** ning kannu see söötmetassi ~keskele.
  - See on **sama bakter, keda kasuta(si)d faagiteraapias!**
  - **NB! Mitte** kloroformiga surmatud kultuur (faagi lüsaat), vaid elus bakterid!
3. Hõõru (pigem libista; hõõrudes võid baktereid tappa) külvispaatlit kasutades hoolega vedelik kogu söötme peal laiali, veendudes, et terve söötme pind on bakteritega ehk vedelikuga kaetud.
4. Tee seda seni, kuni on aru saada, et kogu vedelik on söötmesse imendunud.
5. Nüüd on bakterid söötmel olemas ning nad on valmis meeletu kiirusega kasvama (paljunema)!

Nüüd valmistate ette antibiootikumikettad, mille mõju sa uurima hakkad:



6. Tee augurauaga filterpaberist kettake. Sul on vaja ühte paberkestest iga antibiootikumi kohta + ühte kettakest negatiivseks kontrolliks.
7. Pane söötmetassile, iga ruudu keskele üks filterpaberist kettake. Võid pintsettidega aidata ja veenduda, et ketas on söötme küljes kinni (ja ei kukuks küljest)!
8. Tilguta iga vastava kettakese peale **üks tilk (10 µl)** vastavat antibiootikumilahust (ühele kettakesele tilguta üks tilk steriilset vett - see on sinu negatiivne kontroll).
9. Oota, kuni antibiootikum on ketta sisse imendunud, sulge tass parafilmiga;
10. ning aseta söötmetass koos bakterikülvi ja antibiootikumiketastega **tagurpidi** inkubaatorisse: **30 °C, 48 h.**
11. Peale inkubeerimist saad bakterite kasvu järgi hinnata antibiootikumi mõju bakterile, võrreldes kasvu negatiivse kontrolliga:
  - **Väga efektiivne** - antibiootikum on tugevalt bakteriostaatiline või -tsiidne (seda kasvu järgi täpselt määrata ei saa). Antibiootikumikettakese ümber ei ole bakteriaalset kasvu toimunud, võrreldes negatiivse kontrolliga.
  - **Efektiivne** - antibiootikum takistab osaliselt bakterite kasvu, tõenäoliselt on bakteriostaatiline. Antibiootikumikettakese ümber on kasv toimunud, kuid silmnähtavalt vähem, kui negatiivse kontrolli puhul.
  - **Ei ole efektiivne** - antibiootikum ei mõju bakterile (efektiivselt). Antibiootikum ei avalda bakteriootsiidset või -staatilist mõju bakterile: võrreldes negatiivse kontrolliga on vastava antibiootikumikettakese ümber bakteriaalne kasv ~samasugune; või on “surnud ring” väga kitsas.

### III. Tulemuste analüüsimine

#### Antibiootikumteraapia tulemused:

Kanna oma tulemused allolevasse tabelisse. Kanna tabelisse ka klassikaaslaste/teiste paaride bakterite nimetused ja tulemused! Seejärel tee järeldused.



Bakteriliik/tüvi	Kasutatud antibiootikumid (võid kasutada lühendeid)	Kas/mis töötas? Kui efektiivselt?	Märkus (nt kas üldse pidi töötama)?

#### Kokkuvõte ja järeldused (nii faagi - kui antibiootikumteraapia):



Faagiteraapia katsetest selgus, et minu uuritavat/minu patsiendil infektsiooni põhjustanud bakterit on/ei ole võimalik ..... (kui efektiivselt?) faagidega alla suruda. Seda sellepärast, et .....

Ka on, lähtudes minu tulemustest, selliste faagide hankimine ..... (kui lihtne?), sest .....

Faagiteraapial **on/ei ole** (antud stsenaariumit arvesse võttes) eelis antibiootikumide kasutamise ees, kuna .....

(selgitus peab sisaldama ka sinu hüpoteetilist asukohta - meditsiinasutust).



Minu uuritavat bakterit ..... (kirjuta bakteri nimetus) **olid võimelised** alla suruma (kas tapma või takistama) antibiootikumid .....  
..... (nimeta antibiootikumid) ning **ei olnud võimelised** alla suruma (kas tapma või takistama) antibiootikumid .....  
..... (nimeta antibiootikumid), kusjuures kõik antibiootikumid ei pidanudki minu uuritaval bakteril töötama: näiteks  
.....  
.....

(kasuta viimases punktis interneti abi).

### Sellest järeldan, et:

- 1) Minu uuritavat bakterit **on / ei ole** võimalik faagiteraapiaga alla suruda ja nii bakteriaalset infektsiooni ravida.
- 2) Minu uuritavat bakterit **on / ei ole** võimalik antibiootikumidega alla suruda ja nii bakteriaalset infektsiooni antibiootikumidega ravida.
- 3) Ka **on / ei ole** minu uuritav bakter antibiootikumi(multi-)resistentne.
- 4) Saadud tulemuste põhjal on faagiteraapia **efektiivsem / vähem efektiivsem**, kui antibiootikumteraapia.

NB! Pane faagidega nakatatud ja antibiootikumiketastega söötmetassid peale analüüsimist (tagasi) **külmkappi (4 °C)**! Siis saab neid veel vajadusel vaadata ja analüüsida, ilma, et vahepeal sisse sattunud reostusest või bakterite evolutsioonist tingituna toimunud kasv tulemusi mõjutaks!

## Küsimused:

### Küsimustele vastamiseks võid kasutada ka interneti abi.



Miks ei sobi kõik antibiootikumid kõigile bakteritele? Mis on eelduseks, et üks antibiootikum bakterile mõjuks?



Miks võib isegi siis, kui antibiootikum tehniliselt bakterile mõjub, olla probleeme vastava bakterihaiguse ravimisega? Mõttele sellele, kus bakteriaalne infektsioon olla võib ning kuidas enamasti antibiootikume manustatakse.



Kas bakteriaalsete haiguste raviks kasutatavad antibiootikumid võivad kahjustada ka inimese tervist? Kuidas? Mis on selle eelduseks?



Miks/kuidas tekib antibiootikumiresistentsus? Mida saad sina või meditsiinisektor teha selleks, et AB-resistentsuse teket ennetada; või tõenäosust vähendada?



Kuidas tekib antibiootikumiresistentsus bakteri seisukohast? Millised mehhanismid (3) on bakteril selleks, et antibiootikumi kui stressoriga toime tulla?



Leia internetist üks (levinuim) faag, kes on võimeline nakatama sinu uuritud bakterit: st “kes see faag olla võiks, kes minu tassil faagikattu tekitas?”. Nimeta see faag.

## Lisa 12. II praktikumi („SARS-CoV-2 infektsiooni tuvastamine RT-PCR meetodiga“) praktikumi protokoll.

### SARS-CoV-2 infektsiooni tuvastamine RT-PCR meetodiga

#### PRAKTIKUMI PROTOKOLL

Nimi/nimed: .....

#### SARS-CoV-2 ja COVID-19 pandeemia

SARS-CoV-2 on meile teada-tuntud koroonaviiruse ametlik nimetus. Koroonaviiruseid on tegelikult palju erinevaid: *Coronaviridae* sugukonnas on vähemalt 45 liiget. Nende hulka kuuluvad ka “tavalised viirused” nagu nt **rinoviirused** - “külmetushaiguste” ja rinoviiride ehk nohu põhjustajad. NB! Panna tähele, et kuigi me nimetame talvel haigeks jäämist tihti “külma saamiseks (“Sain eile külma”), siis külm sind haigeks ei tee - (rino)viirused teevad! *Coronaviridae* hulka kuuluvad ka tõsisemad haigustekitajad nagu **MERS** viirused (*Middle East respiratory syndrome*) ja **SARS** (*severe acute respiratory syndrome* ehk raskekujuline äge respiratoorne sündroom) viirused, sealhulgas SARS-CoV-2, kes põhjustab haigust nimega COVID-19 ja on sellenimelise pandeemia põhjustaja. Kuigi peamiselt seostatakse neid hingamisteede haigustega, põhjustavad need viirused ka “kõhugripi” sümptomeid: kõhulahtisus ja -valu. Seda seetõttu, et SARS viirused nakatavad ka soole-epiteelrakke. Tegelikult nakatavad koroonaviirused (sh SARS-CoV-2) ka teisi loomi, sh koduloomi, mitte ainult inimest. Kuulsamad inimese koroonaviirused on **SARS-CoV** (2003. aasta epideemia põhjustaja Aasias), **MERS-CoV** (2012. aasta epideemia põhjustaja Euroopas, USAs, Aasias ja Lähis-Idas) ning **SARS-CoV-2**, 2019. aasta pandeemia ehk COVID-19 pandeemia põhjustaja. SARS-CoV-2 ning eriti selle hilisemad tüved (Omicron ja selle alatüved) põhjustavad ülemiste hingamisteede põletikku. Nakatumisjärgne suremus on, sõltuvalt vanusest, elukohast, arstiabist jt teguritest, keskmiselt **0,5-1,5%**. Ligi 90% surmadest on põhjustatud hingamispuudulikkusest. 15.05.2022 seisuga on WHO andmetel maailmas nakatunud üle 500 miljoni inimese ning surnud ligi 6,3 mln inimest. USAs on see 2022. aasta kevade seisuga peamiseks surma põhjuseks, olles surmade arvu poolest sarnane 11. septembri (2001) terrorirünnakute surmade arvuga, **iga päev**.

Allikad: [10.1001/jama.2020.24865](https://doi.org/10.1001/jama.2020.24865), <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82862-5>, <https://covid19.who.int/>.

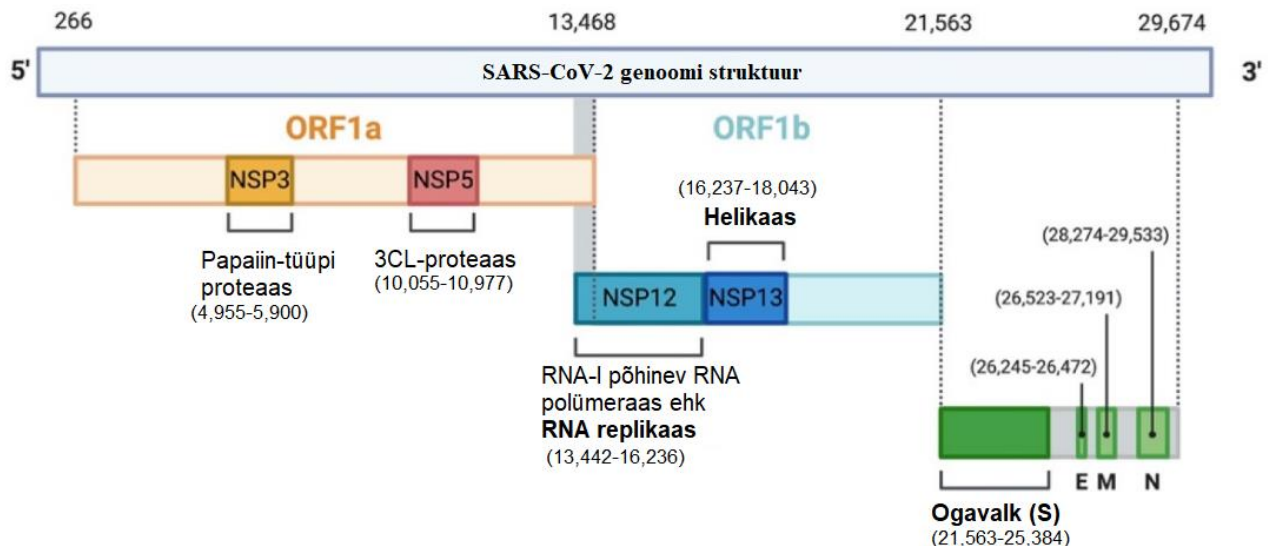
**“Kust koroonaviirus tuli?”** - geneetiliselt on SARS-CoV-2 kõige lähedasem (kuni 97,4%) **hobuseraua-nahkhiiri** (*Rhinolophus* perekonna nahkhiired) nakatavate koroonaviirustega: BANAL-236 ja BANAL-52 (ühed sarbekoviiruste alamperekonna esindajad; see alamperekond kuulub omakorda koroonaviiruste sugukonda). Võimalik, et SARS-CoV-2 “eelmine variant” nakatas ka soomusloomi (ehk “koroona hüppas soomusloomalt üle inimesele”), kuid üha enam arvatakse, et nn eelmiseks peremeheks oli siiski nahkhiir. Nahkhiires paljunedes muteerus tõenäoliselt üks eelmistest koroonaviirustest, mis võimaldas teha nn liikidevahelise hüppe (zoonoos). Nii evolutsioneerus SARS-CoV-2 originaaltüvi (Wuhan-Hu-1), mis nakatas esimest teadaolevat inimest Hiinas, Hubei provintsis, Wuhani linnas. Meedias nimetatakse seda esimest inimest ka **“patsient nulliks”** (*patient zero*), kuigi teadlased seda väljendit eriti ei kasuta.

Allikas: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04532-4>.

## SARS-CoV-2 genoom ja geneetika

Koroonaviirustel (*Coronaviridae*) on viiruste kohta suhteliselt suur genoom: 26-32 kb (kilobaasi ehk tuhat nukleotiidi). SARS-CoV-2 originaaltüvel (Wuhan-Hu-1) on genoomi suuruseks 29903 nukleotiidi. Teistel tüvedel võib see suurus erineda. Kui inimesel on genoomi suuruseks ligi 3,2 Gb (gigabaasi ehk miljard nukleotiidi) ning genoomis on arvatavasti kuskil 60 tuhat geeni, siis viirustel on tihti kõigest mõned geenid. SARS-CoV-2 genoomis on 12 geeni (täpsemini avatud lugemisraami ehk ORF'i). Need geenid kodeerivad koroonaviirusel: **replikaasi** - ensüümi, mida on vaja **RNA replikatsiooniks** (protsess, mida eukarüootsed rakud, sh inimese rakud, ei ole võimelised teostama) ning struktuurivalke: **S-, E-, M- ja N-valku**, ehk vastavalt ogavalku, ümbrisevalku, membraanivalku ja nukleokapsiidi valku. Viimase abil on koroonaviiruse RNA nukleokapsiidi pakitud. Koroonaviiruse SARS-CoV-2 uued tüved (sh Omicron, Delta, Epsilon jt tüved ning nende alatüved) tekivad eelkõige S-geeni (ja seetõttu ka S-valgu ehk ogavalgu) muteerumisel. Ogavalgu geeni ja seetõttu ogavalgu struktuuri muutumine võib viia olukorrani, kus viirus tunneb ära hoopis **uue peremehe** ja/või tunneb “vana peremeest” paremini ära: nakkavam tüvi (nagu seda on nt Omicroni tüvi). Muteerumine iseenesest on loomulik nähtus: nii DNA kui RNA replikatsioonil tekivad juhuslikud mutatsioonid. Probleem on aga selles, et viirused paljunevad (ja seega replitseerub nende genoom) meeletu kiirusega, mis võib kiiresti viia uute viirustüvede ja liikide tekkeni - ehk viirused **evolutsioneeruvad kiiresti!** Meie oma laboripraktikumis üritame tuvastada **S-geeni olemasolu**: RT-PCR meetodiga üritame tuvastada selle geenijärjestuse olemasolu patsiendi proovist. Kui see geen on olemas → inimene on nakatunud SARS-CoV-2-ga! Reoveeuuringutes, mida Eestis koroonaviiruse arvukuse hindamiseks tehakse, kasutatakse koroonaviiruse tuvastamiseks **N-geeni**.

Allikad: <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0564-x>, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>, Terviseamet.



**Joonis 1. SARS-CoV-2 genoomi struktuur.** Koroonaviiruse genoom on üheaheelaline RNA (ssRNA), milles on kaks põhilist ORF-i ehk avatud lugemisraami (*open reading frame*). Avatud lugemisraami alla kuuluvaid geene (nt *NSP3* ja *NSP5*; *NSP* - *non-structural protein*) transleeritakse korraga, kuna neil on sama start -ja stopkoodon. Nagu näha, siis **ogavalgu (S) geen** on **3821 nukleotiidi** pikkune. Seega koosneb ogavalk 1273 aminohappest. Proteaase kasutatakse valkude lõikamiseks (post-translatsiooniline modifitseerimine), mis on vajalik vastavate valkude (nt struktuurvalkude) küpsemiseks. **RNA replikaasi** (geen *NSP12*) kasutab SARS-CoV-2 oma genoomi paljundamiseks peremeesrakus. Allikas: <https://doi.org/10.3390/pathogens9050331>, tõlgitud.



## STSENAARIUM

**Oled bioanalüütik**, kes töötab molekulaarbioloogia laboris, mis tegeleb SARS-CoV-2 viiruse diagnostikaga. Sulle on saanud patsiendi RNA-proov. Patsient kahtlustab, et ta on koroonaviirusesse nakatunud: pereliige on andnud positiivse kiirtesti ning patsiendil esineb köha, hingamisraskused, osaline maitsemeelte kadu, väsimus ja peavalu. Patsiendi kiirtest positiivset tulemust ei ole (veel) näidanud, mistõttu suunas perearst patsiendi PCR-testi jaoks proovi andma. Sinule on laborisse analüüsimiseks saanud patsiendi RNA-proov.\*



*\*Miks RNA-proov? Sest nn päris, viirusega nakatunud koeprooviga (biopsiaga) tegelemiseks on vaja laborit, mis vastaks BSL-3 nõuetele (biosafety level 3). Kooli labor vastab BSL-1 nõuetele, mis tähendab, et uurida võib mikroobe, mis ei ole patogeensed ja mis ei levi aerosooli teel (ehk piisknakkused). [See tähendab, et "elus" koroonaviirust järgnevas praktikumis kasutatavates proovides ei ole \(ei tohi olla\) - ainult SARS-CoV-2 viiruse RNA! Ainult RNA-st aga koroonaviiruse jaoks "ei piisa", et inimest nakatada. Seega on sul "päris inimeste" RNA-proovid, kuid "viirus on neist välja võetud".](#)*

BSL kõrgeim tase on BSL-4 - laborid, milles uuritakse nt ebola viirust, rõuge -ja gripiviiruseid jt. Sellele laborile on omased skafandri-taolised kaitseülikonnad (rõhk-ülikonnad), mida tihti filmides näidatakse.

## PRAKTIKUMI ÜLESEHITUS

- I. PCR-proovi ettevalmistamine (kuni 30 minutit).
- II. RT-PCR-i programmi käivitamine (1h 15 min).
- III. Agarosgeeli ettevalmistamine geelelektroforeesi jaoks (samaaegselt II-ga).
- IV. Agarosgeelelektroforees (1 h).
- V. Tulemuste analüüsimine.

## OHUTUSTEHNIKA

### **Etiidumbromiid (EtBr)**

EtBr on mutageen, kuna see interkaleerub nukleiinhapete aluste vahele. Seetõttu on tegemist **kantseroorse** ühendiga.

Maha tilkunud etiidumbromiidi lahus tuleb filterpaberiga ära pühkida ning saastunud koht korralikult veega üle pesta. Kuna etiidumbromiid helendab ultravioletvalguses, saab töökoha puhtust kontrollida ultraviolettlambiga.

[Alati: Etiidumbromiidi sisaldavate lahuste või materjalidega töötamisel kanda kindaid!](#)

### **Nukleiinhapete detekteerimine ultraviolet (UV) valgusega**

Etiidumbromiidiga töödeldud DNA ja RNA detekteerimine toimub ultraviolet (UV) valgusega. Inimese koed on maksimaalselt tundlikud UV-valgusele lainepikkusega 260-280 nm (UV-C). Ultravioletvalgus võib põhjustada nii silmade kui ka naha ägedat ärritust, samuti võib UV kiirgus kahjustada DNA-d.

[Alati: Silmade kaitseks kanda kaitseprille või kasutada kaitseekraani. Kasutada kitlit ja kindaid.](#)



## SARS-CoV-2 viirusinfektsiooni tuvastamine RT-PCR meetodiga

- ★ Töö toimub **paaris**.
- ★ Praktikumi ajal **kanna kummikindaid!**
- ★ Soovituslik on ka pikad juuksed kinni siduda.



**Eesmärk:** uuri, kas sinu patsienti on nakatanud SARS-CoV-2 viirus. Seda saad uurida koroonaviiruse geneetilise materjali olemasolu tuvastamise teel! Kui sinu patsiendi proov annab SARS-CoV-2 RNA osas positiivse tulemuse → patsient on nakatunud!

Patsientide nimekiri\* - sina ja paariline valite nende seast **ühe**:

- Patsient 1 (**P1**)
- Patsient 2 (**P2**)
- Patsient 3 (**P3**)
- Patsient 4 (**P4**)
- Patsient 5 (**P5**)
- Patsient 6 (**P6**)

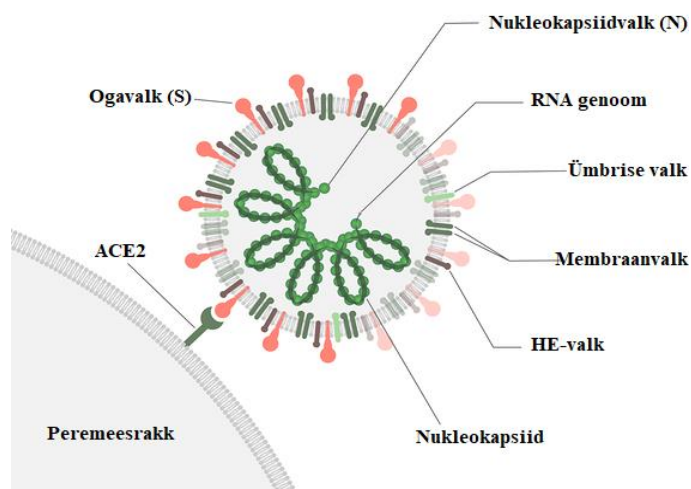
\*Arusaadavalt on andmekaitse huvides patsientide nimed salastatud.

**NB! Kanna kindaid, ära laku, ära joo ega söö laboris!** Tegeleme ühenditega, mis on potentsiaalselt tervist kahjustavad ning kantserogeensed (sh etiidiumbromiid); ning SARS-CoV-2 RNA-ga. **Need RNA proovid on pärit päris koroonaviiruse patsientidelt!** Sinu ohutuseks on viiruse kapsiid (vt Joonis 2) eemaldatud ning RNA fragmenteeritud - ehk ebafunktsionaalne. Ilma kapsiidi ja tervikliku genoomita on viirus kahjutu. Kuigi tegemist on “kõigest koroonaga (fragmenteeritud) RNA-ga” (mille sisseneelamisel sinu nukleasid selle lagundaksid), on tungivalt ebasoovituslik järele proovida selle ohutust. Jälgi ohutusjuhiseid!

### Joonis 2. SARS-CoV-2 virioni ehitus.

Viirused on lihtsad organismid, nende **virionis** ehk viirusosakeses on kõigest paar komponenti: geneetiline materjal (mis võib olla kas ühe- või kaheaahelaline DNA või RNA), valguline kapsiid, pinnavalk/valgud peremehe äratundmiseks (koroonaviirusel on selleks ogavalk, mis tunneb inimese raku pinnal ära ACE2 molekuli) ning ümbris ehk viiruse membraan (mis on tegelikult ainult vähestel viirustel). See tähendab, et kõigest 4-5 komponendiga on võimalik üks pandeemiat põhjustav viirus kokku panna...

Allikas: <https://www.icosagen.com/products/proteins>, tõlgitud.



## I. PCR-proovi ettevalmistamine:

1. Vali endale patsiendi RNA-proov.
2. **Nelja paari peale** (st laua peale): märgistage üks 1,5 ml tuub: “*master mix*”.
3. Pipeteerige **nelja (paari) peale** kokku PCR-i *master mix* reaktsioonisegu.
4. NB! Õpetaja jagab teid kaheks: ühed kasutavad ühte praimeripaari, teised teist.

*Master mix* reaktsioonisegu sisaldab kõiki RNA paljundamiseks vajalikke komponente, **v.a uuritavat (RNA-)proovi**. See tuleb reaktsioonisegusse lisada igal paaril eraldi.

Komponent*	Maht (ühe proovi kohta)	<i>Master mix</i> (4 proovi + 1 varu; ehk viie proovi kohta)
<i>5x One-step Probe CoV Mix</i>	4 µl	<b>20 µl</b>
<i>40x One-step SOLIScript® CoV Mix</i>	0,5 µl	<b>2,5 µl</b>
<i>Forward praimer (200 nM)**</i>	1 µl	<b>5 µl</b>
<i>Reverse praimer (200 nM)**</i>	1 µl	<b>5 µl</b>
Matriits RNA ( <b>uuritav proov</b> )	5 µl	- ( <b>lisatakse eraldi!</b> )
Vesi (steriilne)	Kuni 20 µl-ni (8,5 µl)	<b>42,5 µl</b>
	Kokku 20 µl	Kokku 75 µl

\*Segude komponendid:

*5x One-step Probe CoV Mix* - sisaldab HOT FIREPol® DNA polümeraasi, reaktsioonipuhvrit, desoksüribonukleotide, 15 mM MgCl<sub>2</sub> (polümeraasi ensüümi tööks vajalik sool).

*40x One-step SOLIScript® CoV Mix* - sisaldab SOLIScript® pöördtranskriptaasi ehk **revertaasi** ja RiboGrip™ RNAasi inhibiitorit.

\*\*Kasutame kahte erinevat praimeripaari: “lühike” paljundab ligi 250 bp suurust fragmenti, “pikk” ligi 550 bp.

5. Sega peale kõigi komponentide pipeteerimist *master mix* vorteksil läbi. Vajadusel tsentrifuugi mikrotsentrifuugis, et vedelik ilusti põhja saada.
6. **Märgista** üks 50 µl tuub (ehk “PCR-tuub”).
7. Võta *master mix* reaktsioonisegust **15 µl** lahust ning lisa see **märgistatud** 50 µl tuubi.
8. Seejärel lisa **eraldi** (k.a uee, puhta pipetiotsikuga) oma uuritav proov ehk matriits (*template*) RNA: **5 µl** RNA-d.
9. Sega lahust lühidalt vorteksil (5-10 sek), seejärel pane tuub mikrotsentrifuugi ning tsentrifuugi lühidalt (10-15 sek), et kõik lahus oleks koondunud tuubi põhja.

## II. Pöördtranskriptsioon-PCR (RT-PCR).

10. Pane proov PCR-masinasse ning veendu, et programm on sätestatud järgmiselt:

Etapp	Temperatuur (°C)	Aeg	Tsükli/korduste arv
Pöördtranskriptsioon	55 °C	30 min	-
Ensüümi (DNA pol) aktivatsioon*	95 °C	10 min	-
Denaturatsioon	95 °C	5 sek	<b>40 tsükli</b>
Praimerite seondumine ja elongatsioon	55 °C	30 sek	

\*Kasutatav DNA polümeraas (*HOT FIREPol<sup>®</sup> DNA Polymerase*) vajab efektiivseks tööks eelnevat aktiveerimist 10 min 95°C juures.

Programmi tingimused on sätestatud vastavalt *SOLIScript<sup>®</sup> 1-step CoV Kit* tootjapoolsele protokollile.



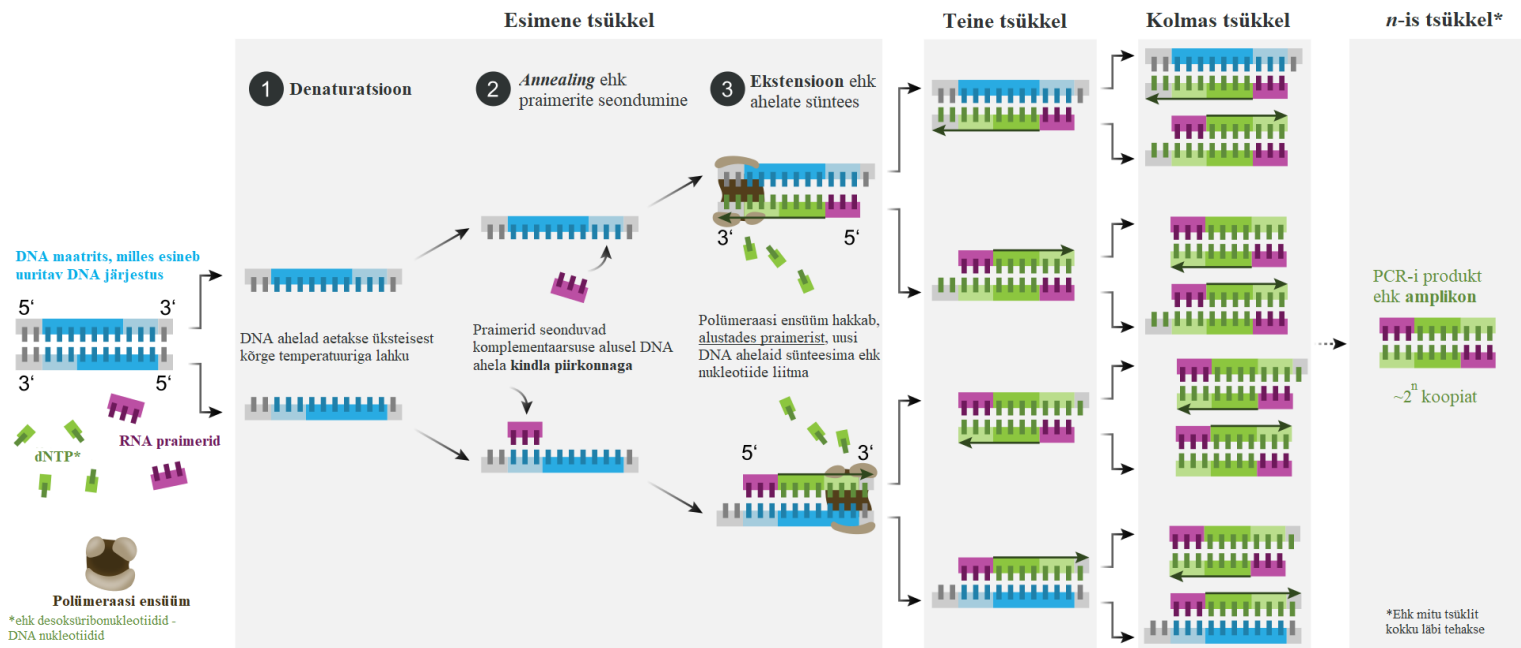
11. Sule PCR-masina kaas ning, kui kõik proovid on lisatud, käivita programm.

- Programm kestab umbes **1 h 10 min**. Selle käigus toimub uuritava RNA\* amplifitseerimine ehk paljundamine tuhandeid kordi.  
\*Juhul, kui see on lahuses olemas, st kui inimene on nakatunud SARS-CoV-2-ga.
- Teoreetiliselt tekib programmi lõpuks ühest RNA molekulist 2<sup>40</sup> ehk ligi **triljon DNA** koopiat. Kui inimene on SARS-CoV-2-ga nakatunud, on tema rakus/rakkudes ilmselt enam, kui üks koroonaviiruse RNA molekul...
- See teeb SARS-CoV-2 RNA olemasolu uurimise märkimisväärselt lihtsamaks. Programmi lõpuks on "**nõelu rohkem kui heinakuhja**".

12. Kuni PCR-programm käib, valmista ette agarosgeel!

**Mis on pöördtranskriptsioon ehk revertsioon?** Pöördtranskriptsioon on protsess, mida meie keha rakud teostada ei suuda (tegelikult on vähe elusorganisme, kes seda suudavad - kui üldse), kuid mida suudavad paljud viirused: **RNA-viirused**. RNA-viiruseid, kes suudavad pöördtranskriptsiooni teostada, nimetatakse **retroviirusteks**. Nende hulka SARS-CoV-2 ei kuulu (kuigi on samuti RNA-viirus), kuid kuuluvad nt **HIV-1**, **HIV-2** ja inimese T-lümfotroopiline viirus (**HTLV**). Retroviirused suudavad teha pöördtranskriptsiooni (ja vajadusel ka replikatsiooni) abil oma genoomist (milleks on RNA) kaheahelalise DNA (dsDNA). Selleks kasutavad nad pöördtranskriptsiooni ensüümi - **revertaasi**. Kaheahelaline DNA on kõigi elusorganismide genoomiks... mis tähendab, et sellist geneetilist materjali on võimalik sisestada ka peremeesraku genoomi (kuna see on sama tüüpi molekul)! -Mida retroviirused (ning ka paljud teised, mitte-retroviirused) ka teevad! Selle nimi on **integratsioon**: (uue) geneetilise info (DNA) sisestamine peremeesraku genoomi. Seda teevad ka esimeses praktikumis uuritud bakterite viirused - faagid. Ühtlasi tähendab see, et integreeruvatest viirustest (ja nende põhjustatud haigustest) **ei saa mitte kunagi vabaks!** Viiruse geneetiline info on nüüd, peale integratsiooni, osa sinu genoomist, osa sinu(pärlilikust info)st! Seetõttu on integreeruvate viiruste põhjustatud haigusi nagu **AIDS**, **herpes** (põhjustatud HSV ehk herpesviiruse poolt), **soolatüükad** (põhjustatud HPV ehk papilloomiviiruse poolt) jpt võimalik ainult leevendada, kuid (enamasti) mitte täielikult ravida!

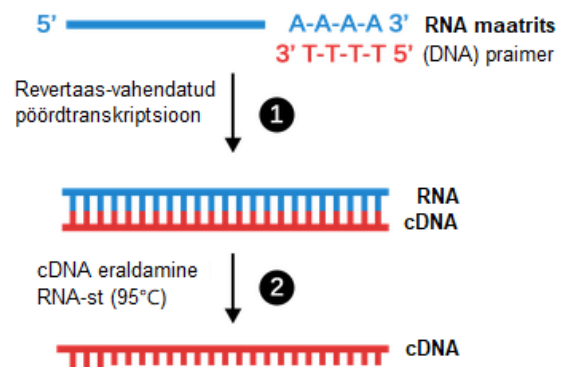
Panna tähele, et HSV ja HPV ei ole retroviirused, vaid DNA-viirused, kes on võimelised samuti integreeruma.



**Joonis 3. “Kuidas PCR töötab?”**. PCR ehk polümeraasi ahelreaktsioon (*polymerase chain reaction*) kasutab samu molekule (sh ensüüme), mida sinu oma keharakud, kui need oma DNA-d kahekordistavad ehk replitseerivad. Antud juhul toimub see lihtsalt manuaalselt, nn katseklaasis (*in vitro*), kus etappe kontrollitakse **temperatuuriga**. Kuidas? - iga ensüümil on talle vastavad optimaaltingimused (“meelistingimused”). DNA ahelad denatureeruvad (ehk tulevad üksteise küljest lahti) u 95 °C juures. Esiteks tähendab see seda, et teised komponendid (sh kasutatavad ensüümid) peavad selle temperatuuri “üle elama”. Seetõttu kasutatakse tavaliselt **termofiilseid** ensüüme nagu *Taq* DNA polümeraas, mille “originaalne omanik” on tegelikult üks kuumaveallikates elav arhe - *Thermus aquaticus*. Teiseks, kuna praimerid peavad DNA-le kinnituma madalamal temperatuuril ning DNA polümeraas ei suuda uusi ahelaid 95 °C juures sünteesida (vaid jahedamas), on vajalikud vahepealsed “jahedamad” etapid - meie protokollis 55 °C. Niimoodi temperatuure vaheldades on võimalik nende reaktsioonide toimumist manuaalselt kontrollida, kasutades ära ensüümide optimaaltingimusi. Kuna etappe korratakse, nimetatakse masinat termotsükleriks, ning kuna iga iga korruga tekib juurde kaks korda rohkem DNA molekule, kui eelnevalt oli, on tegemist ahelreaktsiooniga. Pildi allikas: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=96042657>, tõlgitud eesti keelde.

**Joonis 4. Pöördtranskriptsioon-PCR ehk RT-PCR.**

Nagu “tavaline” PCR, ainult, et kõigile DNA paljundamise etappidele eelneb ka kõige esimesena revertaas-vahendatud pöördtranskriptsioon. Kui “tavaline” (ülal mainitud) PCR kasutab ensüüme ja protsesse, mis on meie keharakkudele omased, siis pöördtranskriptsioon ei ole seda - siin kasutame “ebatavalisi” ensüüme ja protsesse! Selle eesmärk on teha uuritavast RNA-st DNA, mida seejärel on võimalik väga lihtsalt “tavalise” PCR-ga paljundada (see on meie 1. etapp: 30 min 55 °C). Sellist DNA-d nimetatakse **cDNA**-ks (*complementary DNA*). RNA-st tehakse DNA, seda paljundatakse meeletult ning seejärel analüüsitakse - nagu meie praeguses praktikumis! Miks DNA? Esiteks on DNA stabiilsem molekul, kui RNA - seda on lihtsam edaspidistes etappides kasutada. Teiseks on agarosgeelelektroforeesi puhul (praktikumi IV etapp) lihtsam kasutada **kaheahelalist** molekuli - DNA on (tavaliselt) just seda! Ka DNA ilmutamine (samuti IV etapis) on lihtsam, kui RNA ilmutamine.



### III. Geelektroforeesiks agarosgeeli ettevalmistamine.



13. Valmista ette õpetaja juhendamisel 1,5% agarosgeel (300 ml).

14. Sega kolvis kokku (see on terve rühma peale):

- 4,5 g agaros
- 300 ml 1X TAE puhver

15. ...ning kuumuta lahust mikrolaineahjus seni, kuni agaros on täielikult lahustunud.

Lahus peab tõenäoliselt (korduvalt) keema minema. **Hoia silma peal!** - võimalik, et pead vahepeal kolvi välja võtma, et agaros üle ei keeks. See on kuum! - kasuta pajakinnast.☺

16. Kui kogu agaros on lahustunud: jäta kolb mõneks minutiks seisma, et lahus **jahtuks** ja ei auruks enam nii palju. See peab siiski olema vähemalt 50 °C, et geel ei tahkuks.

17. Seejärel lisa (lase õpetajal lisada) EtBr-i: 1 µl iga 100 ml geeli kohta ehk **3 µl**.

18. Vala/lase õpetajal valada geelilahus (sisaldab nüüd etiidumbromiidi) geeli alusele.

Tee seda rahulikult, et vältida mullide tekkimist: õhus elekter eriti hästi ei levi.☺

19. Pane geelile **hambad sisse**\* ning jäta geel u 5 minutiks seisma, et geel tahkuks.

\*Palun mitte enda hambaid, EtBr on kantserogeenne...

20. Kui geel on tahkunud, pane see koos alusega geelivanni ning vala vanni nii palju 1X TAE puhvrit, et see kataks ka kogu geeli - geel ei tohi ära kuivada.

21. Kui geel on geelivanni sees, puhvriga kaetud: tõmba hambad välja (rahulikult)!

### IV. Agarosgeelelektroforees.

22. Kui PCR-programm on lõppenud: võta oma PCR-tuub masinast välja.

23. Käsitöö:

- Lõika väike tükk parafilmi (paari cm pikkune ja 1 cm laiune);
- seejärel pipeteeri üks tilk (**10 µl**) oma PCR-i proovi sellele parafilmi ribale (eemalda ikka enne parafilmilt kile ka!);
- ning uue pipetiotsikuga pipeteeri **2 µl laadimisvärvi** (*loading dye*) selle **tilga sisse**;
- ja **resuspendeeri**, ehk ettevaatlikult tõmba parafilmi ribal olev lahus pipetiga sisse-välja (st sega omavahel põhjalikult PCR-proov ja laadimisvärv).

24. Kui sinu proov on valmis, võta pipetiga kogu parafilmi ribal olev lahus (12 µl) pipetiotsikusse ning õpetaja juhendamisel pipeteeri see vastavasse "hambaauku".



25. Märki kindlasti üles, millises geeli hamba(augu)s sinu uuritav proov on! Ei taha ju, et koroonapositiivsed testid segamini lähevad...☺

NB! Esimesse geeli “hambaauku” läheb **marker** - sinna sina oma proovi ei pipeteeri!

26. Kui kõik on oma proovid geelile kandnud, ühenda geelivann toiteploki, vali pingeks **150V** ning “jooksuta nukleiinhapped (sh RNA ja DNA) geelis laiali”. Veendu, et geeli alumises osas (hammastest eemal) on **katood** ja ülemises osas (hammaste pool) on **anood**. Miks?

Muidu võib kogu DNA valele poole, geelist välja joosta... **miks?**



27. Geel “jookseb” 30-60 minutit. See on meie hingetõmbe -ja söögipaus. Palun pese enne söömist korralikult seebiga käed!

## V. Tulemuste analüüsimine.

28. Kui PCR-proovid on geelis “piisavalt kaugele” jõudnud (tavaliselt siis, kui kollane indikaatorvärv on jõudnud paari cm kaugusele alumisest servast);

29. katkesta vooluühendus ja võta ettevaatlikult, **kummikindad käes**, geel geelivannist ja omakorda geelialuselt välja. Ära tee geeli katki!

30. Aseta geel **UV-laua** ~keskele.

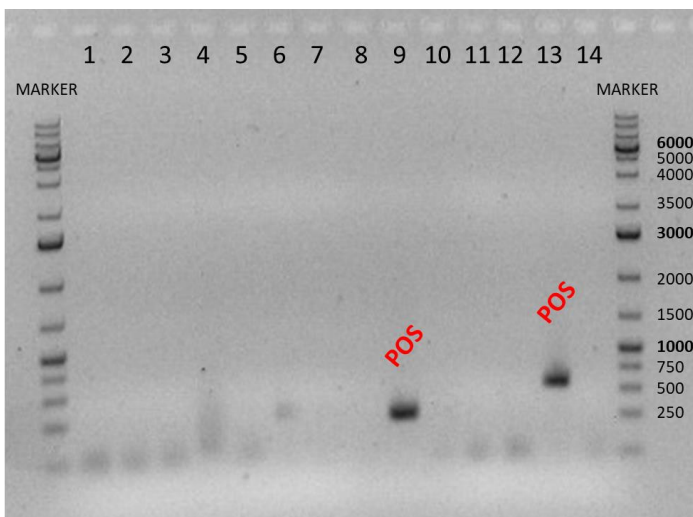
Etidiumbromiid hakkab UV-spektris fluorestseeruma ehk “helendama”. Kus EtBr on? Seal, kus DNA! Kus on DNA? Seal, kus paljundatud koroonaviiruse RNA!

31. Pane (kaitse)prillid ette ja/või aseta kaitseklaas UV-laua peale (geeli kohale) ning lülita UV-laud sisse, ehk **valgusta geeli UV-kiirgusega**.

32. **Vaatle**: kas sinu rajas ehk “geelisambas” on näha **oranžilt** fluorestseeruvat DNA fragmenti? **Kas see on õigel kõrgusel?**

33. **Jäädvusta-piltista** geeli! DNA laguneb UV-kiirguse käes - sa ei saa seda igavesti vaadelda!

34. **Tee DNA fragmenti olemasolu ja suuruse põhjal järeldused!**



**Joonis 5. Geelipilt.** DNA fragmentid on (1,5%) agarosgeelis suuruse (ja struktuuri) alusel lahku jooksnud! Suuremad (ehk pikemad DNA ahelad) lähevad aeglasemalt läbi ja jäävad ülespoole, väiksemad kiiremini ja jäävad allapoole. Võrdluseks on kõrval marker ehk redel. Nagu näha, siis 9. ja 13. patsiendi proovid on andnud positiivse tulemuse (vastavalt “lühikeste” ja “pikkade” praimeritega) - need patsiendid on nakatunud SARS-CoV-2-ga! Teistel radadel tumedat riba (**band**) näha pole, järelikult pole need patsiendid nakatunud.



Kanna oma tulemused allolevasse tabelisse. Kanna tabelisse ka klassikaaslaste/teiste paaride patsientide nimetused ja tulemused! Seejärel tee järeldused.

Patsiendi kood/nimi	Kas on nakatunud SARS-CoV-2-ga?	Märkus (millest järeldasid?)

**Kokkuvõte ja järeldused (kõigi patsientide proovide kohta):**

Kuuest patsiendist ..... olid nakatunud koroonaviirusesse SARS-CoV-2. Need patsiendid olid ..... Mõne patsiendi puhul oli täpset tulemust raske määrata, sest .....

..... (kirjuta ainult siis, kui esines “kahtlaseid” tulemusi geelipildil).

**Kui minu rajal ehk “geelisambas” ei olnud mitte midagi näha**, siis on võimalikud järgmised selgitused: .....

Võttes arvesse, et teine paar, kes sama patsiendi RNA-d uuris, sai tulemuseks **sama / erineva** tulemuse, **saan väita, et minu patsient on / ei ole koroonaviirusega** (SARS-CoV-2) nakatunud, sest .....



### Lisa 13. Immunoloogia kursuse teooria osa ehk slaidiesitlused.

Slaidiesitluste teemad ning sisu lühikirjeldused on järgnevad:

1. Sissejuhatus. Mis on immuunsus? Immuunsüsteemi põhilised organid. Esmane kaitse haigustekitaja vastu.
  - Teema käigus tutvuvad õpilased immuunsuse mõistega ning saavad laiemalt arusaama immuunsuse võimalikkusest – millistel organismidel on olemas immuunsüsteem? Käsitletakse ka tervisega seotud termineid nagu „tervis“ ja „terve olemine“. Lühidalt räägitakse immunoloogia ajaloo ja immuunsüsteemi põhinähtustest: immuunvastus ja immuuntolerantsus; ja nakatumisest ning haigestumisest.
  - Samuti käsitletakse immuunsüsteemi põhilisi (nii primaarseid kui sekundaarseid) organeid, kuidas nn tavarakud/koed ehk mitte-i mmuunrakud/koed nagu nahk, hingamisteed ja seedekulgla sind kaitsevad? Miks peaju on immunoloogiliselt teistest kudedest/organitest erinev?
2. Lümf, lümfisooned, lümfisõlmed ja lümfisüsteem. Turse ehk paistetuse immuunsüsteemi põhilised molekulid. Igapäevaelu mõju immuunsusele.
  - Teema käigus saavad õpilased selgeks, mis on lümf ning kuidas see erineb või sarnaneb verega: lümf vs veri ning lümfisooned vs veresooned. Miks ja kuidas tekib paistetuse?
  - Immuunsüsteemi põhilised molekulid: antikehad (sh antikeha ehitus), antigeenid, histamiin ja tsütokiinid. Nende immuunmolekulide mitmekesisus ja funktsioonid.
  - Kuidas mõjutab sinu immuunsust igapäevaelu: sotsiaalne kuuluvus (inimesed, kellega igapäevaselt kokku puutud), sport, stress, uni, toit ja looduses viibimine? Põhjalikumalt räägitakse ka kahe aktuaalse, noore inimese elus tihti probleemse teguri mõjust immuunsusele: kuidas mõjutab immuunsust uni (ja vastupidi)? – mehhanism. Miks on uni oluline immuunsuse jaoks?; kuidas mõjutab immuunsust stress? – mehhanism. Miks (krooniline) stress on kahjulik mitte ainult vaimsele tervisele, vaid ka füüsilisele tervisele – koguni immuunsusele?
3. Immuno-füsioloogilised nähtused: põletik ja palavik. Põletiku ja palaviku tekkepõhjused, mehhanism ning immunoloogiline eesmärk.
  - Slaidiesitluse käigus räägitakse põhjalikult põletikust: mis on põletiku nn immunoloogiline eesmärk ning kuidas see täpselt tekib: millised immuunrakud ja – molekulid põletiku reaktsioonis osalevad. Käsitletakse ka väärarusaamu, mis põletikuga kaasas käivad: justkui oleks põletik halb nähtus, mida on vaja esimesel võimalusel kas „põletikuvastase“ toiduga või ravimitega alla suruda. Kuidas on tegelikult – kas põletik on „halb nähtus“?
  - Kuidas ja miks tekib palavik? Milline on selles immuunsüsteemi osalus, milline närvisüsteemi? Palaviku nn immunoloogiline eesmärk ja tekkepõhjused.
  - Miks ei ole üldjuhul vajalik põletikku ega palavikku alla suruda? Millistes olukordades võib see olla vajalik?
4. Immunopatoloogia: autoimmuunsus, immuunpuudulikkus ja ülitundlikkus, sh allergia. Allergia tekkimise põhjused ja allergia ravi.
  - See slaidiesitus käsitleb teemat „Mis juhtub siis, kui immuunsüsteem ei tööta korralikult?“. Räägitakse kolmest põhilisest immuno-patoloogilisest nähtusest, milleks on autoimmuunsus, immuunpuudulikkus ja ülitundlikkus.



- Autoimmuunsus: mis see on ja miks see tekib? Immuuntolerantsuse roll normaalsel immuunsüsteemi funktsioneerimisel ja autoimmuunsuse ennetamisel. Autoimmuunsuse kujunemise geneetilised, keskkondlikud ja düsregulaatorsed põhused: millised geenid, elusündmused ja immuunregulatsiooni häired võivad viia autoimmuunsuseni. Näited levinumatest autoimmuunhaigustest. Autoimmuunsuse ravi. „Kas lihasööjabakter on ikka „lihasööjabakter“?“.
  - Nn immuunbuustimine: kas otstarbekas, vajalik, ja mis kõige tähtsam, võimalik tegevus? Miks immuunbuustimine on levinud ning kas ja kui lihtne on koduste/käepäraste vahendite (sh ravimtaimedega) oma immuunsust „võimendada“? Immuunbuustimise teaduspõhisus.
  - Allergia: mis see on ja miks tekib? Allergia tekkimise mehhanism ja enimlevinud allergilised haigused. Miks on allergia halb ja miks on seda vaja ravida? Anafülaksia. Allergia tuvastamise meetodid ja allergia ravi. Allergia tekkepõhjuste vastuolulisus. „Teaduse kannapööre“ – mis on hetkel teaduslik konsensus: mis tegelikult allergiat/allergiaid põhjustab ning kuidas see erineb üldlevinud arusaamast?
5. Kuidas ehk milliste molekulidega tunnevad immuunrakud ära probleemi? Immuunsüsteemi imeline mitmekesisus.
- Immuunsüsteemi „teised põhilised molekulid“: MHC ehk põhilise koosobivuskompleksi molekulid ja TCR ehk T-raku retseptormolekulid. Nende molekulide roll immuunvastuses, „oma“ (*self*-) rakkude ära tundmisel ning nakatunud raku/vigase raku äratundmisel. Antigeeni esitlemine T-lümfotsüütidele.
  - Immuunsüsteemi imeline mitmekesisus: kui palju erinevaid antigeene suudavad sinu rakud esitleda? Kui palju erinevaid antigeene suudavad T-rakud ehk T-lümfotsüüdid ära tunda? Kui palju erinevaid antikehasid suudab sinu keha toota? Kui me oleme tehniliselt immuunsed iga haigustekitaja vastu maailmas – miks me üldse haigestume?
  - „Kust tulevad immuunrakud“? Ehk hematopoeesi (vereloome) immunoloogiline pool. Immuunrakkude ehk leukotsüütide diferentseerumine: müeloid-liin ja lümfoid-liin.
6. Immuunrakud I: müeloidrakud. Kaasasündinud immuunsuse rakud. Makrofaagid, dendriittrakud jt.
- Müeloidrakud ehk ~kaasasündinud immuunrakud: makrofaagid, dendriittrakud, neutrofiilid, basofiilid, eosinofiilid ja nuumrakud. Nende rakkude kirjeldus, asukohad organismis ja funktsioon immuunvastuse korral. Alajaotused: fagotsüüdid ja professionaalsed esitleja-rakud. Fagotsüüdid ja fagotsütoosi olulisus immuunsüsteemi funktsioneerimisel. Neutrofiilid ja mäda(paistetis). Antigeeni esitlemise olulisus kaasasündinud ja omandatud immuunvastuses.
  - Nn parasiitide eksperdid: basofiilid ja eosinofiilid. Loomulikud immuunsüsteemi kaitsemehhanismid ektoparasiitide, sh parasiitusside vastu. Nuumrakud ja nende roll põletiku tekitamisel, kaasasündinud immuunsusel ning immuunsüsteemi teavitamisel.
7. Immuunrakud II: lümfoidrakud. Mälurakud ja immuunmälu. Antikehade tööpõhimõtte ja sünteesimine. Vähirakke tapvad immuunrakud.
- T-abistajad ehk omandatud immuunsuse põhilised vahendaja-rakud. T-abistajate roll teiste immuunrakkude koordineerimisel ning immuunvastuse püsivuse tagamisel. T-tapjad ehk tsütotoksilised T-rakud – vähirakke tapvad rakud. Kuidas tuvastavad T-

tapjad vähiraku ja/või rakusisese parasiidiga nakatunud raku? Kuidas sunnivad T-tapjad ja loomulikud tapjarakud märklaudraku apoptoosi? T-reguleerijad ja nende funktsioonid: tähtsus raseduse ajal ning immunopatoloogiliste nähtuste vältimisel.

- Loomulikud tapjarakud – mida teevad? Kuidas erinevad T-tapjatest? Roll igapäevaelus vähirakkude tapmisel ja kaasasündinud immuunvastuses.
- B-lümfotsüüdid ehk antikehasid tootvad rakud. Kuidas toodavad B-rakud nii kiiresti antikehasid? Antikehade tööpõhimõte. Antikehade ning T-raku retseptorite mitmekesisuse põhjus: geenide ümberkorraldused.
- Mälurakud: mälu-T-rakud ja mälu-B-rakud. Kuidas vastutavad immuunmälu tekkimise eest?
- Kui palju vastavaid immuunrakke sul on? Erinevate immuunrakkude arvukus veres.
- Kokkuvõte: kus vastavad immuunrakud on, mis on nende funktsioonid? Kuidas mõjutavad teisi immuunrakke? Kui palju on neid immuunrakke sinu kehas? Kuidas osalevad omandatud, kaasasündinud, humoraalses ja rakulises immuunsuses?

Järgnevad slaidid on eksporditud MS PowerPoint'ist. Panna tähele, et osale slaidide puhul on pildid üksteise peal ja tekst võib olla loetamatu, sest MS PowerPoint'ist slide eksportides ei võta programm arvesse animatsioone ning MS Word'is ei pruugi olla kirjatüüpe, mida ma PowerPoint'is kasutasin. Tegelikult on slaidid loetavas kirjas ning rohkete animatsioonidega, et õpilastel oleks lihtsam jälgida.

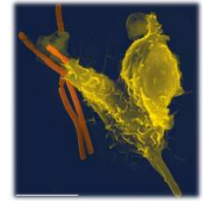
# IMMUNOLOOGIA

Kursus gümnaasiumile  
Autor: Aivar Meldre



## KURSUSE KAVA

- I. **Immuunsüsteem:** Seitsmest teemast koosnev teoreetiline osa.
- II. **Laboratoorne töö:** antibiootikum- ja faagiteraapia.
- III. **Laboratoorne töö:** viiruse tuvastamine koepruovist PCR meetodiga.



NB! Pööra eritist tähelepanu sellise ikooniga slaididele!



## Mis on immuunsus?

- Ld kl **immunis-** „vabastama“, „vabaks laskma“.
- **Immuunsus** - elusorganismi võime eristada oma (ennast) võõrast: tolereerida oma organismi (rakke) ja ära tunda ning **eemaldada (vabaneda) võõras(t)**.
- Immuunsuse tagab **immuunsüsteem**.\*
- Immuunsüsteem ei kaitse mitte ainult võõraste, vaid ka omade eest!



## On immuunsus või ei ole - mis sa arvad?

Amööb *Dictyostelium discoideum*

Amööb on zakutiüüg, mis esineb enamasti algloomade hulgas aga ka seen-, vetika- ja toomarihmadades.

**Aga kas immuunsus on?**



**JAH!**

Mitte küll selline nagu teistel eukarüootidel, kuid esineb primitiivne kaasasündinud-immuunsuse-sarnane mehhanism.

\* Pole sama amööb

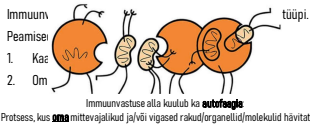
## Immuuntolerantsus

- Immuuntolerantsus - immuunsüsteemi võime **ära hoida** immuunvastust mingi (võõr)keha või molekuli vastu.
- Immuunsus on **treenitav** ja **tolereerimisvõimeline**: immuunsüsteem on võimeline teistega (rakkudega/molekulidega) ära harjuma ning tolereerib oma organismi (rakke/molekule).
- Immuunrakud (eriti just **lümfotsüüdid**) läbivad küpsemise käigus nn **treeningu**.
- Kui immuuntolerantsus kaob, võib tekkida **allergia** mingi molekuli vastu või inimesel/organismil võib väljja kujuneda **autoimmuunhaigus**.



## Immuunvastus

- ... põhjalik ja koordineeritud protsess, mis kaasab nii immuunrakke (leukotsüüte) kui nn tavalisi rakke.\*
- ... mille eesmärk on haigustekitajale või rakulisele kahjustusele reageerimine ja homöostaasi taastamine.\*\*
- ... mille käigus toimub leukotsüütide migreerumine koesse ning nn immuunmolekulide tootmine.
- ... On üks põhilisi „asju“, mida immuunsüsteem teeb.
- ... ning mis võib olla nii akuutne kui krooniline.\*\*\*



Enamik nn tavalisi rakke, mis immuunvastuses ja -süsteemis osalevad, on **epiteelirakud** kuna need on kõige sageks leitud kogu organismis ja nendes viibvate mikroobide (sh **patogeendega**).



## Immunoloogia ajaloo tähtsamad sündmused

- 1796 - esimene **protseks** **riiget** vastu.
- 19 sajandil tekkis arusaam, et haigused ei teki niisama - neid põhjustavad **mikroobid**.
- Robert Koch (1843-1910) - „Peremeesorganism on abutu patogeeni vastu ning sõitub patogeeni armukusest“.
- Ilya Iljyich Mechnikov (1845-1916) - avastas **fagotsütoosi** → kaasasündinud immuunsus.
- Emil Behring (1854-1917) - avastas neutraliseerivad **antikahad** → omandatud immuunsus.
- 20. sajandi algus: ABO ja **reessus-veresüsteemi** avastamine.
- 1917 - bakteriofaagide e bakteriviruste avastamine.
- 1928. aastal töötas Alexander Fleming välja esimese **antibiootilumi** - penitsilliini.
- 1972 - Nobeli preemia **antikeha struktuuri** avastamise eest → immunokeemia algus.
- 1980 - Nobeli preemia oluliste immuunmolekulide (**antigeenide**) avastamise eest - **Kuulus tunneb immuunsüsteem ära oma organismi (koha)?**
- 1984 - Nobeli preemia **monoklonaalsete antikahade** eest → immuunteraapia alus.
- 2011 - Nobeli preemia **dendritirakkude** ja nende rolli avastamise eest.
- 2010 - Nobeli preemia vähivastase immuunteraapia avastamise eest.



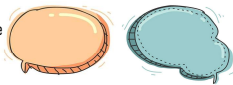
Dr Edward Jenner teostas maailma esimest vaktsineerimist.



Ilya Mechnikov avastas, et tegelikult on organismi (inimese) kaasasündinud mehhanism võõrkehade võitlemiseks.

## Kes on terve? Milline on „tugev tervis“?

- Tervis (WHO definitsioon) - „tervis on [inimese] vaimne, füüsiline ja sotsiaalne heaolu, mitte ainult haigustekitajatest vaba olemine“.
- Arutle, kas „Olen terve“ = „Mul on tugev tervis“? Miks?**
- (Füüsiline) tervis põhineb sinu immuunsusel -> immuunsus põhineb haiguse(tekitajast) **vabanemisel** -> inimene, kes haigustekitaja(te)ga kokku ei puutu on (hetkel) **terve**, kuigi tal võib olla **nõrk immuunsus** (nn nõrk tervis).



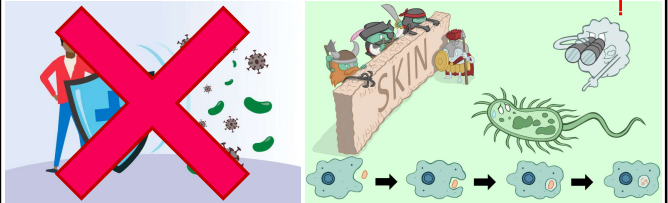
Kui „Jodust väljas ei käi“ (ning haigustekitajatega kokku ei puutu), võid olla kuigi **terve** (mitte haigestunud) aga see ei tähenda, et sul oleks tugev tervis.

Tugeva tervisega on inimene, kellel on tugev immuunsus = kes haigestub **AGA** tuleb haigusest suhteliselt kiiresti, ilma tüsistusteta välja.

## NBI Väärarusaam!

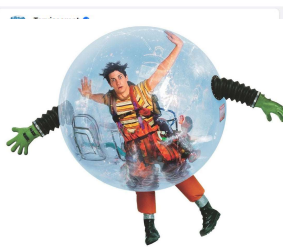
Immuunsüsteem ei hoia sind haigestumise eest, vaid vastutab selle eest, et sinu organism saaks haigustekitajast võimalikult kiiresti, ilma tüsistusteta lahti.

= „Immuunsus“ ei taga mitte-haigestumist, vaid kiire paranemisel **Väär ettekujutus! Pigem selline.**



Ennetamisega tegeleb nnk, **taajajadega** tegeleb immuunsüsteem.

## „Aga vaktsineeritud ju ka nakatuvad!“



Jah, tõepoolest. Immuuniseerimine (k.a vaktsineerimine) ei taga sulle 100% kaitses haigustekitajate eest: **sa viid** ikkagi **nakatuda**, isegi siis kui oled haiguse läbi põdenud **vaktsineeritud**. Küll aga ei pruugi sa (tõsiselt) haigestuda, kui oled immuuniseeritud.

**Miks?** Sest immuunsus põhineb haigustekitajast/võõrkehast **vabanemisel**. Sa ei saa vabaneeda milleski, mida sul pole « selleks, et haigustekitajast vabaneda, pead sellega kõigepealt kokku puutuma (k.a nakatuma).

**Mis siis tagaks 100% mitte-haigestumise?**  
→ Ela mullis. Sõna otseses mõttes.

Hayers, B (rediseeri). (2007). *Avatar: Bay (Fin)*. Touchstone Pictures.

## Nakatamine vs haigestumine

- Nakkus** ehk infektsioon - mikroobi/võõrkeha tungimine organismi või selle ühest piirkonnast teise. Nakkus võib olla kliiniline või mittekliiniline.
- Haigus** ehk tübi - organismi ehitustliku terviklikkuse või talitluse hälve, mis põhjustab häireid organismi elutegevuses.
- Sa puutud päevas kokku **miljonite** mikroobidega (sh potentsiaalsete patogeenidega) kes tungivad sinu kehasse või liiguvad selles ringi, st **nakatavad** sind...
- ... Kuid enamikku neist sa ei haigestu (kuigi nakatud). Mõnedesse neist sa isegi haigestud, kuid mittekliiniliselt, ning ei märka haigustunnuseid.



Sa **inimõel** **higed** päevas sisse hinnanguliselt: • Kuni 60 tuhat seenet oost. • Miljoneid viiruseid. • Miljoneid baktereid.

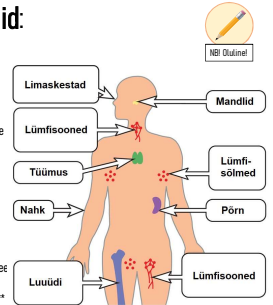
## Põhilised immuunsüsteemi organid:

- Esmased (nn päris) immuunsüsteemi organid on:
  - **Harkelund** e tüümus - siin küpsevad **T-lümfotsüüdid**
  - **Luuüdi** - punases luuüdis valmivad **kõik** immuunrakud.



## Põhilised immuunsüsteemi organid:

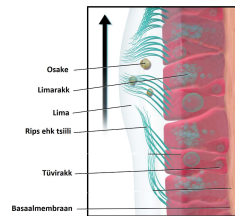
- Esmased (nn päris) immuunsüsteemi organid on:
  - **Harkelund** e tüümus - siin küpsevad **T-lümfotsüüdid**
  - **Luuüdi** - punases luuüdis valmivad **kõik** immuunrakud
- Teised immuunsüsteemi organid on:
  - **Mandlid** e tonsillid- immuunrakkude rikas organid, kaitsevad patogeene organismi sisenemise eest.\*\*
  - **Lümfisooned ja -sõlmed** - lümfisooned on lümfritranspordikeskused; lümfisõlmedes toimub põhiline osa **immuunvastusest**
  - **Põrn** - talletab immuunsüsteemi rakke ning „**filtr**eerib“ verd.\*\*\*
  - **Limaskestad** - ei lase patogeenidel organismile kinnituda; teevad tihedat koostööd immuunsüsteemi rakkudega.
  - **Maks** - toodab **komplement-süsteemi valke**.\*\*\*\*
  - **Nahk** - takistab võõrkehade sattumist kehasse ning **teavitab** sellest, kui see juhtuma peaks.
  - **Üsripik** - osaleb soole immuunvastuses ning „majutab“ häid baktereid.\*\*\*\*



Lisaks Peyer'i laigud, magu, sinu **mikroloom** ja -kogu ülejäänud keha...

## Nahk, seedekulgla ja hingamisteed: sinu esmane kaitse

- **Nahk**
  - Kaitseb võõrkeha organismi tungimise eest (füüsiline kaitse).\*
  - Toodab **antimikroobseid** peptiide (AMP-**id**) ja lipide (rasu).
  - Nahk on **happeline**: pH 5,5-6,0. \*\* See on verest erinev pH!
- **Seedekulgla**
  - Toodab **mutsaliini** (lima)(füüsiline kaitse).
  - Toodab samuti AMP-**id**.
  - Toodab **nukleasid** - DNA-d ja RNA-d lagundavaid ensüüme.
- **Hingamisteed**
  - Kaetud **cipsrakudega** ja **lima** tootvate rakkudega.
  - Toodab samuti AMP-**id**.
  - Kaetud **sensoorrakkudega**. Mis võiks olla nende rakkude funktsioonid?

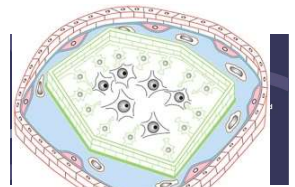


Lisaks on -kõik keharakud, eriti **epiteelrakud**, võimelised leukotsüütidele infektsioonist teada andma!  
Ka on nahas, seedekulglas ja hingamisteedes olemas **residentsed immuunrakud!**

Lümfisõlm: Võõrkeha (osakesed) liikumine hingamisteedes, välja lüüsi ripsakule.  
Pärast

## Immuunsüsteem... on ajuvaba!

- Peaaju on **vere-aju barjäär**\*. Mis võiks olla selle eesmärk?
  - Takistab võõrkehadel/rakkudel (k.a immuunrakkudel ja antikehadel) läbi vere aju pääsemist.
  - Immuunvastus aju küll toimub, kuid on palju aeglasem, kui teistes kudedes: immuunrakud ei pääse aju „otse“, nagu teistesse kudedesse.
  - Aju ei osale süsteemses „igapäevases“ immuunvastuses.\*\* Ainult kindlas olukorras, siis kui neid (immuunrakke) on vaja: **immuunprivileeg**.
  - Paljud „ajurakud“ ei ole võimelised immuunvastuses (pikalt) osalema.\*\*\*



„Aju on nagu keskaegne **loss** tugevate, paksude müüridega ja läbitu...  
Valja arvatud siis, kui sa tead salateid ja -käike.“



## 2. Lümfishüsteem ja immuunsüsteemi molekulid. Igapäevaelu mõju immuunsusele.

### Lümf ja lümfishooned

Päevas läbib sinu verkapillaare ligi 20 liitrit verd. Ainult 17 liitrit väljub samuti kapillaaridest verena... mis saab ülejäänud 3 liitrit?

- Lümf ehk lümfivedelik. Vedelik, mis voolab lümfishoonetes.
- Koostiselt sarnane verele.
- Tekib peamiselt vereplasmast ja rakkudevahelisest vedelikust (koosisese surve tõttu). Tekib -igat pool kehas!
- „Koriab“ kokku liiese vedeliku (nt kopsudes) ning kannab selle tagasi

Suurimat lümfishoonet (rinnaajuha) läbib tunnis 100 ml lümfi. Kui palju verd voolab läbi sinu aordi ühes tunnis?

Lümf on piimjas-valget värvi, kuna sisaldab palju rasvu ja lümfishoonetega ei sisalda erütrotsüüte. Lümf vedet osa on sarnane vereplasmale - lümfishoos.

### Lümfishõlmed ja lümfishüsteem

- Lümfishõlm - neid on sinu kehas üle 600. Läärimõõt 1-25 mm.
- Lümfishõlmed „majutuspaik“ → omandatud immuunsuse organ ja peamine omandatud immuunvastuses osalev organ.
- Kuidas nad (lümfishõlmed) sinna (lümfishõlme) saavad?
- Lümfishüsteem ehk lümfishooned süsteem. Komponentid:
- Lümfishõlmed ja nende eellasrakud.
- Lümfishooned - juhed ja -kapillaarid, lümfishõlmed ning lümf.
- Lümfishüsteemi peamised funktsioonid:
- Organismi vedelikutasakaalu eest vastutamine.
- Rasvade metabolismis osalemine.
- Toodab immuunrakke ja osaleb immuunsuses.
- Meie organismi „prügifirma“ - kogub kokku surnud rakke, rakusodi ja „tõutuid“ immuunrakke.

### Lümfishõlme anatoomia

Eferentne lümfishoon saabub omakorda kas:  
1) Tüüpilise lümfishõlme  
2) Veeni

T-lümfishõlmed sisaldavad peamiselt lümfishõlme **tsentratsüüte** (sarcaratsüüt)

### Lümfishooned, veresooned... kumma kaudu siis lümfishõlmed ikkagi liiguvad...?

Mõlema kaudu:

1. Lümfishõlmed valmistavad, nagu teisedki vererakud, punases luuüdis.
2. Lümfishõlmedesse, mis on nende peamine „elupaik“, transportitakse nad verrega.
3. Lümf eesmärk on eelkõige lümfishõlme informatsiooni ja „tõutute“ lümfishõlmede (jt immuunrakkude) toomine/kogumine.  
- Väga lümfishõlmede vaheline lümfishõlmede transport.
4. Aktiveeritud lümfishõlmed (immuunvastuse korral) lümfishõlmedest verrega (veeni) → vere kaudu vastavassa koosse.

Ehk immuunvastuse kontekstis:  
lümf toob (inf. koest infot/rakke), veri viib (inf. koosse immuunrakke).

➤ Kuidas teavad lümfishõlmed (jt immuunrakud), kuhu liikuda...?  
→ Kamotaksis!

### Turse ehk paistetuse ehk ödeem

- Liigse vedeliku kogunemise koosse.
- Põhjused:
- Enamasti lümfishüsteemi häiritus (lümfishõlmed).
- Allergiahoog (histamiini „üledoos“).
- Tromboos.
- Neeruprobleemid.
- Valgudefitsiit → kwashiorkor.
- Leebet turset võib põhjustada:
- Soolane toit.
- Pikaajaline istumine/lamamisasend.

Valgudefitsiidi tõttu ei tooda selle tüdruku maks verevalku (albumiini) toota → ei teki osmootset rõhku → vett „ei tõmmata“ seeditud toidust välja.

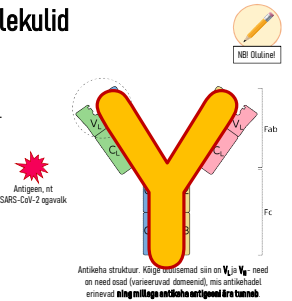
## Lümfipaistetus ehk lümfiturse ehk lümfödeem

- Lümfisõlm on täidetud liigse (lümf)vedelikuga.
- Võivad tekkida silmale nähtavad, tundlikud ja valutulikud, paisunud lümfisõlmed.
- Miks paisunud?**
- Seoses lähedal asuva infektsiooniga läbib lümfisõlme ka rohkem lümfmi „ei mahu lümfisõlme ära“ → lümfisõlm paisub.
- Tegemist on loomuliku protsessiga, mida **ei ole** vaja iga hinna eest alla suruda!
- Parim lahendus?**
- Väldi kokkupuudet allergeenide (sh tolm), viiruste jt osakestega kokkupuudet!



## Immuunsüsteemi põhilised molekulid

- Antikeha (Ab)** ehk immunoglobuliin (Ig) - Y-kujuline molekul, mida **toodavad B-lümfotsüüdid**. Kõige mitmekesisemad teadaolevad valgud. Üks antikeha tunneb ära sellele spetsiifilise antigeeni.
- Antigeen (Ag)** - (mikroorganism, osake, rakk või) **molekul**, mis kutsub esile immuunvastuse. Enamasti on antigeeniks **(polü)sahharidid** või **valk**. Konkreetne osa antigeenist, mille antikeha ära tunneb, on **epitop**.



## Immuunsüsteemi põhilised molekulid II

- Histamiin** - lihtne molekul (amiin) mida toodavad peamiselt **nuumrakud** aga ka limarakud, lümfotsüüdid, kesknärvisüsteemi rakud jt. Histamiin on oluline **põletiku** vahendaja, kuna laiendab veresooni.
- Tsütokiinid** - katusmõiste erinevate **immuunvastust** vahendavate molekulide kohta. Väiksed valgud, mis on olulised rakkudevahelises suhtluses, eriti immunoloogilistes protsessides. **Neid ei tooda ainult immuunrakud!**



Tähebänd, et immuunmolekulide hulgast on **ainult antikehad** need, mida ainult immuunrakud (B-lümfotsüüdid) toodavad – teisi immuunmolekule toodavad ka ni tavarakud.

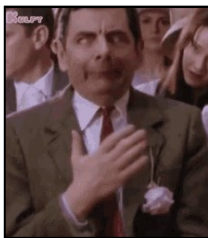
Põletik peale *Strepit* bakteriga nakatunud poegi hammustust.

## Tsütokiinid ja nende funktsioonid

Tsütokiini (molekulide perekonna) nimetus	Näiteid* protsessidest, milles vastavad tsütokiinid osalevad
Interleukiinid (IL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Põletikuvastased või põletikku esile kutsuvad.</li> <li>Aktiveerivad immuun- ja HPT-rakke, osalevad nende jagunemises ja kuperemises.</li> <li>Suurendavad lima ehk mütüsiini eritamist.</li> </ul>
Kasvaja nekroosifaktorid (TNF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hingamisteid ärritavad.</li> <li>Aktiveerivad immuunrakke.</li> </ul>
Interferoonid (IFN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Viirusinfektsiooni vahendavad molekulid.</li> <li>Aktiveerivad immuunrakke, nt kopsumakrofaage.</li> <li>Palavikku ja lihasvalu põhjustavad.</li> </ul>
Kasvufaktorid (GF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indutseerivad immuun- ja epiteelakkude jagunemist.</li> <li>Angiogeneesi osalevad.</li> </ul>
Kemokiinid (CC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immuunrakude kemoatraktandid: osalevad immuunrakude kemoatksises!</li> </ul>

Lisaks on tsütokiine palju erinevaid (nt interleukiine on inimesel **üle 50** erinevat), need mõjutavad üksteist omavahel, mõjutavad immuunrakke, mis omakorda toodavad tsütokiine jne... Immuunsüsteemisisene suhtlus on **Äärmiselt keeruline!**

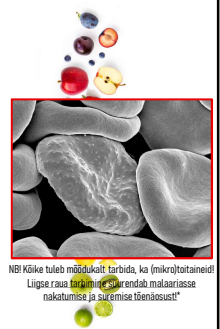
**Pilt pole veel liiga kirju? Vaata tabelit seal! Ling!**  
<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/cytokines>



... Aga õnneks ei pea erinevaid **tsütokiinide** perekondi ja neile omaseid funktsioone (peast) teadma ☺  
 Ainult tsütokiinidest üldiselt: need on molekulid, mis on olulised (immuun)rakkude vahelises suhtluses ehk signaliseerimises → **immuunvastuses**.

## Mis mõjutab sinu immuunsust?

- Sotsiaalne kuuluvus** - kellega ja kui tihti kokku puutud. - Üksiklus/sotsiaalne eraldatus suurendab põletikuliste protsesside sagedust ja **surub alla** **antirakulist** immuunsust.
- Sport** - suurendab nn immuunjärevalvet ja immuunrakkude ainevahetust, vähendab süsteemse põletiku teket jne... - Ka puudul sporti tehes tõenäoliselt kokku teiste nendesteg/väliskeskkonnaga → sa ei treeni ainult oma lihaseid (veel ka immuunsüsteemi)
- Stress** - võib muuhulgas põhjustada isegi autoimmuunhaigusi!
- Unil** - uni ↔ immuunsüsteem. Mõjutab isegi **vaktsineerimise** efektiivsust!
- Toit** - toit on võrras! Põhiline välistegur, millega immuunsüsteem kokku puutub. Ka põhiline **allergeenide** ja **mikroobide** allikas. - Ka immuunsüsteem vajab **energiat** ja (mikro)**toitaineid**, mille saad toidust. - Toit ei pea (ei tohi) olema „täiesti puhas“ - see on **hea**, et toidus on mikroobe ja allergeene!
- Looduses viibimine** on põletiku-, allergia- ja astmavastane ning suurendab loomulike tapjarakkude aktiivsust.



NEI KÕIKE KULUB MÕJUDEST: toidud, ka (mikro)toitained! Liigse rasv **tapjarakkude** arendamisel mälatsiisse nakatumise ja surumise tõenäosust!



## Une mõju immuunsusele: mehhanism

### UNI-IMMUUNSUS:

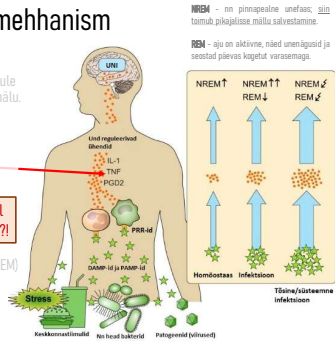
- Magades vabastab peaaju erinevaid signaalimolekule (hormoone), mis mõjutavad (ka) immuunsust ja -mälu.  
→ Magamine on oluline „mõlema mälu jaoks“!

### IMMUUNSUS-UNI:

(Infektsiooni korral) immuunsüsteem vabastab signaalimolekule, mis mõjutavad und/ajutegevust:

Oot... pidevi! **IMMUUNJÄRELVALVE!** Imul hi...?!

- Tõsise haiguse korral väheneb une (nii REM kui NREM) maht ning kvaliteet - uni on „hakitud“.



NREM - on pinnapealne unefaas; üm toimub pikajärgse mälu salvestamine.

REM - üju on aktiivne, silmed unenägude ja reostat püües kogitult võrreldavaga.

## Stressi mõju immuunsusele: mehhanism



Kuidas „pääseb stress sinu immuunsüsteemi“?

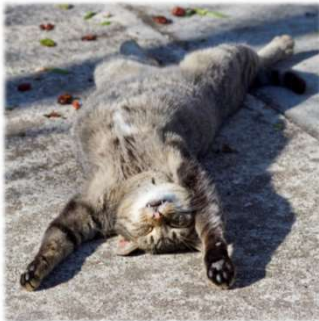
1. Sümpaatilised närvid ühendavad nii primaarseid kui sekundaarseid immuunorganeid ajuga.
2. Stressorid kutsuvad esile nn stressimolekulide (adrenaliin, kortisool, noradrenaliin) eritamist.
3. Need stressimolekulid mõjutavad otseselt\* immuunrakke ja nende aktiivsust, eelkõige nn kaasasündinud immuunrakke.

Kokkuvõttikult:

- a) Äkutsed stressorid (kestvus minutites) **suurendavad** nn kaasasündinud immuunrakkude aktiivsust.\*\*
- b) Lühiajalised stressorid (eksam/KT) **suurendavad** humoraalset (antikehadel põhinevat) immuunsust.\*\*\*
- c) Kroonilised stressorid **suruvad alla nii rakulist kui humoraalset immuunsust!**



Stress mõjutab sinu organismi kõige „primitiivsemat“ tasandit. Läbi sinu keha (immuunsuse).



Nii, nagu „läikiv karv“ on näitaja, kas kass on „hea toidu peal“, on sinu vastupanuvõime haigustekitajatele (sinu immuunsus) näitaja sinu (vaimse) tervise kohta!

Stress võib **otseses mõttes** tappa! Ürita vältida liigset stressi oma elus... Ole nagu kass ☺

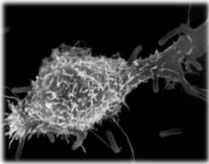




3. Põletik ja palavik. Kas põletik on halb?

### Immuno-füsioloogilised nähtused

- Immuunvastus võib toimuda **molekulaarsel** tasandil: nt antikehade poolt vahendatud immuunvastus;
- **Rakulisel** tasandil: nt makrofaagide poolt vahendatud patogeeni fagotsütoos;
- Aga ka **füsioloogilisel** tasandil:
  - **Põletik** ja selle vormid, nt lööve
  - **Palavik**
- See tähendab, et põletik ja palavik on **loomulikud protsessid!**



Kõhukelme makrofaag *E. coli* bakterirakke „neelamas“ (fagotsütoos).

### Põletik

➤ Immuunvastusest tingitud nähtus, mille tagajärjel on nn kohalik kude (**põletiku kalle**) kahjustada saanud.\* Tavaliselt kaasneb ka:

- **Punetus** - veresooned on laienenud. **Miks?**
- **Turse**. **Miks?**
- **Soojus** - põletikukolde temp. on kõrgem kui kehatemp. **Miks?**
- **Valu**. **Miks?**

• Põletikku võivad põhjustada patogeenid, toksiinid ja kahjustunud rakud! Põletikku **tekib** siiski sinu immuunsüsteem!

• **Mis on põletiku „eesmärk“?**


- Osaleda (tugevas) **immuunvastuses**: haigustekitaja **kiireks** kõrvaldamiseks ja organismi vigastuste vältimiseks.\*\*



Vahetamisjärgne **nahapõletik** ehk **lööve**.

### Kas siis üldse on olemas „halba põletikku“ ...?

- Jah, on küll: **3 inimest 5-st** surevad **kroonilise põletikuga seotud haigustesse**.
- „Halb põletik“ on krooniline ja/või kontrollimatu põletik.
- Kroonilised põletikulised haigused on nt:
  - Insult
  - Kroonilised hingamisteede haigused
  - Südamepuudulikkus ja/või -põletik
  - Vähk
  - Ülekaalulisus
  - Diabeet
- **Kuidas vähendada ja/või ennetada?**



Tendiniit ehk kõõlusepõletik.

Kuna põletikuga saab kahjustada ka „oma“ kude/keha, on **krooniline põletik halb**, kuna kahjustab vastava koe/organi tütid.

### Kuidas põletik tekib?


1. Immuunrakk (VÕI nn tavarakk) tunneb ära kas: **võõrkeha PAMP**-ide kaudu või **koevigastuse DAMP**-ide kaudu.
 

\*PAMP - „patogeenidele omased molekulid“ - näiteks bakterite välisvõrk, mis on immuunvastusele signaaliks.

\*\*DAMP - „vigastusele omased molekulid“ - näiteks surnud rakkude sisemised komponendid, mis on immuunvastusele signaaliks.
2. PAMP-ide või DAMP-ide äratundmine vallandab rakusise kaskaadi, mille tagajärjel rakk vabastab **tsütokiine**.
 

- Need tsütokiinid on nt IL-1 $\beta$ , IL-6 ja TNF- $\alpha$  → kuuluvad „**põletikuhävitajad**“!
3. Tsütokiinide „**appikarje**“ tagajärjel saabuvad põletikukoldeesse (või aktiveeruvad seal olevad) **immuunrakkud**.
 

- Esimesena **neutrofiidid**, siis makrofaagid ja dendriitrakud, lümfotsüüdid ja viimasena **nuumrakkud**.
4. Immuunrakkud hakkavad põletikukolde oma vastavaid funktsioone täitma: „surnuid minema tassima“, võõrkehasid hävitama ja vajadusel põletikku säilitama.



### Mis põletikukolde toimub?

**0. Vigastuse või infektsiooni tõttu surevad „kohalikud rakud“ ja vabastavad sealjuures **rakumembraani komponente** ja **elarmineid** → algatavad põletikku!**

**1. Neutrofiidid** rapavad võõrkehja/rakke AICA ka oma rakke!

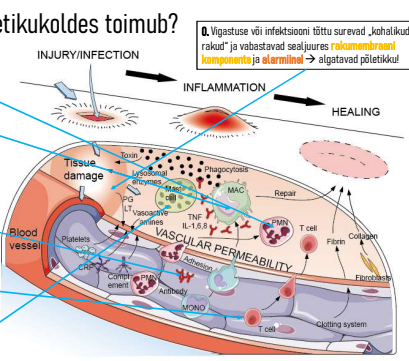
**2. Makrofaagid** fagotsüteerivad võõraid rakke JA „Järgenud omasid“.

**3. Dendriitrakud** koguvad „lahinguväljal“ infot ja edastavad selle lümfotsüütidele!

**4.1 B-lümfotsüüdid** toodavad **antikah**id, mis: a) Teevad võõrkehja/toksiini kahjutuks. b) Tähistavad võõraid objekte makrofaagidele fagotsüteerimiseks.

**4.2 T-lümfotsüüdid** vahendavad omandatud immuunvastust ja aktiveerivad juhtivad teisi immuunrakke, nt makrofaage.

**5. Nuumrakkud** toodavad **histamiini** ja teisi põletikumolekule (tsütokiine).




INJURY/INFECTION → INFLAMMATION → HEALING

Tissue damage, Blood vessel, Vascular permeability, Fibroblast, Clotting system, T cell, Macrophage, Neutrophil, Dendritic cell, Tumor necrosis factor (TNF), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-17 (IL-17), Interleukin-18 (IL-18), Interleukin-23 (IL-23), Interleukin-27 (IL-27), Interleukin-33 (IL-33), Interleukin-36 (IL-36), Interleukin-37 (IL-37), Interleukin-38 (IL-38), Interleukin-39 (IL-39), Interleukin-40 (IL-40), Interleukin-41 (IL-41), Interleukin-42 (IL-42), Interleukin-43 (IL-43), Interleukin-44 (IL-44), Interleukin-45 (IL-45), Interleukin-46 (IL-46), Interleukin-47 (IL-47), Interleukin-48 (IL-48), Interleukin-49 (IL-49), Interleukin-50 (IL-50), Interleukin-51 (IL-51), Interleukin-52 (IL-52), Interleukin-53 (IL-53), Interleukin-54 (IL-54), Interleukin-55 (IL-55), Interleukin-56 (IL-56), Interleukin-57 (IL-57), Interleukin-58 (IL-58), Interleukin-59 (IL-59), Interleukin-60 (IL-60), Interleukin-61 (IL-61), Interleukin-62 (IL-62), Interleukin-63 (IL-63), Interleukin-64 (IL-64), Interleukin-65 (IL-65), Interleukin-66 (IL-66), Interleukin-67 (IL-67), Interleukin-68 (IL-68), Interleukin-69 (IL-69), Interleukin-70 (IL-70), Interleukin-71 (IL-71), Interleukin-72 (IL-72), Interleukin-73 (IL-73), Interleukin-74 (IL-74), Interleukin-75 (IL-75), Interleukin-76 (IL-76), Interleukin-77 (IL-77), Interleukin-78 (IL-78), Interleukin-79 (IL-79), Interleukin-80 (IL-80), Interleukin-81 (IL-81), Interleukin-82 (IL-82), Interleukin-83 (IL-83), Interleukin-84 (IL-84), Interleukin-85 (IL-85), Interleukin-86 (IL-86), Interleukin-87 (IL-87), Interleukin-88 (IL-88), Interleukin-89 (IL-89), Interleukin-90 (IL-90), Interleukin-91 (IL-91), Interleukin-92 (IL-92), Interleukin-93 (IL-93), Interleukin-94 (IL-94), Interleukin-95 (IL-95), Interleukin-96 (IL-96), Interleukin-97 (IL-97), Interleukin-98 (IL-98), Interleukin-99 (IL-99), Interleukin-100 (IL-100).

Sosnovski karuputk (*Heracleum sosnowskyi*)

**Hoiu eemale!** ☠️




(Karu)putked on mürgised taimed. Karuputkede mürk on tegelikult koguni **DNA-d kahjustav!**  
... mistõttu sellega kokku puutudes reageerib immuunsüsteem sellele mürgile agressiivselt: tekib **äge lööve**.

(Karu)putkega kokku puutudes tekib nahale **äge lööve** ehk tugev nahapõletik.

### Palavik

- Inimese kehatemperatuuri tõusmine normaalsest kõrgemaks.
  - Enamasti loetakse palavikuks 37,5°C ja kõrgemat temperatuuri.
- Palavik **ei ole** sama, mis kuumarabandus!
- Palavikku võib tekitada kõik, mis tekitab põletikku.
  - Ligi 75% „tõsisest palavikkudest“ on põhjustatud **sepsisest**.
- **Kas on vaja alandada?**
- Ei, tegemist on loomuliku immuunsüsteemi protsessiga..
- **Kuid** pikaajaline ja/või kõrge (40+ °C) palavik võib olla eluohtlik. **Miks?**



Inimese normaalne kehatõve temperatuur on **37+0,5°C**.

### Palavik

- **Mis on palaviku eesmärk?**
- Kõrge(ma) temperatuuri juures on mikroobide paljunemine ja elutegevus häiritud.
- **Miks?** – **denaturatsioon** ja/või ensüümide optimaaltingimuste muutumine.



Kui olukord tundub meeleheitlik (ja miski muu enam ei aita)...  
Palavikku nimetatakse immuunsüsteemi **viimaseks pingutusaks**: kui miski muu ei aita... „**põletame nad!**“

Ka mikroobide (bakterite/viiruste) ensüümid vajavad **optimaaltingimusi** kindlat pH-d ja **temperatuuri**. Kui temperatuur on „paigast ära“, ei tööta enam ensüümid → ei toimu enam eluko/paljunemiseks vajalikud protsessid → **surd!** Samal põhjusel võib palavik **aitada** rünnakul.

### Kuidas palavik tekib?

1. **Põletiku** korral: mikroobide/võõrkehade sattumisel koosse (või **verre**\*) või (raku)kahjustuste korral.
2. Omandatud immuunsüsteemi rakud (peamiselt fagotsüüdid, nt **makrofaagid**) neelavad võõrkehi/surnud „oma“ rakke.
3. Siis vabastavad fagotsüüdid palavikku esile kutsuvaid **tsütokiine** (nt **IL-1**), mida võib nimetada ka **pürogeenideks**\*\*.
4. Pürogeenid stimuleerivad (ajus) **PGE2** vabanemist, mis mõjutab **hüpotalamust**. See omakorda kehatemperatuuri:
  - a) Palaviku korral suurendab hüpotalamus **termogeneesi**;
  - b) ja soojuste säilitamist.



**Humoraalne palavik**: IL-1, TNF-α, IL-6

**Neuronaalne palavik**

Hüpotalamus

Uitnärv (või muu närv)

Maks

The Journal of Clinical Investigation



### Immunopatoloogilised nähtused

Ehk mis võib juhtuda, kui immuunsüsteem ei tööta korralikult?

- Anergia** - immuunsüsteem ei suuda (enam) tekitada immuunvastust kindla patogeeni vastu.
  - See võib põhjustada nt **kroonilisi infektsioone**.
- Hüpersensitiivsus** ehk ülitundlikkus - liiga tugev või ebavajalik immuunvastus mingi antigeeni (sh **allergeeni**) vastu.
  - Hüpersensitiivsusse alla kuulub ka **allergia**.

### Immunopatoloogilised nähtused

Ehk mis võib juhtuda, kui immuunsüsteem ei tööta korralikult?

- Anergia** - immuunsüsteem ei suuda (enam) tekitada immuunvastust kindla patogeeni vastu.
  - See võib põhjustada nt **kroonilisi infektsioone**.
- Hüpersensitiivsus** ehk ülitundlikkus - liiga tugev või ebavajalik immuunvastus mingi antigeeni (sh **allergeeni**) vastu.
  - Hüpersensitiivsusse alla kuulub ka **allergia**.
- Autoimmuunsus** - immuunsüsteem tekitab immuunvastust **oma keha** rakkude/molekulide vastu.
- Immuunpuudulikkus** - immuunsüsteem ei suuda(gi) tekitada (tugevat) immuunvastust.
  - See on äärmiselt tõsine haigus, mis võib olla ni geneetilist päritolu (**primaarne**, nt **SCID**), kui ka põhjustatud haigustekitaja poolt (**sekundaarne**, nt **HIV**).

T-lümfotsüüdid ei suuda (piisavalt) jaguneda → **näri\*** immuunvastus ja **näri\*** immuunvõlu

David Vetter (1971-1984) oli kaasasündinud geenidefekt (**ADM** geeni defekt) tõttu tõsine kombinatsioon immuunpuudulikkus **SCID**. Ta pidi kandma sisid-andri-rasidit kaitsesest, mis tagas talis **steriilse keskkonna**. Davidi järgi nimetatakse **SCID**-i ka **Davidi haiguseks** (*Bubble baby/day disease*).

### Autoimmuunsus

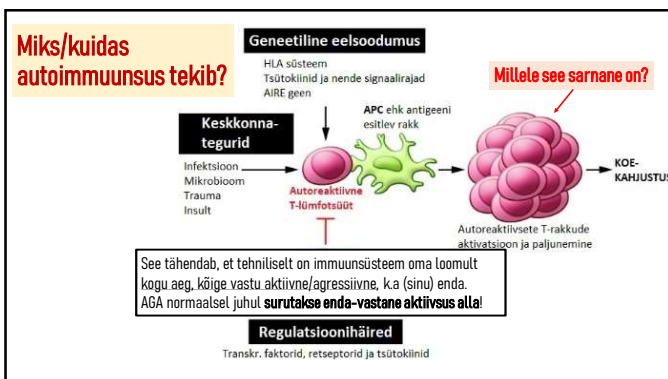
Immuunsüsteem ei suuda (enam) **oma võõrast eristada**, ja/või **ei suuda eemaldada\*** ennast-ründavaid lümfotsüüte.

- Kujunemise põhjused:
  - Geneetiline eelsoodumus (nt **AIRE** ja **HLA** geenide defektid).
  - Keskonnategurid (sh patogeendid, haigused ja traumad).

Regulatsiooni häired.

- Bakter *Streptococcus pyogenes* („lihasööjabakter“) toodab elutegevuse käigus **M-valku**.
- Immuunsüsteem toodab M-valgu vastaseid **antikehasid**, sh **autoantikehasid**.
- AGA M-valk on sarnane ka keha enda valkudele: nt müosiinile ja keratiinile.\*\*
- Lisaks bakterile ründab immuunsüsteem ka oma keha(valke).

→ Bakterist võid vabaneda, kuid võid saada kroonilise, autoimmuunoloogilise **südamepõletiku**.



### Autoimmuunhaigused: näited

Autoimmuunhaigusi (AID) on vähemalt 80 erinevat. Näiteks:

- Tüüp 1A **diabeet** (*diabetes mellitus*) - T1DM
- Artriidid**: reumatoidartriit, reaktiivne artriit
- Autoimmuunne **aneemia**
- Süsteemne - ja **hulgiskleroos** (*sclerosis multiplex*)
- Tsöliaakia**
- Dermatoloogilised autoimmuunhaigused
- Gravesi tõbi**
- Jpt (paljud süsteemsed, kroonilised põletikud)

**Autoimmuunne diabeet**

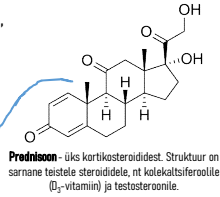
Peensool

Normaalne peensoole limaskest (soolihäbed)

Tsöliaakia tõrju atroofunud soolihäbed

## Autoimmuunsuse ravi

- ...enamasti puudub...
- Kõige efektiivsemad on **immunosuppressandid** - ravimid, mis immuunvastust/protsessi alla suruvad:
  - **Kortikosteroidid** (nt prednison) - süsteemne mõju
  - (Monoklonaalsed) **antikehad**
  - Ensüümide inhibiitorid (nt IMDH inhibiitorid)
- **Kas immunosuppressantidel võivad olla kõrvalmõjud?**



Inhibiitorid erinevate geenide (nt *CCR1* ja tsütokiinide geenid) transkriptsiooni → **allasurutud immuunvastus**.

## Ei, sa ei taha oma „immuunsust buustida“

- Ületõttav immuunsüsteem kannab teisisõnu nimetust...
- Autoimmuunsus! ☠
- Kas üldse on olemas „päris immuunbuustereid“? **Mis need on?**
- Aga mida need siis teevad, kui ei „buusti“ immuunsust?
- **Tervislik eluviis:** toitu mitmekesiselt, ole füüsiliselt aktiivne ja maga piisavalt...  
See tagabki funktsionaalse immuunsüsteemi.



Oled sa ikka kindel, et tahad kõige efektiivsemal ja keerukamal teadaoleval **tapamasinal** „tuurid üles kerida“...?

Lase immuunsüsteemil oma asja teha - **sinu vajad immuunsüsteemi abi, mitte vastupidi!**

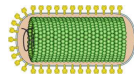
## Ära torgi seda, mis töötab...

Mis sa arvad, kui vana võiks immuunsüsteem evolutsiooniliselt olla?

- Omandatud immuunsüsteem (sh lümfotsüüdid) on **umbes 500 miljonit** aastat vana.
- Immuunsüsteemile analoogne enesekaitse on ilmselt vähemalt sama vana, kui eukariootsed rakud...
- Ehk vähemalt **1,5 miljardit** aastat vana.
- ... Ning tõenäoliselt esines (mingil kujul immuunsüsteem) ka eeltuumsetel ainuraksetel: **3,5+ miljardit** aastat tagasi...
- **Milks (nii vana)?**
- Haigustekitajad (eriti viirused) on vähemalt sama vanad, kui elusorganismid ise - nende eest on ja oli vaja kaitset.



Lümfotsüüdid (ja **antikehad**) ei ole olemas juba vähemalt **ligu-aastast kaladest** (*Stenothochromis* lig 500 miljonit aastat tagasi (Ordevisitsumia-Devonis).



Viirused on alati elusorganismidega koos eksisteerinud ning mõnede hüpoteeside kohaselt isegi **enne elusorganismi** (pidati üks nuudivirustest).

## Kas immuunsuse buustimine on siis võimatu?

- Ei, on küll võimalik...
- „Katseklaasikatses“ on näidatud, et leedrimarjad võivad põhjustada „tsütokiinide tormi“!
- **...aga sa ei taha seda teha!**
- **Kas siis leedrimarja mahla ka enam juua ei tohi?**



Leedri (*Sambucus sp*) tilled



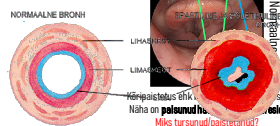
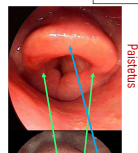
Musta leedri (*Sambucus nigra*) marjad

Ehk kokkuvõttes:  
Oma immuunsust „buustida“ on väga keeruline\* **AGA** õnneks sa ei tahagi/seda ei olegi võimalik teha. 😊



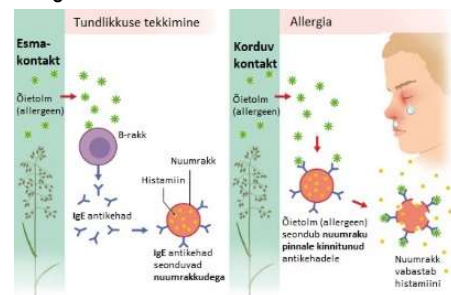
## Allergia

- Immuunsüsteemi (liiga) tugev reaktsioon **ohutu** kehavälise VÕI **kehasisese** aine/molekuli ehk **allergeeni** suhtes.
  - Allergia on üks **õlitundlikkuse** vorme.
  - Allergiline reaktsioon võib tekkida ka **oma keha molekuli** vastu: autoimmuunallergia.
- **Allergia sümptomid** tekivad allergeeniga kokkupuutel.
  - Nimekirri on pikk: sügelus, punetus, lööve, **tursed**, aevastamine, iiveldus, oksendamine, kõhukrambid, hingeldamine, pisarad, ähkimine, minestamine ja kokku kukkumine.
- Allergilised haigused on nt:
  - Atoopiline dermatiit ehk nahapõletik
  - Riniit ehk allergiline nohu
  - Astma



Loe rohkem allergia ja astma kohta:  
<https://www.kliinikum.ee/kopsukiinik/kasulik-teada/?-astma-ja-allergia>.

## Kuidas allergia tekib?



## Anafülaksia

Kust need tulevad?

➤ Tõsine allergiline reaktsioon, mis võib tekkida minutite jooksul peale allergeeni kokkupuudet.

1. **IgE** tüüpi antikehad tunnevad allergeeni ära.
  2. Tekib kiire ja tugev immuunvastus: aktiveeritakse **nuumrakke** ja basofiile, vabastatakse **histamiini** jt põletikke tekitavaid immuunmolekule.
  3. Füsioloogilisel tasandil toimub: **bronhide ahenemine**, punetus, südame töö kiirenemine, vasodilatsioon, **turse, šokk**
- Tugev allergiline hoog võib viia südame seiskumiseni ning hingamisteede sulgumiseni/töö lakkamiseni → **surm**.

Anafülaksia puhul tagatakse esimesena patsiendi **ABC** ning manustatakse vajadusel erinevaid hormone, nt epinefriini ehk **adrenaliini** ja **glükagooni**.



Allergiline angioödem ehk veresoonturse. Silmad on kinni paistetanud.



EpiPen® automaatne adrenaliini süstid.



NI Oulnel

## Tüüpilised allergeenid

Tegelikult on need kõik ainetesegud, mille hulgas on ka allergeene. Sa ei ole allergiline öietolmu vastu, vaid kindla öietolmu koostisesse kuuluva molekuli vastu:

- **Tolm:** tolmulestad, öietolm, räniosakesed
- **(Kodu)loomad:** surnud nahk, sülg ja väljaheidet
- **Toksiinid, sh (putuka)mürgid:** nt astlaste mürgid jt putukate hammustused
- **Toiduained:** maapähklid, piim (**kaseiin**), teraviljad (**gluteen**), koorikloomad ja limused, sojaoad, muna, kala, seller jne
- **Hallitus** (seente esened)
- **Ravimid** (haptendid)



(Emane) tolmulestad *Der. pteropogonites pteropogonites*.  
Tolmulestad väärarvates on valku, nimega **optidasiin 1** (Der p 1), mis tekitab immuunvastust - on allergeen. Vapsak (*Ursus craber*) on Euroopa suurim hirilane.

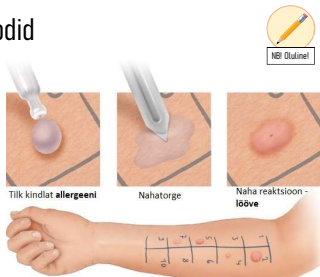
## Allergia tuvastamise meetodid

Nn „elusad“ (*in vivo*) testid:

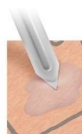
- **Naha torketest**
- **Plaastritest:** mitmepäevane test
- **Provokatsioonitestid**

Nn „katseklaasi“ (*in vitro*) testid:

- **IgE veretest:** kas kogu (totaalne) või spetsiifiline IgE määramine
- **BAT** ehk basofiili aktivatsioonitest
- ELISA test
- RAST jt



Tilk kindlat allergeeni



Nahatorge



Naha reaktsioon - lööve



NI Oulnel

## Allergia ravi

• Allergiat ennetada on praktiliselt võimatu: allergeenid on igal pool.

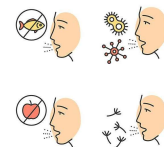
- **Milks on vaja ravida/leevendada?**

- Allergia võib põhjustada kroonilisi haigusi ja nendest tingitud tüsistusi  
→ üldine elukvaliteedi langus.

- **Tavaravi:** antihistamiinid, ninaspreid (kortikosteroidid).  
- See põhineb immuunvastuse allasurumisel.

- Immuunravi: **allergeeni-spetsiifiline immuunteraapia:**  
Vähendatakse immuunsüsteemi reaktsiooni kindla allergeeni suhtes.  
- See põhineb immuunsüsteemi „ümberõpetamisel“.

- Teisisõnu: suureneb **immuutolerantsus** ja väheneb tundlikkus: **desensitatsioon**.



## Kuidas selle allergiaga siis on...?

Süüa või mitte süüa...?

• Enamik meist on ilmselt üles kasvanud teadmise, et allergia vältimiseks tuleks potentsiaalsetest allergeenidest hoiduda.

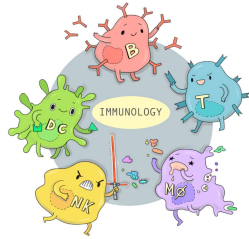
- **Aganüüd:** mida varem ja rohkemate/erinevamate allergeenidega kokku puutud, seda suurem immuutolerantsus  
→ seda vähem allergiat/allergiaid.

- **Milks?**

Steriilne elukeskkond = kõik on võõras = „nulltolerants“ kõige võõra suhtes = ülitundlikkus **ohutute** võõrkehade vastu.



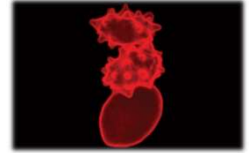




5. Infektsiooni tuvastamine.  
Immuunsüsteemi imeline mitmekesisus.  
Kust immuunrakud tulevad?

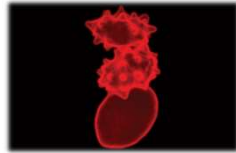
### Meeldetuletus: immuunsuses ei osale ainult immuunrakud!

- Ka nn tavarakud osalevad immuunsuses:
- a) Naha, seedekulgla ja hingamisteede epiteelrakud toodavad **antimikroobseid peptiide** (AMP-d).
- b) Kõigil keharakkudel on võime infektsioonist/võõrkehast vm ebanormaalsusest märku anda: keharakkude pinnal on **MHC**-molekulid.
- c) **Komplementsüsteemi valke** toodavad peamiselt maksa sidekoe rakud (hepatotsüüdid).
- d) Ka nn tavarakud (nt fibroblastid ja endoteeli rakud) toodavad infektsiooni/vigastuse korral **põletikumolekule**.
- e) **Kõik** keharakud osalevad immuunvastuses!



### Meeldetuletus: immuunsuses ei osale ainult immuunrakud!

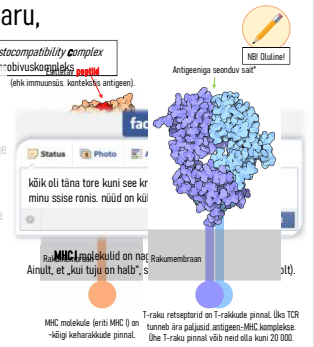
- Ka nn tavarakud osalevad immuunsuses:
- a) Naha, seedekulgla ja hingamisteede epiteelrakud toodavad **antimikroobseid peptiide** (AMP-d).
- b) Kõigil keharakkudel on võime infektsioonist/võõrkehast vm ebanormaalsusest märku anda: keharakkude pinnal on **MHC**-molekulid.
- c) **Komplementsüsteemi valke** toodavad peamiselt maksa sidekoe rakud (hepatotsüüdid).
- d) Ka nn tavarakud (nt fibroblastid ja endoteeli rakud) toodavad infektsiooni/vigastuse korral **põletikumolekule**.
- e) **Kõik** keharakud osalevad immuunvastuses!



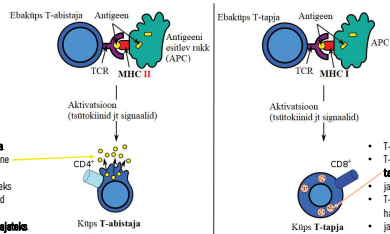
Punased verelibled suudavad tuvastada "surnud keharakkeid" või **võõrasid allikates** pärit DNA-d ning algatama immuunvastust.

### Kuidas saavad immuunrakud aru, et midagi on valesti?

- MHC molekulidega:
- I. „Kuidas mul täna läheb?“ kurtmine
- II. „Aktiivne, tahtlik kättumine“
- MHC-antigeeni komplekse tunnevad ära TCR-id (*T-cell Receptor*) ehk T-raku retseptorid, mis on kas T-abistajate või T-tappajate pinnal.
- Põhilised immuunvastust vahendavad retseptorid!
- Mõlemal molekulil on **antikehale sarnane ehitus**: neil on samuti **varieeruvad ja konstantised** alad. Varieeruvad alad annavad neile molekulidele nende äratundmisvõime ja mitmekesisuse.



### MHC kompleksid ja T-raku retseptorid töös:



- Mis edas?**
- T-abistajad hakkavad **võhema**
  - T-abistajad hakkavad tsitokiine sekreteerima.
  - T-abistajad muutuvad aktiivseks (ehk efektor-rakuks) põhilised **immuunvastuse vahendajad**.
  - ja võivad saada **müü-T-abistajateks**.

- Mis edas?**
- T-tappajad hakkavad **võhema**
  - T-tappajad hakkavad tootma nn **tappavaid molekule** (mööd, graanulid), ja varieeruvad molekule (tsitokiine)
  - T-tappajad muutuvad aktiivseks, hakkavad **tappma mikroorganismide**.
  - ja võivad saada **müü-T-tappajateks**.

Kui tegemist on oma (self) antigeeniga, siis „ei juhtu midagi“ (tehniliselt juhtub: normaalne immuunvastus, oma rakkude tolereerimine).

### Immuunsüsteemi imeline mitmekesisus

- Sinu immuunsüsteem (täpselt B-rakud) suudab toota ligi **kviintiljon** ( $10^9$ ) erinevat **antikeha** - sisuliselt iga (Universumi) haigustekitaja vastu.
- Hinnanguliselt suudavad MHC molekulid esitleda: **„Sa oled immuune musta katku, rõugeviiruse ja COVID-19 vastu. Sa oled immuune ka bakteri vastu, keda Marsil elavad inimesed kohtavad 100 aasta pärast“ - Kurzgesagt**
- See tähendab, et **haigustekitaja olla on raske!**
- Sind tuntakse **ALATI** ära ning sinu vastaseid antikehasid suudab peremeesorganism toota juba **ENNE** sinuga kohtumist! - Sul ei ole võimalik märkamatuult organismi tungida/organismis viibida!



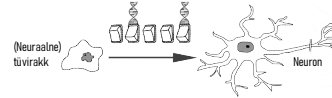
## Miks me siis üldse haigestume...?

- Sellist haigustekitajat, keda meie immuunsüsteem ära ei tunneks, pole põhimõtteliselt olemas.  
→ Sa oled immuunne iga haigustekitaja vastu!
- Miks on siis üldse olemas tõsised haigused nagu nt trüpanosoomoos?  
→ Aga miks me siis lihtsalt kogu aeg kõiki antikehasid ei tooda...?
- Nad leitakse alati siiski üles...  
Küsimus on selles, kas sa püüsid nii kaua/senikaua elus.
- ...me haigestume, sest immuunvastus võtab aega!
- ...ja haigustekitajad suudavad immuunsuse eest põgeneda!

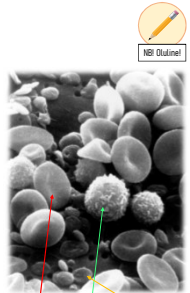


## Kust tulevad immuunrakud?

- Immuunrakkude üldine nimetus on **leukotsüüdid** ehk **valgelibled**.
- Kõik vererakud, sh leukotsüüdid, tekivad **punases luuüdis**: seal on **hematopoeetilised tüvirakud (HSC)**.
- Immuunrakud, nagu teisedki keharakud, tekivad tüvi- ja eellarakkudest **diferentsiiooni** käigus.



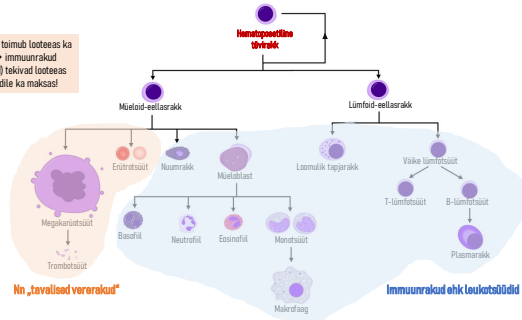
Diferentsiiooni käigus rakk **spetsialiseerub**, ehk saab kindlat tüüpi rakuks; ent kaotab võime (piiramatu) jaguneda.



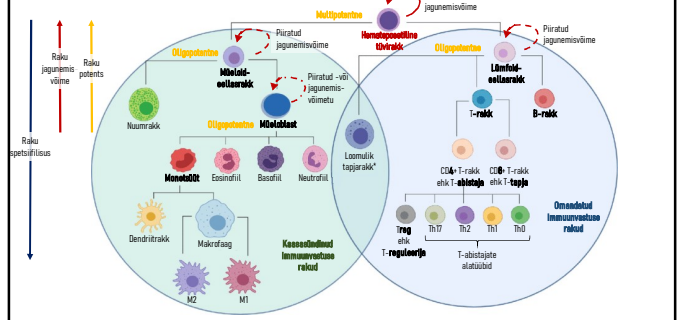
Elektronmikrofoto **verest** näha on eritrotsüüte, leukotsüüte ja trombotsüüte.

## Kõikide vererakkude diferentseerumine

NBI Verelooma toimub looteas ka **müeloid** → immuunrakud (leukotsüüdid) tekivad looteas lisaks luuüdi ka maksas!




## Immuunrakkude diferentseerumine








## Dendriitrakud (DC)



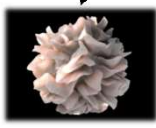
- Immuunsüsteemi „**kitupunnid**“ - professionaalsed esitleja-rakud.
- Sarnaselt makrofaagidele fagotsüteerivad ja lüüsvivad (võõr)keha ning tekkinud molekulide (peptiidi) **esitlevad** oma pinnal **MHC II** molekulidega → info T-rakkudele.
- Osalevad nii -kõigis immuunsuse vormides.
- Kahte päritolu:
  - Müeloid** - ehk traditsioonilised dendriitrakud (cDC): nt **mikroglia** rakud, Langerhansi\*\* - ehk **nahadendriitrakud** ja iDC (**koesisesed**) dendriitrakud jt.
  - Lümfoid** - ehk plasmatsütoid-dendriitrakud (pDC). „Haruldased“: < 0,4% veres olevatest leukotsüütidest.

Nende kohta on palju teada, kuid nad on eriti head **Võõra DNA ja RNA arvutamisel** viirusinfektsioonist teada andmisel!

Kujutatakse ette sellisena:




Ilmselt on pigem sellised:



**Antigeeni esitamisel** kaasutavad dendriitrakud (ka APC-rakud) kui „esitajana ekspordid“ raku pinnal olevaid **MHC II** molekule. Need võta ühe dendriitruki pinnal alla kuni 2 min.

## Dendriitrakk töö:

- Korjab „lahinguväljalt“ (põletikukoldest) **antigeene**.
- Võib ka fagotsüteerida rakke;
- Ja lüüvida neid; tekitab **peptiidid** (ka antigeenid).
- Esitleb peptiide T-rakkudele;
- Aktiveerides nii:
  - T-tapjaid (rakuline immuunsus)
  - T-abistajaid (humoraalne ja omandatud immuunsus)\*
- Kuna on residentne fagotsüüt, osaleb ka kaasainduv immuunsuses.



© TIMELAPSE VISION INC.

## Dendriitrakud töös:


- Korjab „lahinguväljalt“ (põletikukoldest) **antigeene**.
- Võib ka fagotsüteerida rakke;
- Ja lüüvida neid; tekitab **peptiidid** (ka antigeenid).
- Esitleb peptiide T-rakkudele;
- Aktiveerides nii:
  - T-tapjaid (rakuline immuunsus)
  - T-abistajaid (humoraalne ja omandatud immuunsus)\*
- Kuna on residentne fagotsüüt, osaleb ka kaasainduv immuunsuses.

**Dendriitrakk** - mitte kitupunn, vaid salalauure/vaenlase info ekspert!

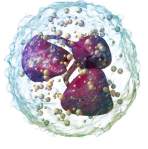


Need töötavad ka c-põhjustest, millest on teada, et neutrofiitidest. Näha on PMN-i ehk polümorfne leukotsüüdi tuuma: kolm sagarat. Ja graanuleid, mis sisaldavad tsütotoksilisi molekule.

## Neutrofiilid (NP)



- Äärmiselt arvukad: **50-75%** kõigist veres olevatest leukotsüütidest!
- Ühed esimestest rakkudest, kes põletikukoldesse migreeruvad - immuunsüsteemi „kahuriliha“.
- Granulotsüüt**: võib sarnaselt nuumrakkudele ja basofiilidele vabastada graanulis olevad molekulid.
  - Need (tsütotoksilised) molekulid on nt:
    - Defensiinid (ühed AMP-d) - lõhuvad membraani.
    - Proteasid - lõhuvad valke.
    - Reaktiivsed hapnikühendid (ROS) - oksüdeerivad molekule, sh DNA-d.
  - Granulotsüüdid on ka **polümorfneleukearsed** (PMN).




## Neutrofiilid tööhoos:

Neutrofiili kolm lemmiktegevust:

- Tapa** mikroob fagotsüteerides ja ensüümidega lagundades - **professionaalne fagotsüüt**\*
- Tapa** (iseennast) ning vabasta tsütotoksilisi ühendeid - „suva, kui omad ka vigastada saavad!“.
- Tapa** iseennast: **relvastatud DNA!** → raku lüüsumisel moodustub DNA-st ja histoonidest võrk: **NET**. Mitte apoptoos, vaid **NE!oos!**\*\*

Tavaliselt kõik need kolm: neutrofiil fagotsüteerib seni, kuni jõuab või kuni mikroobide arvukus „üle jüü“ käib → seejärel sooritab **kamikaza** moodi enesetappu.

- Keegi peab ju pärast selle segaduse kokku ka koristama... Kes see olla võiks?
- Makrofaag: rahuldamatult isuga õgija, koristaja, informeerija... ja lahinguväljalt laipade kokkukorjaja.



So the immune cells decide to die

## Neutrofiilid tööhoos:


**Neutrofiil**: maniakaalne tapja, kes tapab ka omasid ja jätkab tapmist isegi siis, kui ta peaks tehniliselt surunud olema.

Neutrofiili kolm lemmiktegevust:

- Tapa** mikroob fagotsüteerides ja ensüümidega lagundades - professionaalne fagotsüüt.
- Tapa** (iseennast) ning vabasta tsütotoksilisi ühendeid - „suva, kui omad ka vigastada saavad!“.
- Tapa** iseennast: **relvastatud DNA!** → raku lüüsumisel moodustub DNA-st ja histoonidest võrk: **NET**. Mitte apoptoos, vaid **NE!oos!**\*\*

Tavaliselt kõik need kolm: neutrofiil fagotsüteerib seni, kuni jõuab või kuni mikroobide arvukus „üle jüü“ käib → seejärel sooritab **kamikaza** moodi enesetappu.

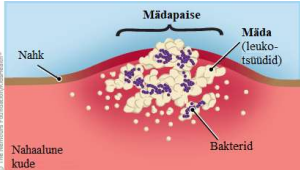

- Keegi peab ju pärast selle segaduse kokku ka koristama... Kes see olla võiks?
- Makrofaag: rahuldamatult isuga õgija, koristaja, informeerija... ja lahinguväljalt laipade kokkukorjaja.



\*Jah, neutrofiil, kes on oma tauma viija (aahnu NET), kuid jätkab fagotsüteerimist, nimetatatakse ka tooduses zombie-neutrofiiliks!

## Mäda

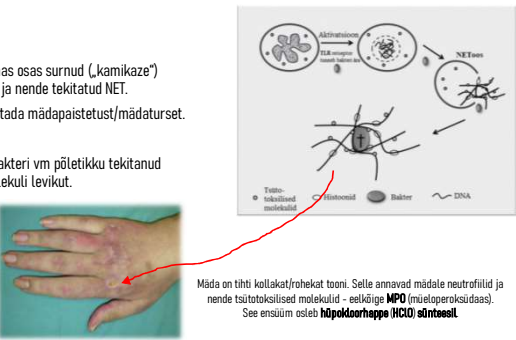
- On suuremas osas surnud („kamikaze“) neutrofiilid ja nende tekitatud NET.
- Võib põhjustada mädapaistetust/mädaturset:

*Varicella-zoster virus ehk inimese alfaherpesviirus 3 (HHV-3) poolt põhjustatud mädavillid. Seda haigust nimetatakse ka **tularõugeteks**.*

## Mäda

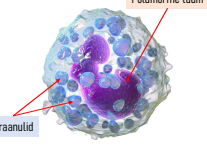
- On suuremas osas surnud („kamikaze“) neutrofiilid ja nende tekitatud NET.
- Võib põhjustada mädapaistetust/mädaturset.
- **Eesmärk?**
- Takistada bakteri vm põletikku tekitanud võõrkeha/molekuli levikut.



Mäda on tihti kollakat/rohekat tooni. Selle annavad mädale neutrofiilid ja nende tsütotoksilised molekulid - eelkõige **MPO** (müeloperoksüdaas). See ensüüm osaleb **hüpoloornappe (HCL) sünteesil**.

## Parasiitide eksperdid: basofiilid (BP)

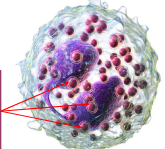
- Peamiselt **ektoparasitiidide** (sh parasitusside, puukide, täide, lestade jt) **infestatsiooni** tuvastavad immuunrakud, koos eosinofiilidega.
- **Basofiilid** - ühed granulotsüütidest („**põletikurakkudest**“)\*\*
- Nuumrakkude „vähem kuulus vend“: väga sarnased **ADA basofiilid ringlevad veres\*\*\***, on arvukamad ning lühema elueaga.
- Sekreteerivad **IL-4** ja **IL-13** → võimsad **Th2**-tüüpi T-abistajate aktiveerijad (nn ektoparasitidega-tegelevad-T-abistajad).
- Sarnaselt nuumrakkudele: basofiilide pinnale suudavad ka kinnituda **IgE** antikehad → nn allergia-antikehad. → Osalevad rohkem allergia hilises faasis.
- **Tugevad põletikutekitajad!** Ohtlikud ülitundlikkuse korral, võivad samuti põhjustada anafülaksiat.



3D-ettekujutus basofiilist. Nimetus tuleneb sellest, et need rakud värvuvad hästi aluseliste (Aasid) rakuvärvidega, millest paljud on violetsed.


## Parasiitide eksperdid: eosinofiilid (EP)

- **Eosinofiilid** - ka **atsidofiilid**, ühed granulotsüütidest („põletikurakud“).
- Samuti lühiealised: u 10 päeva.
- Veres ringlevad vähe: enamasti **residentsed - seedeeluglas ja hingamisteedes**: ektoparasitide kokkupuutekohad.
- Graanuleid on palju ning nendes sisalduvad tsütotoksilised molekulid põhjustavad, nagu ikka, ka **allergiat**.
- Eriti palju on graanulites **mitotoksilisi molekule**: DNAase, RNAase, ektoparasitide vastaseid valke (nt MBP), rakumembraani kahjustavaid ensüüme jne. Eosinofiili graanulid värvuvad eosiiniga **roosakaks**.
- Erinevalt BP ja nuumrakkude hepariini ja serotoniini.



3D-ettekujutus eosinofiilist. Nimetus tuleneb sellest, et need rakud värvuvad hästi happeliste (Aasid) rakuvärvidega nagu **eosin**, mis on roosakas-punane.

## Täna evolutsiooni, et mul on basofiilid ja eosinofiilid...



Inimest nakatavad eelkõige *Ancylostoma duodenale* ja *Necator americanus*. Täiskasvanud isendid, vastsed, kes maahas roomavad, on valkemed.

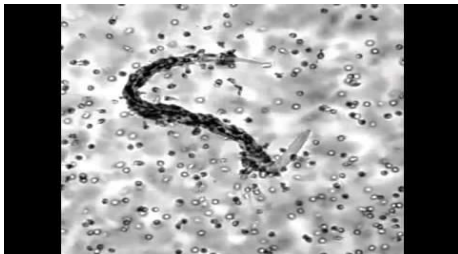
Haakussi „pidurdustekoonid“ tegelikult ei jätta haakuss endast jälgi. See „pidurdustekoonid“ on tegelikult **basofiilide** põhjustatud **põletik**, mis kaib „ussil järgi“. Enamasti surevad vastsed naha all, mis lõhnuvaid või „vastse teekond“ (lõhnuvaid villid).

**Helmintidega nakatudes (s.o infestatsioonis):**

- Basofiilid tekitavad **tugevat põletikku** - tugev immuunvastus/mürguaine immuunsüsteemile!
- Eosinofiilid veres olevad eosinofiilid migreeruvad infestatsiooni kohaldesse; ja vallandavad koos residentsete EP-dega **ektoparasitide-vastaseid molekule, eelkõige MBP ja EPD**.

Basofiilid ja neutrofiilid osalevad helmintide (parasitusside) vastase immuunsuse tekkimisel, kusjuures **on võimalik, et basofiilid teevad seda ise** ilma mürarakkude kaasamatul!

## Eosinofiilid tööhoos



## Neumrakud (MC)

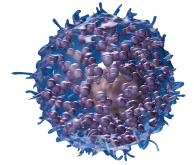
- Ehk mastotsüüt ehk labrotsüüt (ka üks granulo-tsüütidest).
- Koos basofiilidega üks põhilistest „põletikurakkudest“:
  - Põletikulise reaktsiooni puhul degranuleeruvad ja vallandavad: **histamiini, hepariini ja serotonini**.



Mast tähendab saksa keeles „paksuks tegevat“. Mastotsüüdid teevad põletiku korral koe/organit (nt käe) paksuks: turse.

## Neumrakud (MC)

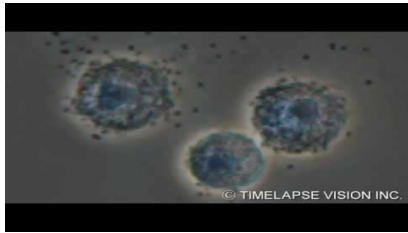
- Ehk mastotsüüt ehk labrotsüüt (ka üks granulo-tsüütidest).
- Koos basofiilidega üks põhilistest „põletikurakkudest“:
  - Põletikulise reaktsiooni puhul mõlemad degranuleeruvad ja vallandavad: **histamiini, hepariini ja serotonini**.
- Graanulid sisaldavad ka paljusid **valke lagundavaid ensüüme**:
  - Võõrkeha (valkude) lagundamiseks/tapmiseks;
  - Nii tekivad **antigeenid** - immuunsüsteemi teavitamine.\*
- Erinevalt basofiilidest ja eosinofiilidest enamasti **veres ei ringle residentne** rakk - kõigis kudedes/organites. Eriti palju on neid hingamisteede ja seedekulgla **limaskestades**.
- Üks esimesi reageerijaid ja immuunsüsteemi teavitajaid võõrkeha organismi sattumise ja/või (füüsilise) vigastuse korral. → Ka esmased, kiirelt reageerivad, **IgE**-sidestlevad rakud: esmased „allergiarakud“.



3D-ettekujuitus neumrakust. Graanulid on arvukad ja teisis on põletikumolekule: histamiini, hepariini ja põletikulisi tsütokiine, aga ka proteolüütilisi ensüüme ehk **proteasas**: triptasaas, kiimaas ja DPP.

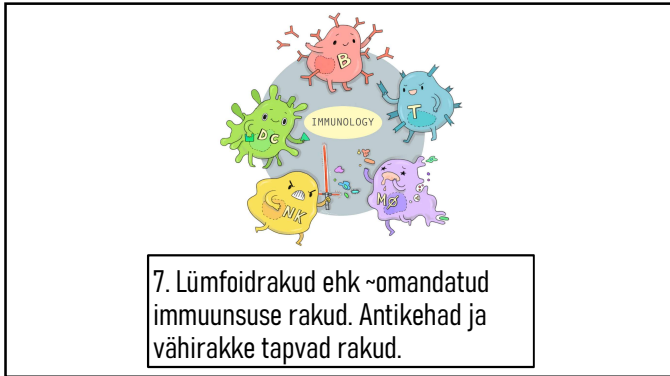
## Neumrakud tööl:

- Võõrkehaga, DAMP-idega või allergeenidega kokkupuutel:
- Neumrakud degranuleeruvad:
    - Hepariin soodustab verevarustust (punetus);
    - Serotonin põhjustab valu ja iiveldust;
    - Histamiin põhjustab vasodilatsiooni (punetus) ja koos tsütokiinidega „annab hädast märku“ (T-abiistajatele)\*;
    - Proteasid lagundavad võõrkehi, ka oma rakke; ja tekitavad peptiide (antigeene); jne.
  - Ja tekitavad põletikku (koostöös teiste granulo-tsüütidega)!
  - Ning edastavad ka ise infot: „ebaprofessionaalsed“ esitleja-rakud.\*\*



Ehk täpselt nii saad aru, et oled allergeeni alla neelanud/sisse hinganud!

Meeldetuletus: nn põletikumolekule (sh histamiini) ei tooda ainult neumrakud/immuunrakud: neid toodavad ka nn tavarakud, eelkõige epiteelrakud!



### Lümfoidrakud

Ehk -omandatud immuunsüsteemi rakud:

- T-lümfotsüüdid** - küpsevad tüümes!  
T-abistajad  
T-tapjad  
T-reguleerijad  
**T-mälurakud**
- B-lümfotsüüdid**:  
B-rakud  
Plasmarakud  
**B-mälurakud**
- Loomulikud tapjarakud (NK)\***

Need on ka tehniliselt **granulotsüüdid. Miks?**

Järgi: **pärja mitlõuna et al.** Nü kaasasündinud immuunsüsteemi rakud (eriti makrofaagid ja dendritrakud) osalevad **omandatud** immuunsuses: antigeeni esitlemisel. Ka on olemas B-lümfotsüütide poolt toodetud **naturaalset antikehad** mis osalevad kaasasündinud immuunsuses...

### T-abistajad (CD4+-rakud, T<sub>H</sub>)

Immuunsüsteemi olulisimad **vahendaja-rakud!**

- Kahte põhitüüpi: T<sub>H1</sub> ja T<sub>H2</sub>\*
- T<sub>H1</sub> osalevad rakulises ja endoparasiitide-vastases immuunsuses: aktiveerivad makrofaage ja T-tapjaid\*\*
- T<sub>H2</sub> osalevad humoraalses ja ektoparasiitide-vastases immuunsuses: aktiveerivad eelkõige B-lümfotsüüte.

➢ Kõik T-abistajate vormid arenevad **naivsest** ehk ebaküpsest **T-rakust** peale antigeeni esitlemist.

- Nagu teised T-rakud, **küpsevad** ka T-abistajad tüümes.
- Immuunvastuse korral: osad T-abistajad migreeruvad põletikukohadesse, osadest aga saavad mälu-T-abistajad!

**CD - Cluster of Differentiation - valgud**, mille järgi on võimalik immuunrakke üksikeisest molekulaarbioloogiliselt eristada. Need valke on väga palju erinevaid ning need on tegelikult ka teiste immuunrakkude (mitte ainult T-rakkude) pinnal.

### T-abistajad (CD4+-rakud, T<sub>H</sub>)

- T<sub>H1</sub> osalevad rakulises ja endoparasiitide-vastases immuunsuses: aktiveerivad makrofaage ja T-tapjaid\*\*
- T<sub>H2</sub> osalevad humoraalses ja ektoparasiitide-vastases immuunsuses: aktiveerivad eelkõige B-lümfotsüüte.

### T-abistajad ning kaasasündinud immuunrakud:

Dendritrakud migreeruvad lümfoorganisse ning **esitlevad** veel rohkematele T-abistajatele: **positiivne tagasiside ringlust** → **Positiivne immuunvastus!**

**T-abistajad** on samuti võimalised **antigeeni esitlema** (TCR-retseptoritega): aktiveerides nii tsütotoksilisi T-rakke, makrofaage, dendritrakke jt. Aga seda (esitleda) suudavad ka dendritrakud. **Miks siis olidse T-abistajaid vaja on?**

### T-tapjad (CD8+-rakud, T<sub>C</sub>)

Ehk tsütotoksiline T-rakk ehk tapja-T-lümfotsüüt ehk CTL ehk CD8-rakk.

- T-rakkude alavorm, mis tegeleb... **tapmisega!**
- T-rakud tunnevad talle esitletud antigeeni järgi ära:

- Vähiraku** (vähi-antigeeni järgi);
- Rakusisesse parasiidiga nakatunud raku** (viius-antigeeni);
- Rakusisesse **bakteriga** nakatunud raku.

... **Degranuleeruvad** ja hävitavad selle raku tsütotoksiliste molekulidega: perforiin, gransüüm jt.

- **Perforiin (PFN)**: teeb rakumembraani sisse „augud“, et
- **Gransüüm (GzmB)** sisse pääseks → mitokondri-vahendatult **apoptoos** („sunnitud enesetapp“).
- **CAD - DNA-d** lagundav ensüüm!

➢ **NBI** T-tapjate defitsiit on seotud mitmete vähivormide kõrgegenenud riskiga!

## T-tapjad töö

1. T-abistaja ( $T_H$ ) või APC esitleb T-tapjale **antigeeni**\*
2. T-tapja levib vere kaudu kehas laiali, „otsides“ vastavat rakku.
3. Tundes ära raku, mille **MHC I pinnal** on vastav antigeen:
4. T-tapja teeb märklaudraku rakumembraani sisse augu (perforiin).
5. Ja sisestab raku gransüümi, mis kutsub raku esile **apoptoosi**.



\*See antigeen võib olla nn vähi-antigeen, patogeeni ja seadud antigeen vms.

## T-tapjad töö

1. T-abistaja ( $T_H$ ) või APC esitleb T-tapjale **antigeeni**\*
2. T-tapja levib vere kaudu kehas laiali, „otsides“ vastavat rakku.
3. Tundes ära raku, mille **MHC I pinnal** on vastav antigeen;
4. T-tapja teeb märklaudraku rakumembraani sisse augu (perforiin);
5. Ja sisestab raku gransüümi, mis kutsub raku esile **apoptoosi**.

T-tapjad eriuksustelend, kes ei karda ka omasid tappa üldsuse hüvangu nimel.



\*See antigeen võib olla nn vähi-antigeen, patogeeni ja seadud antigeen vms.

## T-reguleerijad ( $T_{reg}$ )

- T-abistajate **elutüüp** - teivad samast, ebaküpselt T-rakust
- Osalevad:
  - nn **immuuntreeningus**, T-rakkude küpsenemisel tüümuses
  - T-abistajate **regulatsioon**is suruvad liigset aktiivsust alla → immuutolerantsus.
- T-reguleerijate vead võivad viia **autoimmuunsuseni**.
- Nende regulatsioon on vajalik:
  - Allergiate vältimiseks
  - Autoimmuunsuse vältimiseks
  - Ainevahetusliku põletiku allasurumiseks\*
  - Kroonilise põletiku allasurumiseks
  - Põletiku moduleerimiseks
  - Vähi tuvastamiseks
  - Koevigastuste paranemiseks
  - **Rasedus-ajaks immuunsuppressiooniks\*\***
  - **Kasutlike** (kommensaalsete) **mikroobide toleraerimiseks**

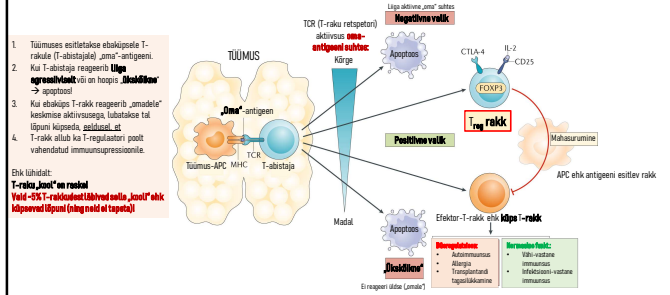
Kuna lootes esineb nii „oma“ antigeene (emalt) kui **võõraid antigeene** (isalt), tekitab rasedal naisele **loote-vastane immuunvastus**. Sellise, et ära hoida loote ründamist, on vajalik T-reguleerijate poolt vahendatud **immuunsuppressioon** ehk (omadatud) immuunsuse mahasurumine.

Tavaliselt on „sarnane laps kõige ohutum“, kuna **omadatud immuunuse oma lapse vastu pole veel kujunenud**.

T-reguleerijate madalad arvukust seostatakse **raseduse katkestuse** ja **rasedus-ajaks komplicateid**.

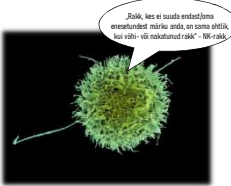


## „Immuuntreening“



## Loomulikud tapjarakud (NK)

- Ehk suur **granulaarne lümfotsüüt** ehk loomulik tappurakk.
- Lümfoid-liinist pärit kaasasündinud immuunrakk.
- Sarnased T-tapjatele: **graanulid** sisaldavad **gransüümi** ja **perforiini** → apoptoosi esile kutsumiseks vajalikke valke.
- Tsütotoksiliste T-lümfotsüütide analoog **kaasasündinud immuunvastuses**, kuid tunnevad märklaudraku ära teistmoodi:
  - T-tapjad tunnevad ära märklaudraku kindla („haigus“-) antigeeni järgi, mida talle esitleti (APC või T-abistaja).
  - Aga **NK-rakud** tunnevad märklaudraku ära **MHC I puudumisega** → selline rakk on „kahtlane“!
- Nagu T-tapjad, tunnevad ja tapavad: **vähirakke** ning raku sisese patogeeni **nakatunud rakke**.



Sisaldab sarnaselt T-tapjatele graanuleid ning on suur lümfotsüüt. **Mis „loomulik“ tapjad?** - sest tunnevad teisisisvalt ära rakke, mille pinnal pole MHC I molekule, ehk rakke, mis:
 

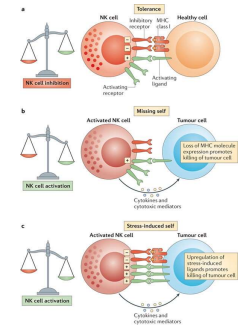
- 1) Ei suuda endast märku anda; 2) Mis on „kahtlased“ (vähi- või nakatunud rakud).

## Loomulikud tapjarakud (NK) töö

Kui NK-rakk puutub kokku teise rakuga, võib aset leida üks kolmest olukorrast:

1. Raku pinnal on **MHC I** molekulid olemas ning rakk ei esitle nendega stressimolekule → **rakk elab!**
2. Raku pinnal **puuduvad MHC I** molekulid → selline rakk ei ole normaalne! → NK-rakk **sunnib raku apoptoosi!**
3. MHC I molekulid on raku pinnal olemas, kuid stressimolekule on **rohkem** → NK-rakk **sunnib raku apoptoosi!**

<https://www.youtube.com/watch?v=VaIjaBGw0T8>



## Loomulikud tapjarakud (NK) töös

Kui NK-rakk puutub kokku teise rakuga, võib aset leida üks kolmest olukorrast:

1. Raku pinnal on **MHC I** molekulid olemas ning rakk ei esitle nendega stressimolekule → **rakk elab!**
2. Raku pinnalt **puuduvad MHC I** molekulid → selline rakk ei ole normaalne! → NK-rakk **sunib raku apoptoosil**
3. MHC I molekulid on raku pinnal olemas, kuid stressimolekule on **rohkem** → NK-rakk **sunib raku apoptoosil**

**Loomulikud tapjad** „Kui sa mulle imelikult otsa vaatad, oled surnud! Ja kui mulle üldse otsa ei vaata, oled ka surnud!”

On alati olnud.

Niisi "oma rakk hoiakse etu hirmuga" on üks suure vales?



Nakatumat rakk

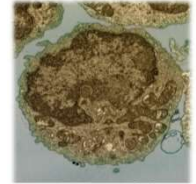
NK-rakk

<https://www.youtube.com/watch?v=Va1jaBGwoT8>

## B-lümfotsüüdid ehk B-rakud

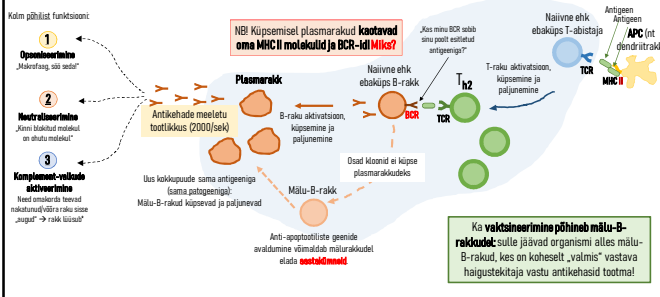


- Ainsad rakud sinu kehas, mis on võimelised tootma spetsiifilisi **antikehti**!
- Nagu teisedki lümfotsüüdid, **asuvad peale küpsenist lümfoidorganites** (lümfiõõlmed, tüümus, põrn, mandlid jt) ja „otavad kuset“!
  - Lümfoid vales: Kas üldse mitte lihtsasti lümfoid-organist, või liiguvad lümfoid valesse lümfoidorganite vahel. Migratsiooni jaoks võivad kokku puutuda dendritrakud ja T-abistajad, kes asustavad.
- ➔ **Kuidas teab T-abistaja, millist B-raku aktiveerida? - TCR ja BCR**
- Hakkavad antikehi tootma **enamasti** peale T-abistaja-poolset aktiveerimist\*\*\*
- Üks B-rakk toodab ühte kindlat antikeha, kuni **2000 tk/sekundis**\*\*\*\*
- Sarnaselt T-lümfotsüütidele, läbivad nn karmi **immuuntreeningu**:
  - Suurel osal apoptoosil, kui ei reageeri midagi antigeeniga, vale antikeha genereerimise korraldus järele ei puudu kokku antigeeniga.

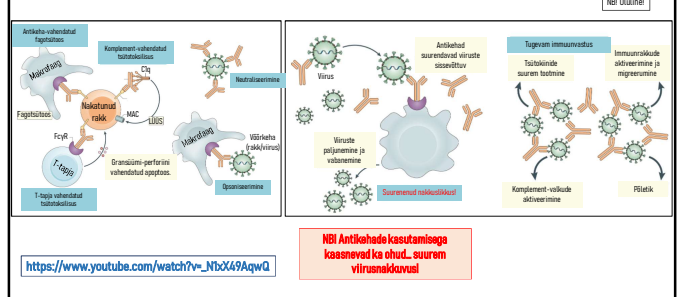


TEM-iga tehtud foto B-rakust. B-rakud asustati lümfoid *Bursa cloacalis* organist (lündu vereloomeorgan), mis on vajalik lümfoid B-rakkude arenguks.

## Kuidas antikehad töötavad?

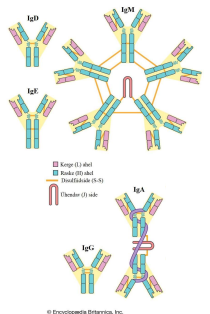


## Kuidas antikehad töötavad?



## Antikehade tüübid ja funktsioonid

- Antikehasid on 5 tüüpi:
  - **IgA** - 15% antikehadest. Põhiline **sekretoorsed** leitud antikeha - neid sekreteerivad epiteelrakud? → bakterite ja toksineid „blokeerid”. Sünteesitakse kõige enam.
  - **IgB** - 75% antikehadest. Põhiline **veres** leitud antikeha. Põhiline **opsoniseerija** ja komplement-süsteemi aktiveerija.
  - **IgD** - 0,2% antikehadest. Täpne funktsioon teadmata. Võimalik, et osaleb limaskestas esmasel kaitsel.
  - **IgM** - 10% antikehadest. Kõige raskemad/suuremad. Oma kogu tõtu efektiivsed **neutraliseerijad** ja **opsoniseerijad** → „makrofaag, söö seda!”. Aktiveerivad ka komplement-valke.
  - **IgE** - 0,002% antikehadest. Nn „allergia-antikehad”. asuvad basofiilide ja nuumrakkude pinnal ning võimaldavad väga kiiret immuunvastust.
- NBI **Vari** on sõna otseses mõttes „antikehadest paks” - vere **seerumis** (vere vedel osa) on kuni 2,3% antikehasid!  
 - Viiruslike: piimas on 2x rohkem laktoosi (4,8%).
- Komplement-valgud** on maksa poolt toodetud „kaasasündinud immuunsuse” valgud, mis osalevad bakterirakkude sisse „aukude” tegemisel ja opsoniseerimisel.



© European Molecular Biology Laboratory

## LIHTLITSENTS

### Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Aivar Meldre

(autori nimi)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

Gümnaasiumiastmele kursuse “Immunoloogia” koostamine, selle kursuse õpetamine ja õppe-  
efektiivsuse hindamine,

(lõputöö pealkiri)

mille juhendaja on

Anne Laius, PhD,

(juhendaja nimi)

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil,  
sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja  
lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu,  
sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega  
isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus , 30.05.2022

*/allkirjastatud digitaalselt/*

(Töö autori allkiri)