

Aşırı Duyarlılık

Doç. Dr. Emrah Şefik Abamor

Aşırı Duyarlılık nedir?

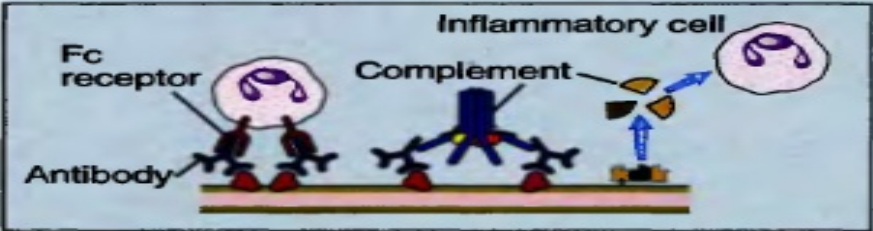
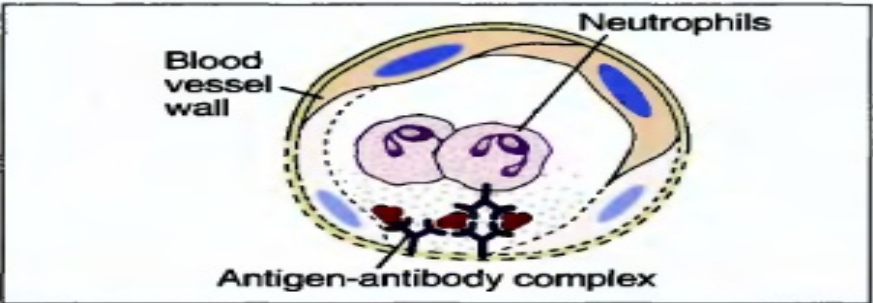
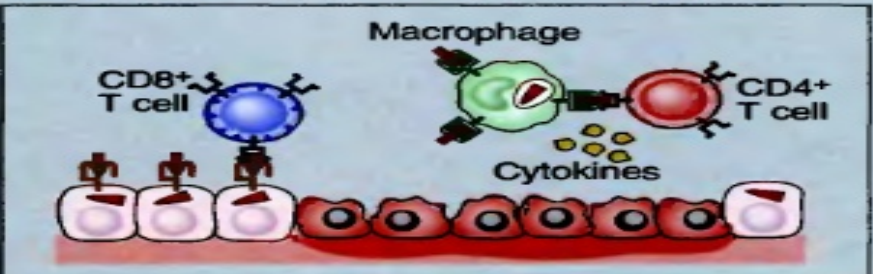
- Hipesensitivite (aşırı duyarlılık), normal immün sistem tarafından üretilen aşırı, istenilmeyen (tehlikeli, rahatsızlık veren ve bazen fatal) reaksiyon olarak adlandırılır.
- Hipersensitif reaksiyonun gelişebilmesi için konağın önceden duyarlı hale (immün) gelmesi gerekir.

Hipersensitivite reaksiyonlarının genel özellikleri;

1. Antijenle karşılaşan birey o antijene '*sensitif/duyarlı*' hale gelir. Aynı antijene tekrarlayan maruziyetler, antijene abartılı cevapla karakterize '*hipersensitivite*' adı verilen bir patolojik reaksiyonu tetikleyebilir.
2. Hipersensitivite, immün cevabı oluşturan efektör mekanizmalarla bu cevabı sınırlayan kontrol mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkar
3. Ekzojen ve endojen antijenler, hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilir
4. Hipersensitivite hastalıkları (allerjik ve otoimmün hastalıklar), sıklıkla genetik temellidir

Aşırı Duyarlılık Hastalıklarının Tipleri

- Aşırı duyarlılık hastalıkları, doku hasarı ve hastalıktan sorumlu olan temel immünolojik mekanizmalara göre 4 sınıfta incelenir:
- **Tip 1 Aşırı Duyarlılık**
- **Tip 2 Aşırı Duyarlılık**
- **Tip 3 Aşırı Duyarlılık**
- **Tip 4 Aşırı Duyarlılık**

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils 	Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines) Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)
Antibody-mediated diseases (Type II)	IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens 	Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages) Opsonization and phagocytosis of cells Abnormalities in cellular function, e.g., hormone receptor signaling
Immune complex-mediated diseases (Type III)	Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane 	Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes
T cell-mediated diseases (Type IV)	1. $CD4^+$ T cells (delayed-type hypersensitivity) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity) 	1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation 2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation

TİP I AŞIRI DUYARLILIK

- Ani aşırı duyarlılık (tip 1 aşırı duyarlılık), mast hücrelerinden salınan mediyatörler aracılığı ile gelişen patolojik bir reaksiyondur.
- Bu tepki çevresel antijenlere karşı geliştirilen IgE antikorları ve bu antikorların çeşitli dokulardaki mast hücrelerine bağlanması ile tetiklenmektedir.

TİP II AŞIRI DUYARLILIK

- Belirli hücre ya da dokulara karşı oluşan antikorlar, bu hücre ya da dokulara hasar verir ya da işlevlerini bozabilirler.
- Bu hastalıklara antikor aracılı (tip II aşırı duyarlılık) hastalıklar denir.

TİP III AŞIRI DUYARLILIK

- Bazen de çözünen antijenlere karşı oluşan antikorlar bu antijenlerle kompleksler oluşturabilir ve oluşan immün kompleksler çeşitli dokuların damarlarında birikip enflamasyona (yangı) ve doku hasarına yol açabilirler.
- Bu tip hastalıklara da immün kompleks hastalıkları (tip III aşırı duyarlılık) denilmektedir.

TİP IV AŞIRI DUYARLILIK

- Bazı hastalıklar da genellikle T lenfositlerinin dokulardaki öz-antijenlere tepkileri sonucunda gelişmektedir.
- Bu T hücre aracılı hastalıklara, tip IV aşırı duyarlılık denilmektedir.

Ani Aşırı Duyarlılık (Tip 1)

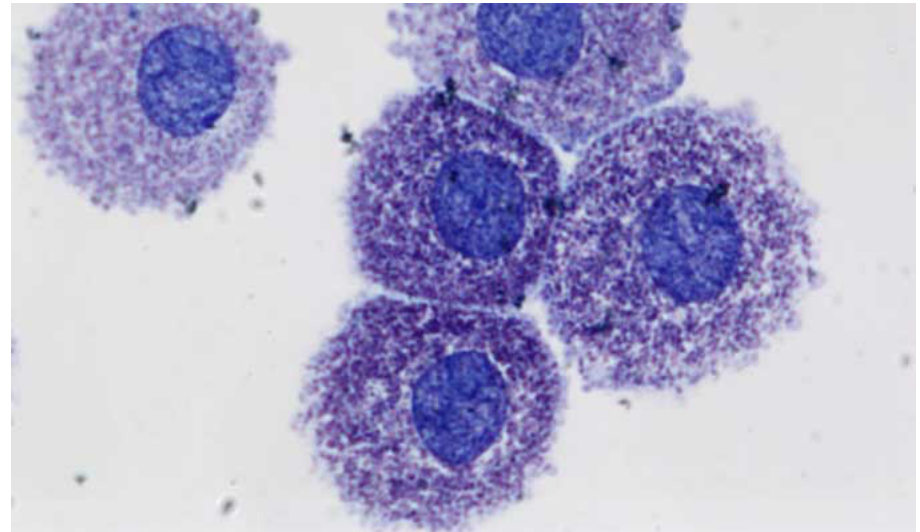
- Ani aşırı duyarlılık, bazı kişilerde, çeşitli yabancı antijenlerle tekrar karşılaşma sonrasında hızla gelişebilen, genelde enflamasyonla seyreden IgE antikoru ve mast hücresi aracılı damar ve düz kasların tepkisidir.

Ani Aşırı Duyarlılık (Tip 1)

- Reaksiyon,
 - ❖ deri (ürtiker ve egzama),
 - ❖ göz (konjonktivit),
 - ❖ nazofarinks (rinore, rinit),
 - ❖ bronkopulmoner doku (astım) ve
 - ❖ gastrointestinal sistemi (gastroenterit) kapsayabilir.

Mast hücreleri

- Mast hücreleri bağışıklık sisteminde yer alır. İki tip mast hücresi tanımlanmıştır; bağ dokularında bulunan mast hücreleri ve mukozal mast hücreleri.
- Mukozal mast hücrelerinin aktiviteleri T hücrelerine bağımlıdır. Bağ dokularında bulunan mast hücreleri çok sayıda bazofilik granüller içerir.



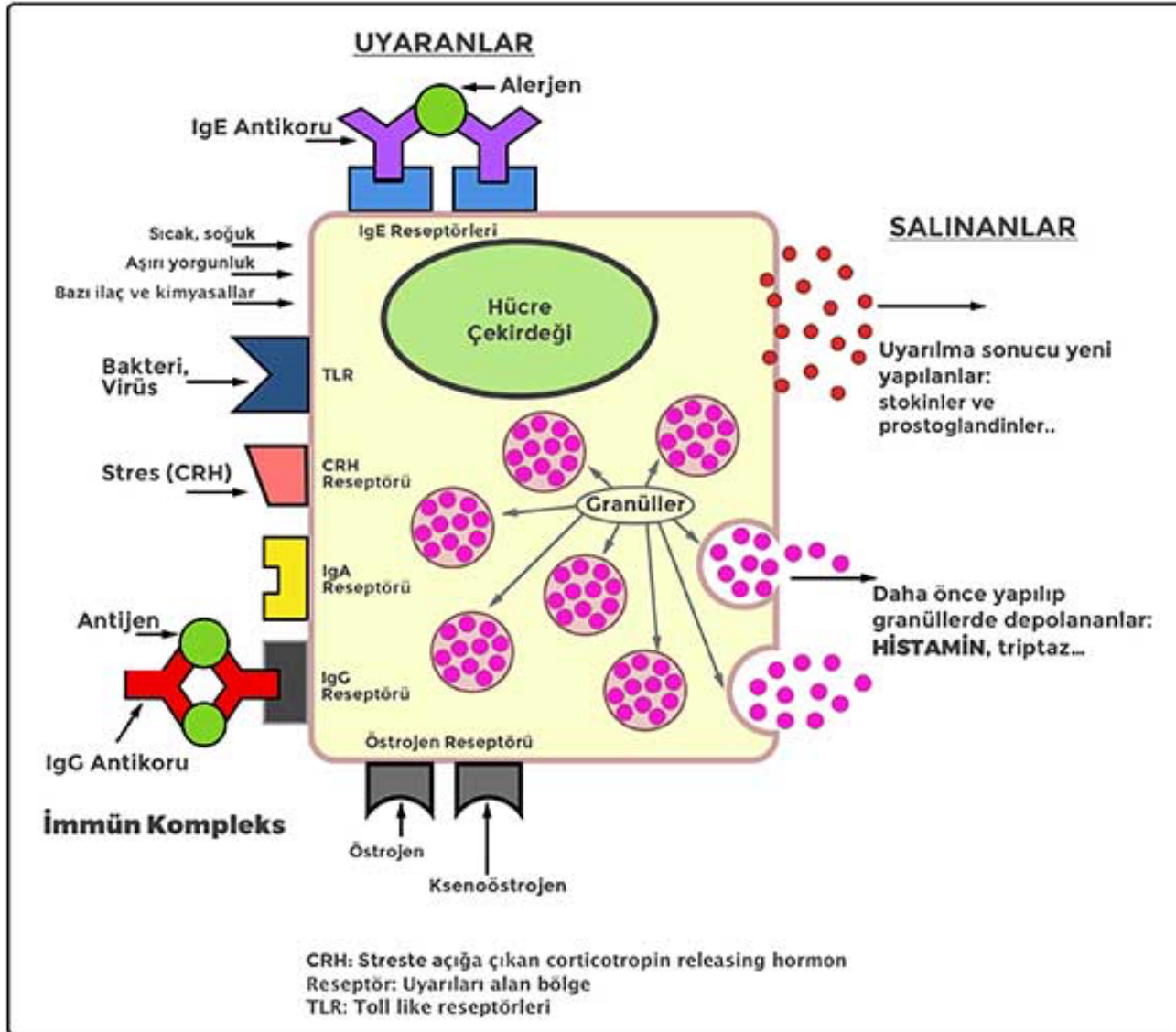
Mast hücrelerinin görevleri

- Mast hücreleri fagositoz yapar,
- antijen işler,
- sitokin üretir,
- vazoaktif madde salgırlar.
- Fagositoz yaparak bakterileri öldürebildiği bilinse de bu etkisi fagositlerden daha azdır.

Mast hücrelerinin görevleri

- Mast hücreleri dokuların normal fonksiyonlarını yapmasını ve bütünlüğünü de sağlar. Örneğin sindirim kanalında bağırsak hareketlerini, muküs ve sıvı salgılanmasını, barsak geçirgenliğini düzenlediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

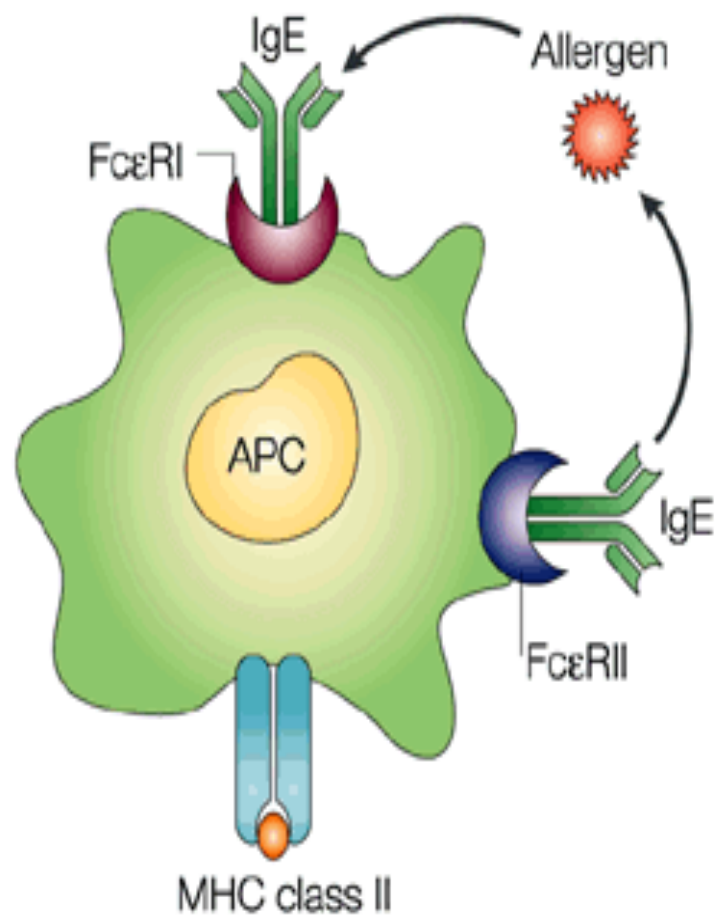
MAST HÜCRESİ



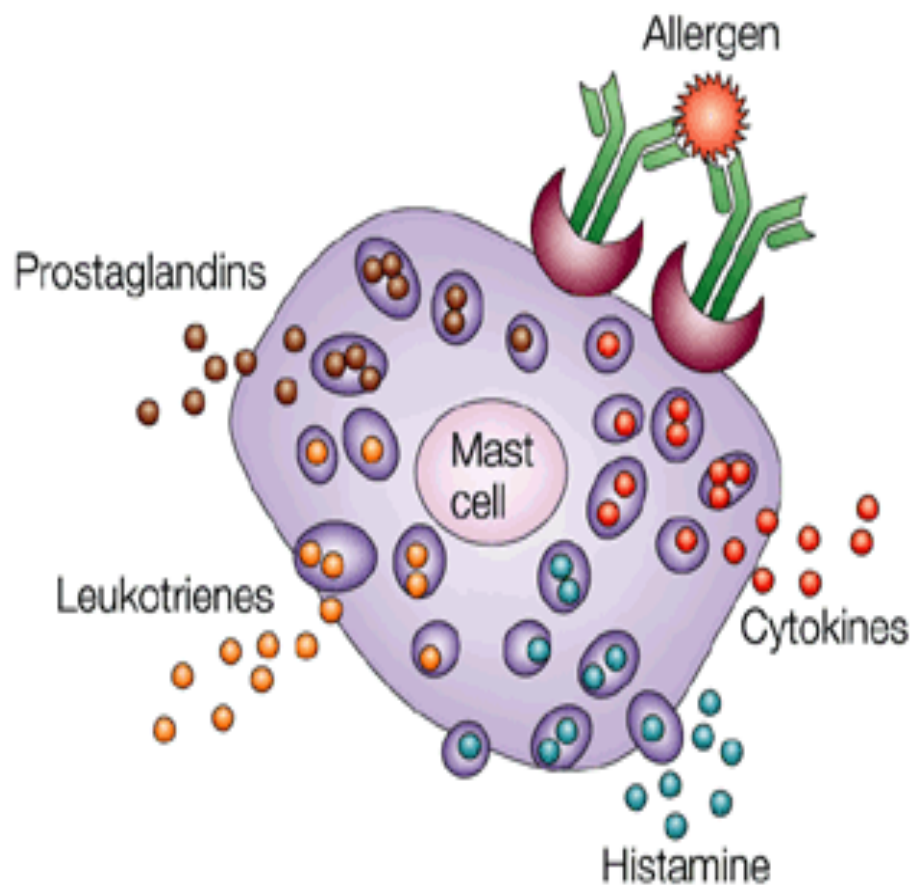
Mast hücreleri

- Mast hücreleri membranlarında Immünoglobulin E (IgE) reseptörlerinin yanı sıra, Immünoglobulin G (IgG) ve kompleman reseptörleri bulunur.
- Yüksek afinitesi yüzünden IgE molekülleri bir kez bağlandıktan sonra ayrılamazlar, bunun sonucunda da mast hücreleri IgE ile kaplanır. IgE antikorları B hücreleri tarafından üretilir.

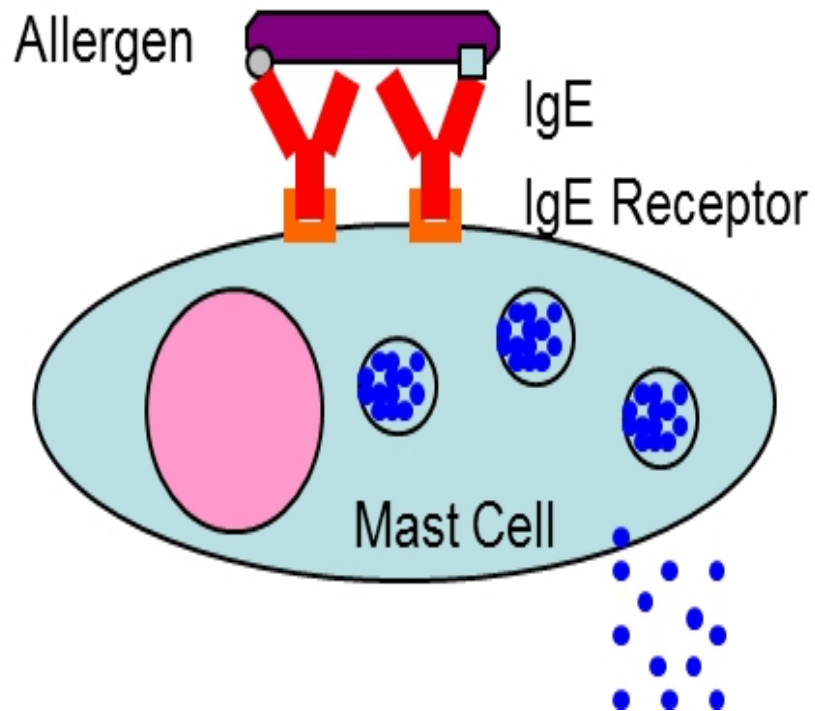
a Internalization



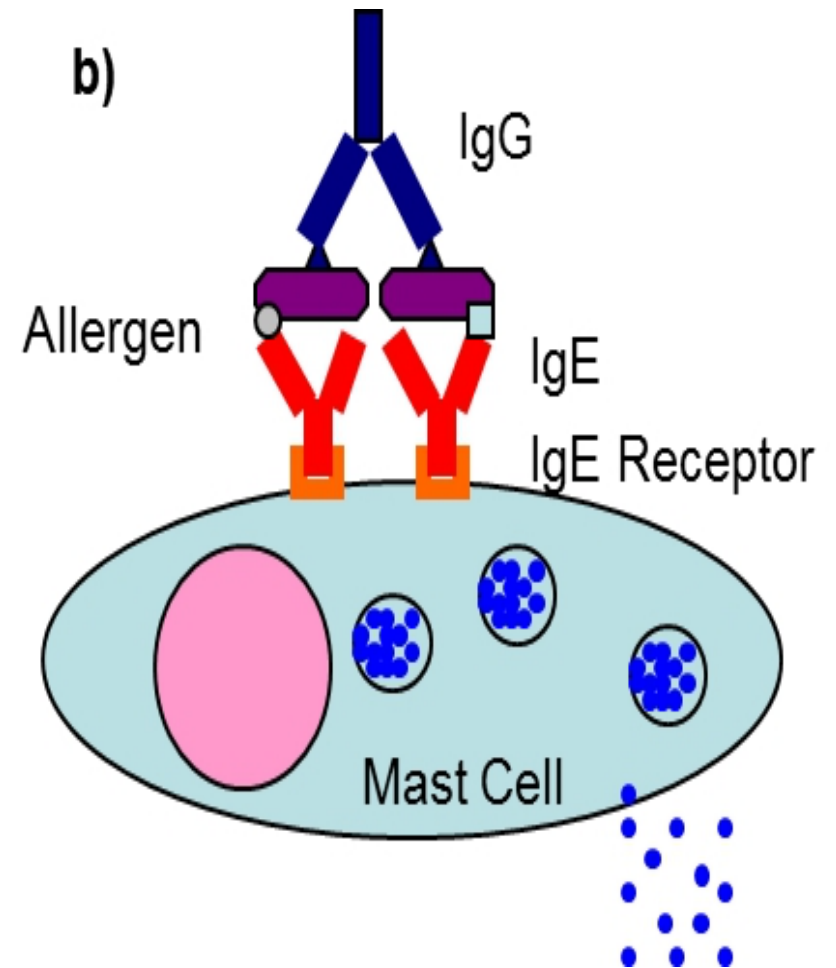
b Degranulation and release



a)

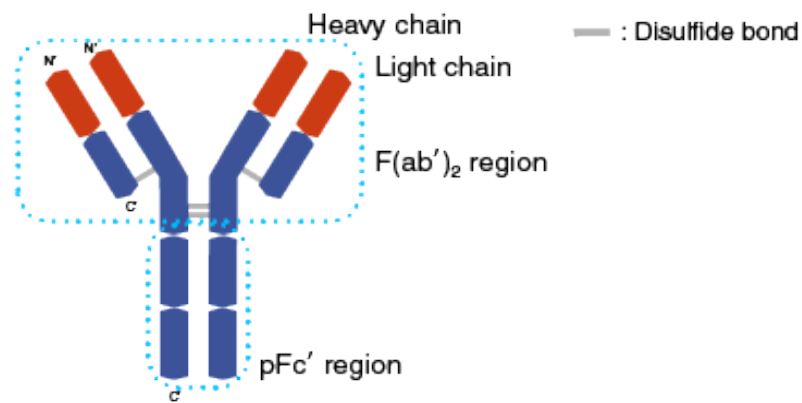
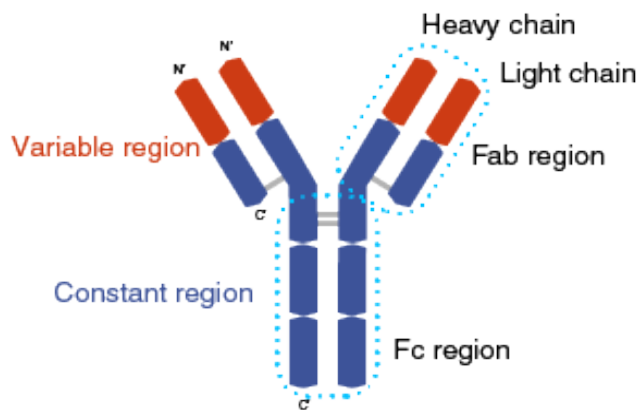
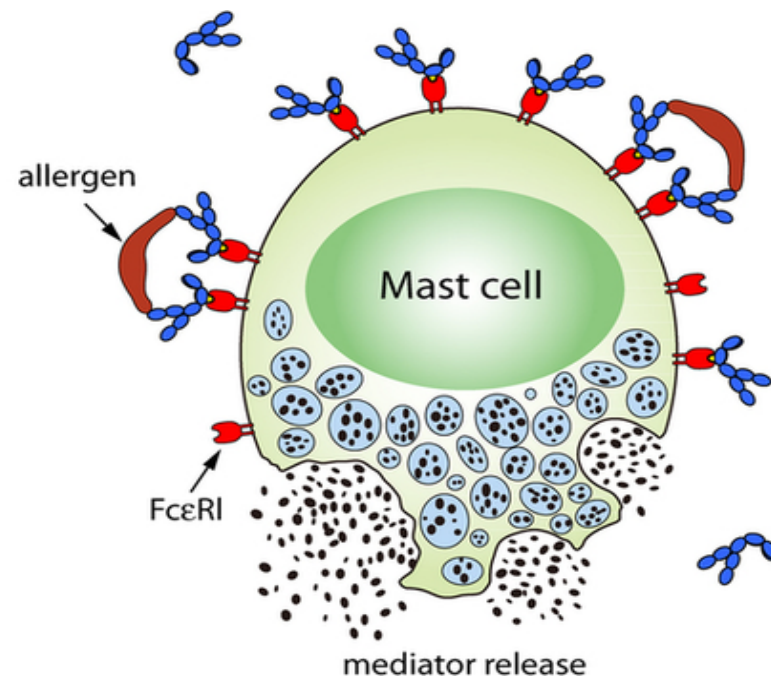
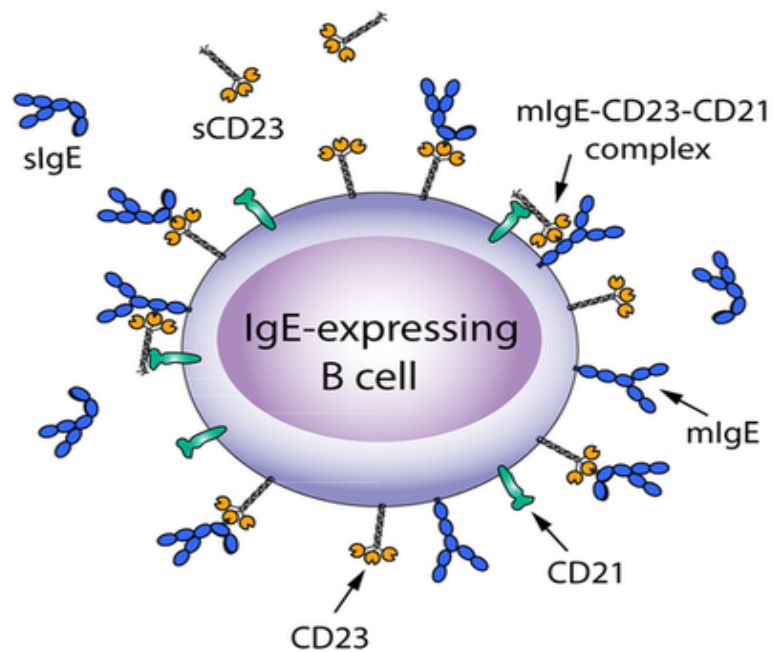


b)



Mast hücreleri

- Alerjik reaksiyonlarda, mast hücreleri bir allerjen bir IgE'ye bağlanana kadar inaktif kalırlar.
- Allergenler genellikle protein veya polisakkarittirler. Allergen mast hücresinin yüzeyindeki IgE'ye *Fab* kısmı üzerinden bağlanır. Bulgulara göre iki veya daha fazla IgE molekülüne antijenlerin bağlanması (yani çapraz bağların oluşması) sonucu mast hücresi aktive olur (etkinleştirilir).



Tablo 1. Erken hipersensitivitede farmakolojik araçlar

Mediatör

Granüllerde önceden oluşan mediatörler

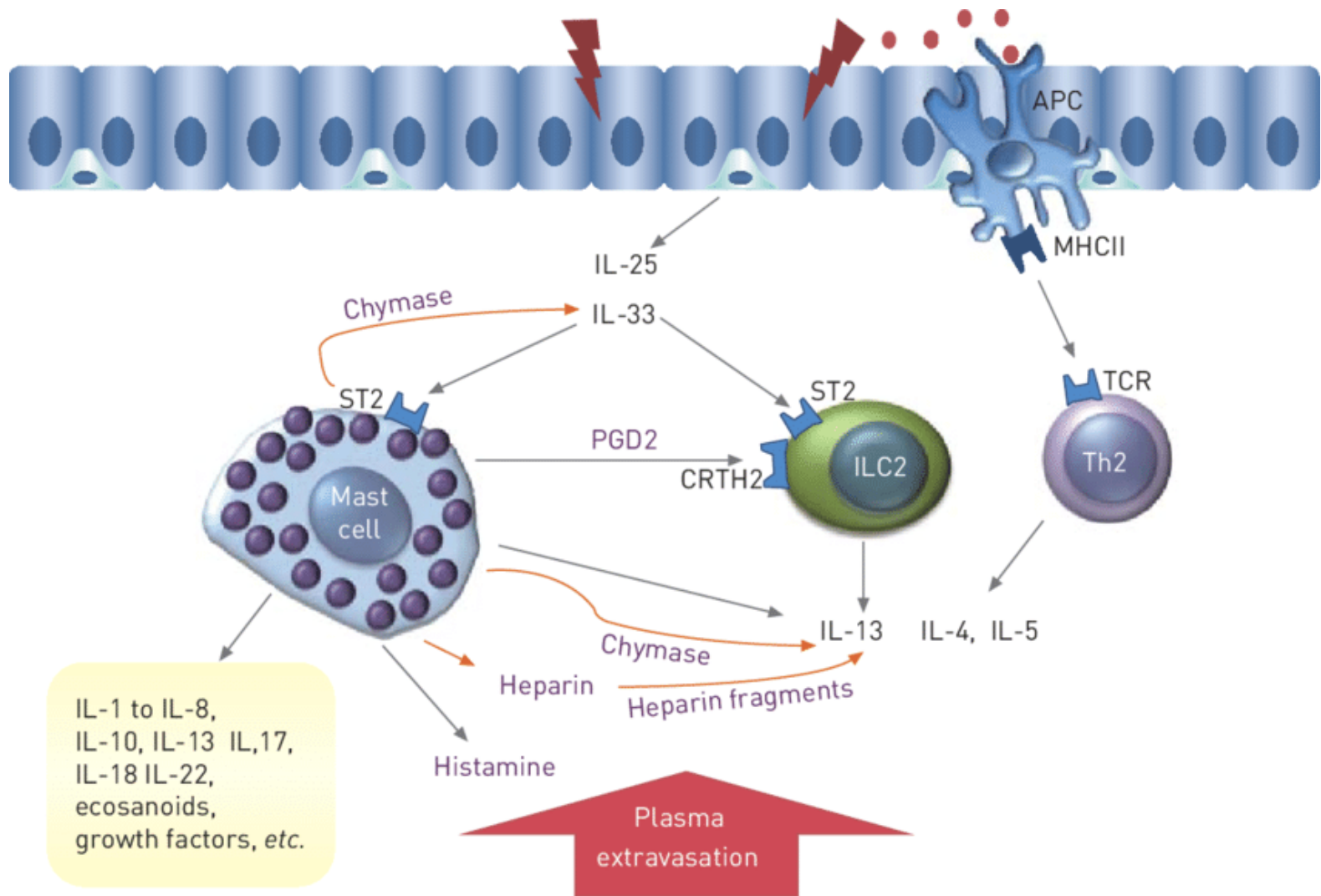
Histamin	Bronkoconstriksiyon, mukus sekresyonu, vazodilatasyon, vasküler permeabilite
Triptaz	Proteoliz
Kininogenaz	Kinin ve vazodilatasyon, vasküler permeabilite, ödem
ECF-A (tetrapeptidaz)	Eozinofil ve nötrofilleri çeker

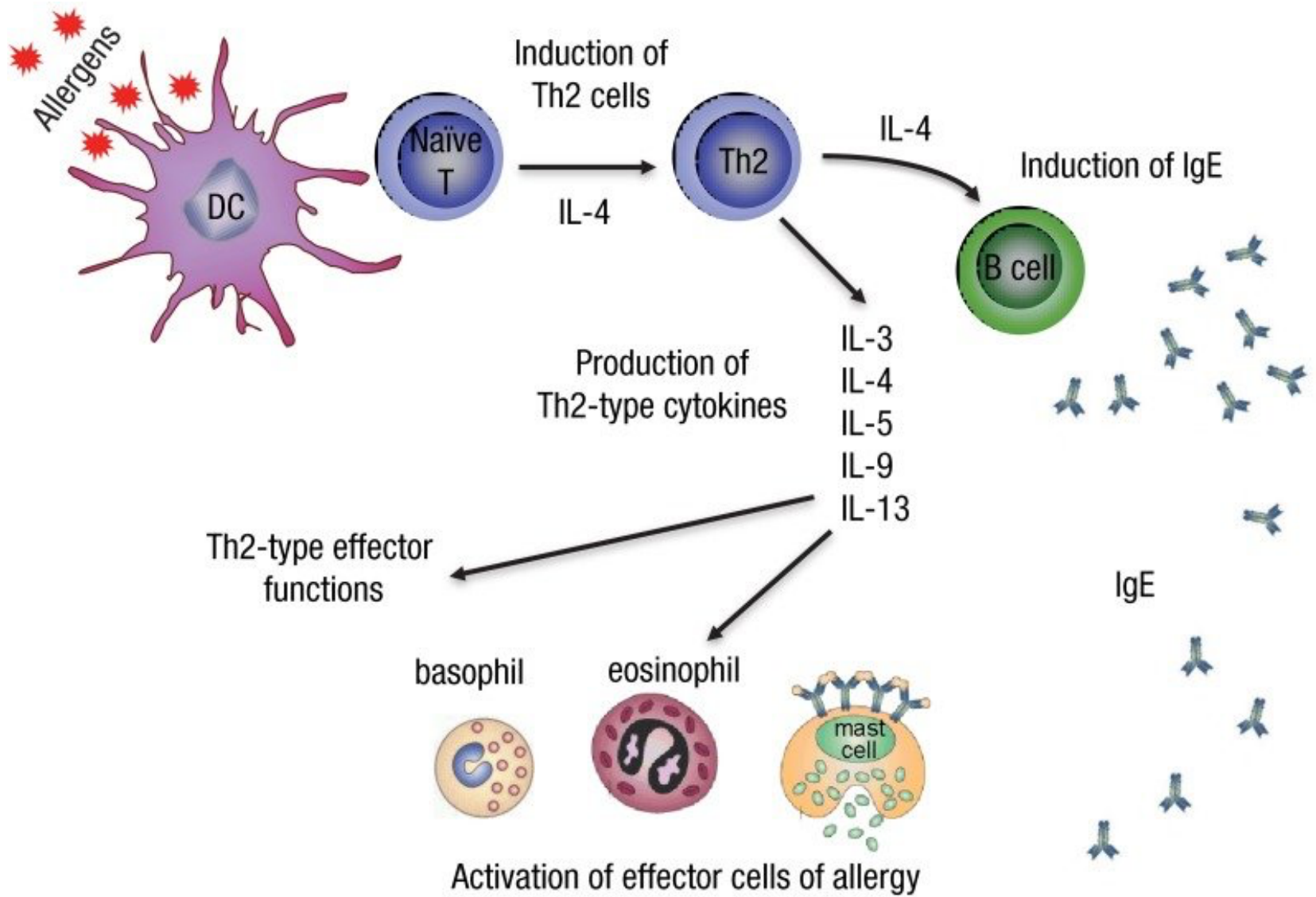
Yeni oluşan mediyatör

Lökotrien B ₄	Bazofilleri çeker
Lökotrien C ₄ , D ₄	Histaminle aynı fakat 1000x daha potent
Prostaglandins D ₂	Ödem ve ağrı
PAF	Platelet agregasyonu ve histamin salınımı: mikrotrombi

Mast hücreleri

- Aktivasyon sonucu hücrelerarası (interselüler) ortama salınan moleküllerden bazıları:
- Granüllerde önceden sentezlenip depolananlar:
- histamin
- proteoglikanlar, başlıca heparin
- serin proteazları
- Uyarılardan sonra sentezlenip derhal serbest bırakılan: prostaglandin D2, lökotrien C4
- Sitokinler, Ayrıca, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) mast hücrelerinde hem önceden sentezlenip depolanmakta, hem de aktive olan hücrelerde sentezlenmektedir





Anafilaksi

- Aşırı duyarlılık yaratan bir antijenin vücuda girişi ile oluşan bir tür şiddetli antijen-antikor reaksiyonu olan anafilakside, vücudun her yanındaki mast hücreleri degranülasyona uğrar ve bunun sonucunda vazodilasyon (damar genişlemesi) gerçekleşir.

ALLERJİ / ATOPİ

- Ani aşırı duyarlılık tepkileri allerji ya da atopi olarak da adlandırılır.
- Bu tepkileri geliştirmeye yatkın kişilere "atopik" denilir.
- Bu tip tepkiler kişilerde çeşitli dokuları değişik şiddetlerde etkileyebilir.

Ani Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- Saman nezlesi, besin allerjileri, astım ve anafilaksi ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en sık görülenleridir.
- Allerjiler toplumun yaklaşık %20'sini etkileyen ve immün sistemin en sık görülen rahatsızlıklarıdır

- Ani aşırı duyarlılık tepkileri olaylar sıralaması, bir antijene karşı IgE antikorunun üretilmesi ile başlar,
- Daha sonra bu IgE antikoru mast hücresi yüzeyindeki Fc reseptörüne bağlanır
- Antijenle tekrar karşılaşıldığında bağlı IgE antikoru antijenle çapraz bağ oluşturup, mast hücresinden mediyatörlerin salınmasına neden olur.

- Mast hücrelerinin bazı mediyatörleri hızlı bir şekilde damar geçirgenliğini artırıp düz kasları kasarak bu reaksiyonlarda klinik bulguların oluşmasına yol açar.
- Bu damarsal ve düz kas reaksiyonu, duyarlı kişilerde antijenle tekrar karşılaşma sonrasında **dakikalar içerisinde gelişebilmektedir.**

- Mast hücrelerinin diğer mediyatörleri de ilerleyen saatlerde nötrofil ve eozinofillerin reaksiyon bölgesine toplanmasına neden olan sitokinlerdir
- Geç faz reaksiyon denilen ani aşırı duyarlılık enflamatuvar bileşeni, tekrarlayan ani aşırı duyarlılık tepkileri sonucu oluşan doku hasarından sorumludur.

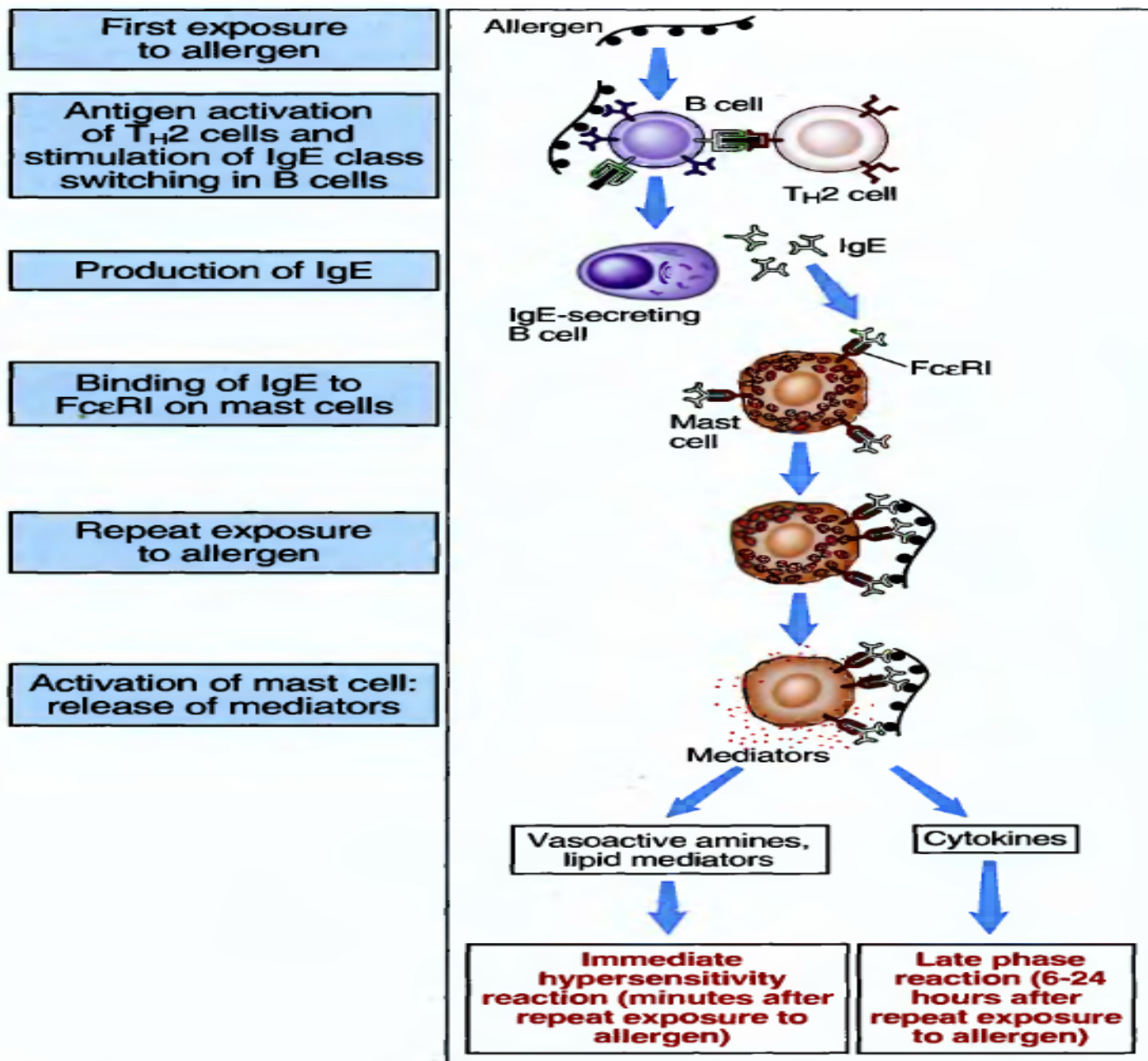
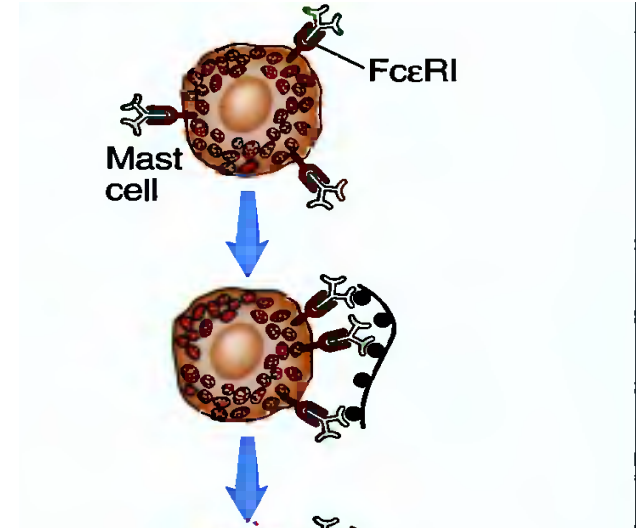


Figure 11-2 The sequence of events in immediate hypersensitivity. Immediate hypersensitivity diseases are initiated by the introduction of an allergen, which stimulates T_H2 reactions and IgE production. IgE binds to Fc receptors ($Fc\epsilon RI$) on mast cells, and subsequent exposure to the allergen activates the mast cells to secrete the mediators that are responsible for the pathologic reactions of immediate hypersensitivity.

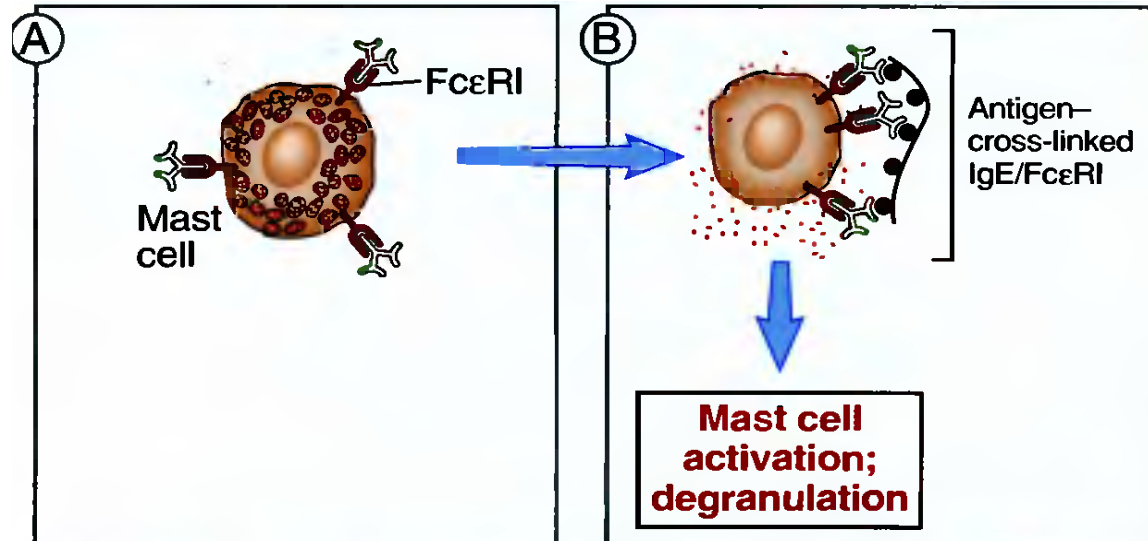
IgE Antikorunun Üretilmesi

- Allerjiye yatkın bireylerde, bazı antijenlerle karşılaşma Th2 hücrelerinin aktivasyonuna ve IgE antikorlarının üretimine neden olmaktadır
- Normal bireyler ise kuvvetli bir **Th2** yanıtını yabancı antijenlerin çoğuna karşı geliştirmezler.

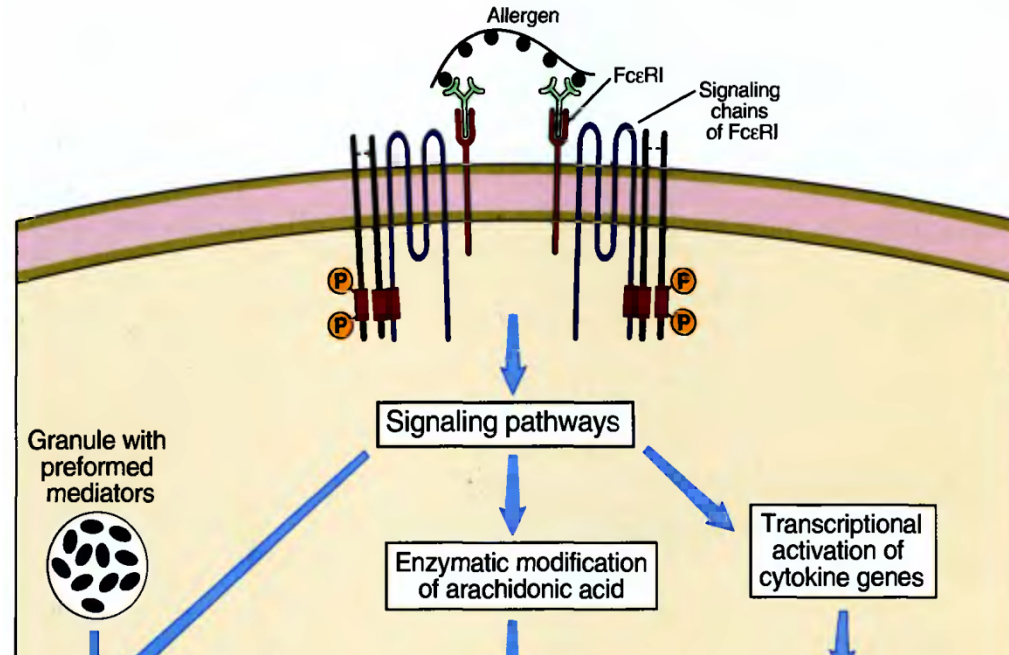
- Öte yandan, normal bireylerde mast hücrelerinin yüzeyindeki değişik özgüllükteki birçok IgE antikorunun bulunması, antijenlere karşı ani bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişmesi için yeterli olmamaktadır.



- Mast hücreleri tüm dokularda bulunmasına rağmen, hangi hücrelerin aktive olacağını **alerjenin vücuda giriş yolu** belirlemektedir. Örneğin solunan alerjenler bronşların submukozal dokularındaki mast hücrelerini aktive ederken, yutulan alerjenler ise bağırsak duvarlarındakini aktive eder.



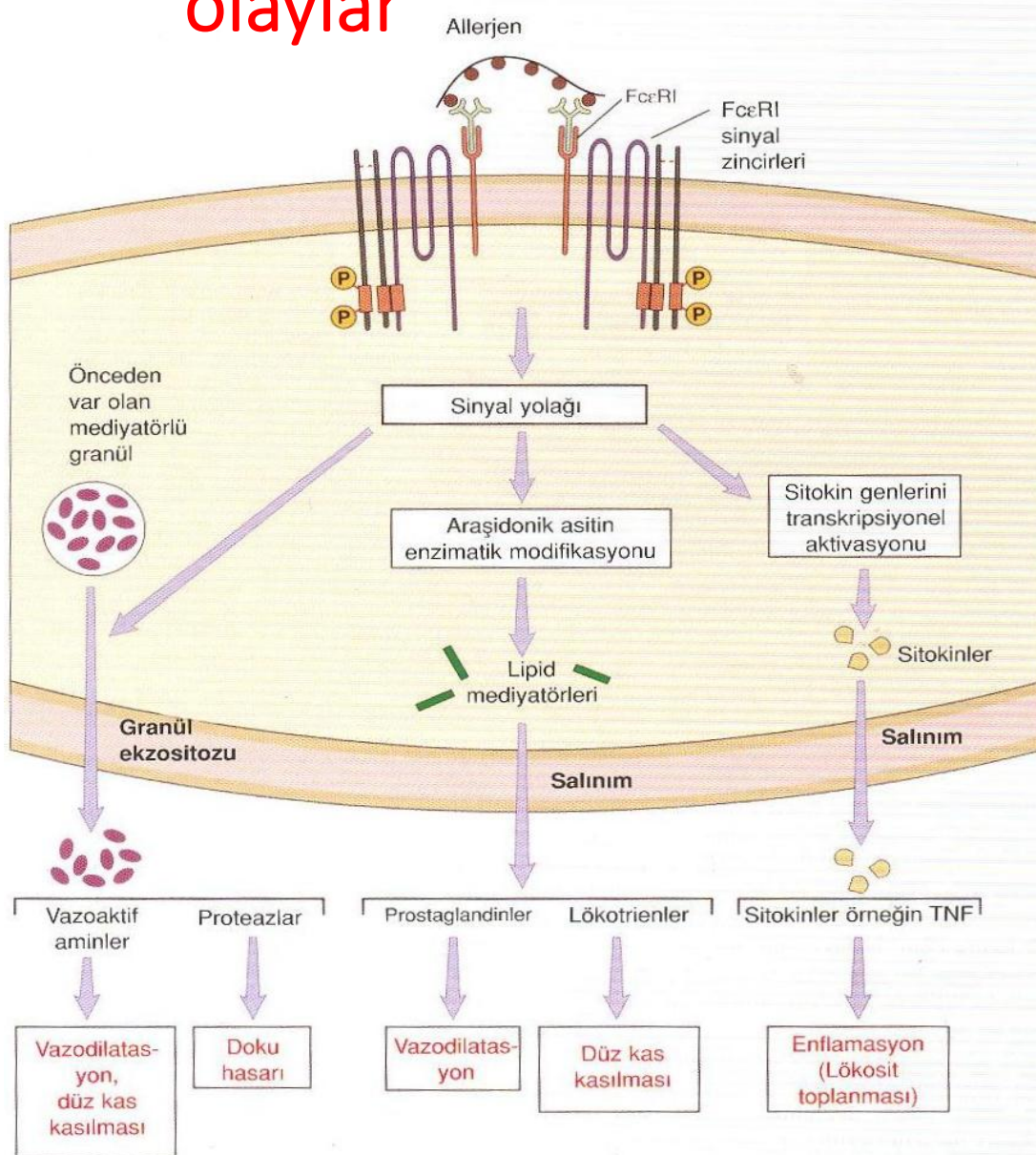
- Ani aşırı duyarlılık tepkilerinde, alerjenle ilk temas sonucu özgül IgE üretimi gerçekleşir ve antijenle tekrar karşılaşmada duyarlı mast hücreleri aktive olur.



Bu mediyatörlerin farklı etkileri vardır.

- Histamin en önemli amin olup, küçük çaplı kan damarlarında genişlemeye, damar geçirgenliğinde artışa, düz kaslarda geçici kasılmalara neden olur.
- Proteazlar dokularda yerel hasara sebebiyet verir.
- Araşidonik asit metabolitlerinden prostaglandinler, vasküler dilatasyona,
- lökotrienler ise uzun süreli düz kas kasılmalarına neden olurlar.

Mast hücre aktivasyonundaki biyokimyasal olaylar



Allerjenin mast hücresindeki IgE ile köprüleşmesi aralarında ITAM'ların fosforilasyonunun da bulunduğu birçok sinyal yolunu Fc reseptöründeki (FcεRI) sinyal zincirleri üzerinden başlatır. Bu yollar mast hücresi granül içeriklerinin (aminler, proteazlar) salınımını, araşidonik asit metabolitlerinin (prostaglandinler, lökotrienler) üretimini, çeşitli sitokinlerin sentezini uyarır. Bu mediyatörler ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarını da uyarırlar.

- Mast hücreleri tarafından üretilen sitokinler, geç dönem reaksiyona neden olan lökositlerin toplanmasını uyarırlar. Bu reaksiyonda rol alan başlıca lökositlif eozinofiller, nötrofiller ve TH2 hücreleridir. Mast hücresi kaynaklı tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-4, nötrofilden ve eozinofilden zengin enflamasyonu artırır.

- **Eozinofiller**, allerjik reaksiyonların önemli bileşenleri olup, bu reaksiyonlardaki doku hasarının sorumlularıdır. Bu hücreler, mast hücreleri ve TH2 hücrelerince üretilen IL-5 sitokini tarafından aktive olurlar.

Klinik Sendromlar ve Tedavi

- Mast hücre mediyatörlerinin değişik miktarlarda ve çeşitli dokulardaki etkilerine bağlı olarak, ani aşı: duyarlılık **reaksiyonları değişken klinik ve patoloji özellikler sergilerler.**

- Saman nezlesinde görülen hafif reaksiyonlardan allerjik rinit ve sinüzit, solunan polen allerjenlerine karşı gelişen bir çeşit immün yanıt olarak değerlendirilebilir.
- Nazal mukozadaki mast hücreleri tarafından üretilen histamin, mukus salgısını artışına neden olur.
- Geç dönem reaksiyonları enflamasyonun uzamasına sebep olur.

Ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının klinik bulguları

Klinik sendrom	Klinik ve patolojik bulgular
Allerjik rinit, sinüzit (saman nezlesi)	Artmış mukus salgısı; üst hava yollarının ve sinüslerin enflamasyonu
Besin allerjisi	Barsak kaslarının kasılmasına bağlı artmış peristaltizm
Astım	Bronş düz kaslarındaki kasılmaya bağlı artmış bronş aşırı duyarlılığı; geç faz reaksiyonun neden olduğu enflamasyon ve doku hasarı
Anaflaksi (ilaçlar, arı sokması ve gıdalar)	Damar genişlemesi sonucu kan basıncının düşmesi (şok); laringeal ödeme bağlı hava yolu tıkanıklığı

Ani aşırı duyarlılık tepkilerinin sık görülen bazı bulguları listelenmiştir. Ani aşırı duyarlılık, ciltte ürtiker ve egzema gibi birçok değişik şekilde bulgu verebilir.

- **Besin allerjilerinde** alınan alerjenler mast hücrelerinde degranülasyon sonucunda histamin salınımına ve peristalsizmde artışa neden olur.
- **Astım** ise, solunan alerjenlerin bronşlardaki mast hücrelerini uyararak aralarında lökotrienlerin de bulunduğu mediyatörlerin salınımına ve buna bağlı olarak bronşlardaki düz kaslarda kasılma ve havayollarında tıkanıklığa yol açabilir.
- **Kronik astımda**, bronş mukozasındaki eozinofil ve mukus salgısında artış ve bronş düz kaslarında çeşitli uyaranlara karşı aşırı duyarlılık mevcuttur.

- **Anaflaksi**, ani aşırı duyarlılık en ağır klinik formu olup, larenks dahil birçok dokuda **ödem, kan basıncında ani düşüklük** ile seyreder. Bu reaksiyon sistemik bir antijene karşı yaygın mast hücreleri degranülasyonu ile meydana gelir, kan basıncındaki ani düşüş ve havayolu tıkanıklığı nedeniyle hayatı tehdit edebilir.

Anafilaksi:

- Bazı allerjenler vücuttan sistemik olarak tüm mast hücrelerinden aracı salınmasına yol açabilir
 - **İlaçlar**
 - **Böcek zehirleri**
 - **Latex**
 - **Gıdalar gibi**
 - **Parenteral enzimler**
 - **Kan ürünleri**
 - **β laktam Ab**
 - **β -blokerler**
- Bu durumda vücutta da sistemik ve ölümcül değişiklikler olur.

Sendrom	Tedavi	Etki düzenekleri
Anaflaksi	Epinefrin	Damar düz kaslarının kasılmasına neden olur; kalp debisini artırır (şoku engeller); mast hücresi degranülasyonunu engeller
Astım	Kortikosteroidler Fosfodiesteraz inhibitörleri	Enflamasyonu azaltırlar Bronş düz kaslarını gevşetir
Diğer allerjik hastalıklar	Desensitizasyon (düşük dozda allerjenin tekrar tekrar verilmesi) Anti-IgE tedavisi (klinikte denenmektedir) Antihistaminikler Kromolin	Bilinmiyor; IgE üretimini engelleyebilir ve diğer Ig izotiplerinin üretimini artırabilir; T hücresi toleransını geliştirebilir IgE'yi nötralize ya da yok eder Histaminin damarlar ve düz kaslar üzerindeki etkisini engeller Mast hücre degranülasyonunu engeller

Şekil 11-6 Ani aşırı duyarlılık tepkilerinin tedavisi. Ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçların temel etki düzenekleri özetlenmiştir.

- Ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarındaki tedavinin amacı, mast hücre degranülasyonunu engellemek, mast hücre mediatörlerinin etkisini baskılamak ve enflamasyonu azaltmaktır.

Sitotoksik tip aşırı duyarlılık reaksiyonu (Tip 2)

- Hücrelerin antijenik komponentine karşı antikor oluşmasıyla meydana gelir. Oluşan antikorlar IgG veya IgM yapısındadır. Antikorum hücre yüzey reseptörüne bağlanması sonucu hücre hasarı gelişir veya bu bağlanma sito-stimülan etki oluşturur.
- Bu nedenle Tip II reaksiyon; TipIIa- sitotoksik ve Tip IIb - hücre stimüle edici tip olarak ayrılmıştır.

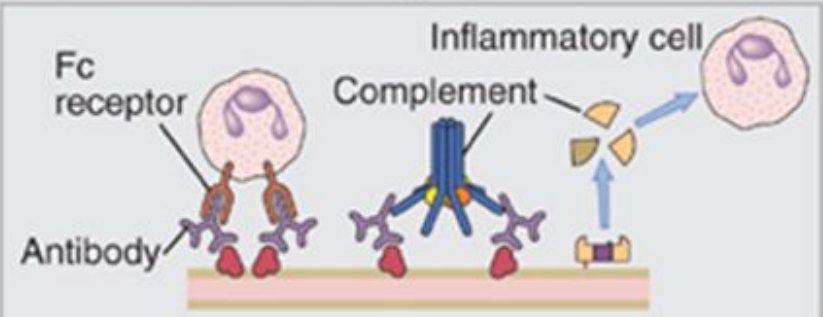
Sitotoksik tip aşırı duyarlılık reaksiyonu (Tip 2)

- Sitotoksik tipte, Antijen-antikor etkileşimi ile lokal anaflatoksin (C5a) üretimi, polimorfonükleer lökosit birikimi ve ardından hidrolitik nötrofil enzimlerinin salınımına bağlı olarak doku hasarı meydana gelir. Bu gruba en iyi örnek kan transfüzyon reaksiyonudur.

Type II

(Antibody-mediated diseases)

(Cytotoxic type)

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Antibody-mediated diseases (Type II)	IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens  The diagram illustrates the mechanism of Type II hypersensitivity. It shows a cell surface with red antigens. Y-shaped antibodies (purple) are bound to these antigens. An inflammatory cell (pink) is shown with an Fc receptor (brown) binding to the antibody's Fc region. Complement proteins (blue and yellow) are also shown binding to the antibody-antigen complex. Arrows indicate the recruitment and activation of the inflammatory cell.	Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages) Opsonization and phagocytosis of cells Abnormalities in cellular function, e.g. hormone receptor signaling

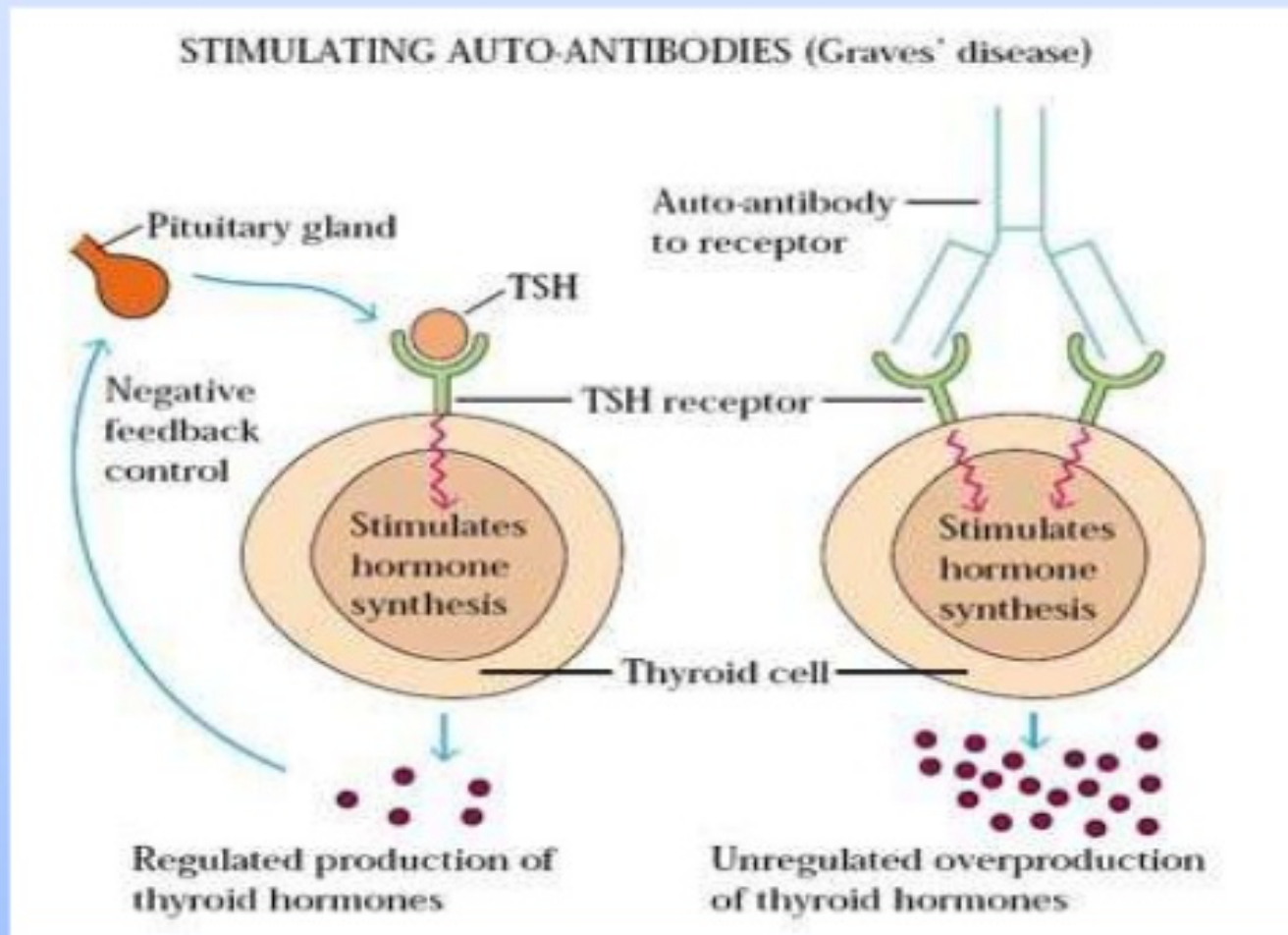
[Type II hypersensitivity animation](#)

Sitotoksik tip aşırı duyarlılık reaksiyonu (Tip 2)

- Tip IIb de ise hücre yüzey reseptörüne bağlanan antikorlar fonksiyon artması ya da azalmasına neden olurlar.
- Graves hastalığında tiroid hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı oluşan IgG tipindeki antikorlar antijenle birleştğinde tiroid hormon üretimi uyarılır ve tirotoksikoz meydana gelir.
- Myastenia Graviste ise asetil kolin reseptörlerine karşı otoantikorlar oluşur ve fonksiyon azalması ile sonuçlanarak çizgili kas kasılması azalır.

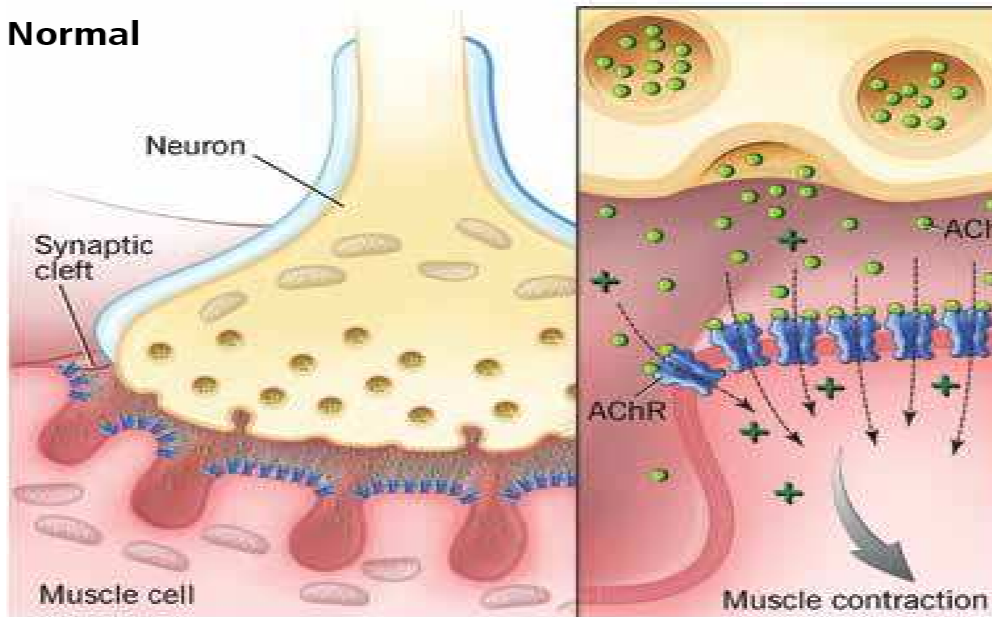
GRAVE'S DISEASE

TSH Antibody mimics action of TSH → increased T3 & T4.



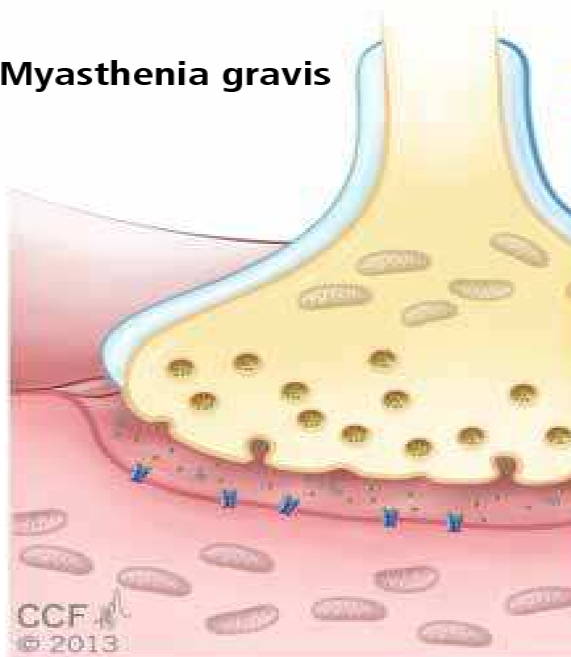
Myasthenia gravis, an autoimmune disease

Normal

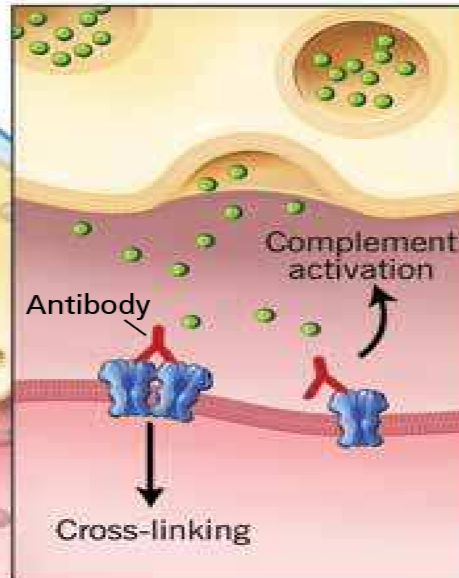


At the neuromuscular junction, motor neurons release acetylcholine (ACh) which diffuses across the synaptic space and binds to receptors on the muscle cell membrane, designated AChR. If enough acetylcholine bind to enough receptors, sodium channels open, and the muscle depolarizes and contracts.

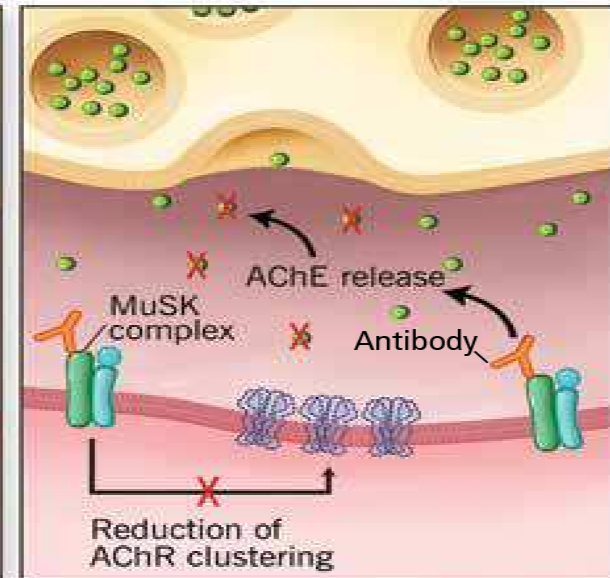
Myasthenia gravis



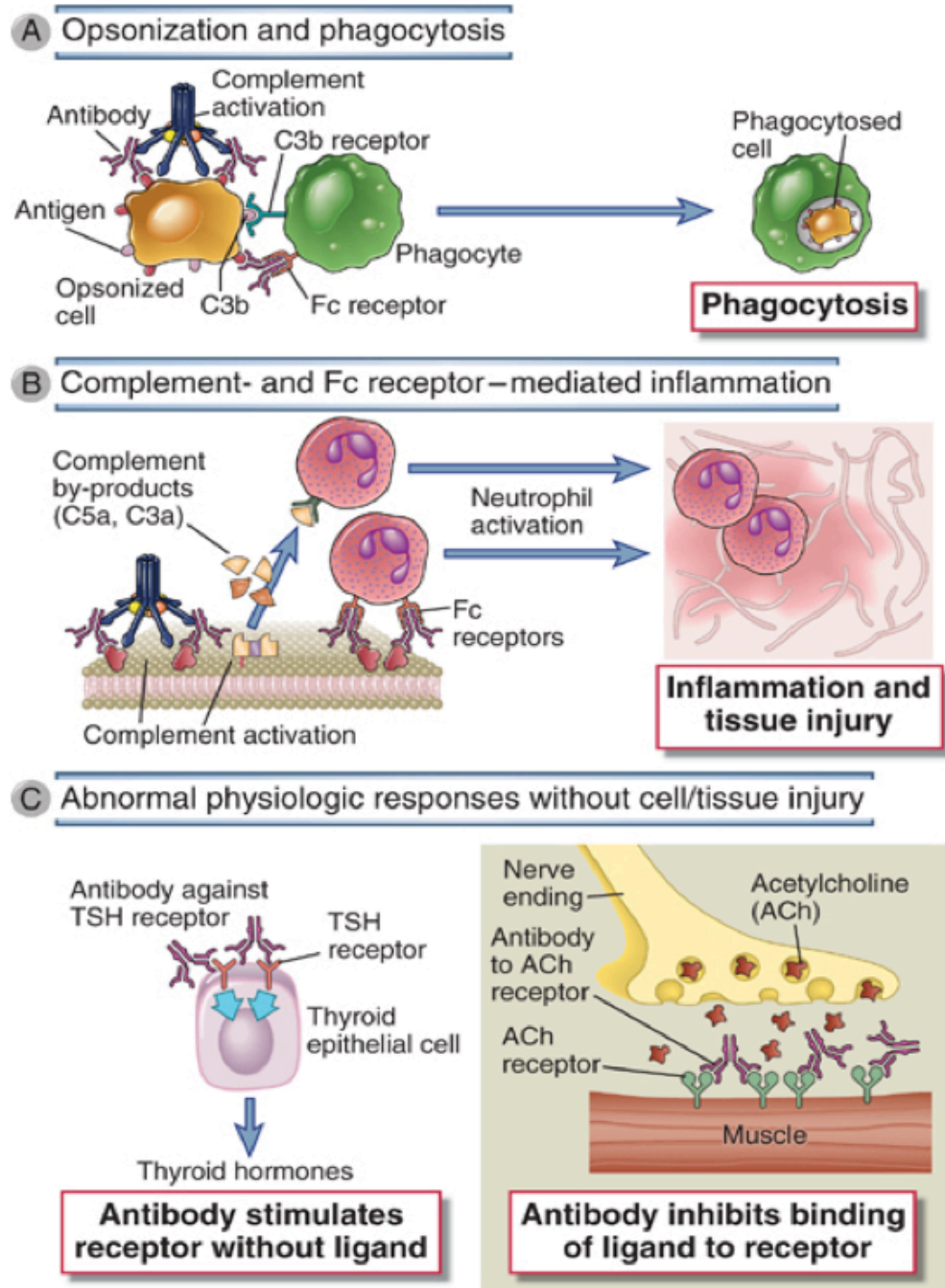
Antibodies to AChR



Antibodies to MuSK



Effector Mechanisms Of Type II Disease



Antikor-aracılı hastalık (tip II hipersensitivite) örnekleri

Hastalık	Hedef antijen	Hastalık mekanizmaları	Klinikopatolojik belirtiler
Otoimmün hemolitik anemi	Eritrosit membran proteinleri (Rh kan grup antijenleri, I antijen)	Eritrositlerin opsonizasyon ve fagositozu	Hemoliz, anemi
Otoimmün trombositopenik purpura	Trombosit membran proteinleri (gpllb/IIIa integrin)	Trombositlerin opsonizasyon ve fagositozu	Kanama
Pemfigus vulgaris	Epidermal hücrelerin intersellüler aktivasyonu, intersellüler (epidermal kaderin)	Proteazların antikor-aracılı aktivasyonu, intersellüler adezyonlarında kopma	Deri vezikülleri (bül)
ANCA'nın neden olduğu vaskülit	Muhtemelen aktive nötrofillerden salıverilen nötrofil granül proteinleri	Nötrofil degranulasyonu ve iltihap	Vaskülit
Goodpasture sendromu	Böbrek glomerülleri ve akciğer alveolleri bazal membranında nonkollajenöz protein	Kompleman- ve Fc reseptör-aracılı iltihap	Nefrit, akciğer kanaması
Akut romatizmal ateş	Streptokok hücre duvarı antijeni; antikor miyokard antijeniyle çapraz reaksiyon verir	İltihap, makrofaj	Miyokardit, artrit aktivasyonu
Myasthenia gravis	Asetilkolin reseptörü inhibe eder, reseptörleri "down-module" eder	Antikor asetilkolin bağlanmasını baskılar, reseptörleri down-modüle eder	Kas zaafiyeti, paralizi
Graves hastalığı (hipertiroidizm)	TSH reseptörü	TSH reseptörlerinin antikor-aracılı stimülasyonu	Hipertiroidizm
İnsulin-resistan diabetes (Tip 2 DM)	İnsulin reseptör	Antikor insulinin bağlanmasını inhibe eder	Hiperglisemi, ketoasidoz

İmmün kompleks tipi aşırı duyarlılık reaksiyonu (Tip 3)

- Çözünür bir antijene karşı oluşan antikor ile antijenin bağlanarak kompleman sistemini aktive etmesi sonucu ortaya çıkan bir reaksiyondur.

Antijen-antikor birleşmesi sonucu immün kompleks oluşur.

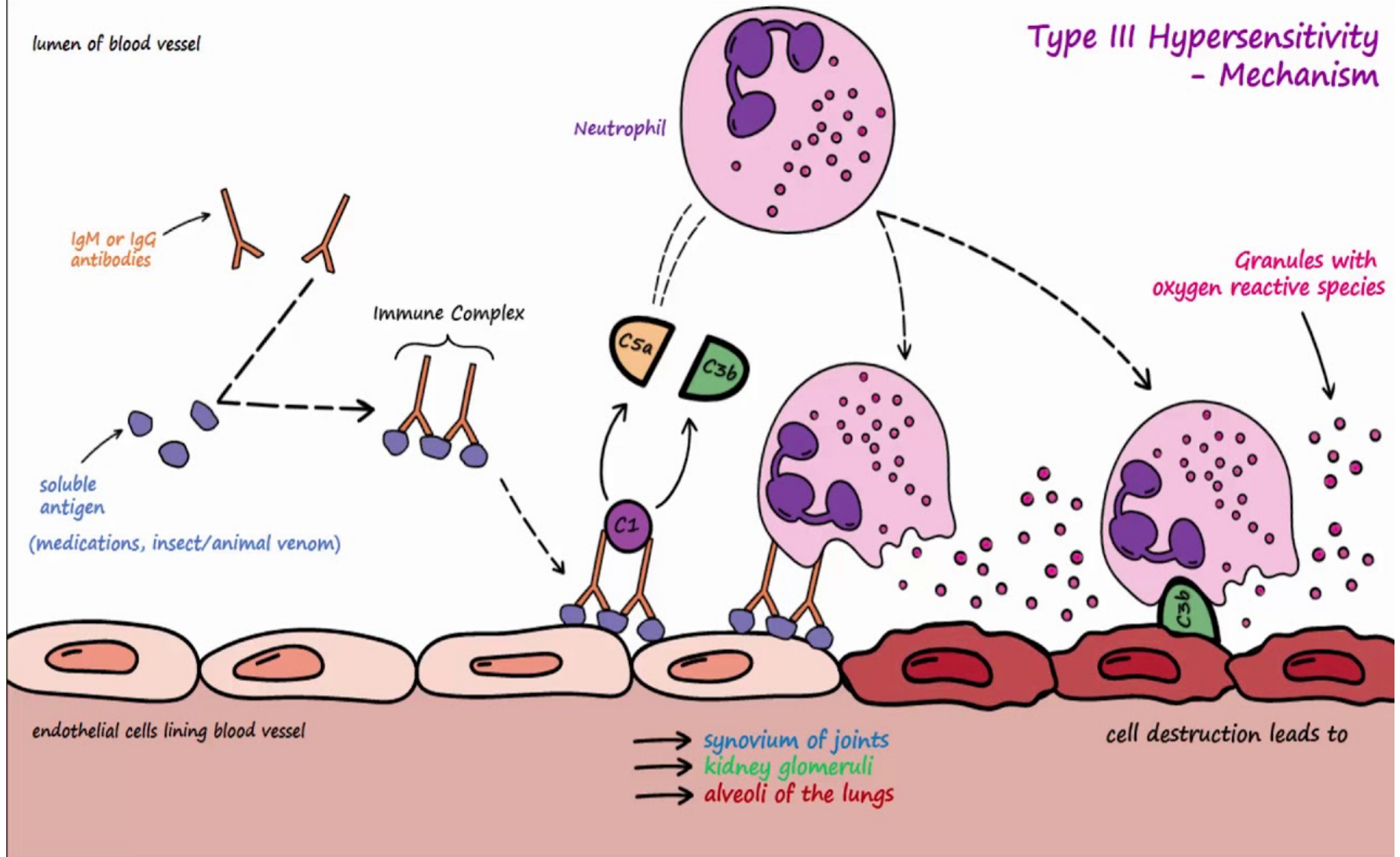
İmmün kompleks tipi aşırı duyarlılık reaksiyonu (Tip 3)

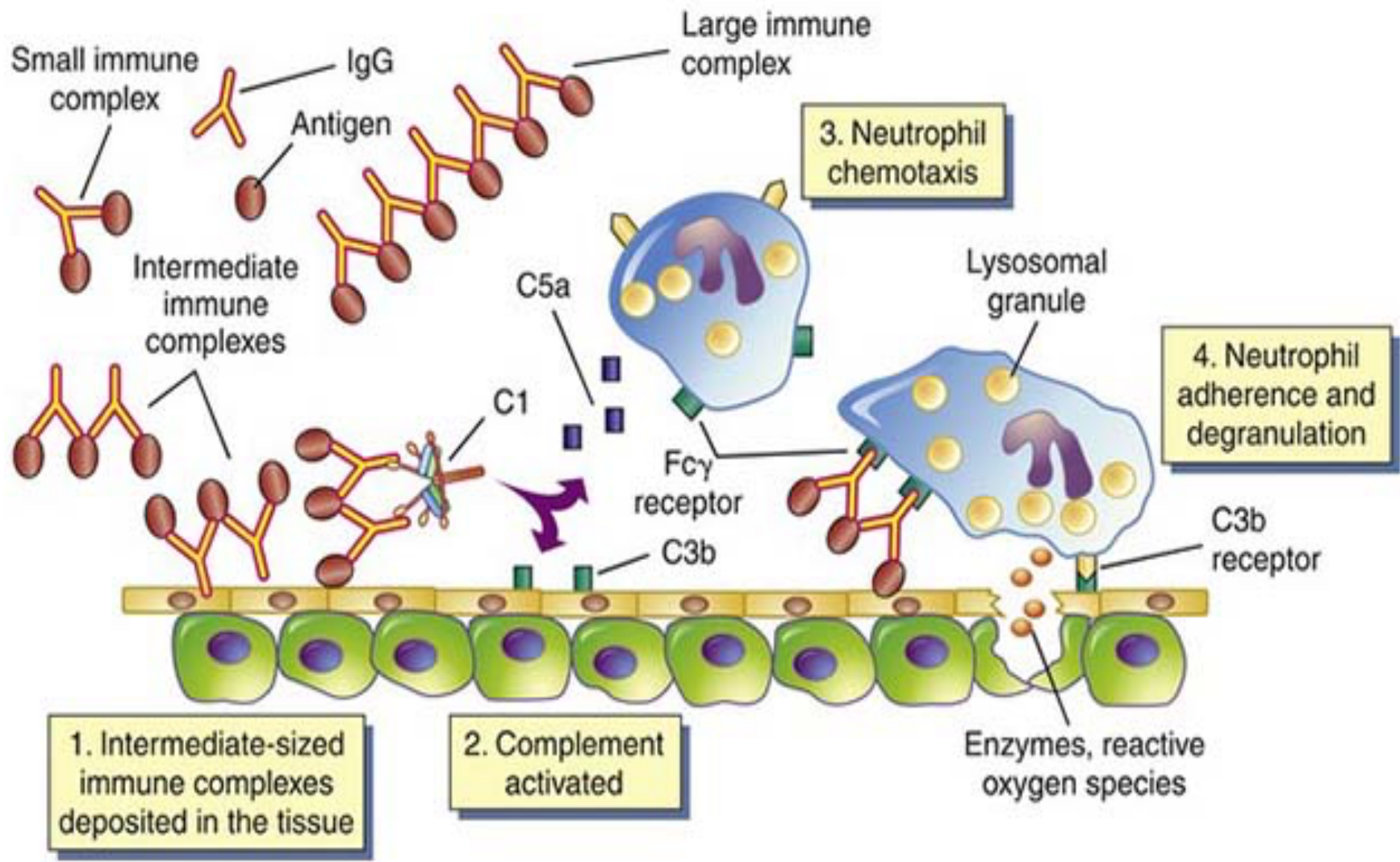
- Antijen eksojen (mikroplar,viruslar) veya endojen (serum proteinleri) olabilir.
- Reaksiyonun şiddeti immün kompleksin büyüklüğü ve dağılımı ile ilişkilidir. İmmün kompleksler damar duvarında, eklemlerin sinovyal membranında, böbrekte glomerüler bazal membranda ve beyinde koroidal pleksusta sık gözlenir.

İmmün kompleks tipi aşırı duyarlılık reaksiyonu (Tip 3)

- İmmün kompleksin kompleman sistemini aktive etmesiyle olaylar başlar.
- Kompleman yıkım ürünleri olan anafлотоксинler (C3a, C4a, C5a) lokalize mast hücre degranülasyonu ve ardından lokal vasküler permeabilite artışına yol açarlar.
- Kompleman yıkım ürünleri aynı zamanda nötrofillerin bölgeye toplanmasına neden olurlar.
- C3b immün kompleksi çevreleyerek opsonin görevi yapar, nötrfiller immün komplekse CR1 reseptörü aracılığıyla bağlanır, sonuçta membran atak kompleksinin de katkısıyla doku hasarı meydana gelir.

Type III Hypersensitivity - Mechanism





Serum Hastalığı

- Serum hastalığı ilk kez at ve sığır kanından elde edilen serumların bazı insanlar üzerinde yan etkilere sebep olması ile ortaya çıkmış ve adını bu şekilde almıştır.
- Serumun içerisinde bulunan antijenlerle antikorlar birleştiklerinde serum hastalığına sebep olabilmektedir.
- Bu serumlar gazlı kangren, tetanos, difteri ve yılan sokması gibi durumlarda kullanılmaktadır. Ancak serum verilen her hastada serum hastalığı gelişmez. Bu hastalığın oluşma olasılığı %5'tir.

Difteri antitoksini



Artrit, döküntü, ateş

Clemens von Pirquet, 1911



‘Atın serum proteinlerine karşı insanda Ab oluşur, bu Ab’lar enjekte edilen proteinlerle kompleksler oluşturur.’

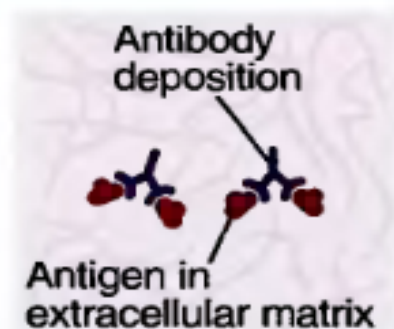


‘Akut serum hastalığı’ olarak bilinen bu durum, İmmün kompleks ilişkili hst sistemik formu prototipidir.

Mechanism of antibody deposition

Effector mechanisms of tissue injury

A Injury caused by anti-tissue antibody



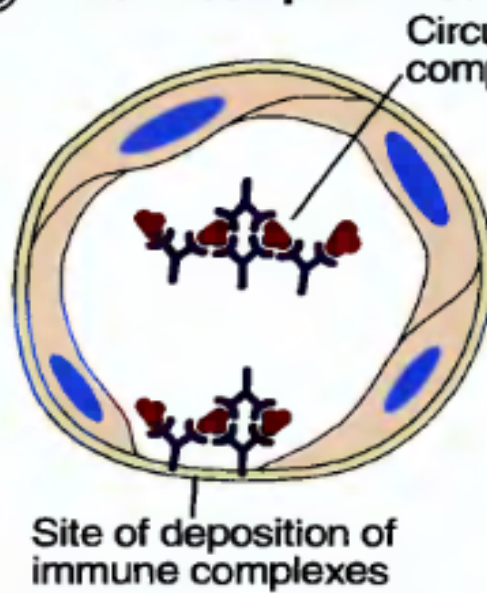
Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells

Neutrophils and macrophages

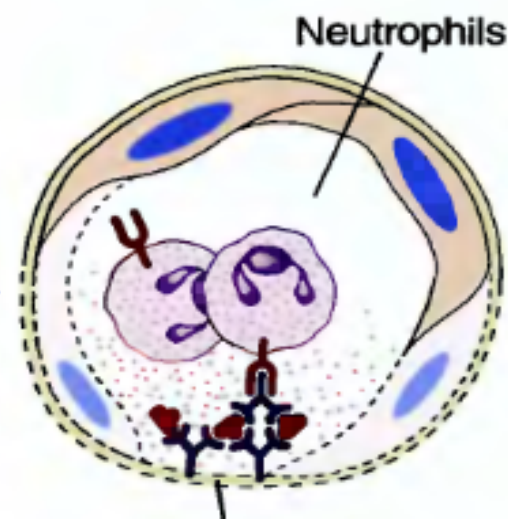


Tissue injury

B Immune complex-mediated tissue injury



Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells



Vasculitis

Figure 11-7 Types of antibody-mediated diseases. Antibodies (other than IgE) may cause tissue injury and disease by binding directly to their target antigens in cells and extracellular matrix (A, type II hypersensitivity) or by forming immune complexes that deposit mainly in blood vessels (B, type III hypersensitivity).

T-Hücre Aracılı Hastalıkların Etyolojisi

Çoğu T hücre aracılı aşırı duyarlılık hastalığının otoimmünite nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

Otoimmün reaksiyonlar, genellikle sınırlı dokulardaki hücresel antijenlere yönelmiştir.

Bu sebeple, T hücre aracılı otoimmün hastalıklar bir kaç organa bağlı olup genellikle sistemik değildir. Mikroplara karşı tamamen normal olan bir T hücre yanıtı doku hasarına eşlik edebilir.

T-Hücre Aracılı Hastalıkların Etyolojisi

Örneğin tüberkülozda, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı T hücre aracılı bir immün yanıt olduğu halde, enfeksiyonun ortadan kaldırılamaması nedeniyle bu yanıt kronikleşir.

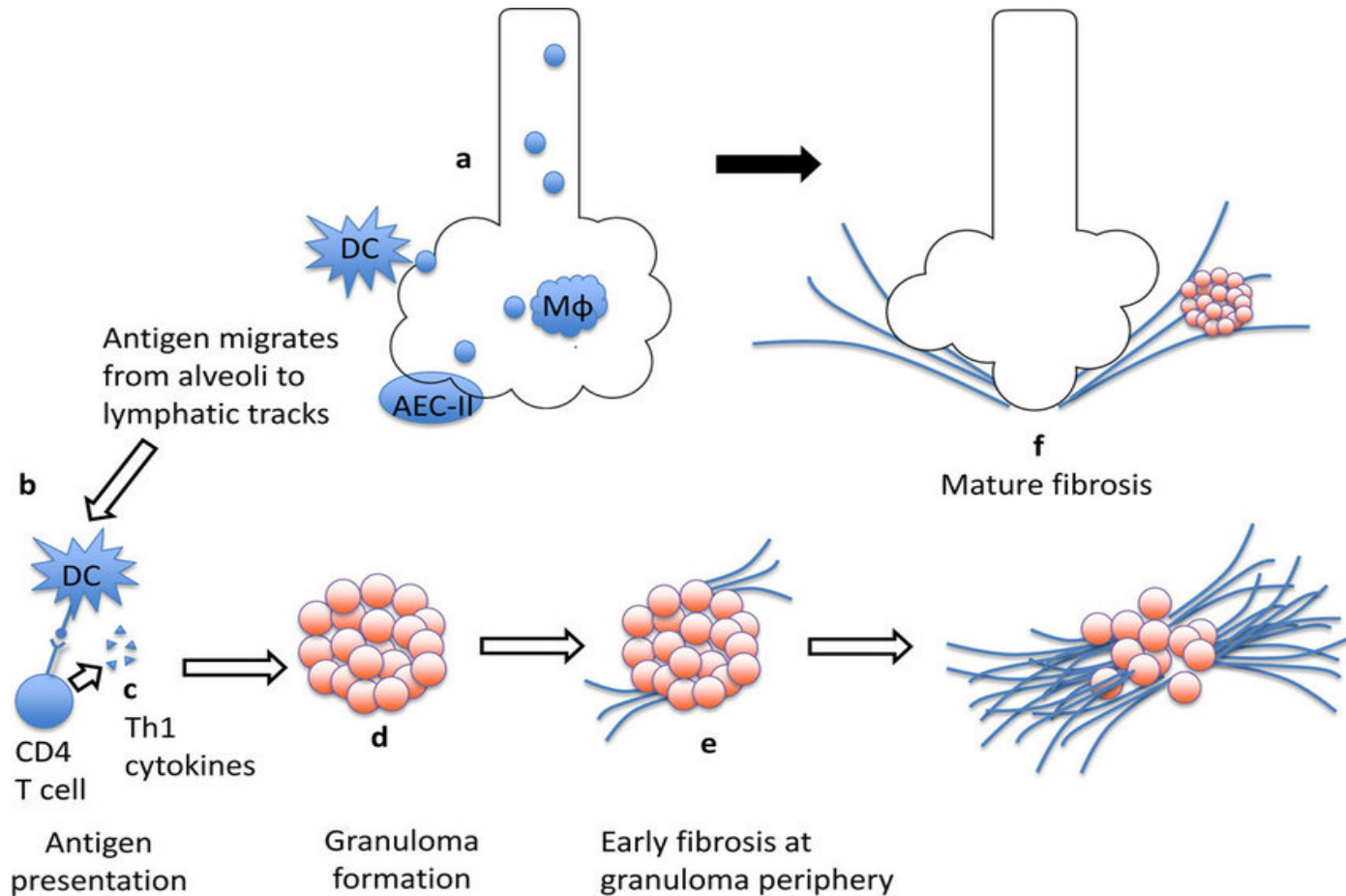
Sonuçta oluşan **granülamatöz lezyon**, enfeksiyon bölgesinde normal dokularda oluşan hasarın ve meydana gelen işlev bozukluğunun temel nedenidir.

Hepatit virüsü çok sitotoksik olmadığı halde, **bu enfeksiyondaki karaciğer hasarı**, enfekte olan hepatositlere karşı gelişen sitolitik T lenfosit (CTL) yanıtı nedeniyle oluşmaktadır.

CD4 hücre reaksiyonları (Gecikmiş tip hipersensitivite)

- Antijen T lenfositine sunulduktan sonra T hücre aktivasyonu gerçekleşir ve proinflamatuvar sitokinler (IL-2, IFN-gama, makrofaj inhibitör faktör, TNF-alfa) salınır.
- Böylece aktive olan T hücrelerinde klonal çoğalma olur ve ortama diğer hücreler (monosit, nötrofil, eozinofil, bazofil) göç ederler. Makrofajlardan salınan IL-12 T lenfositlerin Th1 yönünde farklılaşmasına katkıda bulunur.

Granülamatöz Reaksiyonlar



Tablo 3 - Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları

Tip	Reaksiyon süresi	Klinik görünüm	Histoloji	Antijen ve yeri
Temas	48-72 saat	Egzema	Makrofajları takiben lenfositler; epidermis ödemi	Epidermal (organik kimyasallar, zehirli sarmaşık, ağır metaller, vb.)
Tüberkülin	48-72 saat	Lokal endurasyon	Lenfosit, monosit, makrofaj	Intradermal (tüberkülin, lepromin, vb.)
Granülom	21-28 gün	Sertleşme	Makrofaj, epiteloid ve dev hücreler, fibrozis	Persistan antijen veya yabancı cisim varlığı (tüberküloz, lepra vb.)

CD4 hücre reaksiyonları (Gecikmiş tip hipersensitivite)

Granülamatöz inflamasyon etkenler

Bakteriyel

Tüberküloz
Lepra
Sifilitik gum
Kedi tırmığı hastalığı

Mantara bağlı

Hisitoplazma kapsülatum
Blastomikoz
Cryptococcus neoformans
Coccidioides immitis

İnorganik metaller ve tuzlar

Berilyozis

Parazitik

Şistozomiyasis

Diğer

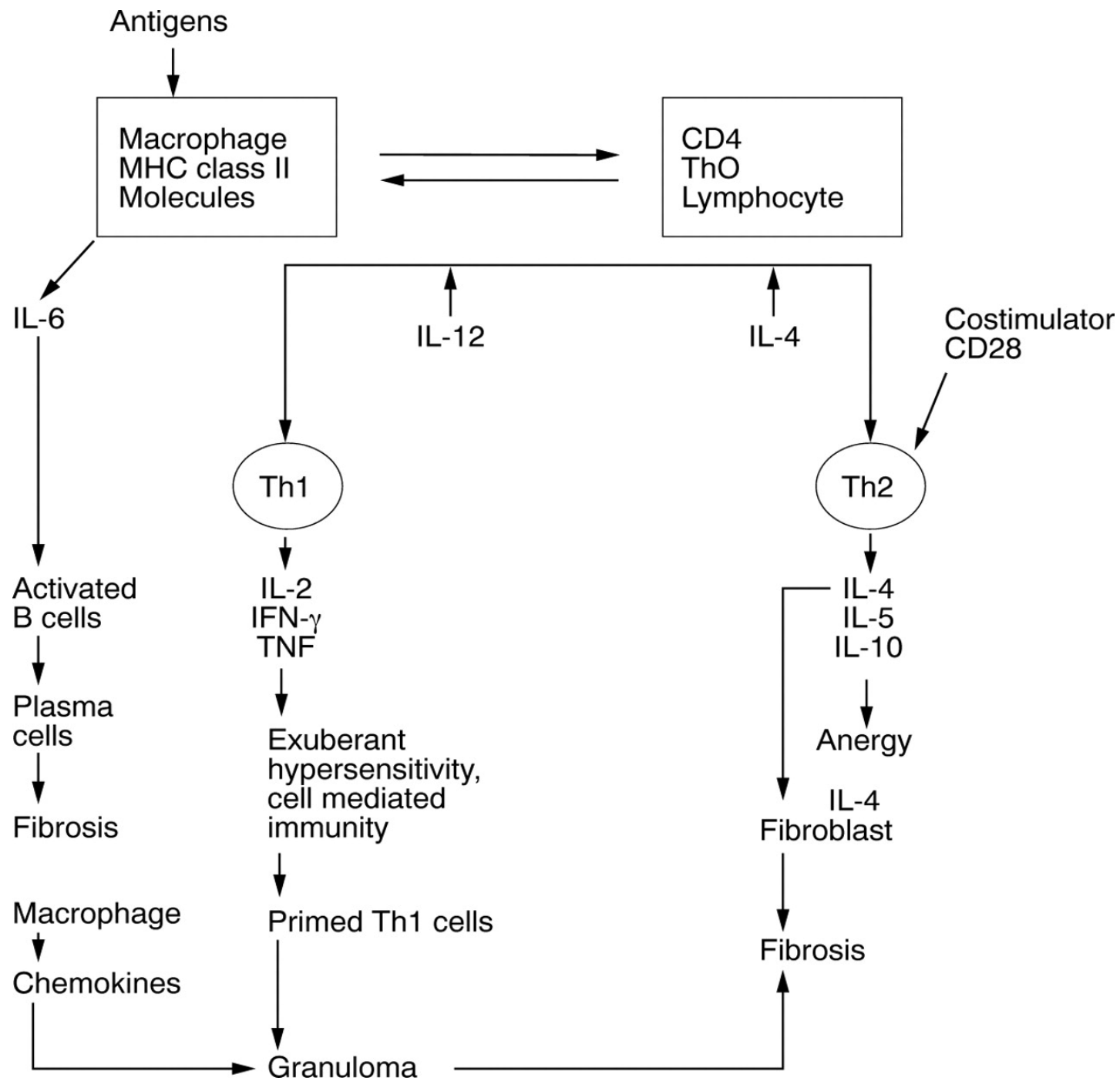
Crohn Hsstalığı

Yabancı cisim

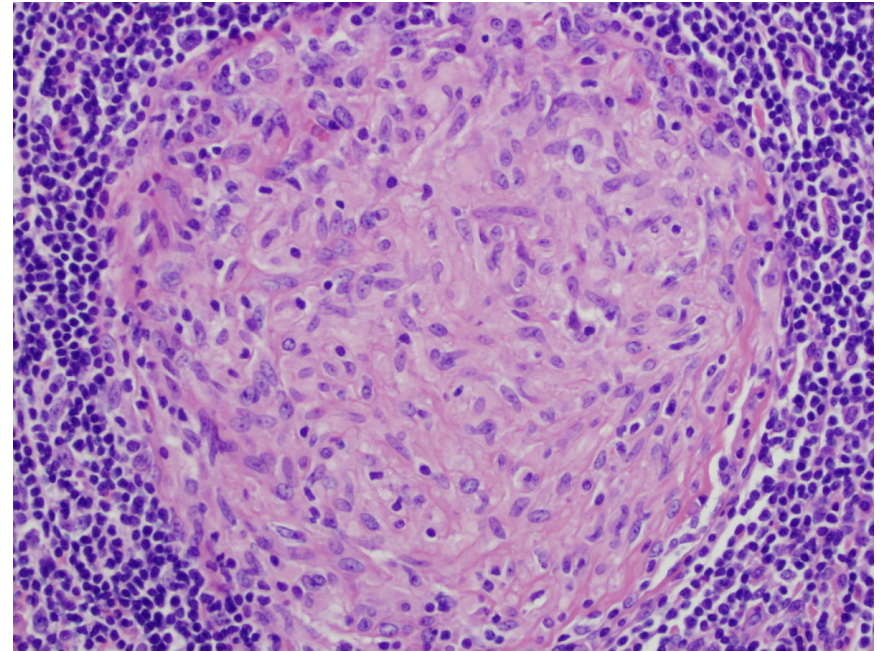
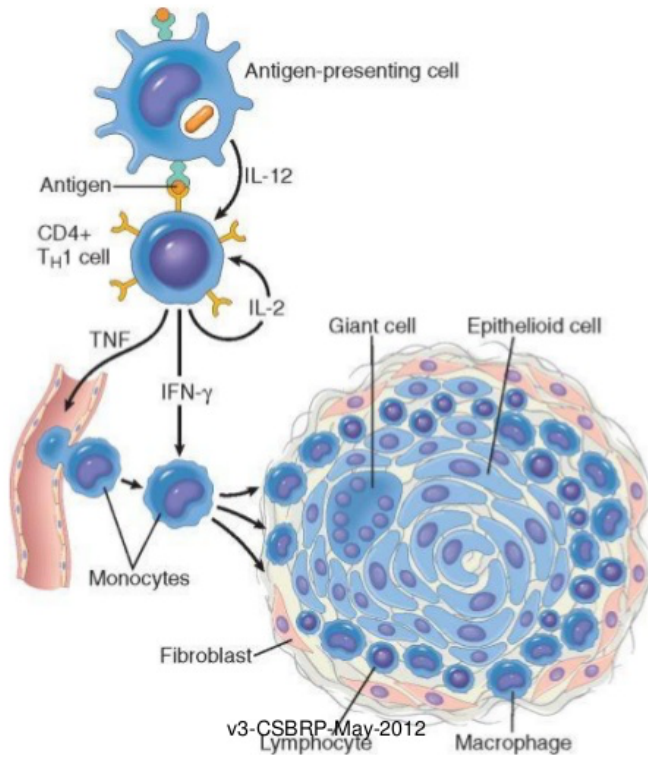
Sütür, meme protezleri, vasküler graft

Bilinmeyen etken

Sarkoidoz



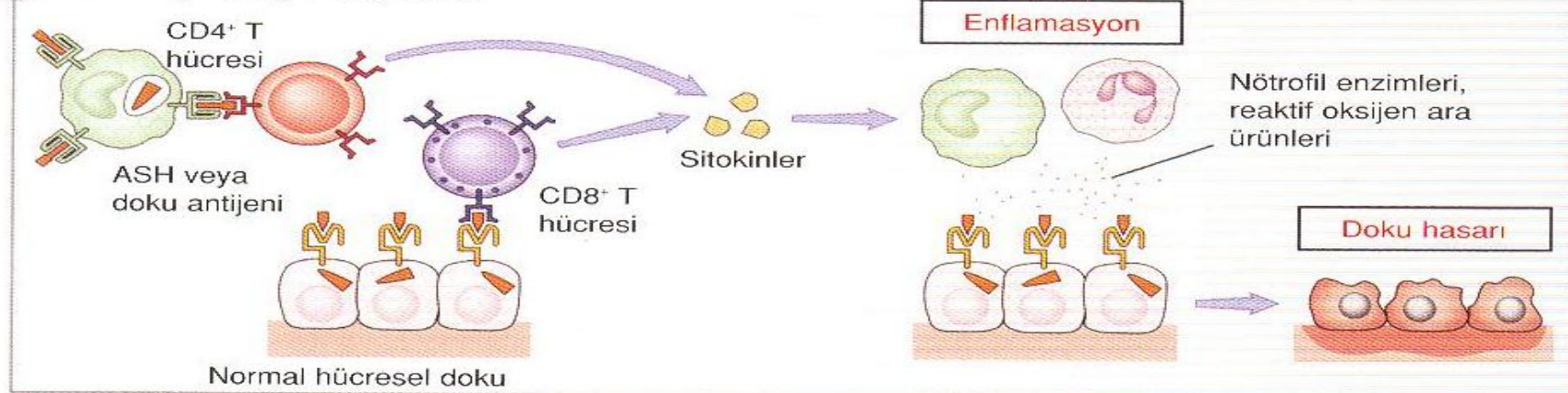
Granülomatöz Reaksiyonlar



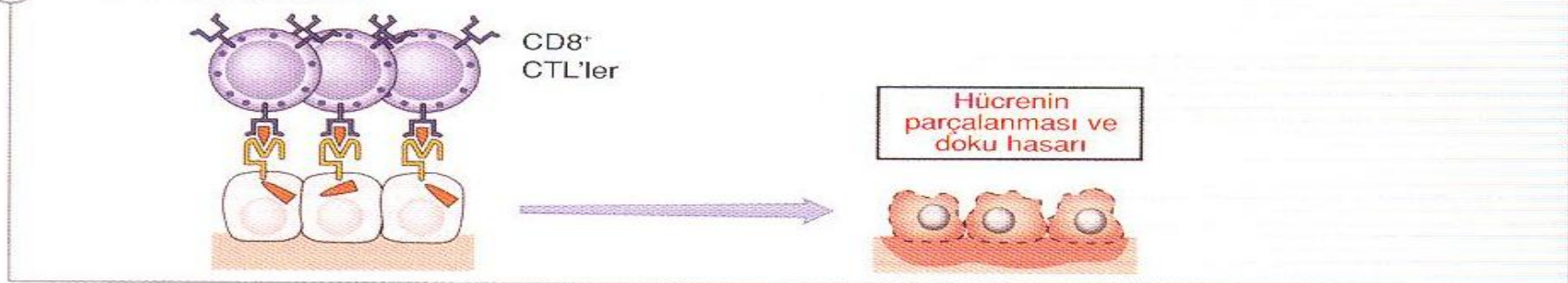
Doku Hasar Düzenekleri

T hücre aracılı hastalıklardaki doku hasarı, ya $CD4^+$ T hücre aracılı gecikmiş tip aşırı duyarlılık tepkisi ya da konak hücrelerin $CD8^+$ sitolitik T lenfositleri tarafından parçalanması ile oluşur.

A Gecikmiş tip aşırı duyarlılık



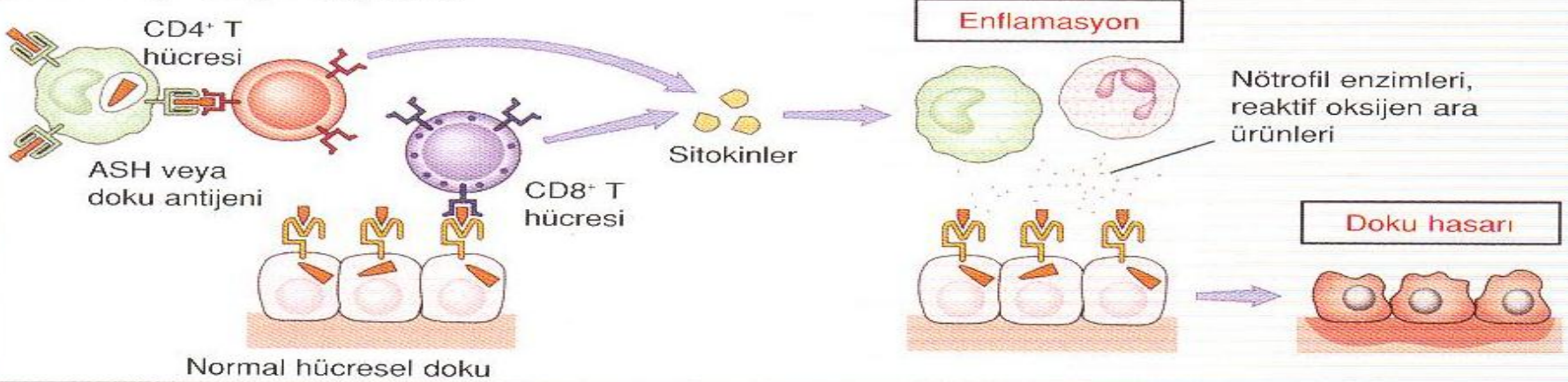
B T hücre aracılı sitoliz



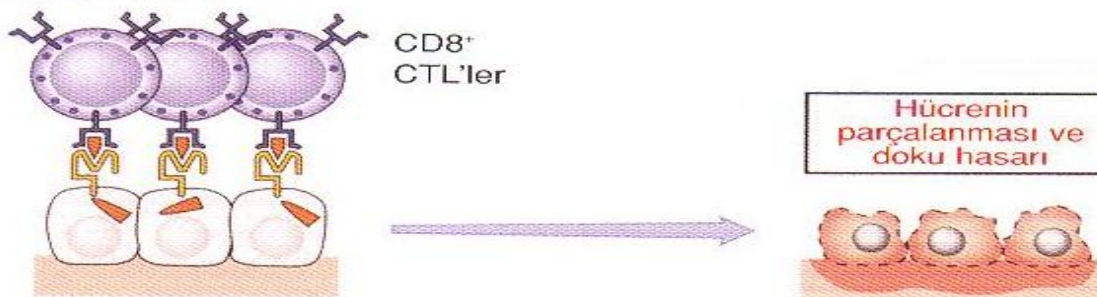
Doku Hasar Düzenekleri

CD4+ T hücreleri, hücre ya da doku antijenlerine, karşı reaksiyon göstererek, yerel enflamasyona ve makrofajların aktivasyonuna yol açan sitokinleri salgırlarlar.

A Gecikmiş tip aşırı duyarlılık

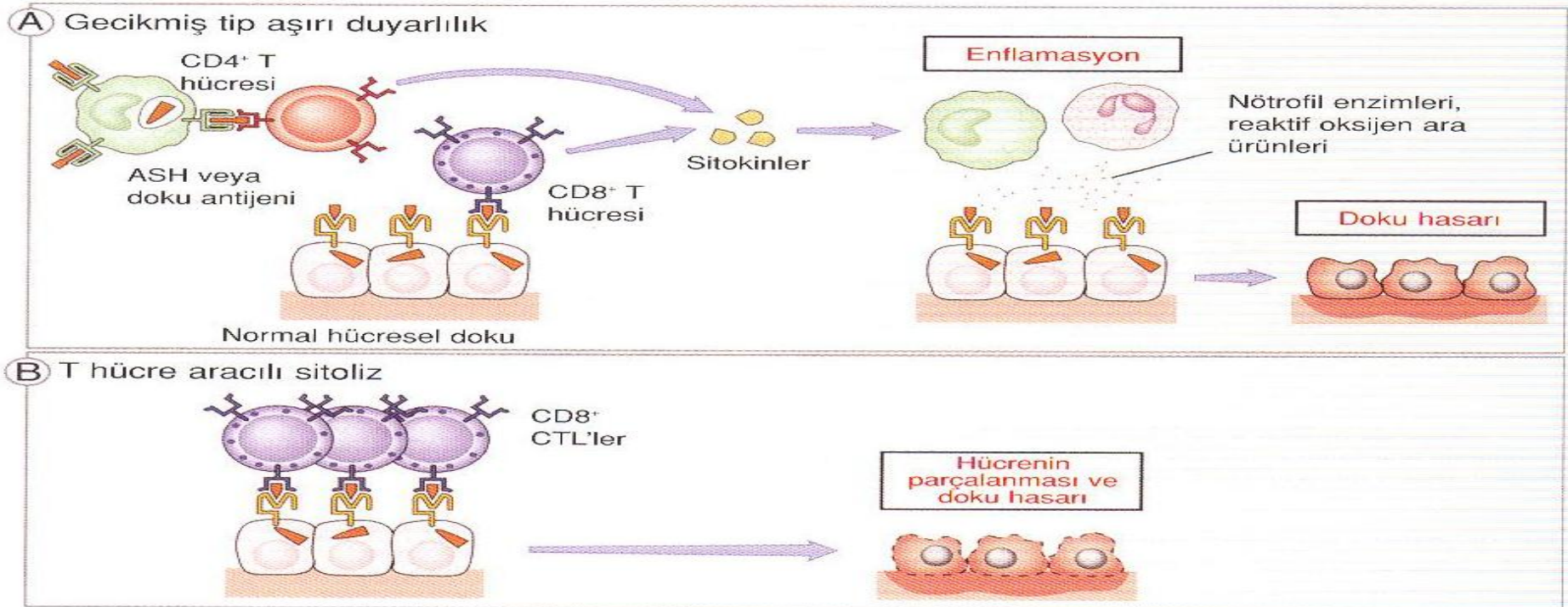


B T hücre aracılı sitoliz



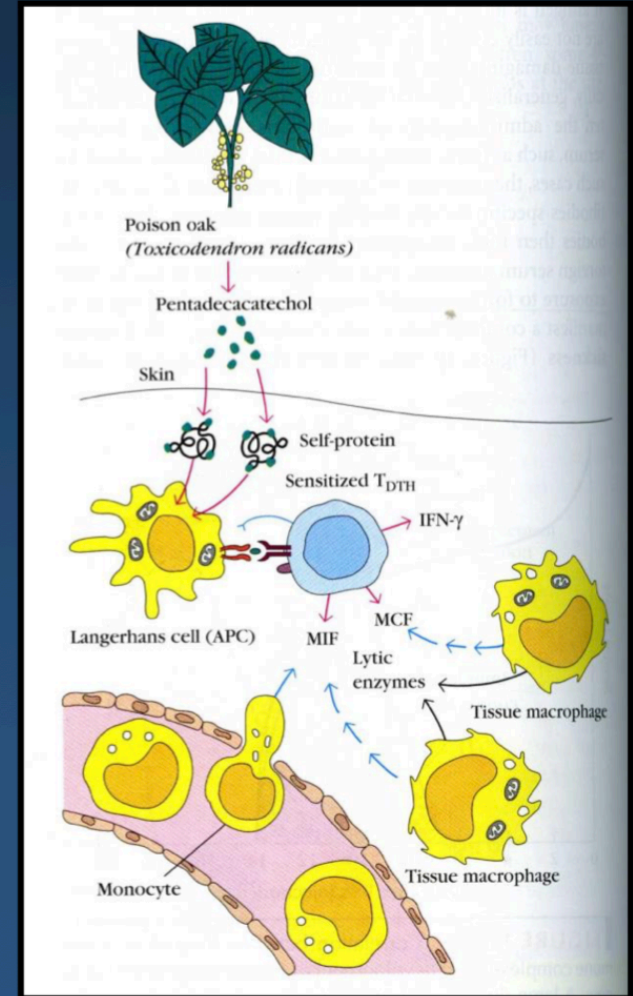
Doku Hasar Düzenekleri

Otolog hücrelerdeki antijenlere özgül $CD8^+$ sitolitik hücreleri, doğrudan bu hücreleri öldürürler. Birçok T hücre aracılı otoimmün hastalıkta, hem $CD4^+$ T hücreleri hem de konak antijenlerine özgül $CD8^+$ T hücreleri bulunur ve doku hasarına katılırlar.



Kontakt hipersensitivite

- Duyarlılaşma safhasında deri yoluyla haptten ile temas edilir.
- Bu haptten ekstrasellüler proteinlere veya hücresel proteinlere bağlanır. Antijen sunan hücrelerce T lenfositlere sunulur. Deride **Langerhans hücreleri** esas antijen sunan hücrelerdir.
- Antijen ile karşılaşmada Th1 lenfositler aktive olur. Salınan sitokinler ile makrofajlar çekilir ve uyarılır.



Granulomatöz Reaksiyon

Granulom oluşumu Tip IV immün yanıtın önemli bulgusudur.

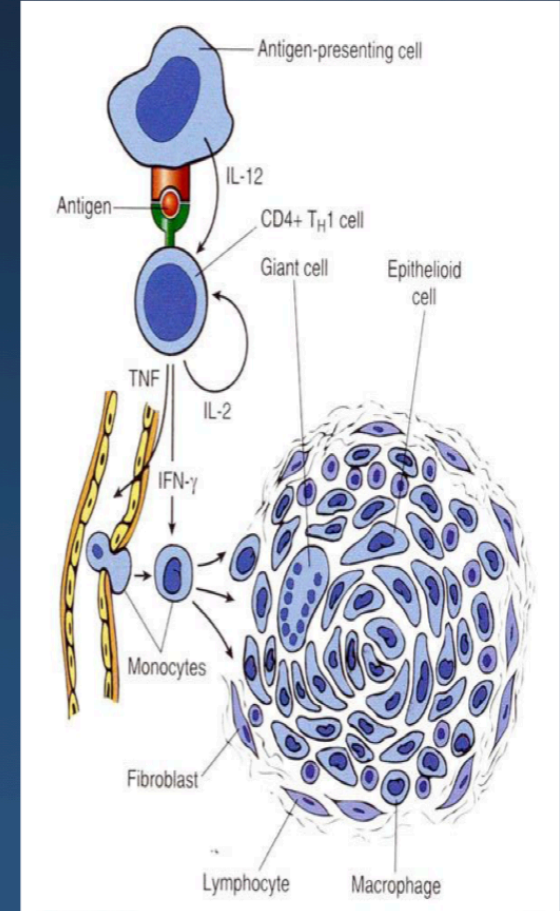
Makrofajların içindeki mikroorganizmlerin yok edilememesi **persistan antijenik (*M. tuberculosis*)** uyarı sonucu oluşur.

Antijen elimine edilemediğinden çok sayıda lenfosit ve makrofaj birikir .

Makrofajlar epiteloid hücrelere dönüşür. Bunlar da birleşerek **çok çekirdekli dev hücreleri** haline gelirler.

Epiteloid hücreler, çok çekirdekli dev hücreler, dokuda **nekroz ve fibrozis** görülür.

Genellikle CD4+ hücreler aracılık eder. Sitokin olarak TNF-alfa ve IFN –gamma rol oynar.



Klinik Sendromlar ve Tedavi

İnsanlardaki çoğu otoimmün hastalığın, hem T hücrelerin lezyonlarda gösterilmesi, hem de T hücre aracılı hayvan modellerindeki benzerlikleri nedeniyle T hücreleri tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir

Hastalık	Patojenik T hücre özgüllüğü	İnsanlardaki hastalık	Hayvan modelleri
İnsüline bağımlı tip I diabetes mellitus	Adacık hücre antijenleri (insülin, glutamik asit dekarboksilaz, diğerleri)	T hücre özgüllüğü oluşmamıştır	NOD fareleri, BB sıçan, transgenik fare modelleri
Romatoid artrit	Eklem sinoviyumunda bilinmeyen antijen	T hücre özgüllüğü ve antikör rolü gösterilmemiştir	Kollajen ile indüklenen artrit, diğerleri
Deneyisel allerjik ensefalomyelit	Myelin bazik protein, proteolipid protein	Olası: multipl skleroz	MSS myelin antijenleri tarafından başlatılan bağışıklık; transgenik fare modelleri
Enflamatuvar bağırsak hastalığı	Bilinmiyor, bağırsak mikroplarının rolü?	T hücre özgüllüğü oluşmamıştır	IL-2 ya da IL-19 geni olmayan modeller ya da düzenleyici T hücre eksikliği

T Hücre aracılı hastalıklar

Hastalık	Patojenik T hücre özgüllüğü	İnsanlardaki hastalık	Hayvan modelleri
İnsüline bağımlı tip I diabetes mellitus	Adacık hücre antijenleri (insülin, glutamik asit dekarboksilaz, diğerleri)	T hücre özgüllüğü oluşmamıştır	NOD fareleri, BB sıçan, transgenik fare modelleri
Romatoid artrit	Eklem sinoviyumunda bilinmeyen antijen	T hücre özgüllüğü ve antikor rolü gösterilmemiştir	Kollajen ile indüklenen artrit, diğerleri
Deneysel allerjik ensefalomyelit	Myelin bazık protein, proteolipid protein	Olası: multipl skleroz	MSS myelin antijenleri tarafından başlatılan bağışıklık; transgenik fare modelleri
Enflamatuvar bağırsak hastalığı	Bilinmiyor, bağırsak mikroplarının rolü?	T hücre özgüllüğü oluşmamıştır	IL-2 ya da IL-19 geni olmayan modeller ya da düzenleyici T hücre eksikliği

Klinik Sendromlar ve Tedavi

T hücre aracılı aşırı duyarlılık hastalıklarında, enflamasyonu azaltmak için kortikosteroid ve TNF gibi sitokin antagonistleri ve siklosporin gibi immün sistemi baskılayıcı ajanlar kullanılmaktadır.

Romatoid artrit ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında, TNF antagonistlerinin hastalara faydası kanıtlanmıştır.

Klinik Sendromlar ve Tedavi

T hücre yanıtını baskılayan birçok yeni ajan da geliştirilmektedir.

Bunlar,

IL-2 gibi sitokin reseptör antagonistleri ve eş-uyaran molekül B7'yi bloke eden ajanlardır.

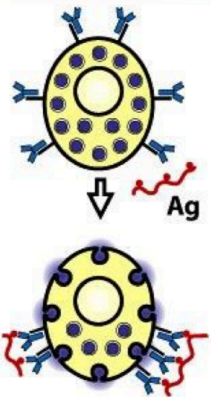
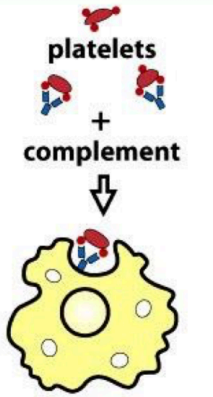
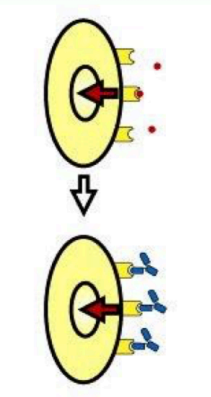
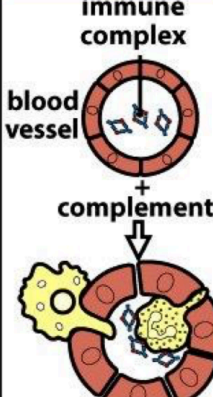
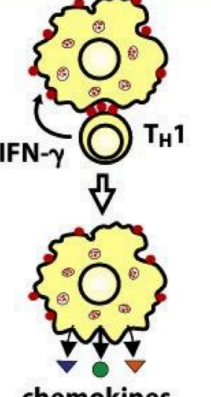
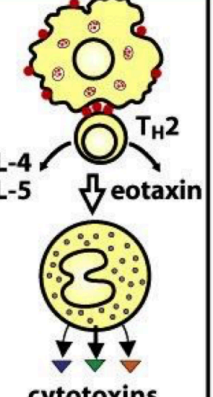
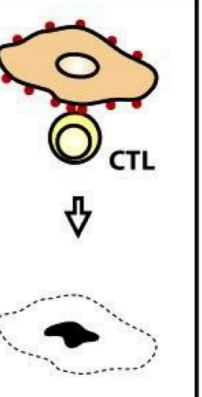
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, phagocytes	Macrophage activation	IgE production, eosinophil activation, mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g. penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Graft rejection

Figure 13-1 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Tablo 5 - Farklı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının kıyaslanması

Özellik	Tip-I (anafilaktik)	Tip -II (sitotoksik)	Tip -III (immün kompleks)	Tip -IV (gecikmiş tip)
Antikor	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Hiçbiri
Antijen	Ekzojen	Hücre yüzeyi	Çözünür halde	Doku ve organlar
Cevap süresi	15-30 dk	Dakikalar-saatler	3-8 saat	48-72 saat
Görünüş	Kabarıklık ve kızarıklık	Lizis ve nekroz	Eritem ve ödem, nekroz	Eritem ve endurasyon
Histoloji	Basofil ve eozinofil	Antikor ve kompleman	Kompleman ve nötrofil	Monosit ve lenfosit
Aktarım şekli	Antikor	Antikor	Antikor	T-hücreleri
Örnek	Allerjik asthma, saman nezlesi	Eritroblastosis fetalis, Goodpasture's nefriti	SLE, çiftçi akciğeri hast	Tüberkülin testi, zehirli sarmaşık, granüloma