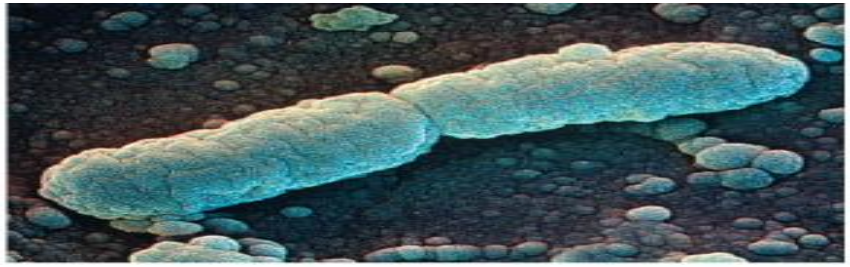
Defense Against Disease



Nonspecific External Barriers
skin, mucous membranes

If these barriers are penetrated,
the body responds with

Innate Immune Response
phagocytic and natural killer cells,
inflammation, fever, complement, interferon

If the innate immune response is insufficient,
the body responds with

Adaptive Immune Response
cell-mediated immunity, humoral immunity

- Organizmanın kendinden olan antijenleri tanıyarak onlara karşı reaksiyon vermemesi İMMUN TOLERANS olarak tanımlanır. Bu toleransın kaybolduğu durumlarda konak kendi antijenlerine karşı bağışık yanıt göstererek otoimün hastalıklar meydana gelir.

- Konağın kendi antijenlerine karşı hücresel ve hümoral yanıt oluşturması otoimmünite bu reaksiyonların neden olduğu doku harabiyeti sonucu oluşan klinik tablolar ise otoimmün hastalıklar olarak tanımlanır. Toplumun %5 'ini etkiler.

Organizmanın kendi Ag'lerine reaksiyon vermesine Otoimmunite

Oluşan Antikora Otoantikor

Oluşan hastalığa Otoimmun hastalık denir

Otoimmün hastalıkların oluşmasında;

- **Genetik** (HLA alelleri, ailesel/kalıtsal)
- **Çevresel** (ilaçlar, mikroorganizmalar, toksinler, toksik kimyasallar, radyasyon vb.)
- **Endojen** (hormonlar,vitamin eksiklikleri, bağırsak mikrobiyotası, yaş, kadın cinsiyet vb.) faktörler rol oynamaktadır.

- Otoimmün hastalıkları neyin tetiklediği tam olarak bilinmese de bazı immünolojik mekanizmalar
- Organizmaya çapraz reaksiyon veren bir antijenin girmesi sonucu organizmanın kendi antijenlerine karşı yanıtsızlık mekanizmasının bozulması
- Isı, ışık, UV, aşırı soğuk gibi çevresel etkenlerin vücut antijenlerinde değişikliğe yol açması

- Dolaşımdan ayrı kalan organların travma nedeni ile dolaşıma girmesi: Lenfoid hücreler gelişimleri süresince bazı self antijenlere maruz kalamamış olabilirler çünkü geç gelişen antijenler olabilir veya özelleşmiş organlarda saklı tutulabilirler (örn: testisler, beyin, göz vb.). Bu antijenlerin bu organlardan travmatik zedelenme veya cerrahi müdahale sonrası dışarıya çıkışı immün cevabı uyarabilir ve otoimmün hastalığı başlatabilir.
- Bazı ilaçların eritrosit, lökosit ve trombositlerle birleşmesi
- Bazı kronik enfeksiyonların vücut antijenlerinde değişiklik oluşturması

- Bazı durumlarda, birtakım kimyasal, fiziksel ya da biyolojik etkenler organizmadaki bazı yapılara antijen özelliği kazandırıp bu yapıların vücudun bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak algılanmalarına neden olurlar,
- Bazı kimyasal maddeler vücudun çeşitli proteinleriyle birleştikten sonra onlara antijen özelliği kazandırırlar. Bazı deterjanlara ve makyaj malzemelerine karşı oluşan egzama tabloları örnek olarak verilebilir.
- Kimi virüsler, dokulara bağlanıp onlara antijenik özellik kazandırırlar.
- Bazı kişilerde güneş ışınlarına karşı duyarlık görülür. Bunun nedeni ultraviyole ışınlarının ciltteki bazı proteinlerin kimyasal yapısını değiştirip onlara antijen özelliği kazandırmasıdır.

- Lenfoid organ ve lenfosit bozuklukları
- Belirli HLA tiplerinin varlığı (sistemik lupus için HLA-DR3, romatoid artrit için HLA-DR4 varlığı risk teşkil eder)
- Santral tolerans bozukluğu

Otoimmün bozukluk aşağıdaki durumlara neden olabilir.

- Bir veya daha fazla tipte vücut dokusunun tahrip edilmesi
- Bir organın anormal büyümesi
- Organ işlevindeki değişiklikler

Otoimmün Hastalıkların Sınıflandırılması

Organ Spesifik Otoimmün Hastalıklar

- Hashimoto Troiditi Otoimmün
- Hemolitik Anemi Pernisiyöz
- Anemi Addison Hastalığı
- Otoimmün Ensefalomiyelit
- Goodpasture Sendromu
- OtoimmünTrombositopeni
- Myastenia Graves Toksik Guatr
- İnsüline Bağlı Diabetes Mellitus
- Aktif Kronik Hepatit
- Ülseratif Kolit
- Primer Biliyer Siroz

Sistemik Otoimmün Hastalıklar

- Romatoid Artrit
- Sistemik Lupus
- Eritematozus
- Sjögrens Sendromu
- Skleroderma
- Polimiyozit-Dermatomiyozitis
- Reiter Sendromu
- Karışık Bağ Dokusu Hastalıkları (MCTD)

Otoimmün hastalıkların sınıflandırılması

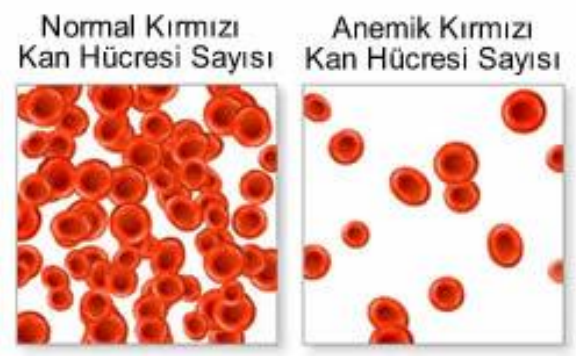
Hemolitik Otoimmün Hastalıklar

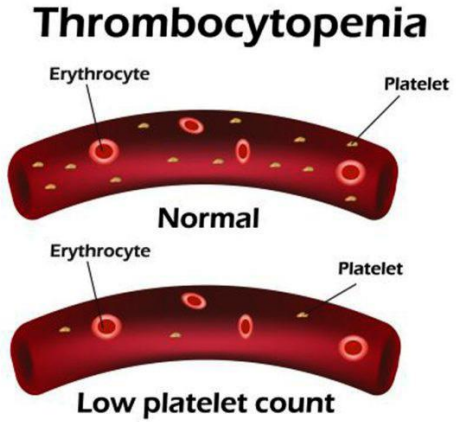
Lokalize Otoimmün Hastalıklar

Sistemik Otoimmün Hastalıklar

1-Hemolitik otoimmün hastalıklar

- Hemolitik otoimmün hastalıklar, Kan komponentlerinin bozulmasına bağlı hastalıklardır. Otoantikorlar, kendi RBC'lerine, trombositlerine veya lökositlerine karşı oluşturulur.
- Hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni vs.





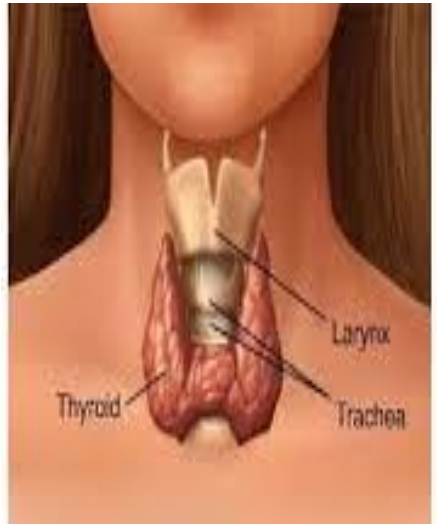


2-Lokalize otoimmün hastalıklar

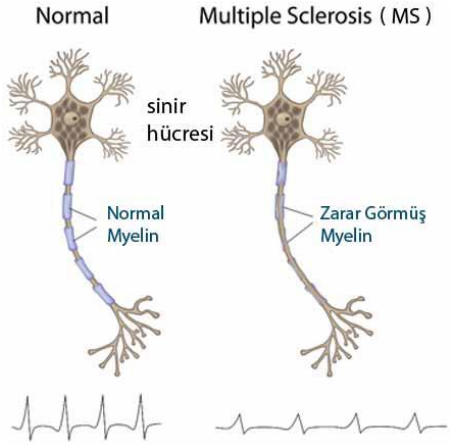
- Otoantikor nedeniyle belirli bir organ etkilenir.
- Tiroid (Hipotroidizm): tiroid bezlerine etki

Hashimoto Troidi

- Vücut troid bezini yok etmek ister
- Anti_TPO antikoru ve anti tiroglobulin antikoru üretir.
- Bu antikorlar troid bezine bağlanır ve harabiyet sağlar
- İltihap (inflamasyon) hücreleri birikir. Troid hücreleri azalır, bez küçülür ve hormon salgılayamaz hale gelir.
- Ve sonunda troid hormon yetmezliği ortaya çıkar.

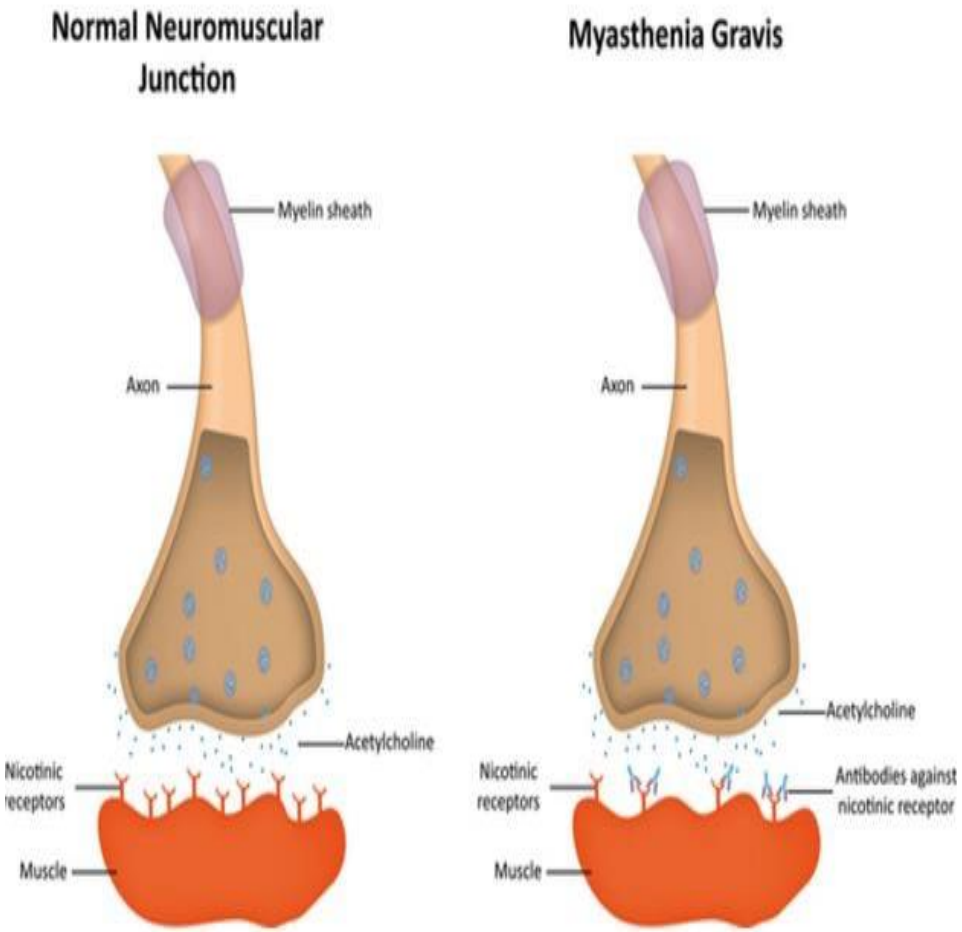


- **Multipl skleroz** (sinir aksonlarının miyelin kılıfına saldırı)
- Sinir lifleri vücudunuzdaki mesajların iletiminden sorumludur. Mesaj iletimini kolaylaştıran ve onları koruyan miyelin adı verilen bir örtü ile kaplıdırlar. MS'de vücudunuzun bağışıklık sistemi kendi kendine düşman olur ve miyelin tabakasına saldırır.
- Böyle bir durumda, sinir liflerinden mesaj iletimi etkilenir - yavaşlar, bozulur veya tamamen durur. Merkezi sinir sistemi tüm vücut aktivitelerini birbirine bağladığından MS'de çok farklı semptomlar görülebilir. Bu beyin veya omuriliğin hangi kısmının zarar gördüğüne ve etkilenen sinirin ne iş yaptığına bağlıdır. Örneğin bacaklarınızdaki hareketi kontrol eden sinirler etkilendiyse, yürümekte zorlanabilirsiniz.



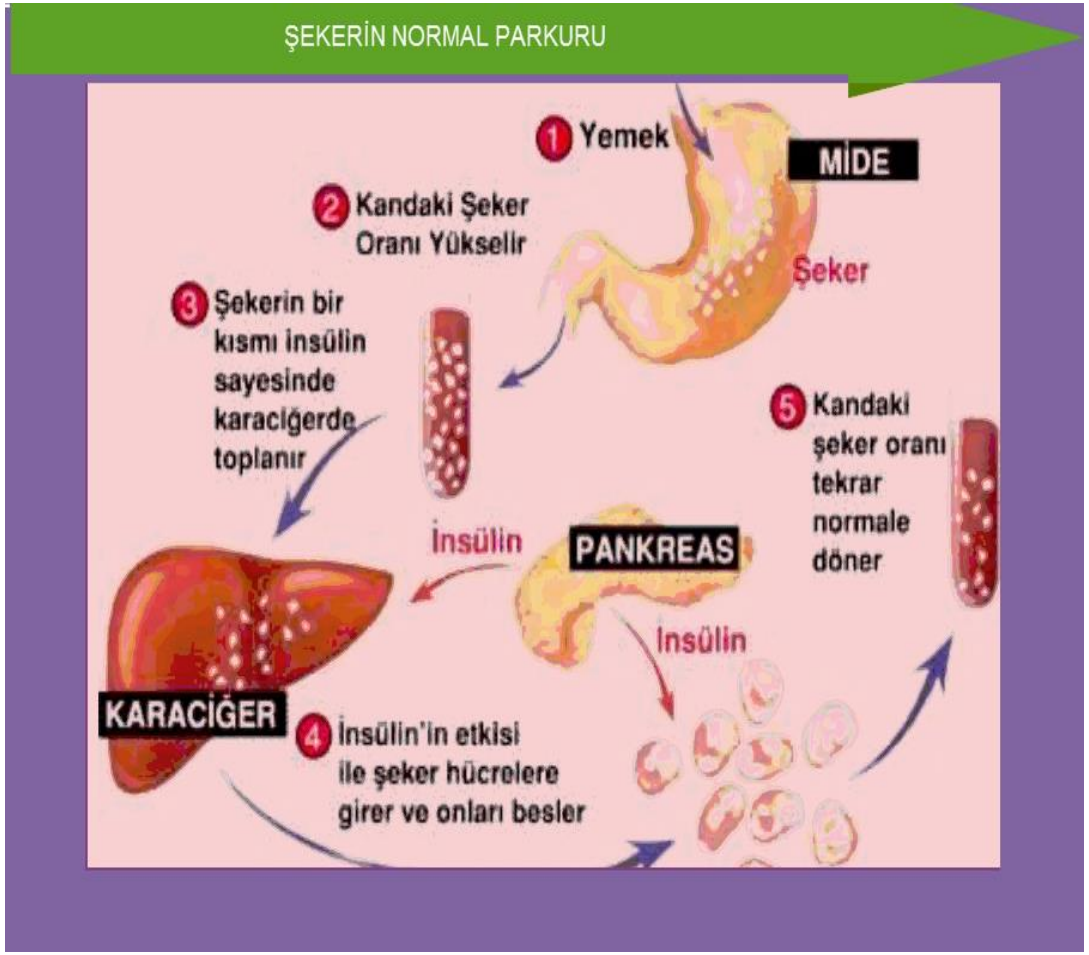


- **Myastenia gravis**: Kas-sinir bileşkesinde asetilkolin reseptörlerine karşı oluşan antikor aracılı otoimmün hastalık. Bu hastalar tipik olarak iskelet kaslarındaki klinik olarak dalgalanma gösteren ağrısız güçsüzlükten yakınırlar. Göz kapağı düşüklüğü ve çift görme ile sonuçlanan göz ile ilgili tutulum hastaların çoğunda ilk bulgu.





- **Juvenil diyabet veya Tip I DM:** İnsilün reseptörlerine karşı antikor sentezlenmesi söz konusudur. İnsülin bağlanması engellenir ve insülin drenci ortaya çıkar.
- Pankreasta yapılan ve kan şekerini düşürücü bir işlevi olan insülin hormonunun yokluğu, azlığı veya etkisizliği sonucu oluşur.
- Pankreas bezinde insülin üreten Beta hücrelerinin çoğunlukla **otoimmün** olarak harap olması sonucunda insülin üretiminin durması ile ortaya çıkan bir hastalıktır.



İnsüline Bağlı Diabetes Mellitus

- Bağışıklık sistemi pankreasta insülin hormonu üreten hücreleri yok ederek şeker hastalığına yol açar.
- İnsülin, pankreas adını verdiğimiz organımızdan salgılanan bir hormondur. Kandaki glukozun (şekerin) yükselmesine neden olur.
- İnsülin olmadan, vücudumuz alınan gıdaları istenilen şekilde kullanamaz. Eğer insülin hormonu tamamen eksikse bu diyabete "**Tip 1 diyabet (insüline bağımlı diyabet)"** denir. Genellikle çocuk veya genç yaştaki hastalarda görülür. Otoimmün bir hastalık olarak kabul edilir.
- Eğer insülin hormonu var, ama miktarı azsa veya dokularda insüline karşı direnç varsa, bu diyabete de "Tip 2 diyabet (insüline bağımlı olmayan diyabet)" denir. Genellikle 35 yaşından sonra görülür. Tip 1 diyabetli hastalar yaşam boyu insülin kullanmak zorundadırlar. Tip 2 diyabetli hastalar ise diyet, egzersiz ve ağızdan alınan ilaçlarla tedavi edilebilir. Gerekirse hastalığın ilerleyen dönemlerinde insülin kullanabilirler.

Lokalize=Organa Özgül diğer otoimmün hastalıklar

- **Otoimmun atrofik gastrit:** midenin iç yüzeyini döşeyen mukoza tabakasının buradaki epitel hücrelerin ve salgı bezlerinin kaybıyla sonuçlanan kronik iltihabıdır.
- **Otoimmun ensefalit:** beyin iltihabı, kuduz aşısı gibi hayvansal beyin dokusu içinde hazırlanan aşılardaki yabancı proteinlerden kaynaklanır.
- **Goodpasture sendromu:** hızlı ilerleyici glomerulonefrit ve pulmoner hemoraji birlikteliği ile giden bir reno-pulmoner sendromdur.

3-Sistemik otoimmün hastalıklar

- Organa özgü olmayan otoimmün hastalıklardır. Bağışıklık kompleksleri birçok dokuda birikir ve iltihaplanma ve hasara neden olur.
- **Sistemik Lupus Eritematosus (SLE):** Cilt, eklem, böbrek, kalp zarı gibi birçok doku ve organ iltihabına bağlı olarak farklı şekillerde seyir gösteren kronik inflamatuar hastalıktır.



- Bu hastalıkta DNA, histonlar, nükleoproteinler ve hücre çekirdeğinin diğer yapıtaşlarına karşı otoantikor olşur. Esas olarak 20-60 yaş arası kadınlarda görülür. HLA-DR2 ve HLA-DR3 genlerine sahip kişilerde yatkınlık vardır.
- En sık semptom artralji (eklem ağrısı),en sık klinik bulgu deri döküntüsüdür.
- Klinik bulguların çoğunun nedeni komplemanı aktive eden ve sonuç olarak dokuyu tahrip eden immün komplekslerdir. Bu komplekslere bağlı olarak malar rash, artrit ve glomerulonefrit meydana gelir. Anemi, lökopeni ve trombositopeninin nedeni ise sitotoksik antikorlardır.

- **Romatoid Artrit:** Romatoid artrit, küçük eklemlerin (el eklemleri, el bileği ve ayak eklemleri) ve dirseklerin öncelikle tutulduğu, kronik (6 haftadan uzun süreli) seyir gösteren ve tuttuğu eklemde hasara neden olan; bir çok organ ve sistemi de tutabilen otoimmün iltihabi bir eklem hastalığıdır.

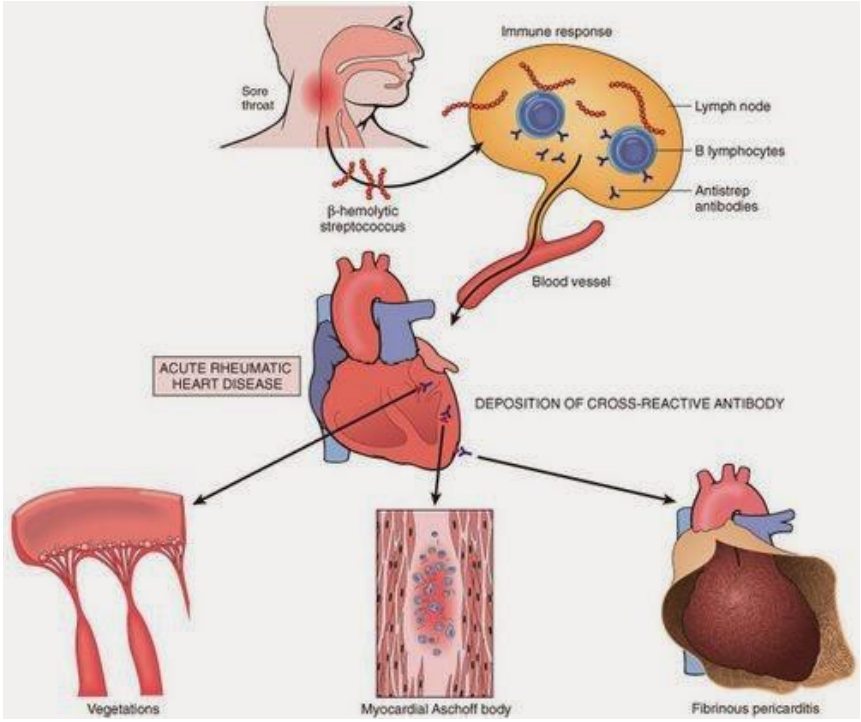


✓RF (Romatoid Faktör) ile antikor birleşir, komplemanıda bağlar, eklemlere gidip çöker, şişme, ateş, eklem ağrısı

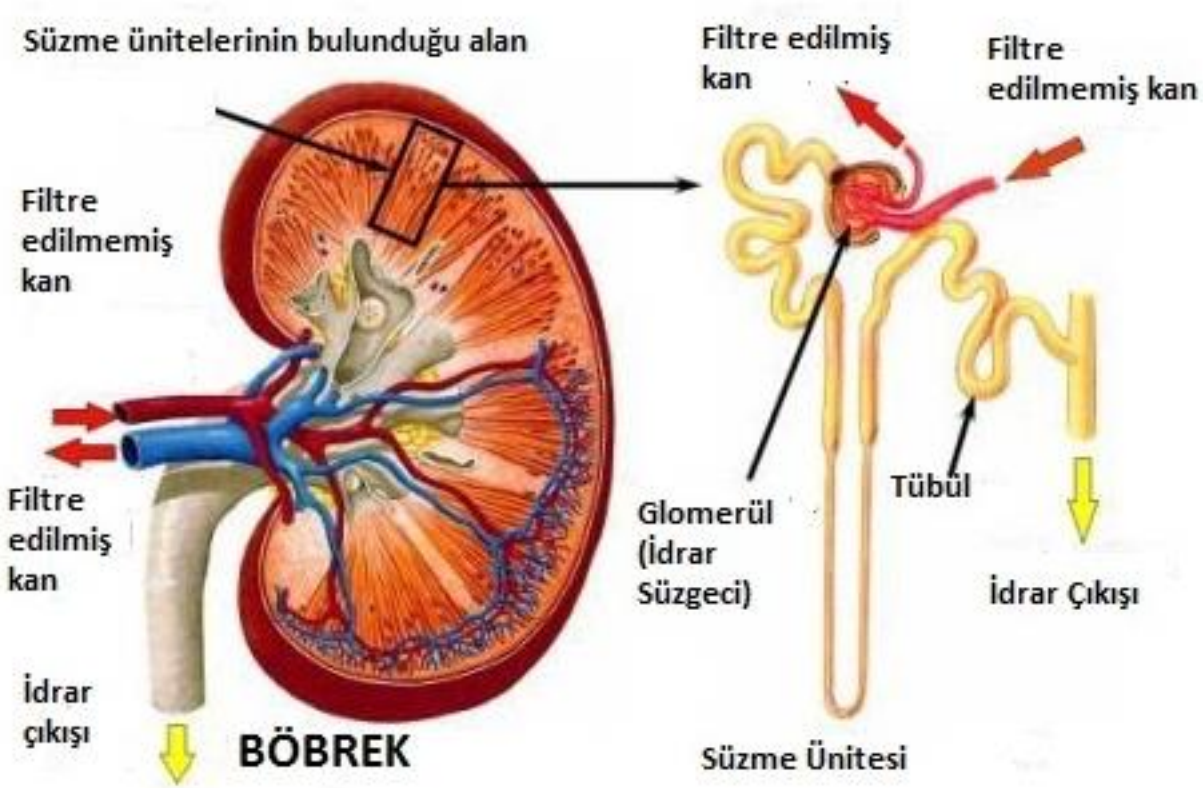
✓Akciğerler, Kalp ve diğer organları tutan kronik bir hastalıktır.

✓Genç kadınlarda eklem kıkırdağı yıkımı, yapı ve işlev bozukluğuyla seyreder.

- **Romatizmal ateş:** Sıklıkla eklemleri ve kalbi, daha az sıklıkla merkezi sinir sistemi, deri ve derialtı dokusunu tutan sistemik bir hastalıktır. Bazı A grubu Beta hemolitik streptokokların yüzey entijenleri ile kalbin sarkolemindeki antijenler çapraz reaksiyon verir, Oluşan antikorların bir kısmı streptokok ile bir kısmı da kalbin sarkolemindeki antijenlerle birleşir. Endokardit tablosu oluşur. (Tip III alerjik reaksiyon)



Akut glomerulonefrit: AGBHS ile böbrek glomerüllerindeki yüzeyel antijenler çapraz raksiyon verir. Böbreği vücuttan atmaya çalışır.



- **Sjögren Hastalığı:** Ekzokrin (dış) bezlerin (tükrük, gözyaşı, vajinal salgılar, alt ve üst solunum yolu salgı bezleri gibi) öncelikle tutulduğu, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Tükrük ve gözyaşı bezlerindeki fonksiyonel ve yapısal bozulmaya bağlı kalıcı ağız ve göz kuruluğu, hastalığın en önemli işaretidir.



- **Reiter Sendromu (reaktif artrit):** Reaktif artrit, akut (ani başlayan ve 6 haftadan kısa süreli) başlangıçlı iltihabi bir artrittir. Belli bakteriyel enfeksiyonlardan sonra, ortaya çıkar. Çoğu zaman, genital (*Chlamydia trachomatis*) veya bağırsak (Campylobacter, Salmonella, Shigella ve Yersinia) enfeksiyonudur. Reaktif artrit, özellikle diz veya ayak bilekleri gibi eklemleri, topuklar, parmaklar ve beli etkileyebilir.



- **Sistemik skleroz:** Skleroderma (sistemik skleroz olarak da bilinir), Yunanca'da "sert cilt" anlamındadır. Ciltte kalınlaşma ve sertleşmeyle; skar dokusu oluşumuyla giden kronik bir hastalıktır. Akciğer, kalp ve kan damarları, yemek borusu, mide ve böbrek gibi iç organlarda hasara neden olabilir. Skleroderma, hafif cilt tutulumlarından, hayati tehdit edecek boyutta organ tutulumlarına kadar giden çok farklı seyir gösterebilir. Bu nedenle, yakınmalar da hastadan hastaya farklılık gösterir.



- Sklerodermanın lokalize ve sistemik olmak üzere iki tipi vardır. Lokalize skleroderma sadece cildi tutar ve genellikle sistemik formu kadar zarar oluşturmaz. Sistemik formunda ise cilt değişikliklerine ek olarak kan damarlarında, akciğer, kalp ve böbrekler gibi iç organlarda hasara yol açabilir.
- **Polimiyositis-Dermatomiyositis:** Polimiyositis ve dermatomiyositis çizgili kaslarda yaygın ve simetrik dejeneresansa, özellikle proksimal kaslarda zayıflama ve atrofiye (küçülme) sebep olur.

Gluten Enteropatisi (Çölyak)

- Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen genellikle malabsorbsiyonla seyreden ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyetle klinik düzelme gösteren otoimmun, familyal özellikli bir hastalıktır.
- **Malabsorbsiyon**, bir veya birden çok besin maddesinin sindirim ve emiliminin yetersiz derecede gerçekleşmesidir. **Malabsorbsiyon** hastalarında belirti olarak, dışkı değişiklikleri, karın şişkinliği, kilo kaybı ve gaz şikâyetleri görülür.

Otoimmün hastalıkların belirtileri

Hastalığın çeşidine göre şikayetler farklılaşır. Genel olarak bütün otoimmün hastalıklarda;

- Halsizlik,
- Yorgunluk,
- Çabuk yorulma,
- Ateş,
- Genel hastalık hali görülür.

Tanı

- Hasta şikayetleri ve muayene bulguları teşhise yardımcı olur. Kesin teşhis laboratuvar incelemeleri ile konur. Otoimmün hastalık şüphesinde aşağıdaki laboratuvar testleri istenir:
- Anti Nükleer Antikor testleri (ANA paneli),
- Otoantikor testleri,
- Tam kan sayımı,
- CRP
- Sedimantasyon.

Otoimmün hastalıklarda genel tedavi prensipleri

Otoimmün hastalıkların tedavisinde amaç:

- Şikayetlerin giderilmesi,
- Otoimmün reaksiyonun dindirilmesi,
- Vücut direncinin arttırılması hedeflenir.

Hastalığa ve şikayetlere yönelik tedavi planlanır. Eksikliklerin yerine konması gerekir, tiroid hastalıklarında tiroid hormonu, diyabette insülin, vit B12 vb. Kan tablosunu bozan otoimmün hastalıklar kan nakli gerektirebilir.

Kas eklem kemik hastalıklarına neden olan otoimmün hastalıklarda fizik tedavi gerekebilir.

Otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar immün sistemi baskılamaya, reaksiyonu durdurmaya yönelik ilaçlardır. Bu ilaçlara immün süpresif ilaçlar denir ve vücudun savunmasını da bozarlar. Bu amaçla en çok kullanılan ilaçlar kortizonlu ilaçlardır (kortikosteroid ilaçlar).

İmmün Kompleks Hastalıkları

- Tip III alerjik reaksiyonlar
- Alerjen (ilaç)’ e karşı …..... Antikor oluşur
- Antijen (alerjen) + antikor kompleksine kompleman bağlanır
- Bu üç’lü kompleks damar endoteli, böbrek glomerülleri gibi dokulara gidip çöker (immün kompleks oluşumu)
- O bölgedeki mast hücreleri aktive olur ve kemotaktik maddeler salgılanır. Polimorfonükleer lökositler o bölgeye gelir ve salgılanan lizozomal enzimlerle hücreler parçalanır. Doku hasarı ve enflamasyon oluşur.
- Serum hastalığı

İMMÜN YETMEZLİKLER

- Bağışıklık sistemimizi oluşturan elemanlardan herhangi birinin yokluğu ya da fonksiyon bozukluğu immün yetmezlik hastalıkları olarak adlandırılır. Bu hastalıklar kalıtsal ya da genetik nedenlere bağlı geliştiğinde primer immün yetmezlik olarak adlandırılır.
- İnfeksiyon, malnütrisyon, yaşlanma, immünsupresyon, malign tümör ve diğer otoimmün hastalıklar için uygulanan radyasyon ve kemoterapinin komplikasyonu olarak gelişebildiğinde ise Sekonder immün yetmezlikler olarak adlandırılırlar.

Primer İmmün Yetmezlikler

- Primer immün yetmezlik hastalıklarının çoğu genetik olarak geçer.
- Spesifik immüniteyi (adaptif immünitenin hümöral ve sellüler kolları) veya kompleman proteinleri, fagosit ve NK hücresi gibi hücrelerle olan nonspesifik konakçı savunma mekanizmalarını (innate immünite) etkiler.
- Primer İmmün Yetmezlikler Özellikle T hücre defekti antikor sentezinde bozulmaya yol açar ve bu nedenle izole T hücre yetmezliği sıklıkla kombine T ve B hücre yetmezliğinden ayrılamaz.
- Bazıları oldukça nadir olduğu halde, bazıları, IgA yetmezliği gibi, oldukça sıktır ve özellikle çocuklarda önemli sağlık problemidir. Primer immünyetmezliklerin çoğu infantta 6 ay-iki yaş arasında görülür ve etkilenen infantta tekrarlayan infeksiyonlar bulunur.

- Bazı infeksiyonların sık tekrarı veya devamı, immün yetmezliklerin temel bulgusudur.
- Bu infeksiyonlar sıklıkla generalizedir ve “oportunistik” olarak değerlendirilen kandida, CMV ve *Pnömosistis carinii* gibi ajanlara bağlıdır. Hatta BCG gibi, normal olarak zararsız olan canlı aşılar, immün yetmezlikli çocukta letal olabilir.
- Genel olarak tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar hümöral immün cevap (B hücresi), fagositik sistem, kompleman zinciri veya lökosit adhezyon molekülündeki değişimlere bağlıdır. İltihabi hücre, bilhassa nötrofil lökosit defektleri de bakteriyel infeksiyona uygun zemin hazırlar.
- Viral, fungal, mikobakteriyel ve parazitik infeksiyonlar T hücre bozukluğunu düşündürür.

- Primer immün yetmezlikler, gelişimdeki defekt dönemine bağlı olarak dört gruba ayrılır:
- Kombine (T ve B hücre) yetmezlikler.
- T-hücre yetmezlikleri
- B-hücre yetmezlikleri
- Diğer. Kompleman, lökosit fonksiyon defektleri, vs.

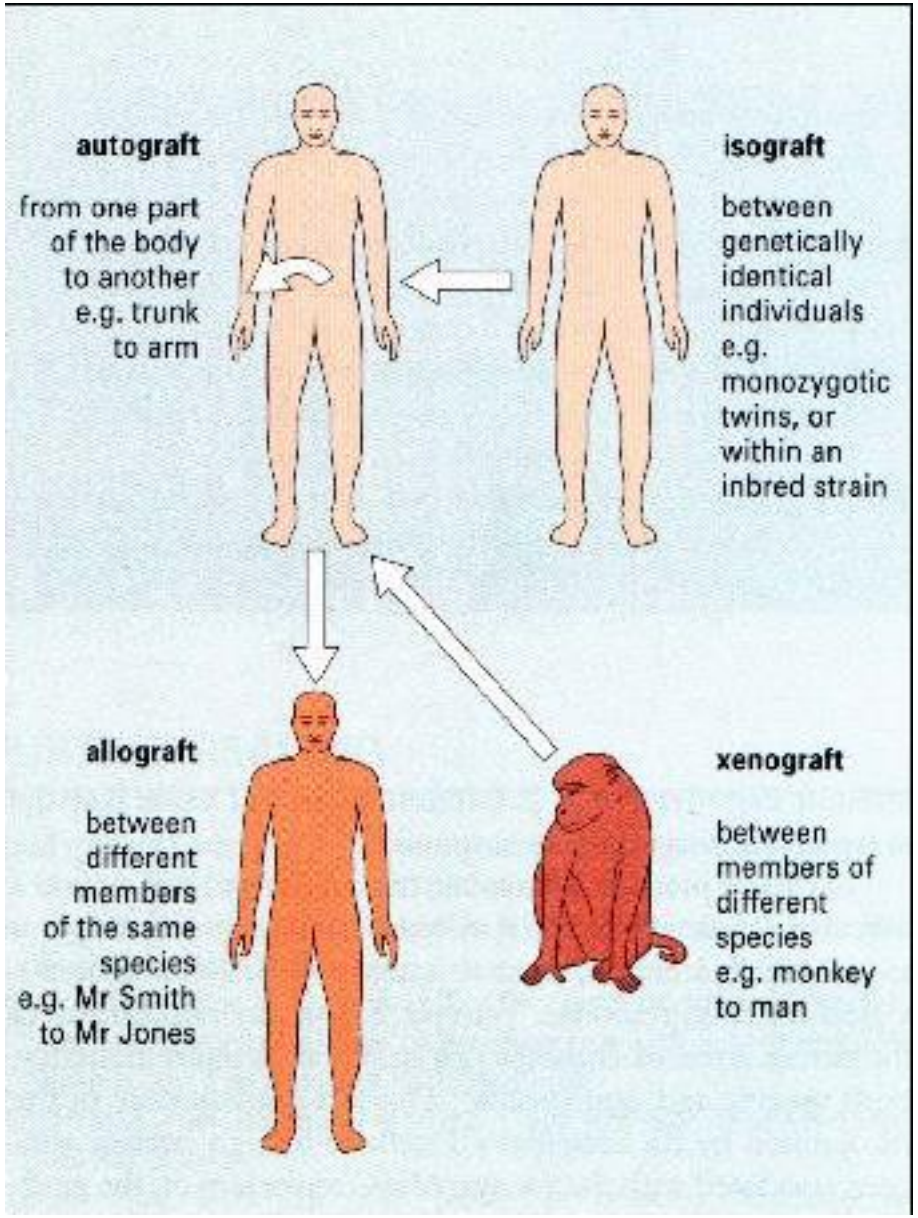
Sekonder İmmün Yetmezlikler

- Sekonder (akkiz) immün yetmezliklerin çoğu immünoglobulin sentezini ilgilendirir, nadiren sellüler immün sistem etkilenir. Değişik nedenlere bağlıdır. (Yaş, malnütrisyon vs..)

TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ

- **Transplantasyon:** Organ - doku nakli
- **Greft:** Nakledilen (transplante) organ-doku
- **Otogreft:** Kişinin kendi dokusunun vücudunun başka bir yerine nakledilmesidir. Greft ve konakçı aynı antijenik yapıya sahip olduğundan daima kalıcı olarak kabul görür.
- **İzogreft:** (Sinjeneik greft): Kalıtsal olarak tıpatıp aynı bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında yapılan nakildir. Yine antijenik farklılık olmadığından kalıcı kabul görür.

- **Allogreft:** Aynı türün kalıtsal olarak farklı bireyleri arasında (insandan insana) yapılan nakildir. İki canlının antijenik yapısı aynı olmadığı için alıcıda immünolojik reaksiyon oluşur. Bu reaksiyon doku gruplarının farklılığı ile doğru orantılıdır.
- **Heterogreft (Zenogreft):** Farklı türler arasındaki nakildir. Türler arasındaki genetik farklılık nedeniyle genellikle red olunur.



- **Rejeksiyon:** Alıcının dokuyu reddetmesidir.
- İmmün tanımada yabancı antijenleri self olanlardan ayırt etme görevi doku uygunluk antijenleri ile gerçekleşir. Nakledilen dokular arasında yüzeyel antijenler uygunluk göstermelidir. Bu antijenlere **İnsan lökosit antijenleri (Human Leukocyte antigen)** denir. Nakil başarısı HLA' lara bağlıdır.
- Organ nakillerinde büyük önem taşıyan İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leukocyte Antigens-HLA) ilk kez 1958 yılında lökositlerde (beyaz kan hücrelerinde) saptanmıştır. Bu nedenle bu ismi alır.

- İnsanda 6. kromozomda lokalize olan gen topluluğudur. Bunlar Klas I, Klas II ve Klas III olarak gruplandırılır ve bu gen bölgelerinde Klas I, II ve III MHC molekülleri kodlanmaktadır.
- MHC Klas I gen bölgesi HLA-A,HLA-B ve HLA-C genlerini içermektedir ve HLA-A,-B ve –C moleküllerini kodlamaktadır.
- MHC Klas II gen bölgesi HLA- DR,HLA-DP ve HLA-DQ genlerini içermektedir ve HLA-DR,-DP ve –DQ moleküllerini kodlamaktadır.
- MHC Klas III gen bölgesi, klas I ve Klas II gen bölgeleri arasında bulunur ve HLA dışında bazı proteinleri kodlamaktadır. Bunlar kompleman komponentleri (C2,C4 ve faktör B) sitokinler (interferon, tümör nekrozis faktör), enzimler (21 hidroksilaz koenzim) ve bazı ısı şok proteinleridir

REJEKSİYON

Rejeksiyonda esas klinik semptomlar transplante edilen doku ve organa özgü olmakla birlikte, ortak neden aynı immün cevap ile gelişen doku hasarıdır ve sıklıkla antikora bağlı ve/veya hücresel immünopatolojik reaksiyonlar sonucu gelişir. Rejeksiyonun tüm tiplerinde temel bulgu inflamasyondur. Gerek klinik gerek ise patolojik değişiklikler inflamasyonun yoğunluğu, şekli ve tipi ile orantılıdır.

- **Hiperakut rejeksiyon:** Dakikalar içinde görülür. Önceden oluşmuş antikorlara (ABO antikorlar) bağlıdır.
- **Akut rejeksiyon:** Transplantasyonu izleyen 1-3 hafta ile 3 ay arasında gelişen rejeksiyondur. T lenfositleri aracılığı ile olur. Uyugun antirejeksiyon tedaviye cevap verebilir.
- **Kronik rejeksiyon:** Aylar sonra (3 aydan fazla) ortaya çıkan rejeksiyondur. Geri dönüşümsüz olduğu kabul edilir.

Greft Versus Host Hastalığı

Greft versus Host (GVH) hastalığı, immün süpresif hastalara, kemik iliği nakli veya kan transfüzyonu gibi allojenik lenfositlerin verilmesinden 4 ile 60 gün sonra, konakçıya karşı reaksiyon başlar ve aplastik anemi (kemik iliğinin kan üretememesi sonucu oluşan **anemi** türü) ve organ yetmezliği ile ortaya çıkan bir klinik tabloya yol açar. Aktive CD8+ T hücreleri, yabancı antijenleri eksprese eden konak doku ve organlarına hasar verir. Hedef dokular cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemdir.

Hastalık ateş, eritemli cilt döküntüleri ve oral mukoza ülserleri ile kendini gösterir. Erken dönemde sarılık vardır. Pansitopeni (kan hücreleri eksikliği) hastalığın en önemli belirtisidir. Ağır vakalar ölümle sonlanır. Bu tip reaksiyon gelişmemesi için kemik iliği nakillerinin HLA antijenleri özdeş olan kardeşler arasında yapılması gereklidir. Buna rağmen GVH hastalığı görülebilir. Burada minör doku uygunluk antijenlerinin de sorumlu olduğu kabul edilmektedir.

Transplantasyon öncesi immünolojik değerlendirme

- Transplantasyon işleminde karşılaşılan ilk engel alıcı ve verici arasında genetik farklılıktır. Alıcı için yabancı olan greft antijenleri alıcının immün sistemini uyararak immün cevabı başlatır ve grefte veya konakçıya zarar verir. Bu tip reaksiyonların gelişmemesi veya azaltılması için ve de greftin yaşam süresini uzatmak için transplantasyon öncesi alıcı ve vericinin genetik benzerliğinin iyi belirlenmesi, yorumlanması ve en uygun vericinin seçimi yapılmalıdır. Bu amaçla yapılacak immünolojik incelemeler 3 grupta özetlenebilir.

1-ABO kan grubu uygunluğunun sağlanması

2- Alıcı ve verici arasında HLA uyumunun araştırılması:

Canlı verici genellikle birinci derecede kan bağı olan anne, baba ve kardeşlerdir. Çocuklar ile anne-baba arasında bir haplotip uygunluğu bulunur. Kardeşler arasında bir haplotip uygunluğu (%50) beklenir, az sıklıkta iki haplotip benzer olabilir veya haplotip benzerliği bulunmayabilir (%25). Kadavradan transplantasyonda, alıcı ve verici arasında akrabalık olmaması ve HLA'nın polimorfizm özelliği nedeniyle alıcı ve verici arasında genetik benzerlik ihtimali çok azdır. Kadavra vericilerinde haplotip benzerliği olamaz, özellikle HLA-DR antijenlerinde uygunluk olması önemlidir. Genel olarak alıcı ve verici arasında uyumsuz antijen (mismatch) sayısı arttıkça greft yaşam süresi azalmaktadır ve hasta daha yoğun immünsüpresif tedaviye ve komplikasyonlarına maruz kalmaktadır.

3-Alıcının önceden verici antijenlerine karşı duyarlı olup olmadığının araştırılması (Lenfosit Cross-match testi)

Transplant alıcılarında anti-HLA antikorları yabancı HLA antijenleri ile karşılaşma sonrası oluşabilir. Bu karşılaşma kan transfüzyonları, gebelik ve önceden geçirilen transplant rejeksiyonu ile gerçekleşir.

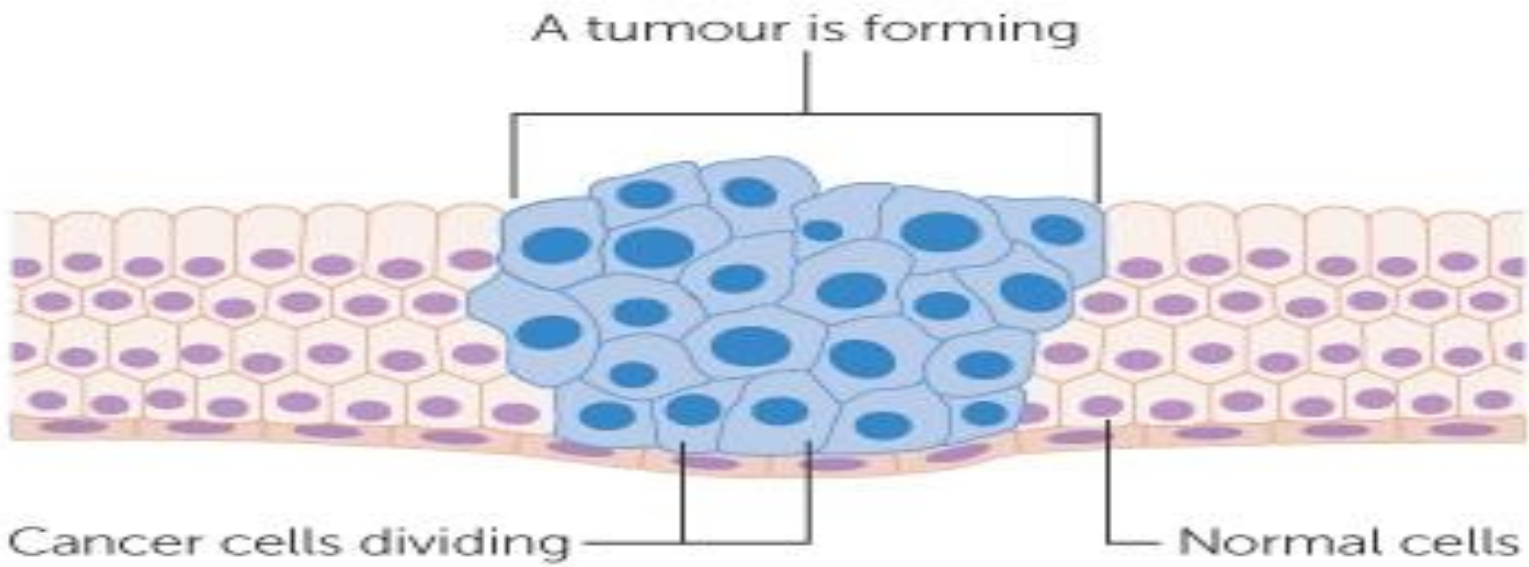
Transplantasyon öncesi alıcı serumunda, anti-HLA antikorları komplemana bağlı lenfositotoksisite testi (lenfosit cross-match) ile tayin edilir. Pozitif cross match, greftin reddine neden olur. Ayrıca transplantasyon bekleyen hastalarda anti HLA antikorlarının varlığı belirli zaman aralıklarında kontrol edilir.

İmmünsüpresif tedavi

Seçilmiş immünsüpresif ajan örnekleri		
Ajan	**Muhtemel etki yolu**	**Uygulama(lar)**
Kortikosteroid, prednizon	anti-enflamatuar, T-hücresi ve PMN hareketinin değişimi	organ nakli, aşırı duyarlılık, otoimmun hastalıklar
Siklosporin, FK-506	IL-2 sentezinin inhibisyonu	organ nakli
Rapamisin	IL-2-IL-2R sinyal blokajı	organ nakli
Azatioprin, 6-MP	pürin metabolizması	organ nakli, otoimmunite
Metotreksat	folat metabolizması	organ nakli, otoimmunite
Siklosporin, melfalan	DNA,RNA ve proteinlerin alkilasyonu	organ nakli, otoimmunite

KANSER (TÜMÖR) İMMÜNOLOJİSİ

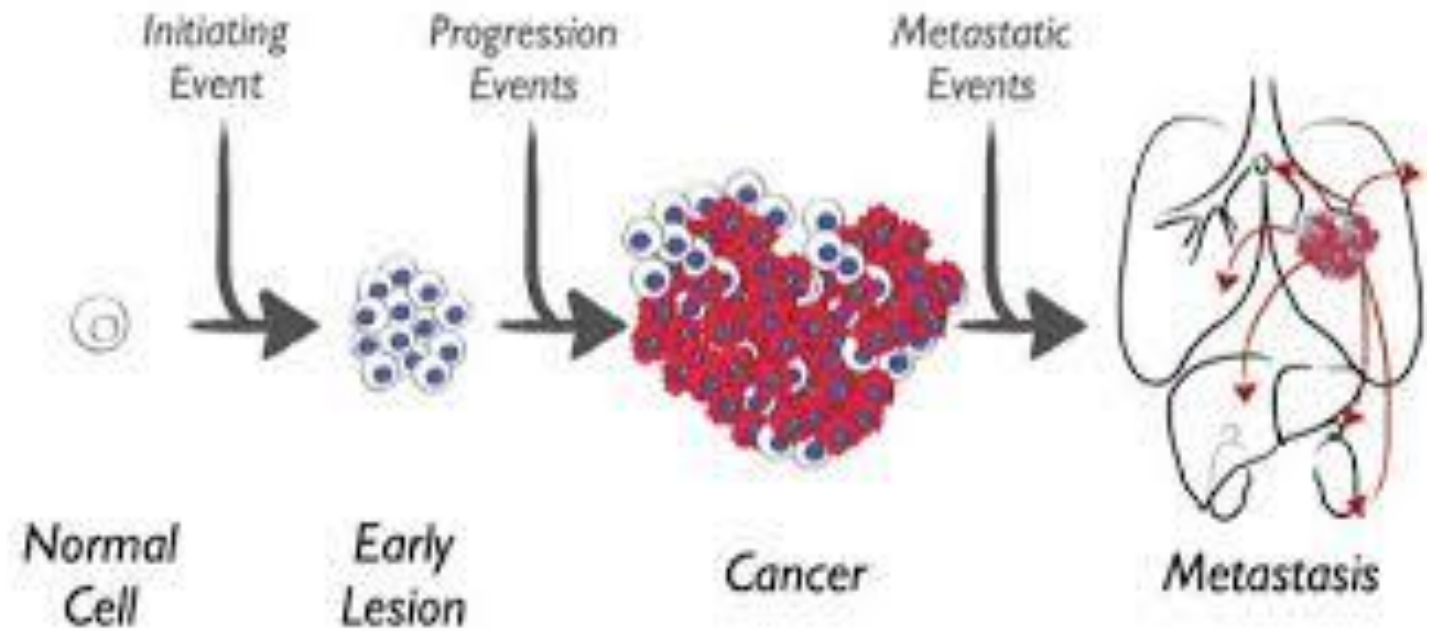
- Tümör: Organizmadaki hücrelerin kontrolsüz bölünerek çoğalmasıdır.
- Vücudumuzdaki sağlıklı hücreler bölünebilme yeteneğine sahiptirler (kas ve sinir hücreleri hariç). Ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların onarılması amacıyla bu yeteneklerini kullanırlar. Yaşamın ilk yıllarında hücreler daha hızlı bölünürken, erişkin yaşlarda bu hız yavaşlar. Fakat hücrelerin bu yetenekleri sınırlıdır, sonsuz bölünemezler. Her hücrenin hayatı boyunca belli bir bölünebilme sayısı vardır ve sonunda ölür. Buna apoptosis yani hücrenin programlı ölümü denir.



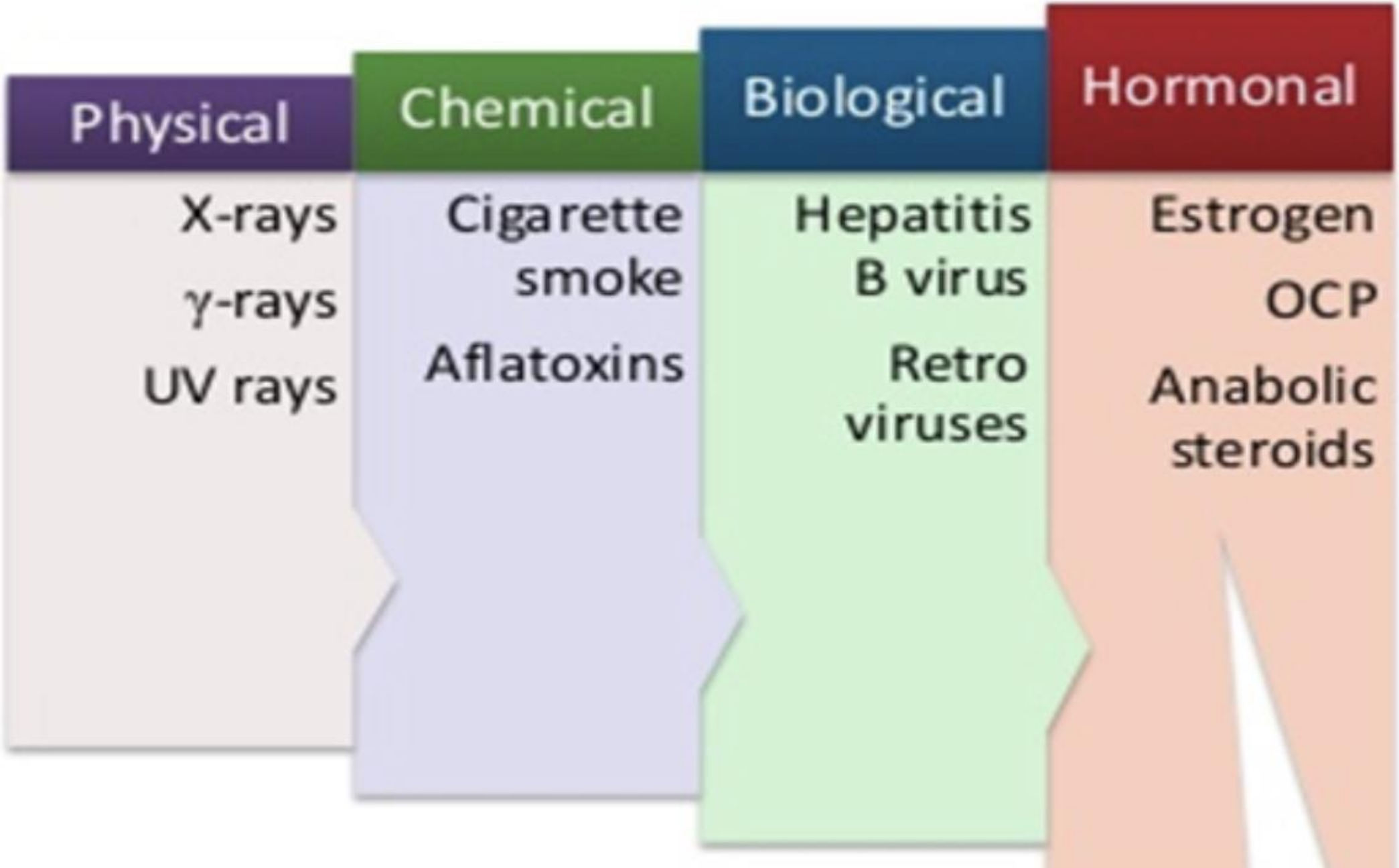
Cancer Research UK

- Normalde vücudun sağlıklı ve düzgün çalışması için hücrelerin büyümesi, bölünmesi ve daha çok hücre üretmesine gereksinim vardır. Bazen buna rağmen süreç doğru yoldan sapar, yeni hücrelere gerek olmadan hücreler bölünmeye devam eder. Bilincini kaybetmiş kanser hücreleri, kontrolsüz bölünmeye başlar ve çoğalırlar. Fazla hücrelerin kütleleri bir büyüklük veya tümör oluştururlar.

- Kanser hücreleri birikerek tümörleri oluştururlar. Tümörler iyi huylu (Bening) veya kötü huylu (malign) olabilirler. İyi huylu tümörler kanser değildir. Bunlar sıklıkla alınırlar ve çoğu zaman tekrarlamazlar. İyi huylu tümörlerdeki hücreler vücudun diğer taraflarına yayılmazlar. En önemlisi iyi huylu tümörler nadiren hayatı tehdit ederler. Kötü huylu tümörler kanserdir. Kötü huylu tümörlerdeki hücreler anormaldirler ve kontrolsüz ve düzensiz bölünürler. Bu tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Eğer kanser hücreleri oluştukları tümörden ayrılırsa, kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanserin bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına metastaz adı verilir.


Initiating Event
Progression Events
Metastatic Events
Normal Cell
Early Lesion
Cancer
Metastasis

- **Kanser hücreleri diğer hücrelerden ayıran 4 önemli özellik:** Büyümenin kontrolünün azalması veya kısıtlanması(Kontrol edilemeyen büyüme),
- İmmortalizasyon (ölümsüzlük),
- Belirli bölgelere invazyon (İnvazyon yeteneği),
- Vücudun diğer taraflarına yayılması (Metastazis).


Physical
X-rays
γ-rays
UV rays
Chemical
Cigarette smoke
Aflatoxins
Biological
Hepatitis B virus
Retro viruses
Hormonal
Estrogen
OCP
Anabolic steroids

Kanser insidansı :

- Cinsiyet, yaş, kalıtım, ırk, coğrafi yerleşim, yaşam tarzı, beslenme, meslek, sosyal koşullar, immünolojik faktörler, hormonlar ve lezyonların varlığına bağlı olarak değişmektedir.

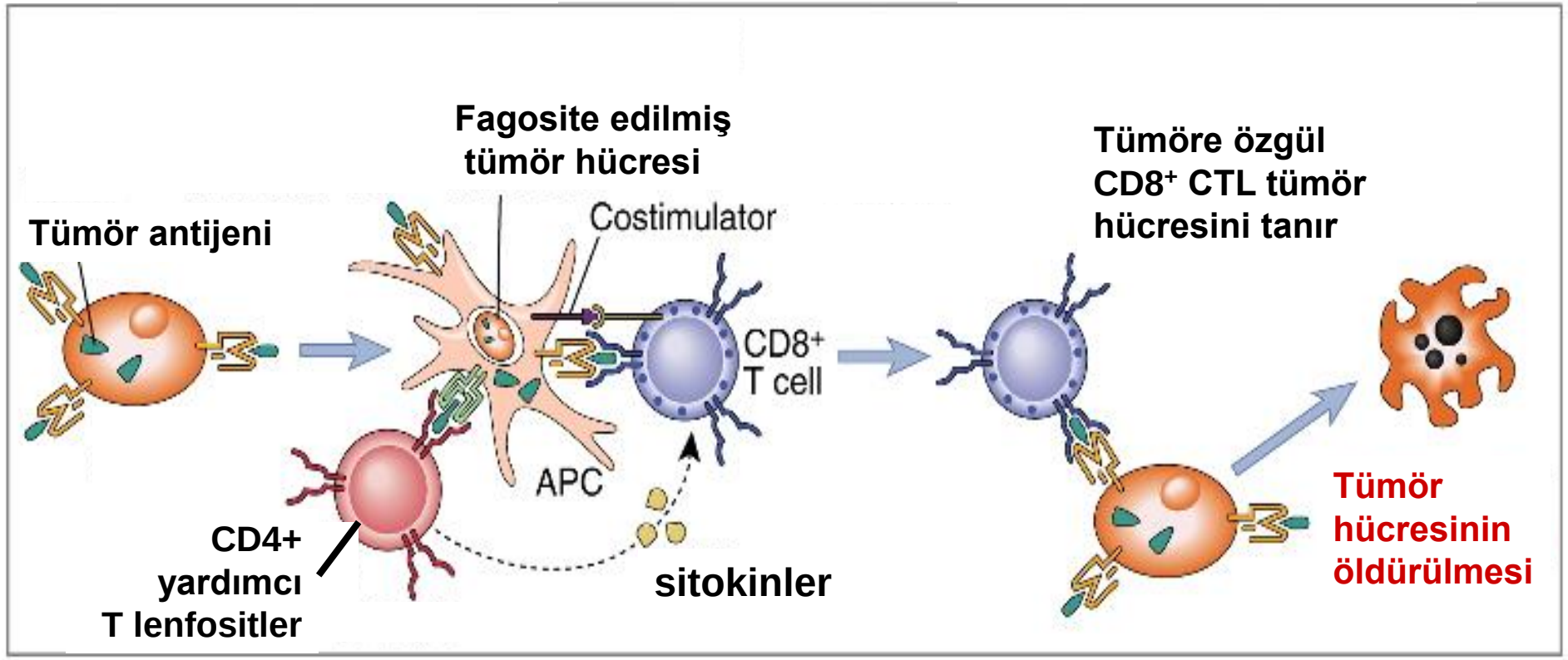
- **Tümörler**, immün sistem tarafından tanınma olasılığı bulunan birçok molekülü yüzeylerinde bulundururlar. İmmün sistemin yanıt verdiği antijenlerin belirlenmesi tümör immünolojisinde en fazla ilgilenilen alanlardan biridir. Bu tür antijenlere “tümör antijenleri” adı verilir.

Tümörler herhangi bir çekirdekli hücreden köken alabilir. Tüm çekirdekli hücreler de MHC sınıf I moleküllerini eksprese ederler dolayısıyla tümör antijenlerini sunabilirler. Ancak T hücresinde özgül yanıt oluşabilmesi için mutlak ikinci bir sinyale yani ko-stimülasyona ihtiyaç vardır. Oysa tümör hücreleri yüzeylerinde bu ko-stimülatör molekülleri bulundurmazlar.

- Tümör hücreleri, T hücre aktivasyonunda yardımcı etki oluşmasında aracılık edecek MHC sınıf II moleküllerini de yüzeylerinde bulundurmazlar. Bu nedenle genellikle, konağın antijen sunan hücreleri (ASH) tümör hücrelerini veya antijenlerini aldıktan sonra yüzeylerinde sunarlar ve CTL cevabı bunların ASH üzerinde tanınmasıyla meydana gelir. Ancak bu cevap genellikle zayıf ve yetersizdir. Çünkü tümör antijenleri zayıf immünojenik antijenlerdir. Konağın kendi antijenlerinden çok az farklılık gösterirler.

Anti-tümör T hücre yanıtının başlatılması

Anti-tümör CTL yanıtının efektör evresi



Tümörlere karşı immün sistemin efektör mekanizmaları

- Makrofajlar
- NK hücreler
- Dendritik hücreler
- T lenfositler
- B lenfositler

- **Makrofajlar:** Tümör immünolojisinde antijen sunan hücreler olarak görev yaparak tümör hücrelerinin lizisinde rol alan efektör mekanizmaları uyarır ve MHC sınıf II molekülleri ile tümör antijenlerini Th hücrelere sunarlar.

NK hücreler

- Bu hücreler tümör hücrelerini sistolitik olarak öldürürler. NK hücreleri MHC sınıf I molekülleri olmayan veya bu molekülleri çok az miktarda bulunduran tümör hücrelerini tanırlar. NK hücreleri MHC sınıf I reseptörleri ile değil tümör hücrelerinin yüzeyindeki NK reseptörlerine bağlanarak aktive olurlar.

Dendritik hücreler

- Tümör antijenlerinin sunumunda görevlidirler. İlk önce olgun olmayan bu hücreler tümör hücresiyle karşılaştıktan sonra aktive olurlar ve çoğalarak olgun hale geçerler. Bu hücreler tümör hücrelerini fagosite ederek MHC sınıf I ve II molekülleri aracılığıyla T hücrelerine tümör antijenlerini sunarlar.

T hücreleri

Tümör immünitesinde en önemli rol T hücrelerinindir. T hücrelerinin iki görevi vardır;

- tümör hücrelerini direkt olarak öldürürler ve
- tümör antijenlerini tanıyarak immün sistemin diğer mekanizmalarını aktive ederler.

B hücreleri

İki şekilde etkili

- Komplemana Bağımlı Sitotoksisite (Complement Dependent

Cytotoxicity): Komplemanın etkisi ile MAK oluşur.

- Antikora Bağımlı Hücresel Sitotoksisite (Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity): Alternatif mekanizma olan ADCC ile NK hücreler,makrofajlar, granülositler gibi fagositer hücreler hücre lizisine aracılık ederler.

İmmün sistemden Kaçış mekanizmaları

- Bazı tümörler bağışıklık sisteminin hedefi olan antijenleri eksprese etmeyi durdururlar
- Bazı tümörler MHC sınıf I moleküllerini MHC genlerinde veya antijen sunumu ile ilişkili genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu MHC sınıf I moleküllerini eksprese etmeyi durdururlar. Bu durumda tümörler yüzeylerindeki tümör antijenlerini CD8+ T hücrelerine sunamaz hale gelirler.
- Bazı tümörler ise TNF-α gibi moleküller üreterek bağışıklık sistemini baskılayan antijenler üretirler. Bu antijenler T hücre aktivasyonu önlediği için tümör hücreleri çoğalmaya devam ederler.

İmmünoterapi

İmmünoterapide;

1) Antikorlar

2)Tümör spesifik monoklonal antikorlar,

3) Adoptif İmmünoterapi

4) Aşılar

5) Sitokinler kullanılmaktadır

Anti-tümör İmmünite



T hücresinin tümör antijenini tanıması T hücresini etkin kılar

Tümör antijenine özgü T hücresi

Tümör Antijeni yapımında yetersizlik

Tm hücresinin antijen yoksun varyantı



Tümörün T hücresi tarafından tanınmaması

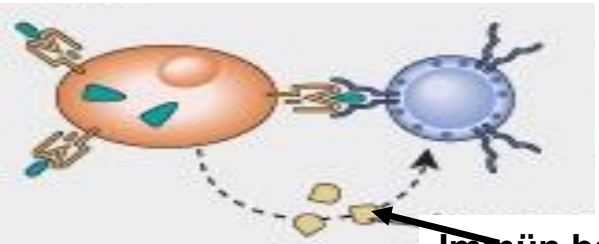
MHC genleri ve antijen işleme için gerekli genlerin mutasyonu

Sınıf I MHC yoksun Tm hücresi



Tümörün T hücresi tarafından tanınmaması

İmmün baskılayıcı proteinlerin yapımı



T hücresi Aktivasyonunun inhibisyonu

İmmün baskılayıcı sitokinler

Kaynaklar

- Us, Dürdal. Temel İmmünoloji ve Seroloji. Hipokrat Kitabevi.2016
- Tıbbi Mikrobiyoloji (Medical Microbiology).Çeviri Editörleri. Dürdal Us, Ahmet Başustaoğlu. Antimikrobiyal Aşılar. 7. Baskı 2017.
- Aslan G., Tümör immünolojisi. Turk J Immunol 15 (1), 7-13, 2010.