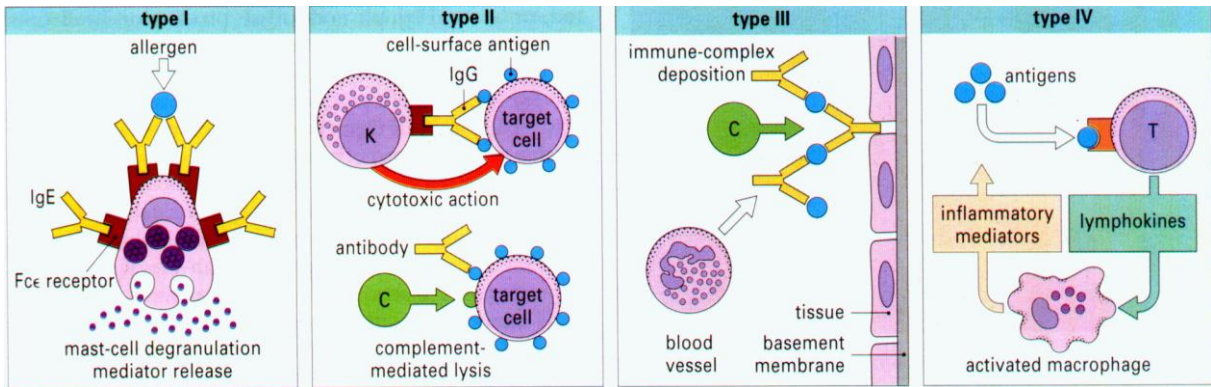


AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

Antijene karşı immün cevap uygun olmayan veya abartılı ortaya çıktığı zaman aşırı duyarlılıktan bahsedilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu bir çok antijene karşı ortaya çıkabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu antijen ile ilk karşılaşmada ortaya çıkmaz, takip eden karşılaşmalarda oluşur. Coombs ve Gell tarafından 1970 yılında I,II, III ve IV olmak üzere 4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tanımlanmıştır.

Aşağıdaki şekilde 4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonu görülmektedir. Tip I, II ve III antikorlar tarafından ortaya çıkarken, tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunda antikorlar rol oynamamaktadır. Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu “gecikmiş tip” veya “hücressel aşırı duyarlılık” reaksiyonu olarak isimlendirilmektedir.

Şekil-1:4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonu



Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu ev tozu, polen, mite ve hayvan tüylerine gibi antijenlere karşı oluşan IgE sınıfı antikorlar ile meydana gelir. Mast hücrelerinin kendisine degranülasyonu sonucu ortaya çıkan mediatörler klinik tabloyu meydana çıkarmaktadır. Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonu “antikor bağımlı sitotoksik aşırı duyarlılık” olarak tanımlanabilir. Bu reaksiyonda IgG veya IgM sınıfı antikorlar rol oynar. Antijen antikor birleşmesi sonucu olaya kompleman ve diğer hücreler karışır ve antijenin bulunduğu doku veya hücre hasara uğrar. Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonunda retiküloendotelial sistem hücreleri tarafından temizlenemeyecek kadar fazla oluşan antijen-antikor (immün kompleks) bileşikleri vardır. Bu immün kompleksler çeşitli dokulara yerleşirler. Komplemanın ve immün sistem hücrelerinin olaya karışması ile hasar meydana gelir. Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu hücressel

tiptir. Antijenin T hücresini uyarması veya makrofaj içinde devamlı var olan antijenin makrofajı aktive etmesi olayda rol oynar.

Tip II Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

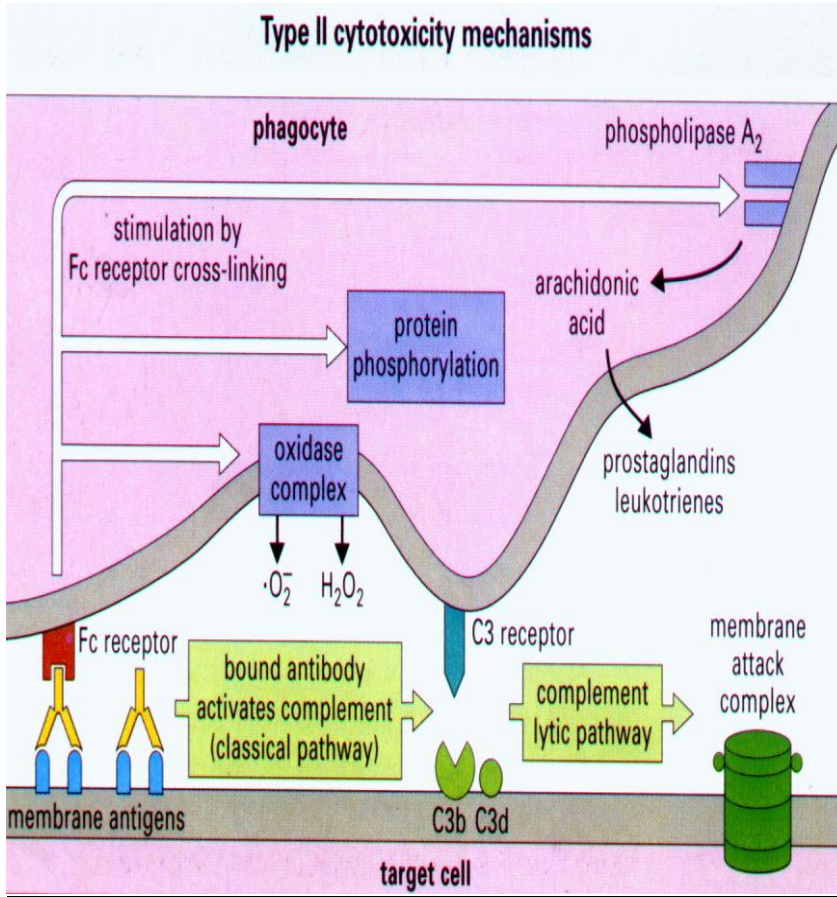
Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonunda, hücre veya doku yüzeyinde bulunan antijenlere karşı oluşan IgG ve IgM sınıfı antikorlar rol oynamaktadır. Bu nedenle hasar antijenin bulunduğu hücre veya doku ile sınırlıdır. Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonunda ise antikorlar çözülebilir antijenlere karşıdır ve dolaşımda ag-ab kompleksleri oluşur.

Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonunda, yüzeydeki antijenlere karşı oluşan antikor, kompleman ve immün sistem hücrelerinin beraberce hasar neden olurlar. Antikor hücre ve doku yüzeyinde antijene bağlandığı zaman komplemana bağlanarak, C1' i aktif hale getirir.

- Kompleman aktivasyonu sonucu C3a ve C5a makrofaj ve polimorfları bölgeye çağırır, mast hücrelerini ve bazofilleri aktive eder.
- Kompleman aktivasyonu sonucu C3b, C3bi, C3d hedef hücre membranında depolanır.
- Komplemanın membran atak kompleksi olan C5b-9 hedef hücre membranına yerleşir.

Makrofaj, nötrofil, eozinofil ve killer hücreler antikora Fc reseptörleri veya yüzeydeki C3b, C3bi ve C3d ile C3 reseptörleri ile bağlanırlar. Antikor ile bağlanma sonucunda fagositoz aktive olurken, lökotrien ve prostoglandin oluşumu artar. Kemokin ve kemotaksik moleküller, C5a, lökotrien B4 ve fibrin peptidler hücreleri bölgeye toplarlar. Değişik antikor isotiplerinin C1q ve immün hücrelerin yüzeyinde bulunan Fc reseptörlerine bağlanma kabiliyetleri farklıdır. Kompleman parçaları ve IgG hücre, doku veya mikroorganizma üzerinde opsonize partikül olarak görev alırlar. Opsonize partiküller sadece lizozomal aktiviteyi artırmakla kalmaz aynı zamanda etkili oksijen ürünleri oluşumuna neden olurlar.

Fagositoza direnç olmadığı sürece bir çok patojen fagolizozom içinde reaktif oksijen ve azot metabolitleri, enzim, iyonlar ve pH değişikliği ile öldürülür. Hedef fagosit edilemeyecek kadar büyük ise granüller ve lizozom fagosit edilemeyen hedefe doğru boşaltılır. Antikorlar K hücrelerinin hedefe afinitesini artırarak etki etse de bu hücrelerin tip II aşırı duyarlılık reaksiyonundaki rolü tam olarak kesinlik kazanmamıştır.



Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonunun temel özellikleri aşağıdadır:

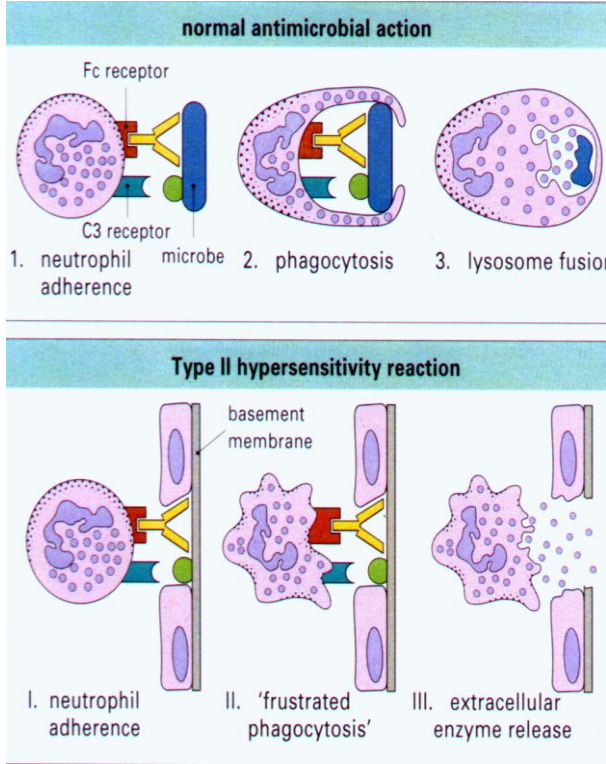
- 1.-IgG ve IgM sınıfı antikorlar tarafından meydana gelir.
- 2.-Kompleman olaya karışır
- 3.-Nötrofiller, eozinofiller, trombositler ve K hücreleri rol alır.
- 4.-Doku ve hücre yüzeyindeki antijenlere karşı oluşan antikorlar vardır. Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonundan temel farkı budur.

Kan hücreleri ve trombositlere karşı reaksiyon

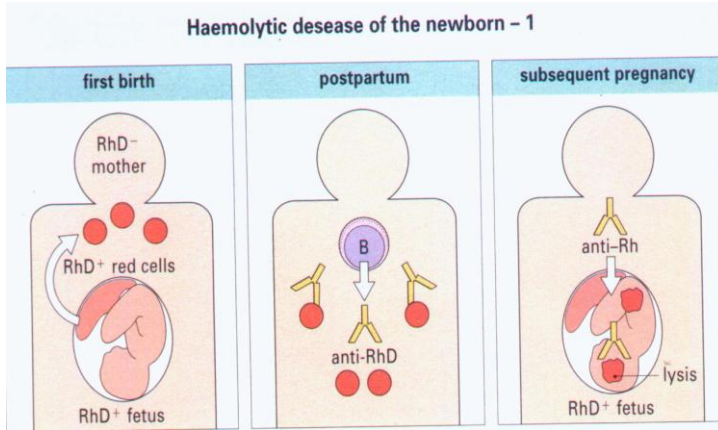
- Uygun olmayan kan transfüzyonu
- Yenidoğan hemolitik anemisi
- Otoimmün hemolitik anemiler

Eritrosit yüzeyinde 20'den fazla kan grubuna ait 200 çeşit antijen vardır . Transfüzyon reaksiyonları farklı gruplardan kan transfüzyonu yapıldığı zaman ortaya çıkar. En sık ABO kan grubu uyumsuzluğunda görülür. Antikorlar IgM sınıfı olup agglütinasyon, komplemant aktivasyonu ve lizis yaparlar. Ateş, hipotansiyon, bulantı, kusma, karın ve sırt ağrısı ile giden klinik tablo görülür. Diğer kan grupları uyumsuzluklarında ortaya çıkan antikorlar IgG sınıfı olduğundan şiddeti daha azdır. IgG ile kaplı eritrositler karaciğer ve dalakta bulunan fagositer hücreler tarafından parçalanırlar. Kompleman aktivasyonu vardır. Şiddetli eritrosit yıkımı sonucu akut tübüler nekroz oluşur. Transfüzyon reaksiyonu daha önce antijenle karşılaşmış olanlarda meydana geldiği gibi transfüzyon sonrası antikor oluşumu ile de meydana gelir.

Hiperakut graft atılım reaksiyonu da garft dokusuna karşı oluşan antikorlar ile meydana gelir. Özellikle böbrek transplantasyonu sonrası ABO uyumsuzluğunda görülür. Hasar antikor ve kompleman aktivasyonu sonucu oluşur.



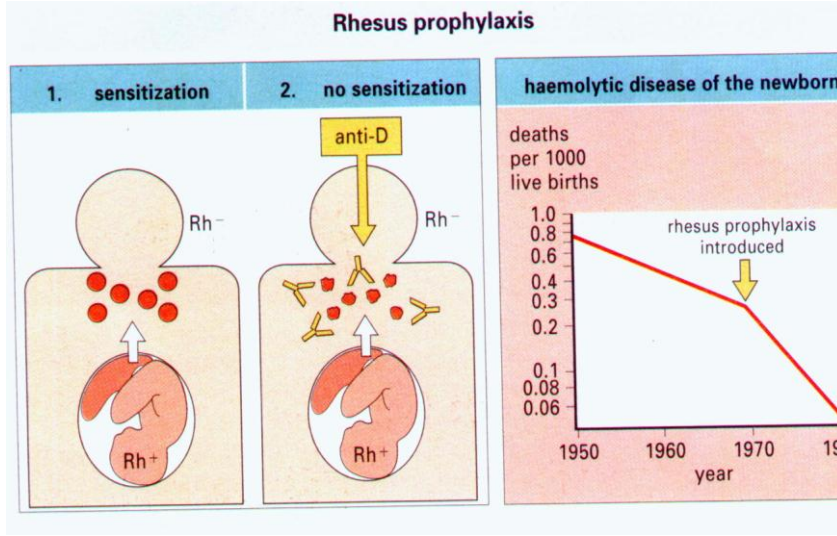
Nötrofiller kaynaklı savunma mekanizması görülmektedir. İlk kısımda nötrofil mikroorganizmayı Fc ve C3 reseptörü ile yakalamaktadır. Mikroorganizma fagosite edilmektedir. Lizozomun bu komplekse girmesiyle fagolizozom oluşmaktadır. Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonunda ise antikor kaplı konakçı hücresi benzer olarak fagosite etmeye çalışmaktadır. Ancak hedef çok büyüktür ve olay hücrenin lizozom içeriğini boşaltması ve hedef hücreye zarar vermesi ile sonuçlanmaktadır.



Yenidoğan hemolitik anemisi daha önce sensitize olmuş annenin ikinci hamileliğinde ortaya çıkar. Oluşan IgG sınıf antikorlar plasentayı geçerek fetusde hasara neden olurlar. En fazla Rh uyumsuzluğunda görülür.

Anne Rh(-) bebek Rh(+) ise doğumda bulaşma nedeniyle , anne Rh antijenleri ile tanışır ve antikor oluşturur. Anne tekrar hamile kaldığı zaman oluşan IgG sınıfı antikorlar fetuse ulaşır ve hasara neden olur. Daha az olarak Kell antijenleri ile oluşur. Aşağıdaki şekilde ise profilaksiye alınan ve alınmayan durumlar şematize edilmiştir. Anti-Rh antikorları anneye verildiği zaman Rh antijenlerini kapatarak annenin

kendisinin antikor yapımını engellemektedir. Buna karşılık ilk doğum sonrası profilaksi yapılmayan annede anti-Rh antikorları gelişmektedir.



Otoimmün hemolitik anemi kendiliğinden oluşabileceği gibi ilaçlar ile de ortaya çıkabilir. Otoimmün hemolitik anemi üç başlıkta incelenebilir :

- Sıcakta reaksiyon veren antikorların oluştuğu otoimmün hemolitik anemi,
- Soğukta reaksiyon veren antikorların oluştuğu otoimmün hemolitik anemi
- İlaçlarla provake edilen otoimmün hemolitik anemi

Sıcak otoantikorlar daha ziyade RhC, RhD ve RhE antijenlerine karşı oluşur. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Soğuk otoantikorlar 37 dereceden adaha aşağı sıcaklık derecelerinde reaksiyona girerler. Bu antikorlar genellikle IgM sınıfı olup komplemanı bağlarlar. Antikorlar Ii kan grubuna karşıdır. Soğuk havalarda periferik dolaşımda etkili olurlar. Yaşlı kimselerde daha sık görülürler. *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonlarında soğuk oto antikorlar ortaya çıkar.

İlaçlar ile provake edilen antikorlar üç şekilde karşımıza çıkar :

1. İlaç eritrosit yüzeyine bağlanmıştır, antikor gelip bu ilaca bağlanır.
2. İlaç ve ona karşı oluşan antikor eritrosit dışında bağlanırlar ve gelip eritrosite bağlanırlar.
3. Eritrosite bağlanan ilaç eritrosite karşı antikor oluşumunu provake eder ve antikor gelip ilaç dışındaki başka bir antijenik yapıya bağlanır.

Eritrositlerin dışında çeşitli hastalıklarda nötrofil, lenfosit ve trombositlere karşı antikorlar oluşur. SLE hastalığında nötrofil ve lenfositlere karşı antikorlar, idyopatik trombositopenik purpura ise trombositlere karşı antikorlar oluşur.

Goodpasture sendromunda glomerül bazal membranında bulunan glikoproteinlere karşı otoantikörler oluşur. Pemfigus vulgaris hastalığında epidermal hücre birleşim yerinde bulunan desmoglein-1 ve 3'e karşı otoantikörler oluşur. Myastenia Gravis hastalığında asetil kolin reseptörlerine karşı otoantikörler oluşur.

Tip III Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu dolaşımda serbest olarak bulunan antijenlere karşı oluşan antikörün bu antijenlere bağlanması ile oluşur. Bu antijenler otoantijen ve yabancı antijen olabilir. Normal koşullarda oluşan antijen-antikör kompleksleri mononükleer fagositer sistemler tarafından temizlenir. Ancak fazla miktarda olduğu zaman çeşitli dokulara yerleşerek kompleman ve antikör etkisiyle hasara neden olurlar.

İmmün kompleks oluşumuyla giden hastalıklar 3 kategoride toplanabilir :

Persistent enfeksiyon	Lepra, Sıtma, Viral hepatit, Dengue kanamalı ateşi, stafilokok eEndokarditi.
Otoimmün	Romatoid artrit, Ssitemik Lupus Eritematozus, Polimyosit
Antijenik maddenin inhalasyonu	Çiftçi akciğeri, Güvercinci akciğeri (Ektrensek allerjik alveolit)

İmmün kompleks olduğu zaman :

- C3a ve C5a ortaya çıkar. Bunlar hem vasoaktif aminleri stimüle ederler, hem kendileri bazofil, eozinofil ve nötrofil için kemotaktik aktiviteye sahiptir, hem de mast hücresi ve bazofillerden kemotaktik madde salınımına neden olurlar.
- Makrofajlardan IL-1 ve TNF- α salınımı için indüklenir.
- Bazofil ve trombositleri etkileyerek vasoaktif aminlerin salınımına neden olur.

İmmün komplek hastalığı dediğimiz zaman 2 önemli fenomenden bahsetmememiz gereklidir; Serum hastalığı ve Arthus reaksiyonu. Serum hastalığı başka türden serumun canlıya verilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Antijen ve antikörün fazla olarak ortaya çıkması sonucu nefrit ve arterit ile seyreden klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Bu özellikle anti serum tedavisi (tetanoz, kuduz, difteri) esnasında görülmektedir. Arthus reaksiyonunda ise daha önce sensitize edilmiş bireye deri içine veya altına antijen verildiği zaman 4-10 saat içinde antijen verilme bölgesinde ödem, hemoraji kızarıklık ile seyreden reaksiyonun görülmesidir. Çiftçi akciğeri ve güvercinci

akciğerinde görülen ekstresek allerjik alveolit tablosunun altında aynı mekanizma bulunmaktadır.

İmmun Komplekslerin Kalıcı Olmasında Etkili Faktörler:

1.-Kompleman eksikliği

Kompleman immün komplekslerin daha küçük parçalara ayrılması ve eritrositlere bağlanmasında etkilidir. Kompleman eksikliğinde immün komplekslerin eritrositlere bağlanması bozulmaktadır.

2.-İmmün komplek büyüklüğü

Büyük immün kompleksler karaciğerde bulunan makrofajlar tarafından kolaylıkla temizlenirken daha küçükleri fagositozdan kurtulmaktadır. Bunun nedeni büyük olanların komplemanı daha kolaylıkla bağlamaları ve eritrosit yüzeyine daha sıkı bağlanmasıdır.

3.-İmmün kompleks sınıfı önemlidir

IgG sınıfı antikorlar eritrosit yüzeyine bağlanarak dolaşımdan temizlenirken, IgA sınıfı antikorlar eritrositlere kötü bağlanmakta ve dolaşımdan temizlenememektedir.

4.-Fagositoz bozukluğu komplemanları kalıcı yapar

Primer defekten daha çok aşırı miktarda immün komplek oluşumu fagositozun yeterli olmamasına neden olur.

5.-Antikor üzerindeki karbonhidrat temizlikte etkilidir.

İmmün kompleksler çeşitli dokularda yerleşerek hasara neden olurlar. Dokulara yerleşmede etkili faktörler :

1.-Vasküler permabilite artışı

2.-Yüksek kan basıncı ve türbulans

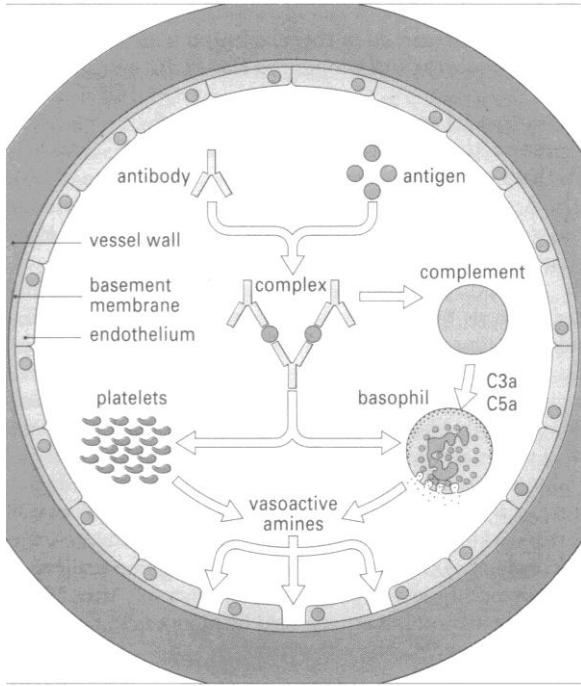
3.-Doku antijenine afinite

4.-Yerleşeceği bölge ile immün komplek büyüklüğü

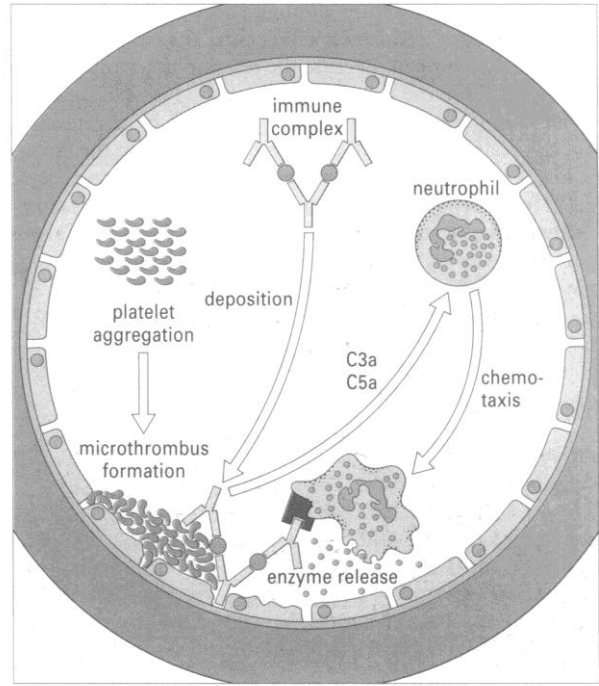
5.-İmmün komplekstekiler antikor sınıfı

Aşağıdaki şekillerde Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu özetlenmektedir. İlk şekilde oluşan immün komplekslerin C3a ve C5a ortaya çıkmasına neden oldukları ve gerek immün komplekslerin doğrudan gerekse C3a ve C5a yoluyla bazofilleri uyardıkları görülmektedir. Bazofillerin ve trombositlerin uyarılması sonucu ortaya çıkan vasoaktif aminler endotel hücrelerinde retraksiyona ve vasküler geçirgenliğin artmasına neden olmaktadır.

Deposition of immune complexes in blood vessel walls – I

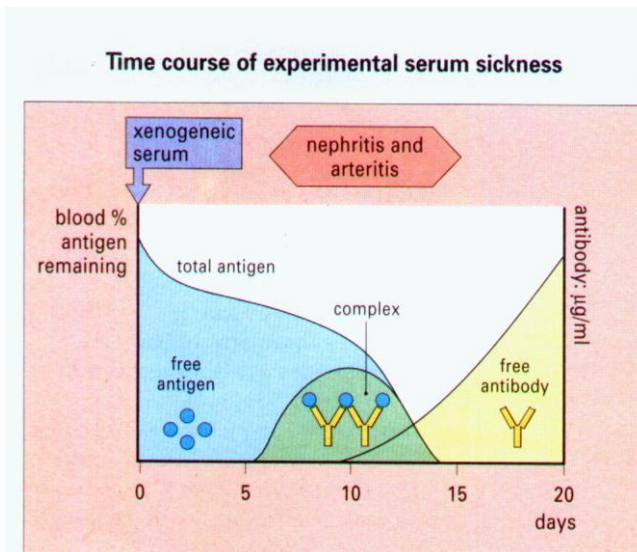


Deposition of immune complexes in blood vessel walls – II

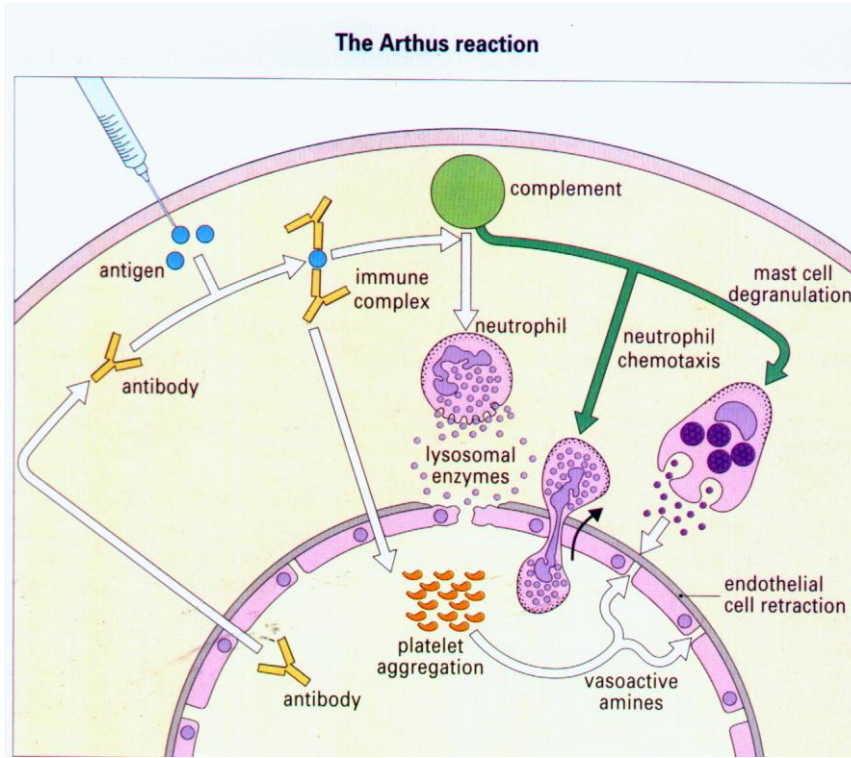


Artmış damar permeabilitesi ise immün komplekslerin damar duvarına depolanmasına neden olur. Bu olay trombosit toplanmasına neden olur ve komplemanı uyarır. Toplanan trombositler endotel bazal membran kollejenleri üstünde mikrotrombüsler oluşturur. Kompleman ürünleri bölgeye nötrofilleri çağırır. Ancak nötrofiller immün kompleksleri içine alamaz, kendi lizozomal enzimlerini dışarı verir ve damar duvarındaki hasarın artmasına neden olur.

Aşağıdaki şekilde ise deneysel olarak oluşturulan serum hastalığı şematize dilmektedir.



Yabancı serum verilmesinden sonra yaklaşık 5 günlük bir uyku devresi görülür. Bu süre içinde serumda sadece serbest antijenler saptanabilir. Daha sonra oluşan antikorlar antijenler ile birleşerek immün kompleks oluşumuna neden olurlar. Bu immün kompleksler serumda saptanabilir. Nefrit ve arterit gelişir.



Deriine verilen antijen kandaki özgül antikor ile birleşir ve immün kompleks oluşur. Kompleman aktive olur, trombositler üzerine etki eder. İmmün kompleks makrofajlardan TNF ve IL-1 salınımına neden olur. Ayrıca kompleman C3a ve C5a mast hücre-

lerinin degranülasyonuna, nötrofillerin bölgeye toplanmalarına neden olurlar. Histamin ve lökotrienler gibi mast hücresi ürünleri kan akımının hızlanmasına ve kapiller geçirgenliğin artmasına neden olurlar. Polimorflardan yayılan lizozomal enzimler enflamasyonun artmasına neden olurlar. Son olarak immunkompleks üstünde biriken C3b opsonize edilmelerine neden olur. Arthus reaksiyonu Ektrensek Allerjik Alveolit ve Çiftçi Akciğeri gibi presipitasyon veren antikorların olduğu hastalıklarda görülür.

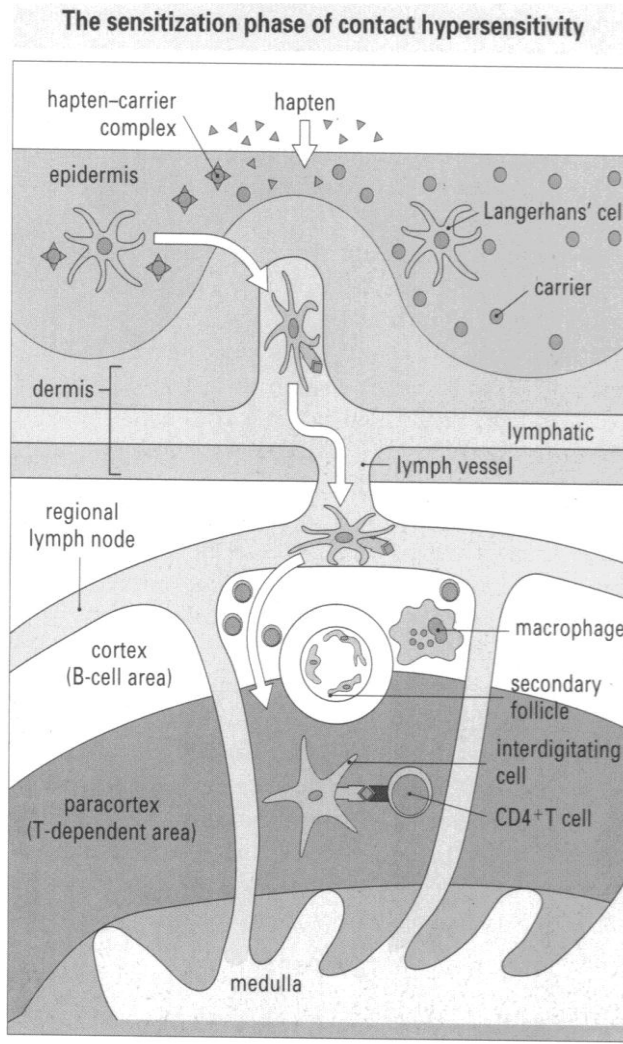
Tip IV Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu hücresel tip aşırı duyarlılık reaksiyonu veya geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak da bilinmektedir. Bu tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda T hücreleri rol oynamaktadır. Diğer taraftan tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu serum ile değil T hücreleri ile nakledilebilmektedir.

Hücreiçi bakterilere karşı primer savunma gecikmiş tip aşırı duyarlılık ile olur.

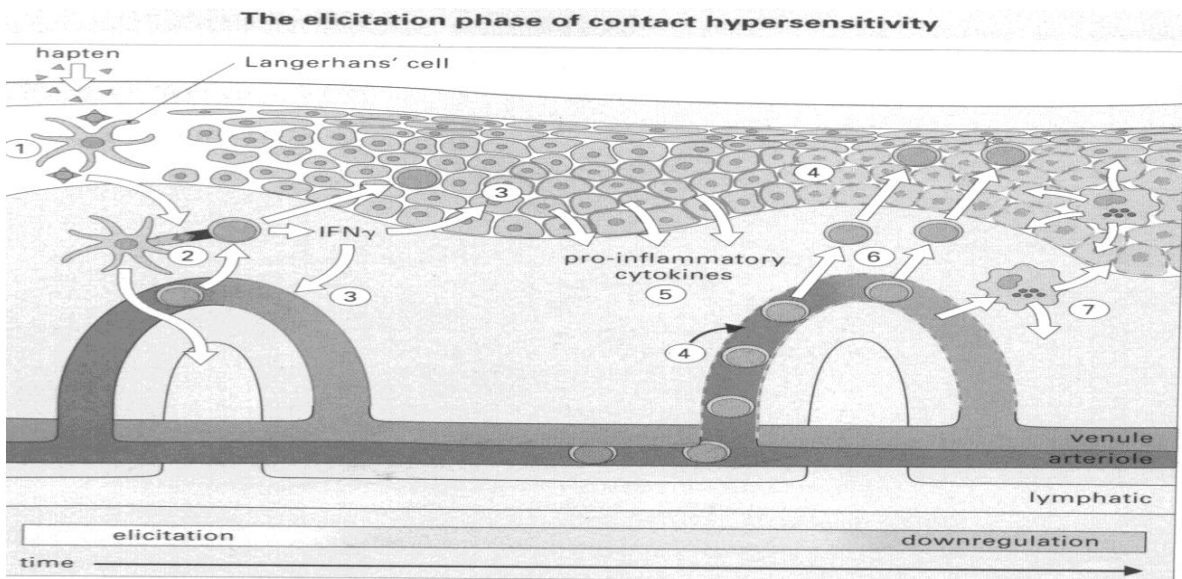
Üç tipi vardır :

- | | |
|-----------------|------------|
| 1. Kontakt | 48-72 saat |
| 2. Tuberkülin | 48-72 saat |
| 3. Granulomatöz | 21-28 gün |



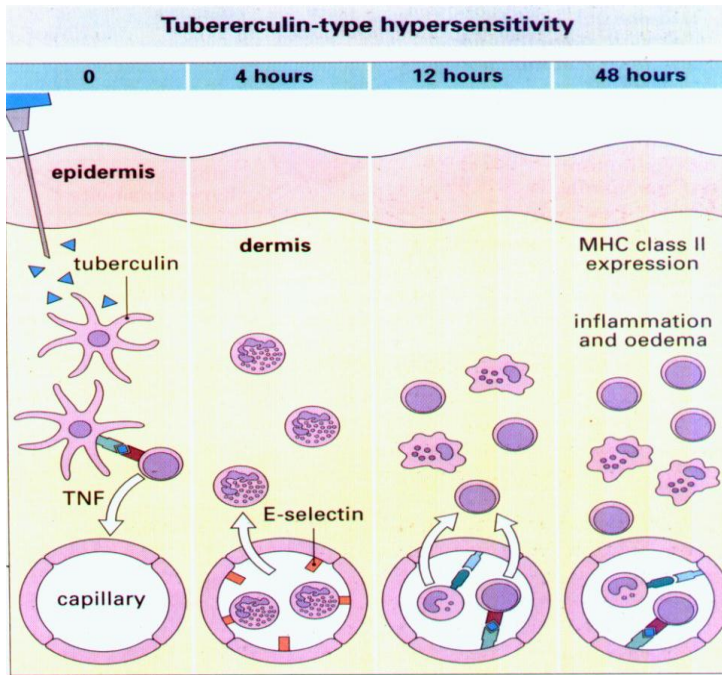
Kontak aşırı duyarlılık antijen ile temas bölgesinde ekzamatöz reaksiyon ile karakterizedir. Kontak aşırı duyarlılık olayında haptener önemli rol oynamaktadır. Haptener normal vücut proteinleri ile birleşerek antijenik özellik kazanırlar. Langerhans hücreleri, keratositler ve CD4+ lenfositler kontak aşırı duyarlılıkta rol oynarlar. Keratositler hücre membranlarında MHC II ve ICAM-1 eksprese ederler. Ayrıca ortama IL-1,3,6,8, GM-CSF, TNF- alfa, TGF-alfa ve TGF-beta salgırlar. Kontak aşırı duyarlılıkta duyarlaştırma ve cevap fazları vardır. Duyarlaştırma devresinde alınan antijenler Langerhans hücreleri

aracılığı ile en yakın lenf bezindeki CD4+ T hücrelerine sunulmaktadır.



Cevap devresinde antijenle tekrar karşılaşıldığı zaman Langerhans hücreleri antijeni bölgede bulunan hafıza CD4+ T hücrelerine sunar(1). Bu hücreler IFN- γ salgılayarak endotel hücreleri ve keratositlerin MHCII ve ICAM-1 ekspresyonunu artırır. Keratositler ve endotel hücreleri IL-1, IL-6 ve GM-CSF gibi sitokinleri salgırlar (4). Salgılanan sitokinlerin etkisiyle antijene özgöl olmayan CD4+ T hücreleri bölgeye gelir (5). Bu hücreler daha önce aktive edilen keratositlere bağlanırlar(6). Daha sonra aktive edilen makrofajlar da olaya karışır. Reaksiyon uyarılmış keratosid ve makrofajlardan PGE salgılanmasıyla sönmeye başlamaktadır.

Tüberkülin Tip Aşırı Duyarlılık



Bu tür aşırı duyarlılık enfeksiyon geçirmiş bireylere aynı etkenin deri içine verilmesi ile gösterilebilir. Örneğin primer tüberküloz geçirmiş veya aşılanmış bireylere *Mycobacterium tuberculosis* ile hazırlanmış PPD verildiği zaman 24-48 saatte enjeksiyon yerinde eritem ve endurasyon görölmektedir.

M.tuberculosis dışında *M.leprae* ve bazı enfeksiyonlarda bu tür test uygulanmaktadır. Klinikte daha önce var olduğu halde bu cevabın daha sonra görölmemesi **anergi** olarak isimlendirilmektedir. Anergik bireyler enfeksiyonlara son derece hassastır.

Granülamatöz Aşırı Duyarlılık

Fagositlere dirençli olan bakterilerin devamlı uyarıları sonucu ortaya çıkan reaksiyondur. Makrofajların kronik uyarımları sonucu önce "epiteloid" hücreye daha sonra da bu hücrelerin birleşmesi ile dev hücreye dönüştüğü görölmektedir. Bu dev hücreler de granülom adı verilen nodülleri oluşturmaktadır. İnsanda granülamatöz tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ortaya çıkan bir çok hastalık vardır. Bunların çoğu

mikobakteri, fungus ve protozoa enfeksiyonudur. Tuberküloz, Lepra, Listerya, Sarkoidoz, Crohn, Derin Mantar Enfeksiyonları bunlar arasında sayılabilir.

Tip V Aşırı Duyarlılık reaksiyonu son yıllarda konuşmaya başlanan bir başka konudur. Uyarıcı aşırı duyarlılık olarak da bilinir. Endokrin bezlere karşı gelişen otoantikorların neden olduğu hastalıklar bu şekilde sınıflandırılmaya başlamıştır. Buna en güzel örnek Graves hastalığıdır.