

# HİPERSENSİVİTE REAKSİYONLARI



Dr. Figen DOĞU  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı



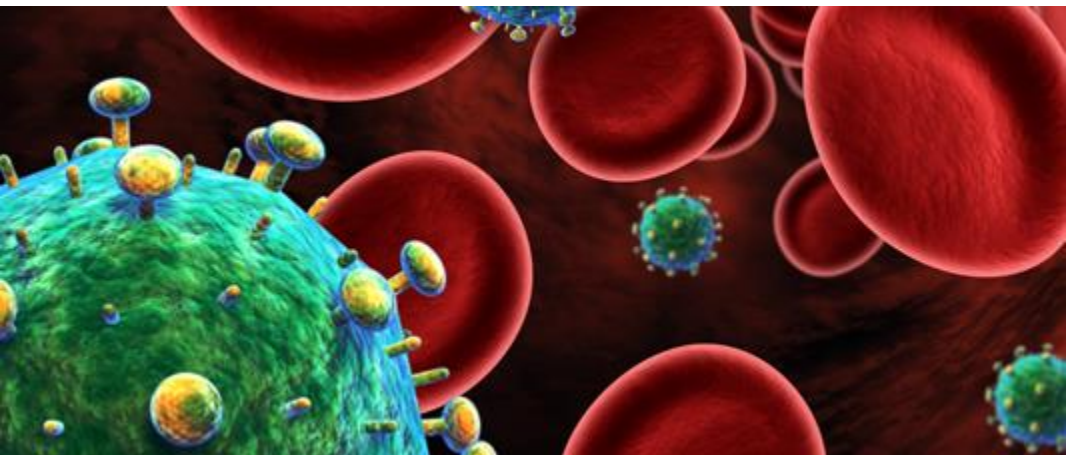
# Hipersensivite

- Yabancı antijenlere aşırı veya uygunsuz immün yanıt
- Richet ve Portier ~ 100 yıl önce önceden duyarlanmış hayvanların sistemik antijen temasına verdikleri katastrofik yanıt  
“anafilaksi”
- Gell & Coombs Klasifikasyonu-1963

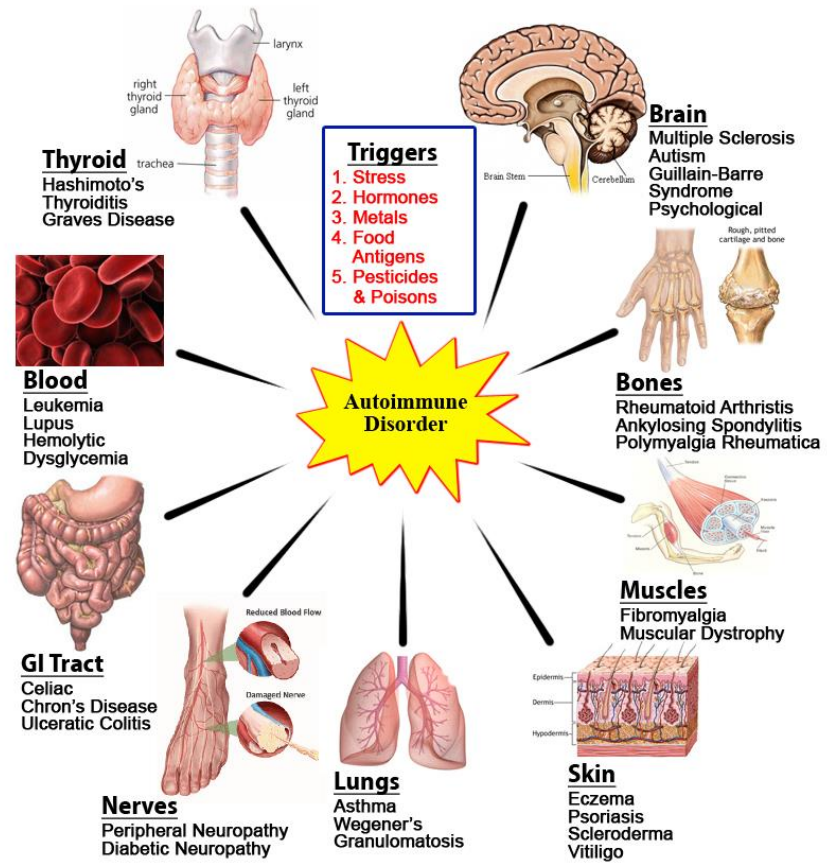


# Otoimmün Hastalıklar

## Allerjik Hastalıklar



## Enfeksiyon Hastalıkları



# Gell & Coombs Klasifikasyonu

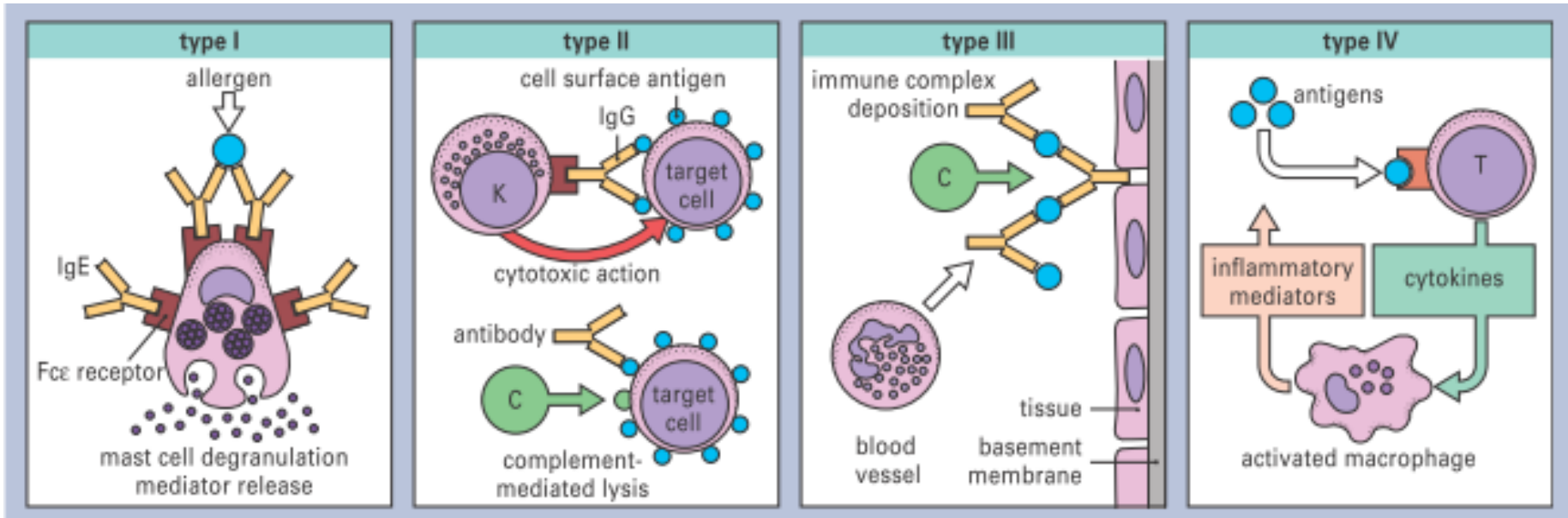
- Tip I Hipersensitivite- Erken aşırı duyarlılık reaksiyonları
- Tip II Hipersensitivite- Sitotoksik reaksiyonlar
- Tip III Hipersensitivite- İmmün kompleks

Antikor aracılı reaksiyonlar

- Tip IV Hipersensitivite- Geç aşırı duyarlılık yanıtı

T hücre aracılı reaksiyonlar

# Gell & Coombs Klasifikasyonu



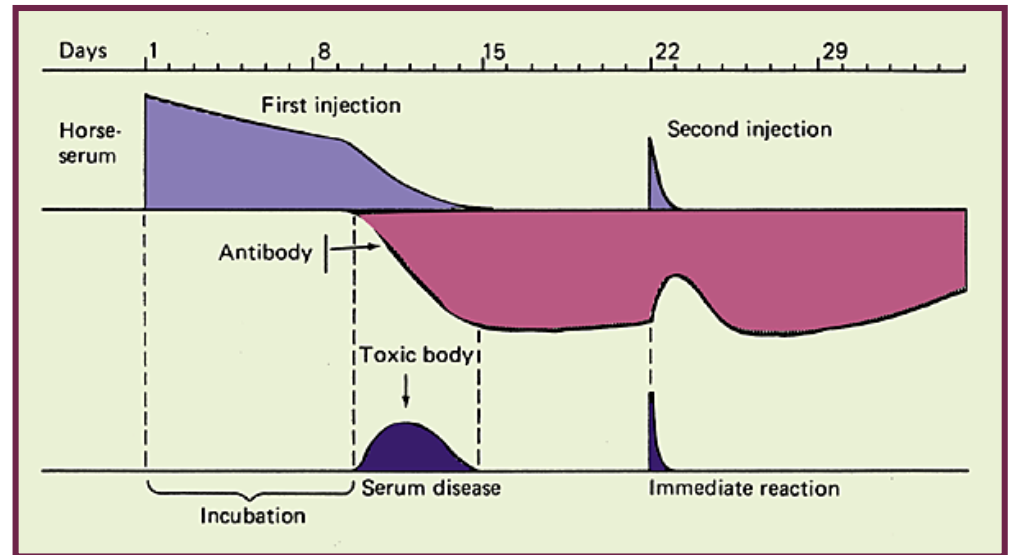
1906

*Clemens von Pirquet*



“Allergy” =  
“altered reaction”

Serum hastalığı  
Besin intoleransı  
Arı allerjisi



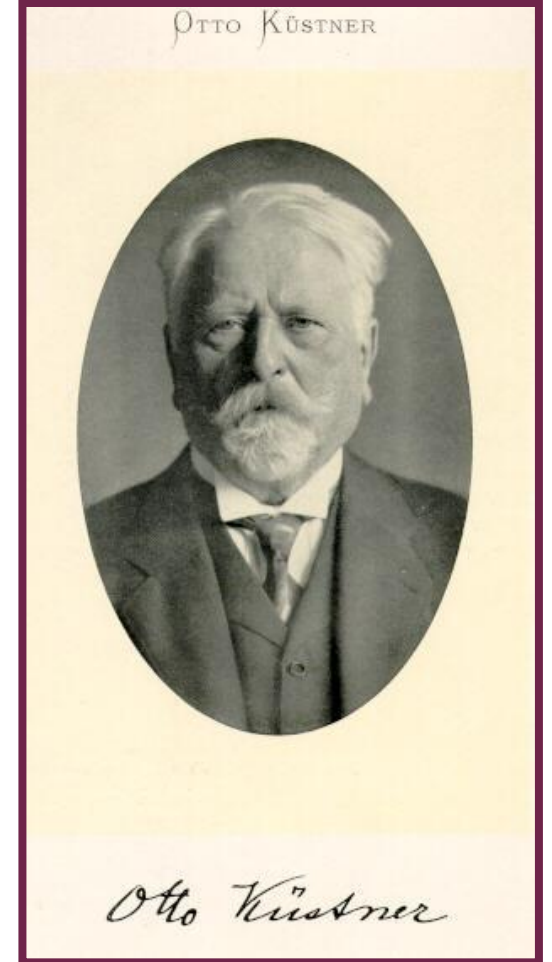
# 1921



Duyarlı kişilere  
intradermal  
balık ekstresi  
enjeksiyonu



**Eritem, ödem**



1967



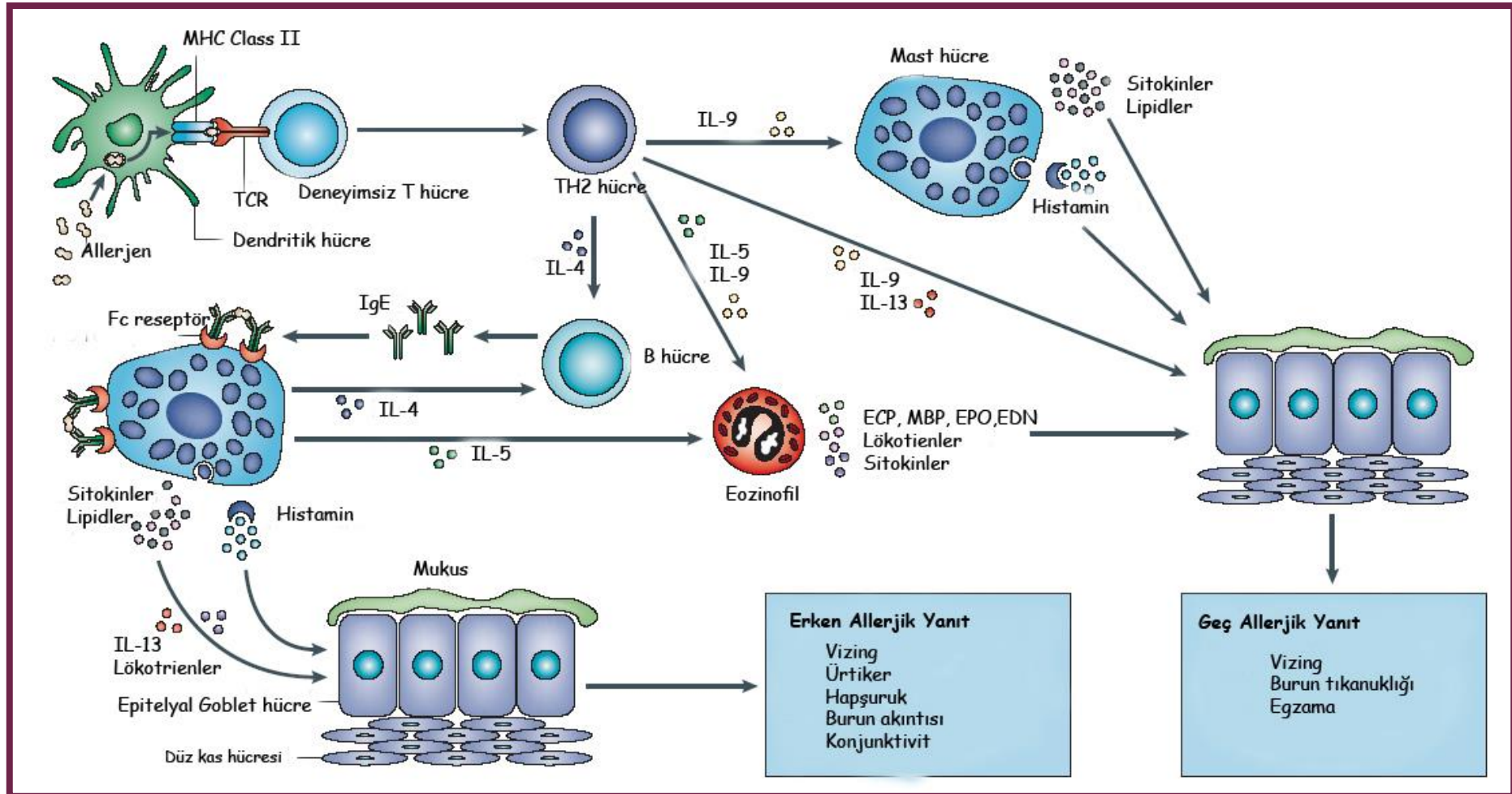
Ishizaka

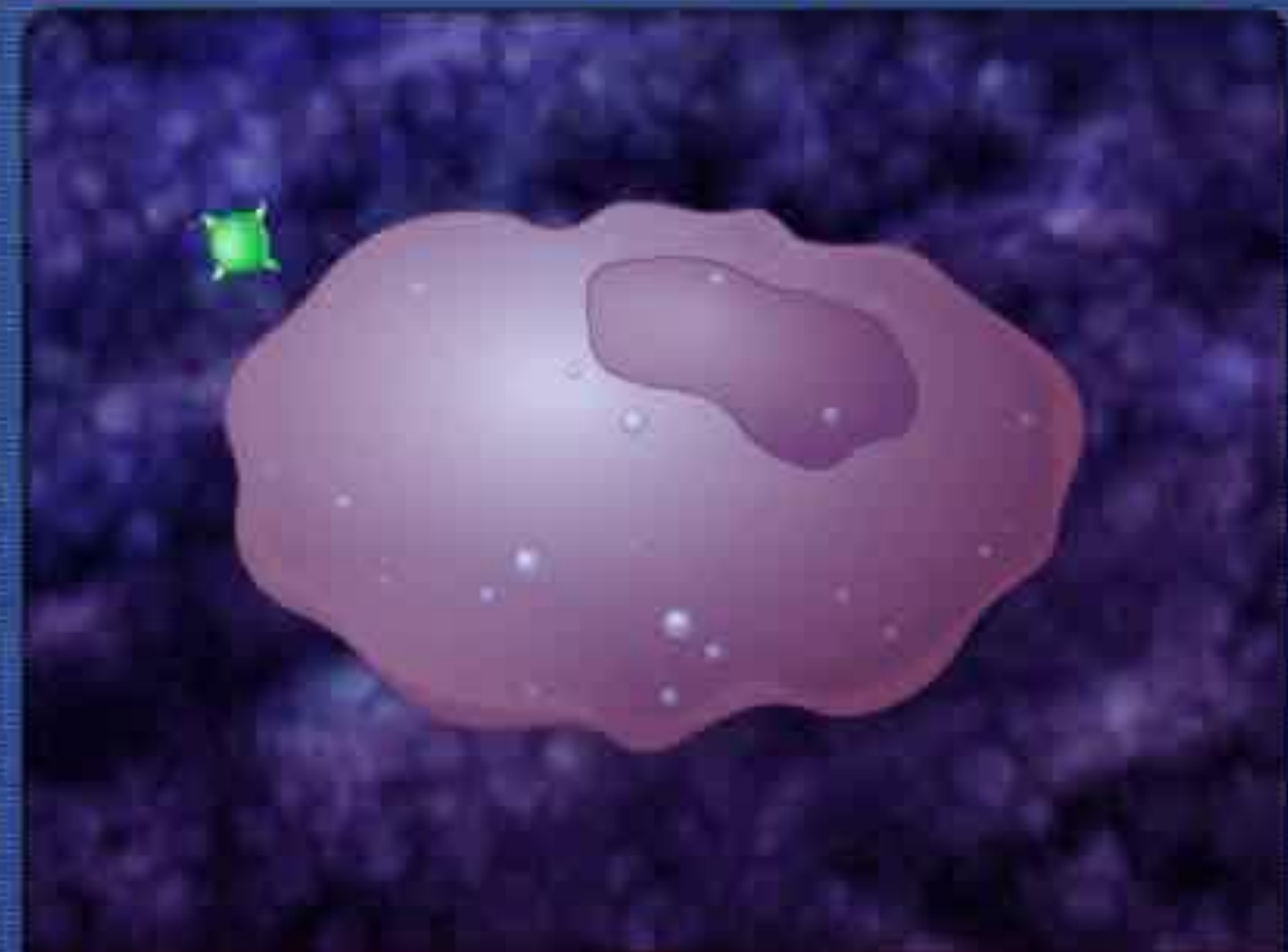


Tip 1 hipersensivite reaksiyonu



# Tip I Hipersensivite





Play



Pause



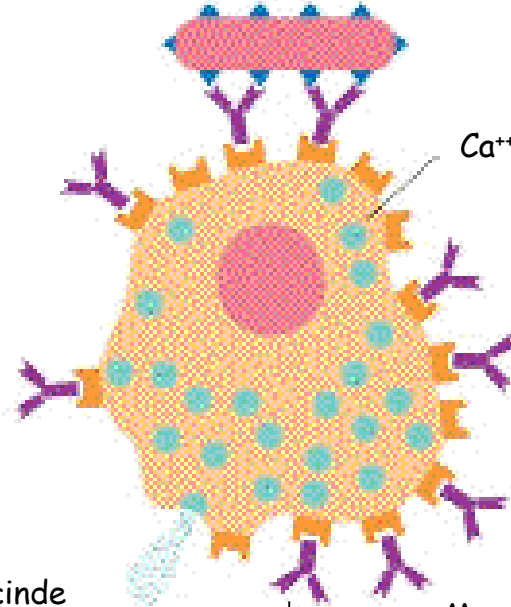
Audio



Text

Sensitization occurs when the antigen makes contact with some part of the body. The antigen is taken up, processed by antigen-presenting cells and presented on a Class II MHC to T-helper cells.

Antijen



Granül içinde hazır bulunan mediatörlerin açığa çıkması (histamin, heparin, Proteazlar, IL-8, vb)

Fosfolipaz

Fosfolipaz aktivasyonu

Membran PL'lerinden araşidonik asidin ortaya çıkışı

Araşidonik asit

Sikloksijenaz

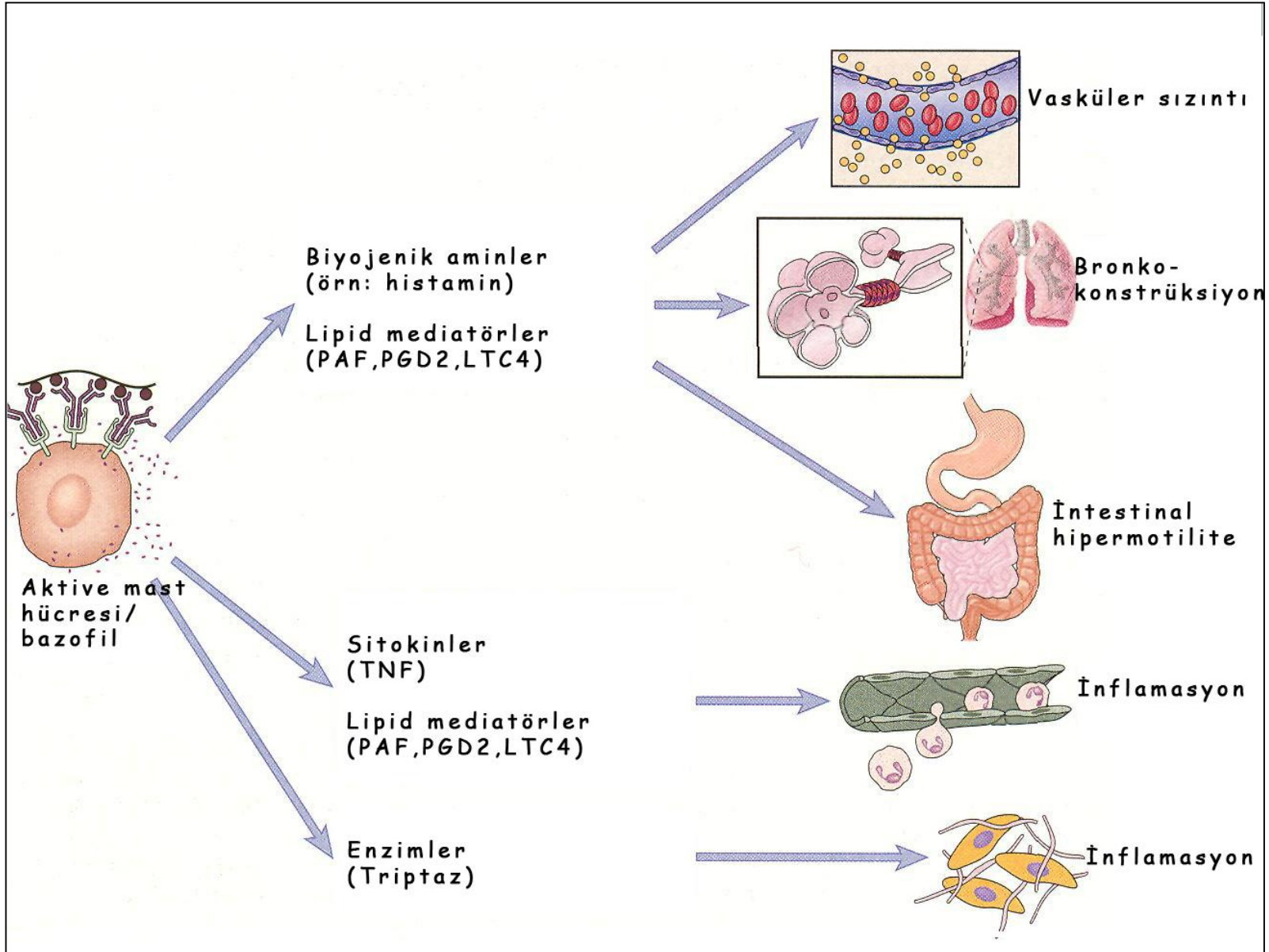
Lipoksijenaz

Prostoglandinler  
tromboksan

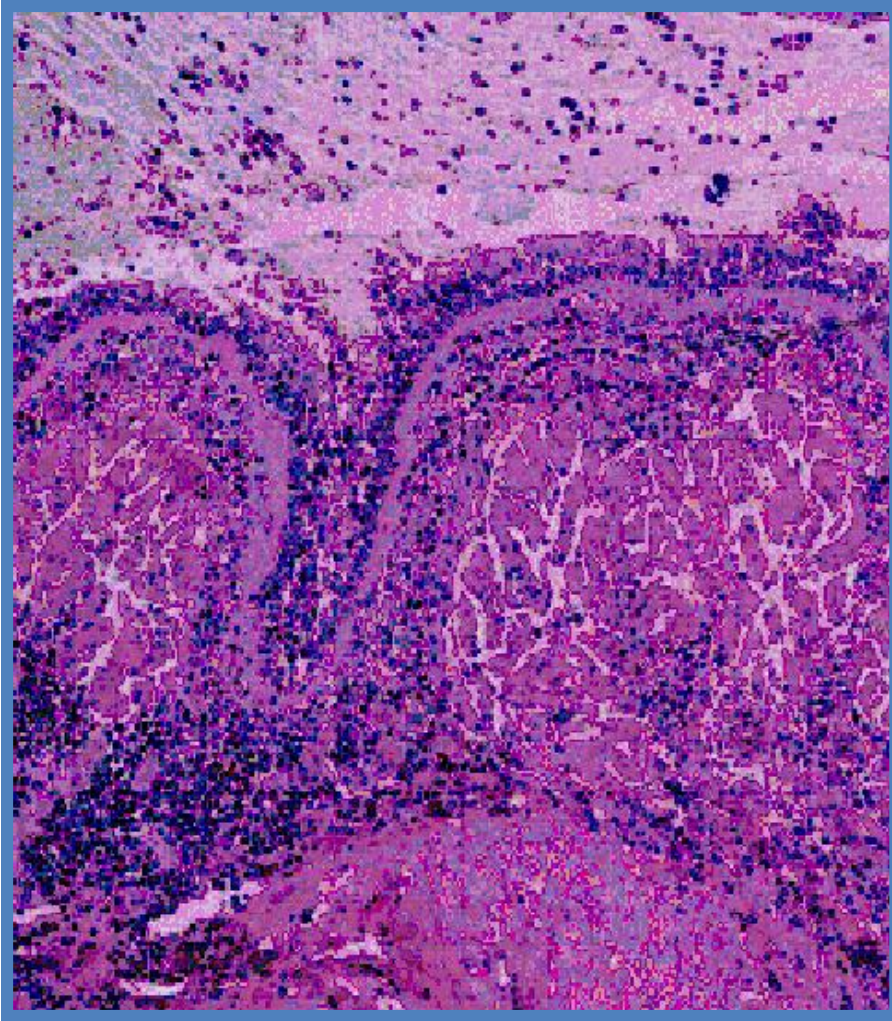
Lökotrienler  
LTB4  
LTC4  
LTD4

Hazır mediatörler

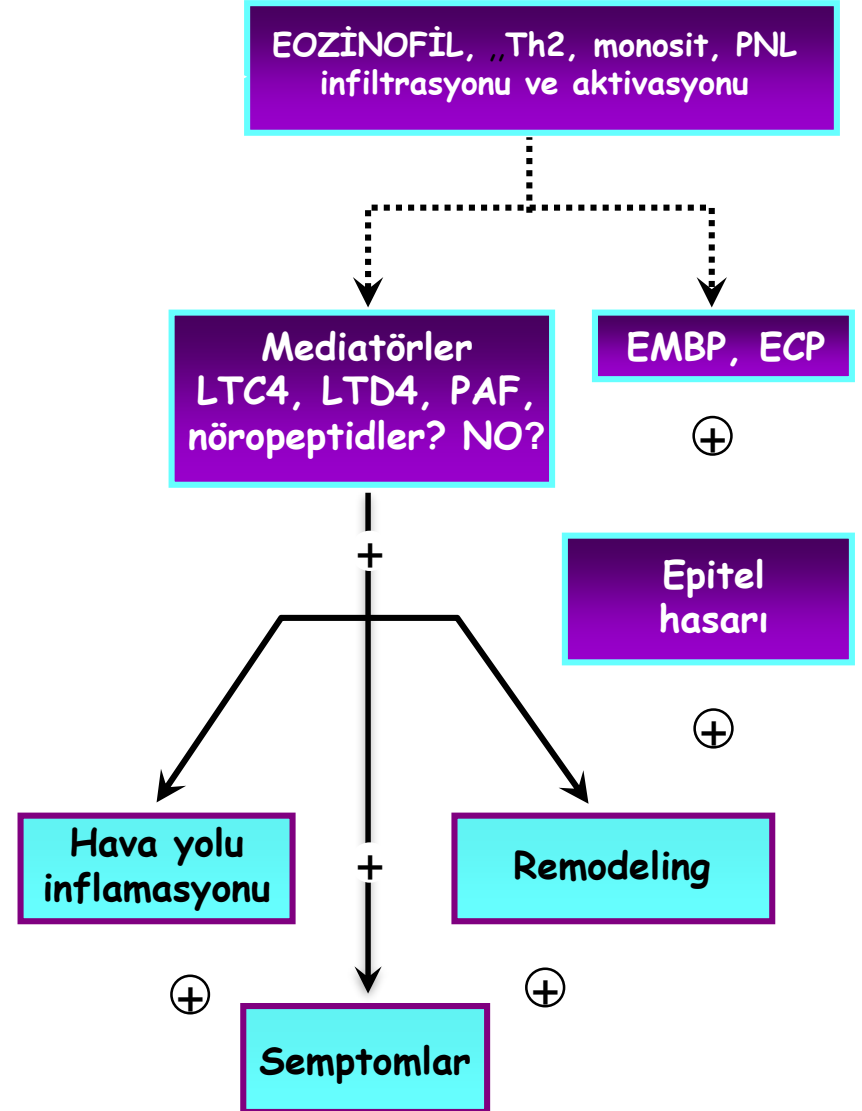
Yeni sentezlenen mediatörler



## Erken reaksiyon



## Geç reaksiyon



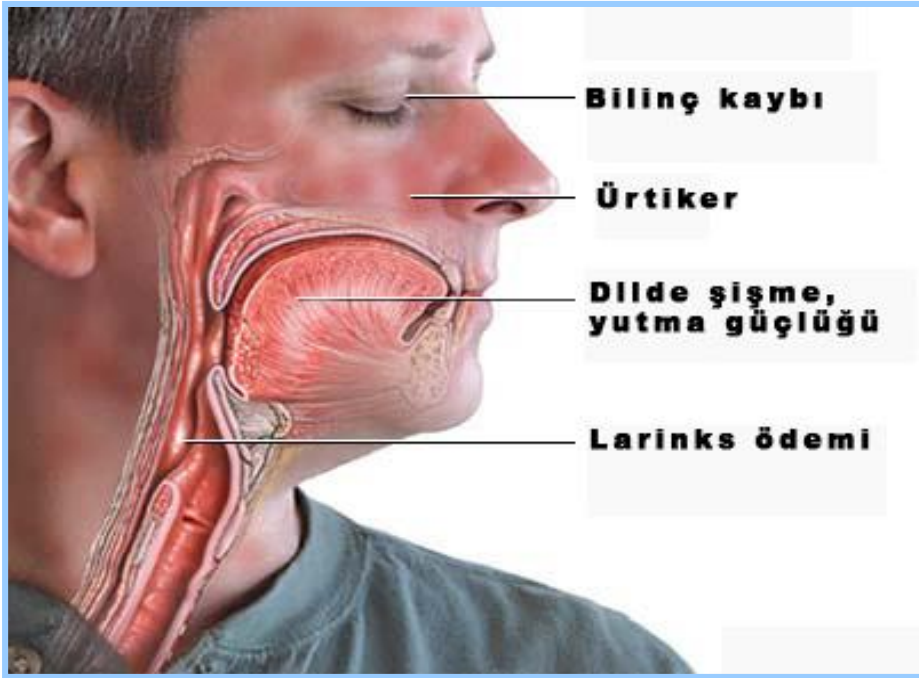
# Tip I Hipersensivite

	Hastalık	Semptom
Solunum yolu mukozası	Allerjik rinit Astım	Burunda kaşıntı , hapşırık, öksürük, hırıltı, nefes darlığı
GIS mukozası	Besin allerjisi	Egzema, kusma , ishal, karın ağrısı
Deri	Ürtiker	Kaşıntı , döküntü
Sistemik	anafilaksi	Ürtiker, hipotansiyon, solunum sıkıntısı, GIS

# Anafilaksi; klinik bulgular

- Ağız çevresi ve yüzde yanma, sıcaklık
- Boğazda ve göğüste daralma hissi
- Yaygın kaşıntı
- Ürtiker-anjioödem
- Korku
- Halsizlik

- Terleme, Flushing
- Hipotansiyon
- Solunum sıkıntısı-stridor-vizing
- Aritmi
- Karın ağrısı, kramplar, ishal
- Bilinç kaybı

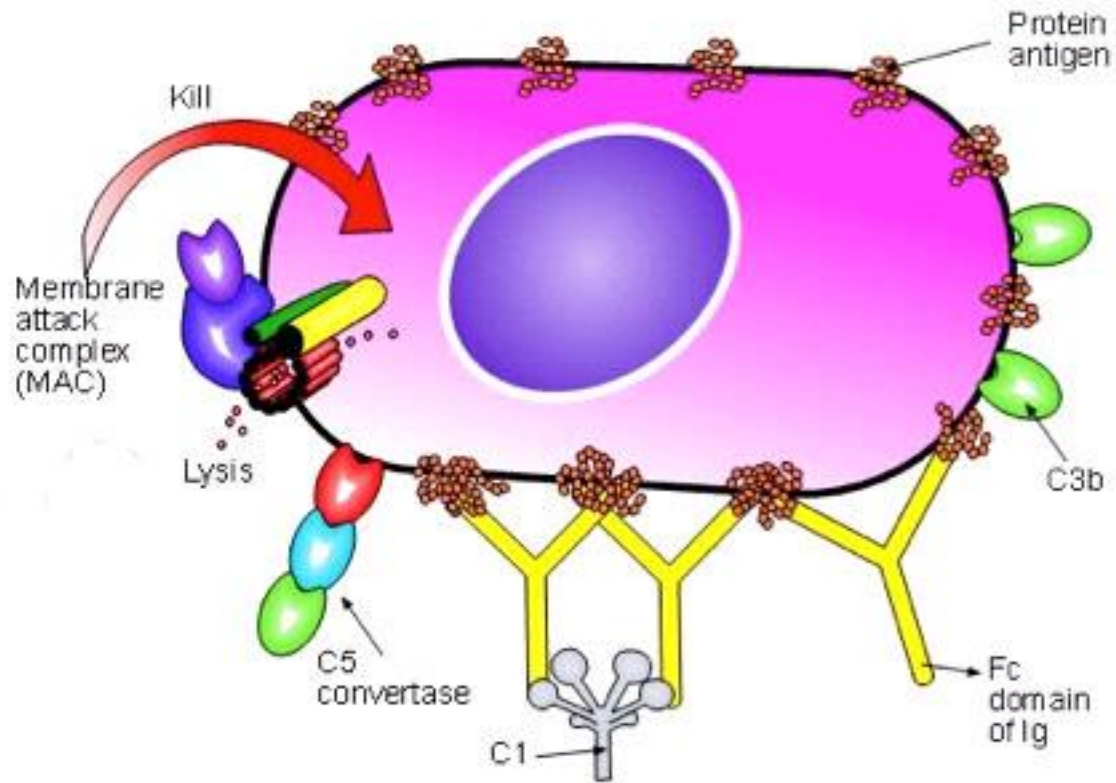


# Tip II hipersensivite

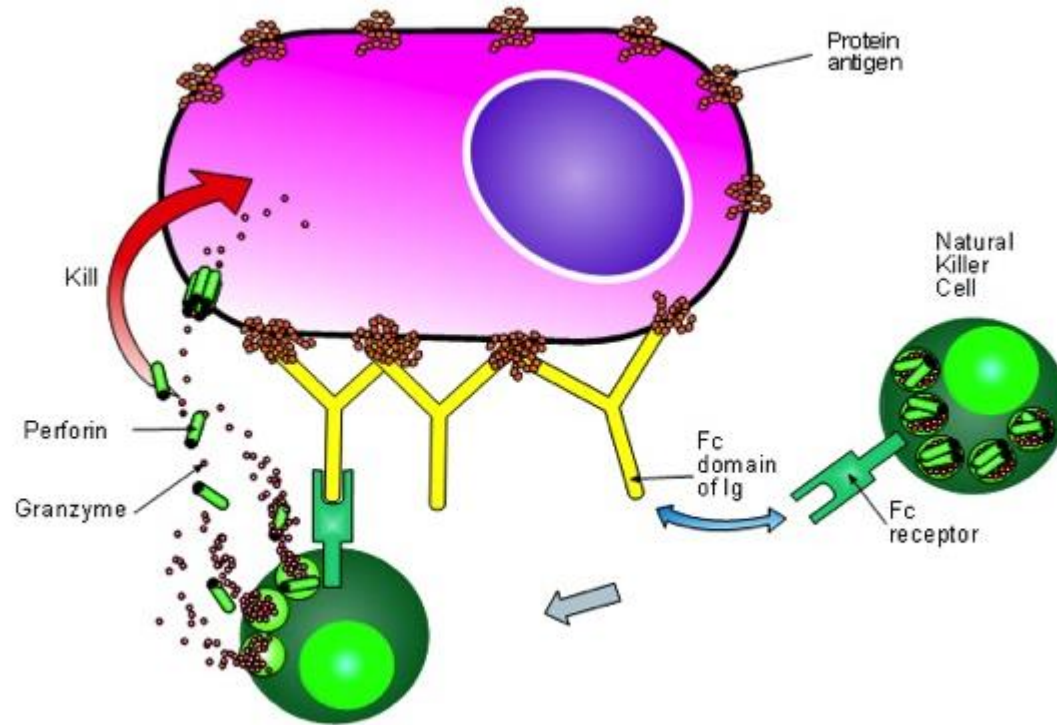
- Hedef hücre yüzeyindeki antijenlere karşı gelişmiş antikolar, kompleman aktivasyonu ve hücresel elementler rol oynar
  - Sitolitik (IIA)
  - Nötralizan (IIB)
  - Uyarıcı (IIC)



# Tip II



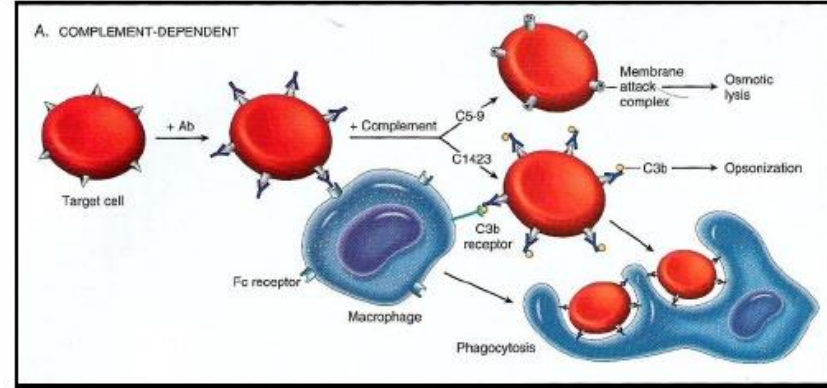
# Tip II



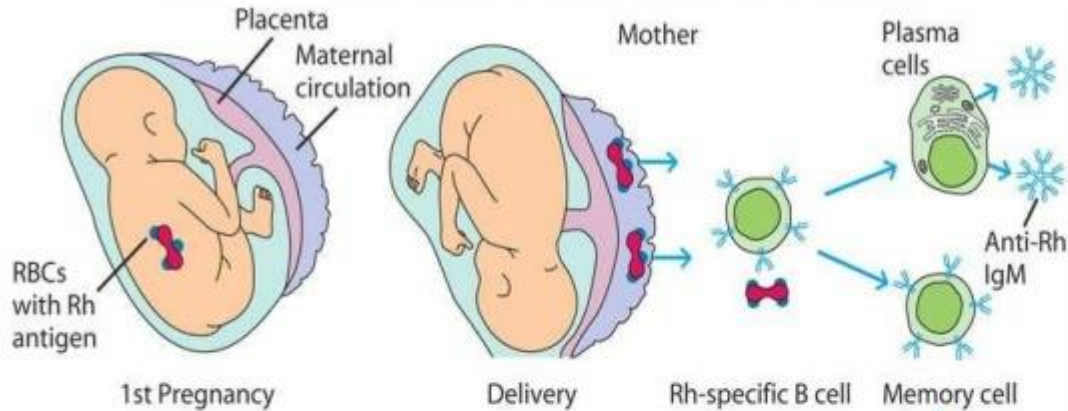
# TİPII Hipersensivite

En sık eritrosit Antijenlerine karşı

- Yanlış kan tranfüzyonu
- Yenidoğan hemolitik anemisi
- Otoimmün hemolitik anemi
  - Sıcak ab(IgG)
  - Soğuk ab(IgM)
  - İlaçların indükledikleri
    - İlaç eritrosit yüzeyine bağlanır
    - İlaç-Ab eritrosit yüzeyine bağlanır
    - İlaç Th' ı stimüle eder self toleransı kırar

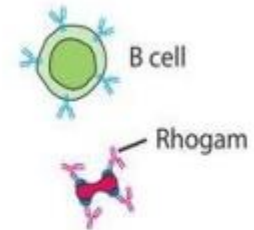


DEVELOPMENT OF ERYTHROBLASTOSIS FETALIS (WITHOUT RHOGAM)

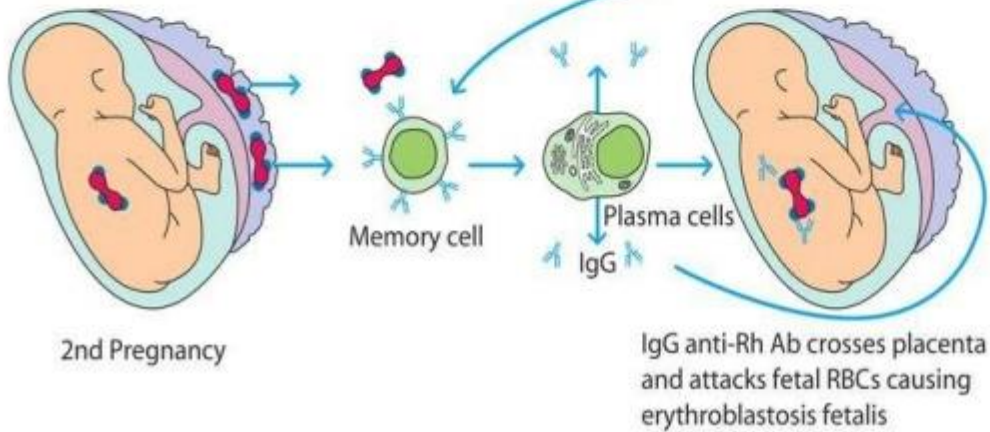


PREVENTION (WITH RHOGAM)

Mother (treated with Rhogam)



Prevents B-cell activation and memory cell formation



# TIP II Hipersensivite

- Pemfigus
  - Desmosom proteinlerine karşı
- Bazal membrana karşı oluşan Ab (Goodpasture Sendromu) Glomerülonefritte IgG sınıfı Ab, alveolite neden olur
- Doku Ag'lerine karşı
  - Diabetes mellitus
  - Pankreas adacık hücrelerine karşı Ab

# Tip IIB-Nötralizan

Antireseptör Ab (normal hücre reseptörlerine karşı gelişen antikorlarla)

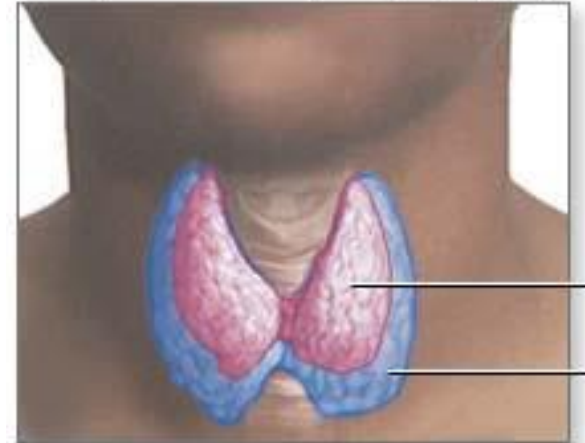
- Myastenia gravis (Ach reseptörüne karşı IgG otoantikorları)
- Lambert Eaton (Nöron üzerindeki iyon kanallarına karşı Ab)

# Tip IIC-Uyarıcı

- Hücre reseptörüne karşı gelişmiş oto antikorun uyarıcı etki göstermesi
- Graves, TSH reseptörüne karşı gelişen uyarıcı antikorlar (LATS)



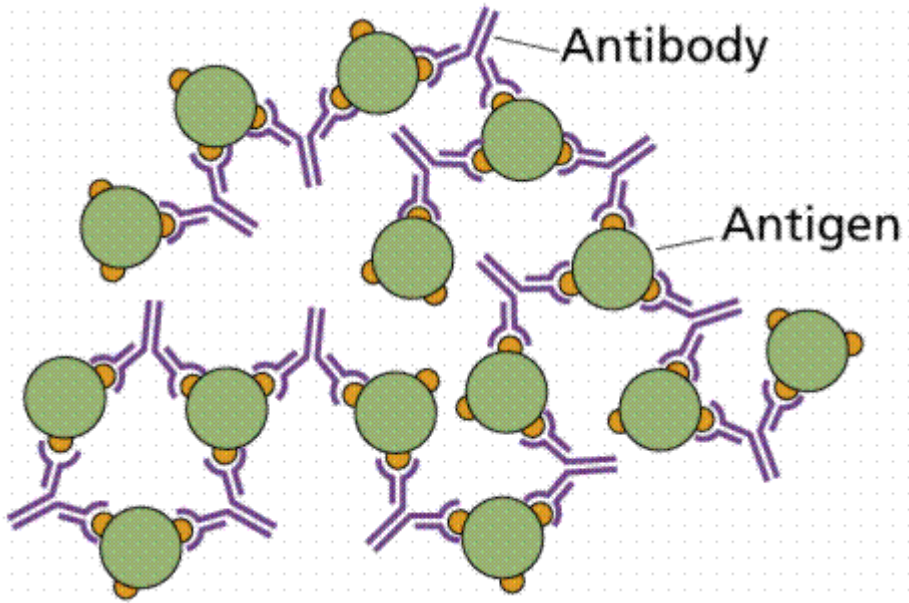
Exophthalmos (bulging eyes)



Diffuse goiter

**Tip V hipersensivite (?)**

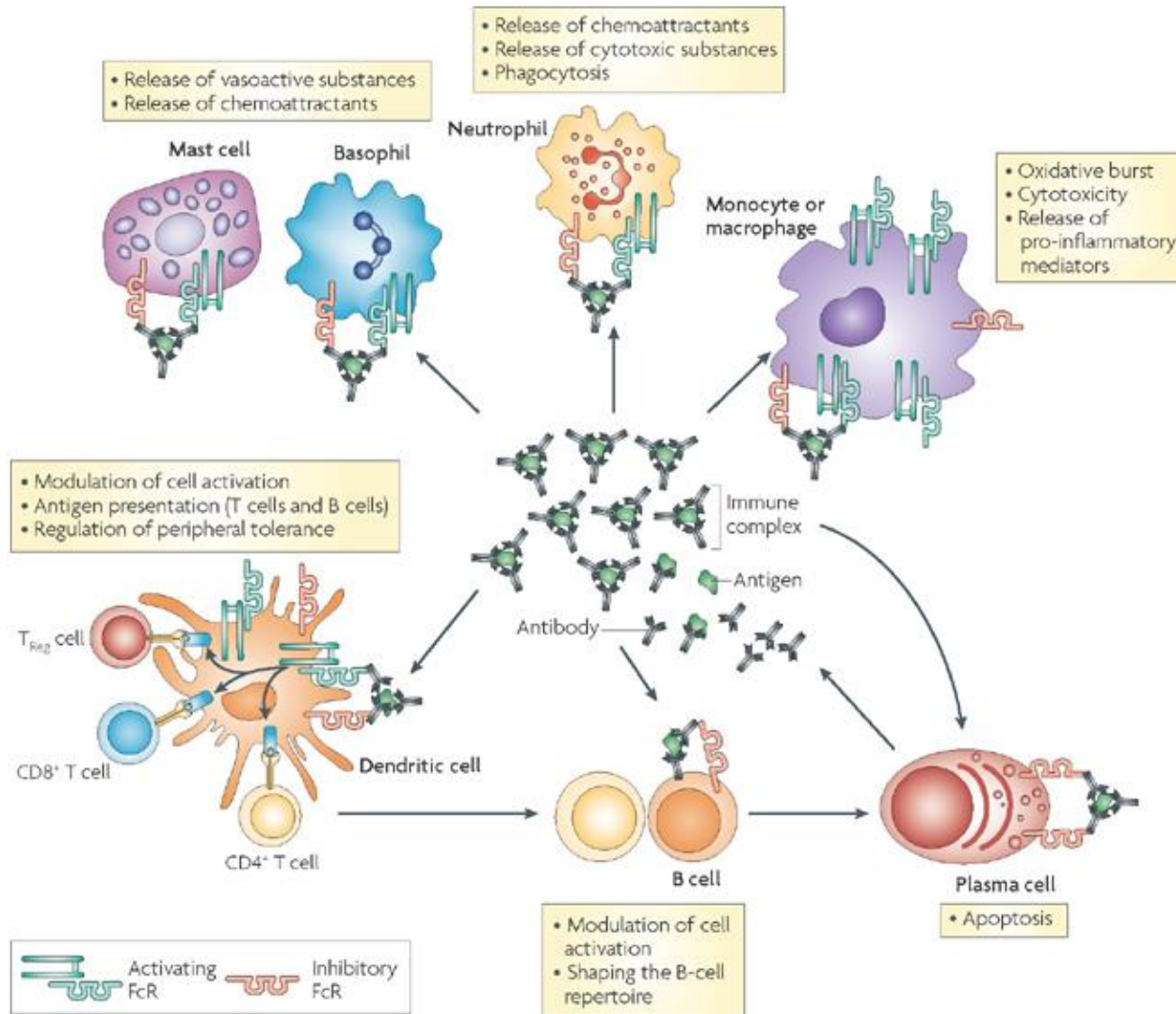
# Tip III Hipersensivite



- Normalde immün yanıt sırasında immün kompleksler oluşur
- Düzenleyici rolleri var
- Fagositlerce temizlenir
- Oluşan miktar fazlaysa veya temizlenmeleri ile ilgili problem varsa dokularda çöker.
- Ag nin kaynağından çok çöktüğü doku önemli
- Kompleman aktivasyonu yapar
- İmmün kompleks hastalığı oluşur



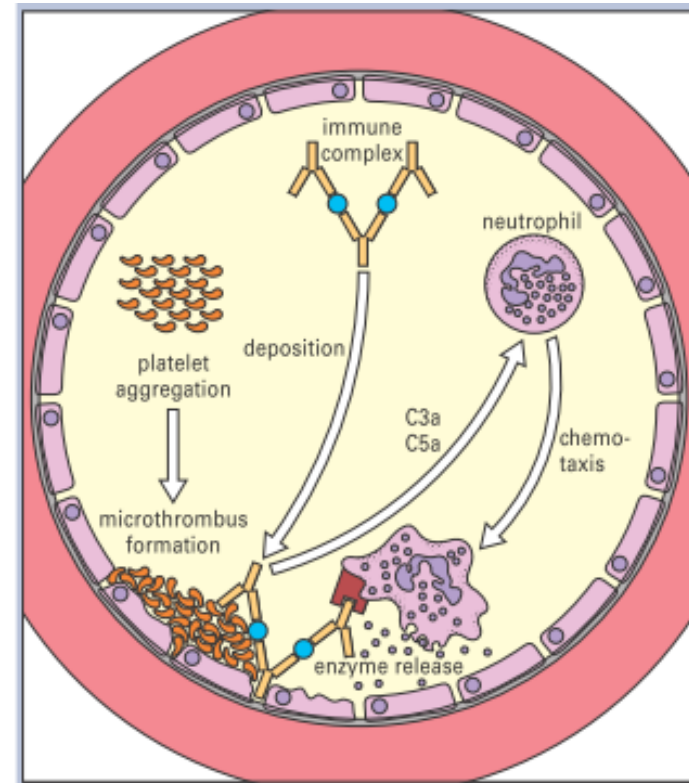
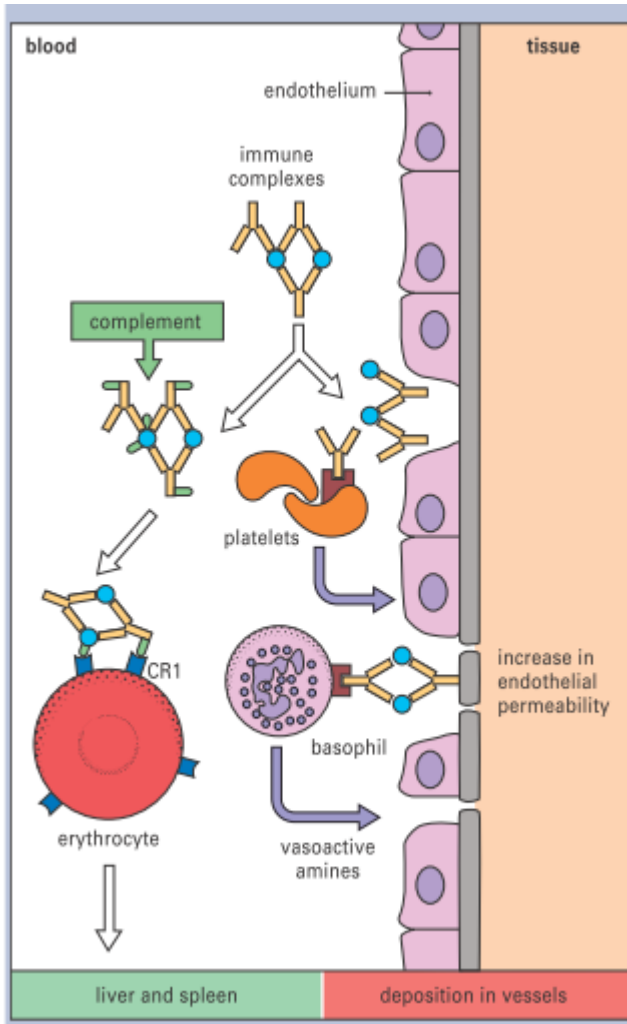
# İmmün komplekslerin düzenleyici rolleri



# Tip III Hipersensivite

- Persistan enfeksiyona bağlı
  - Lepra, malarya, dengue hemorajik ateşi, viral hepatit, stap. İnfektif endokardit
- Otoimmün hastalığa bağlı
  - SLE, RA, Polimiyozit
- Antijenik materyalin inhalasyonu ile oluşanlar
  - Çiftci akciğeri (actinomycete)
  - Güvercin bakıcılarında Ac (ekstrensik allerjik alveolit)

# İmmün kompleks oluşumu:



# Tip III Hipersensivite

## Lokal reaksiyon (Arthus)

## Sistemik reaksiyon (Serum Hastalığı)

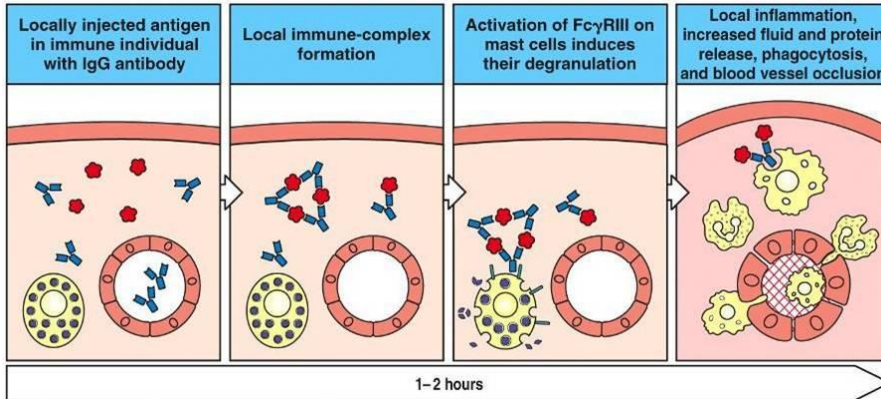
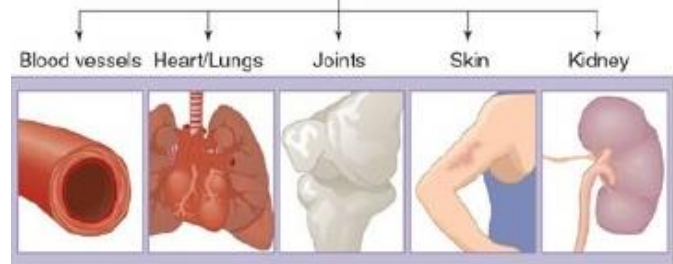
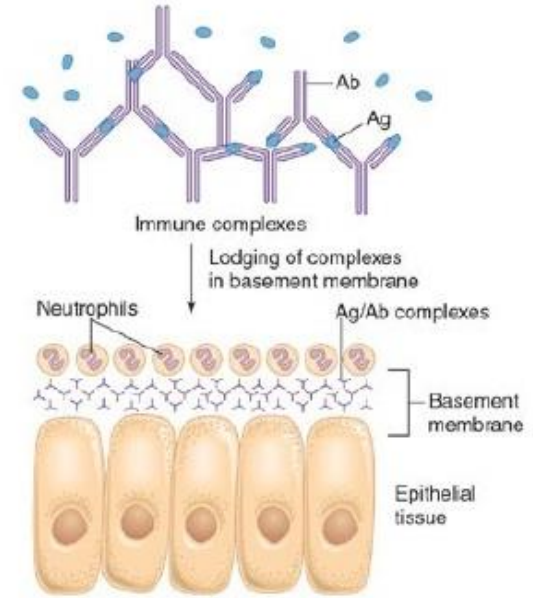


Figure 12-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Major organs that can be targets of immune complex deposition

# Tip IV Hipersensivite

- T hücrelerce oluşturulur

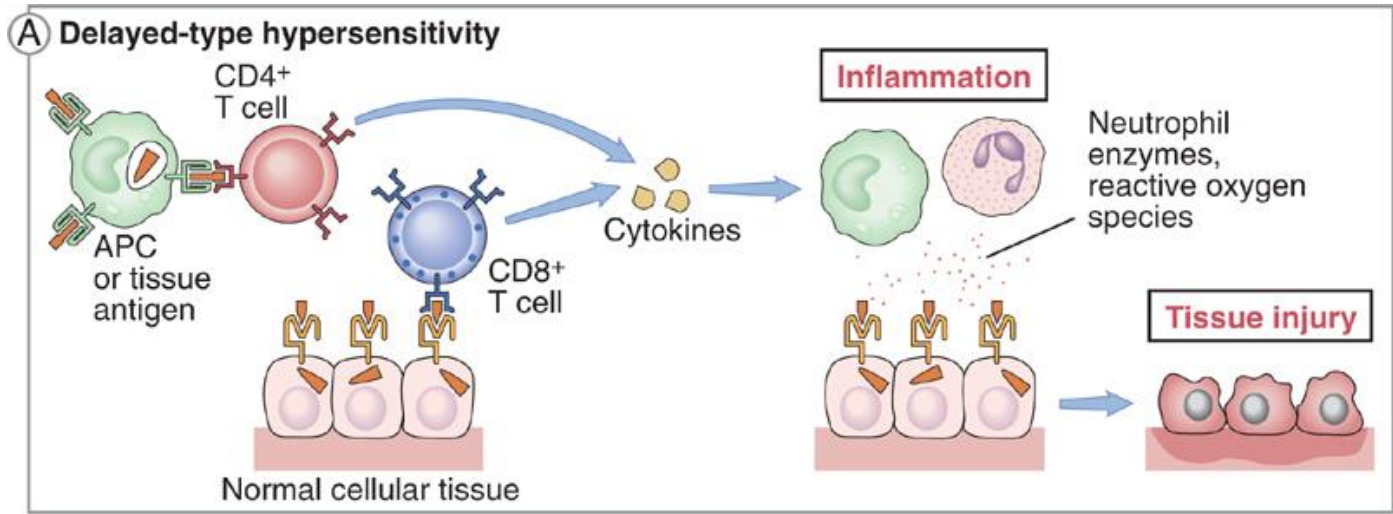
Altgrup	
Tip IVa	Th1 aracılı
Tip IVb	Th2 aracılı
Tip IVc	CD8+ T hücre aracılı
Tip IVd	Th17 aracılı

---

# Tip IV Hipersensivite

Tip	Mekanizma	Örnek
Tip IVa	Th1; İFN-γ salgılayarak makrofaj ve monositleri aktive eder.	Tüberkülin reaksiyonları
Tip IVb	Th2; IL-4-5-13 sekrete ederek eozinofilik aktivasyon sağlar.	Eozinofilinin eşlik ettiği makulopapüler erüpsiyon (DRESS)
Tip IVc	Sitotoksik T hücrelerinin dokuya göçüne bağlı hücre ölümü gerçekleşir.	Makulopapüler ve büllöz erüpsiyonlar (SJS,TEN)
Tip IVd	T h17 ilişkili nötrofilik inflamatuvar yanıt	Akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis (AGEP)

# Tip IVa



# Tip IVa

## ENFEKSİYONLAR

- Tüberküloz
- Lepra
- Histoplazmosis
- Cryptococcosis
- Cocidiomycosis
- Blastomycosis

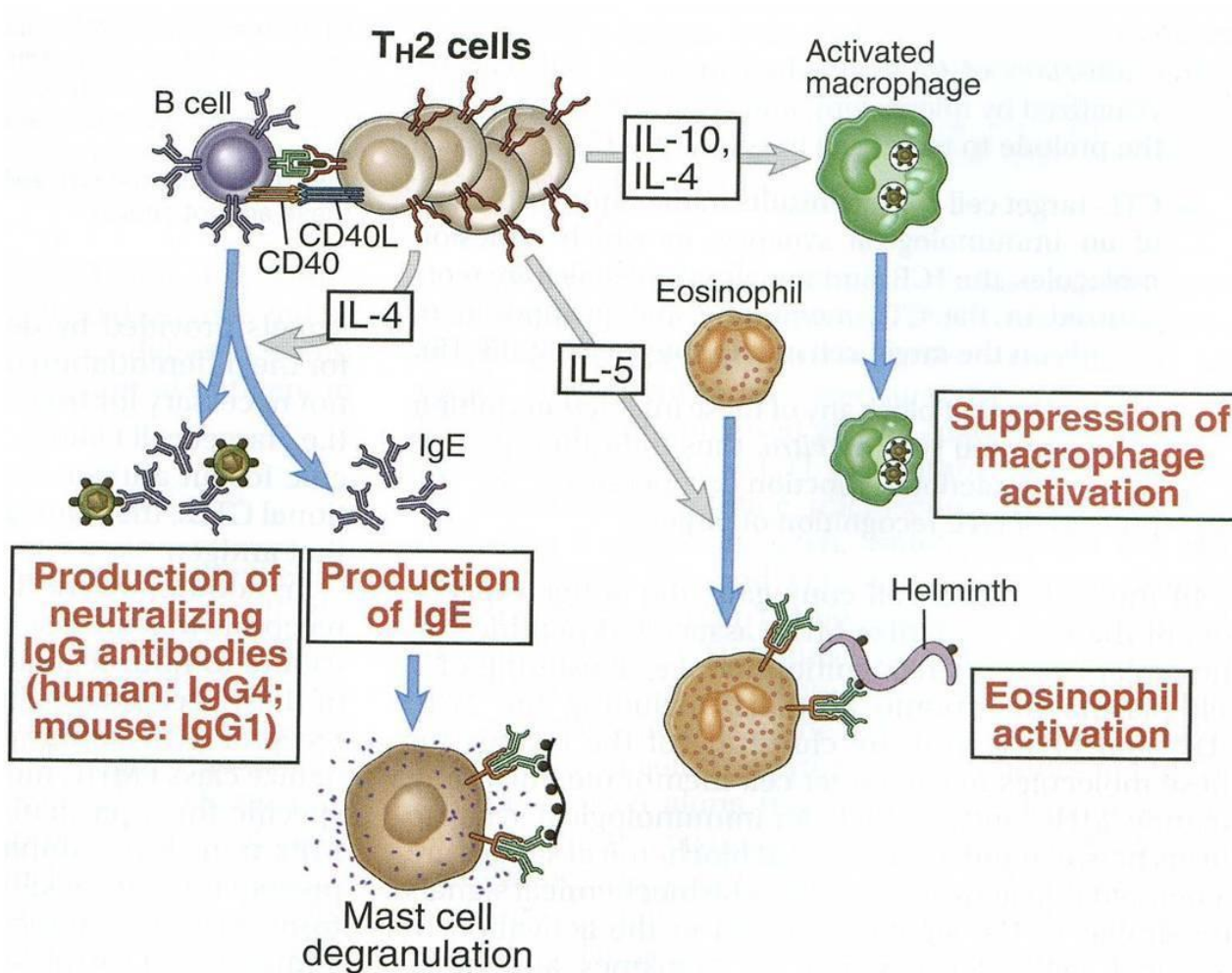
## DİĞER HASTALIKLAR

- Sarkoidoz
- Crohn hastalığı
- Wegener granulomatozü
- Churg-Straus sendromu
- Kr Granulomatöz Hastalık
- Berilyosis



# Tip IVb

- Th2 sitokinler majör rol oynar



# Tip IVb

- Atopik dermatit
- Astım, geç yanıt fazı , inflamasyon
- Kedi-tırnağı hastalığı
- Aspergilloz
- Trichinellosis
- Ascaris, Visceral larva migrans v.b parazitler enf
- Sjögren
- Sarkoidoz

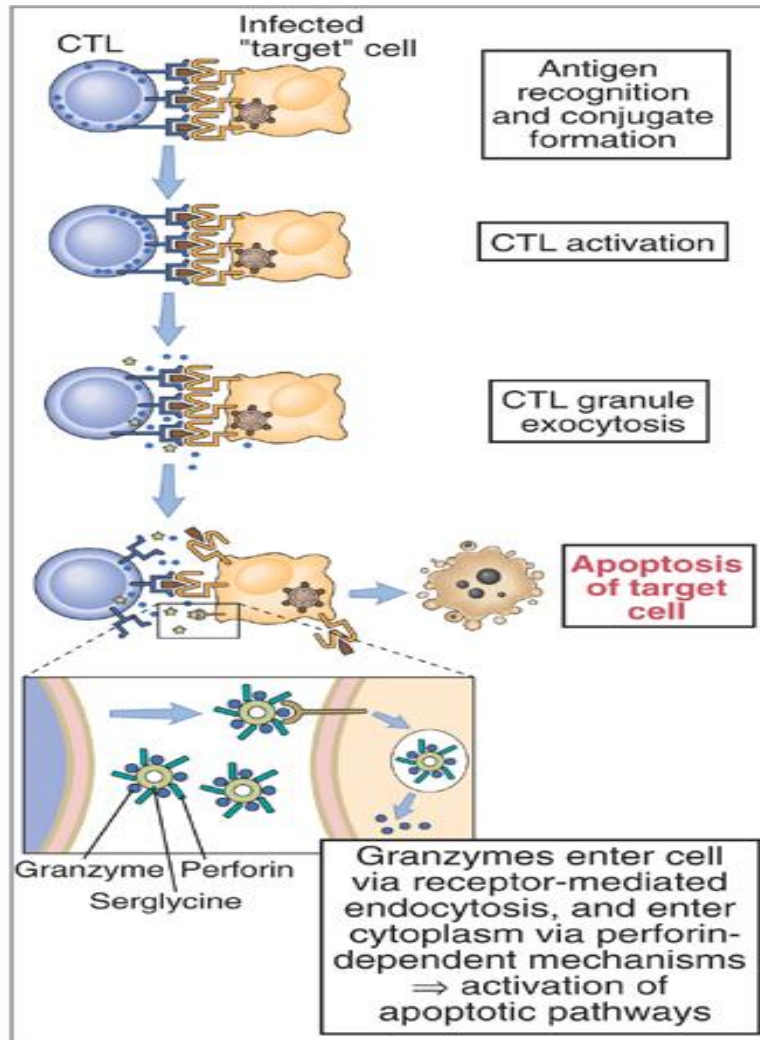
# Dress Sendromu

(Drug reaction with eosinophilia and systemic reactions)

- İlaçtan 17-31 gün sonra
- Ateş (%95) , halsizlik ilk bulgu
- LAP (%50), farenjit
- Mukokütanöz döküntü
- Periorbital ödem
- İç organ tutulumu (% 50 olguda KC tutulumu )
- Tiroidit , artirit, kalp AC de infiltrasyon
- Lökositoz, eozinofili, atipik lenfositler
- Biyopsi: eozinofili
- TDV: İlacın kesilmesi, CS,IVIG
- Aynı ilacın tekrar kullanılması mortaliteye neden olabilir



# Tip IVc



Keratinosit apoptozisine bağlı  
Yaygın epidermal nekroz ve mukozal tutulum  
Ağır , fatal olabilen nadir hastalıklar  
"Eritema Multiforme Major "

- Steven Johnson
- Toksik Epidermal Nekrolizis



- **SJS**

- Vücut yüzeyinin <%10
- %50-80 ilaçla tetiklenme

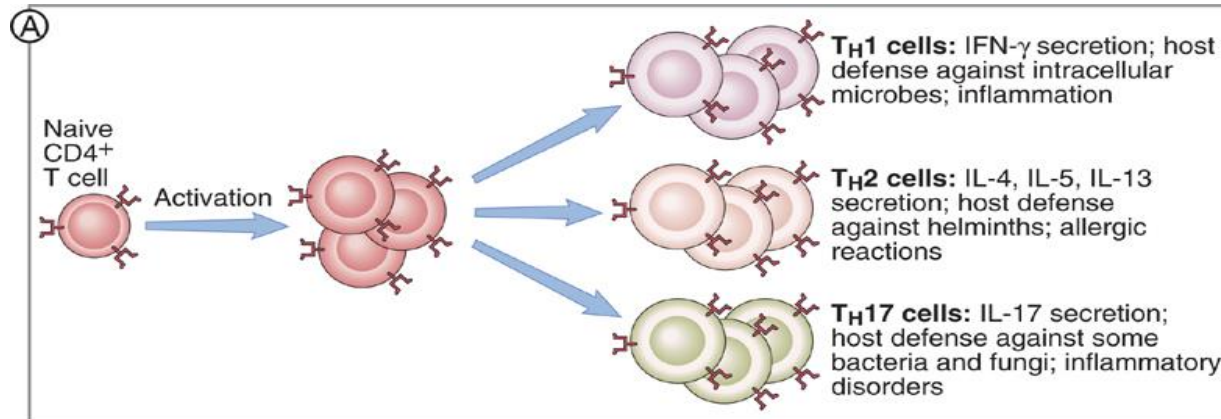
- **TEN**

- Vücut yüzeyinin >%30'u
- % 80 ilaçla tetiklenme

### **Klinik**

- Grip benzeri semptomlar, ateş , halsizlik, myalji, öksürük, 1 gün -2 hf
- Döküntü; gövde ve yüzde, büller , epitelde ayrılma
- % 90 mukozal tutulum
- Tanı : biyopsi
- Tedavi: yanık benzeri CS?,IVIG ?

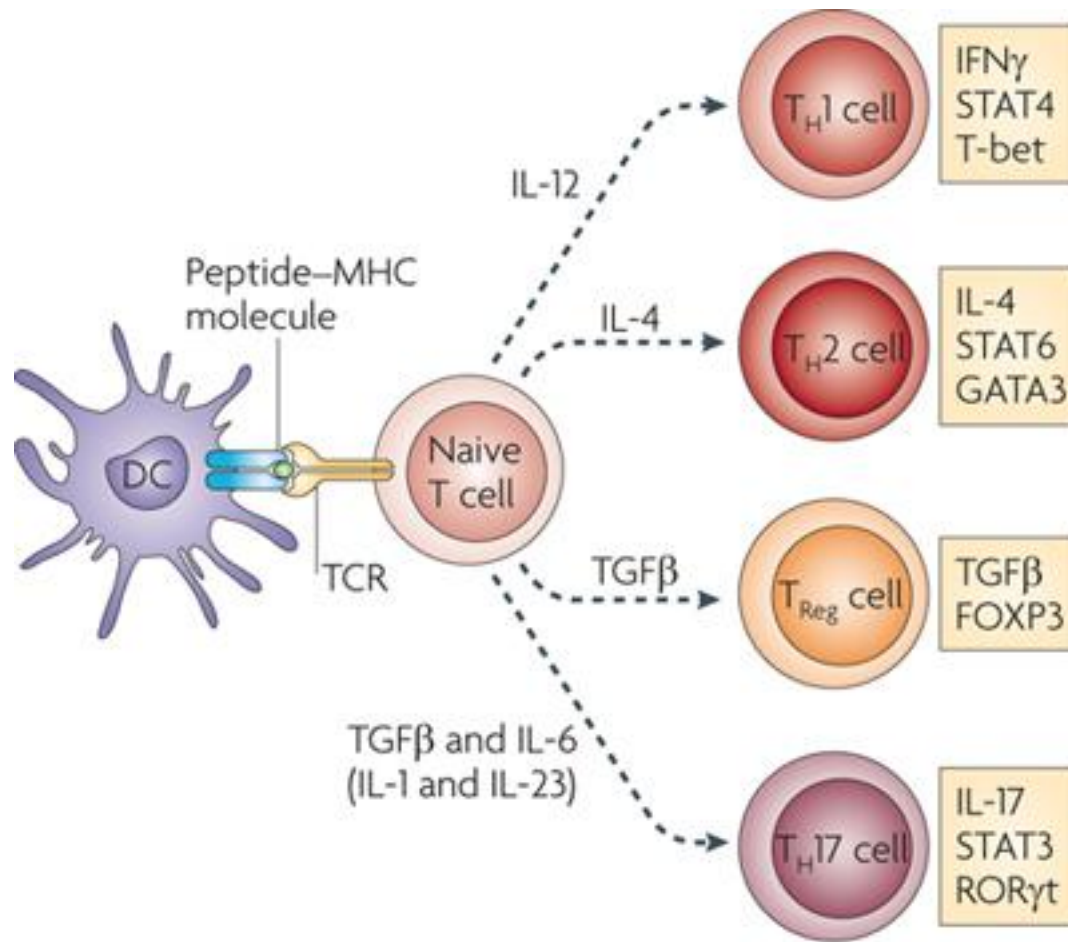
# Tip IVd



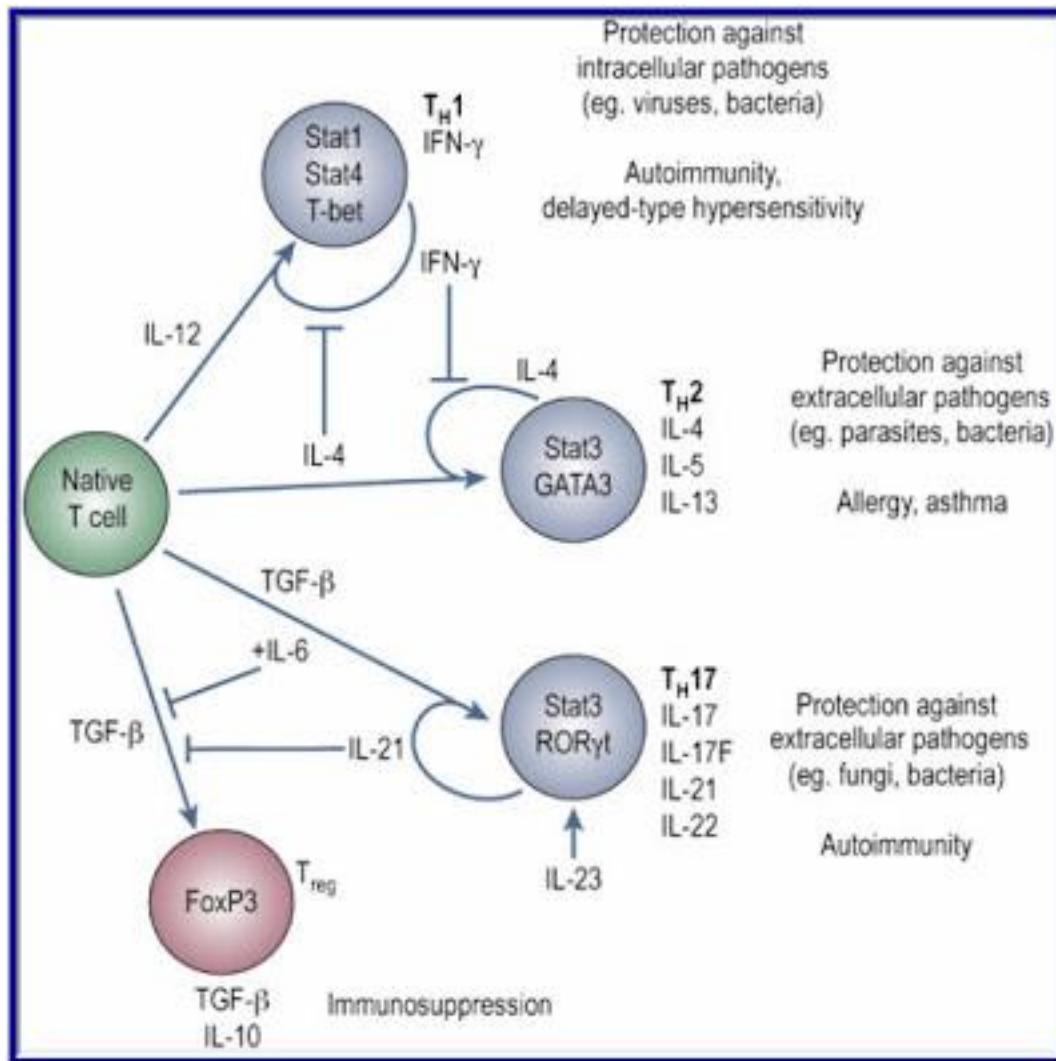
**B**

Property	TH1	TH2	TH17
Principal cytokines produced	IFN- $\gamma$	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22
Antibody isotypes stimulated	Complement and Fc receptor-binding IgG subclasses such as IgG2a (mouse)	IgE; IgG1 (mouse), IgG4 (humans)	?
Macrophage activation	Classical (microbial killing)	Alternative (tissue repair)	?
Dominant leukocytes recruited	Monocytes	Eosinophils	Neutrophils, monocytes

Abbas & Lichtman: Basic Immunology 3e, Updated Edition.  
 Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.







# Behçet's disease

Autoinflammation and autoimmunity



Neutrophil

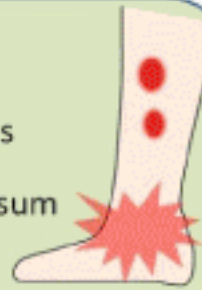
Systemic inflammation

Uveitis



Aphthous stomatitis

Erythema Nodosum

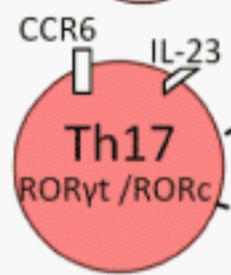


Nondestructive Arthritis

Micgration and activation of neutrophils ↑



γδ T cell



CCR6

IL-23 R

Th17

RORγt / RORc

IL-17

Osteoclastogenesis ↑



Osteoclast

Arthritogenic T cells

Autoimmune arthritis

Rheumatoid Arthritis

Destructive Arthritis



Th22

IL-22



Parakeratosis and Acanthosis ↑

Spondyloarthropathy

Mechanical stress

(Koebner phenomenon)

Psoriasis and Psoriatic Arthritis

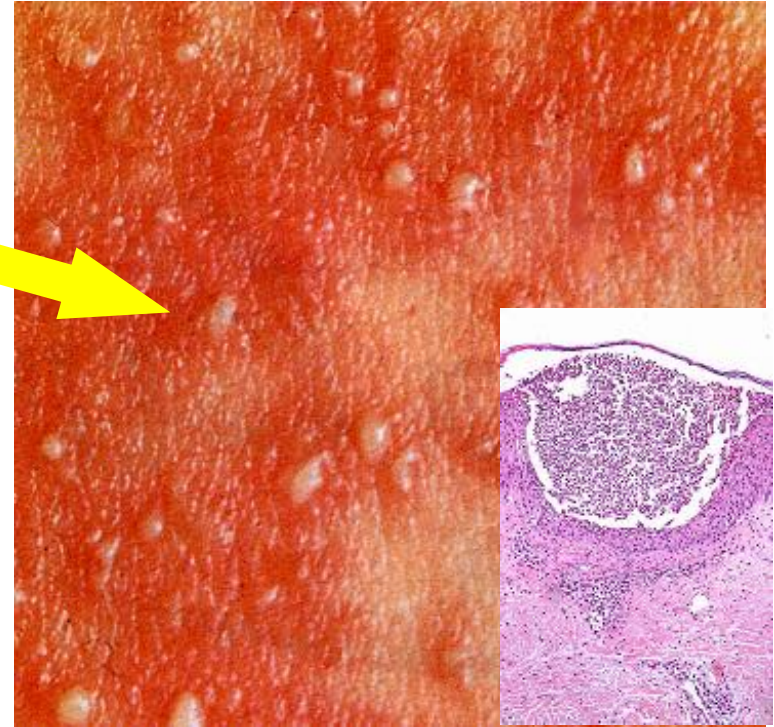
# Akut Jeneralize Ekzantematöz Pustulozis (AGEP)

## Klinik Bulgular

Jeneralize, steril pustuller  
Ateş ( $>38^{\circ}$  C)  
Lökositoz

## Etiyoloji

- Genellikle ilaçlar (~90%)
- Hızlı başlangıç (3-4gün)
- cıva (~10%)
- Akut enteroviral enfeksiyonlar

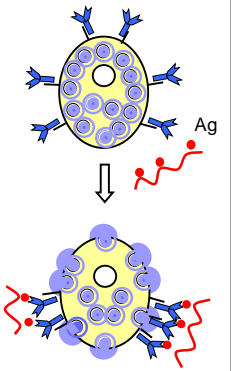
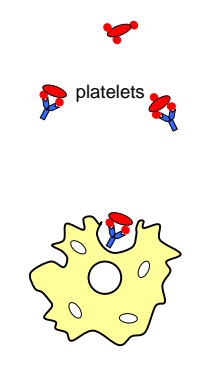
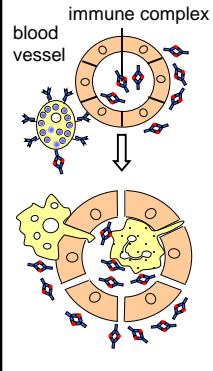
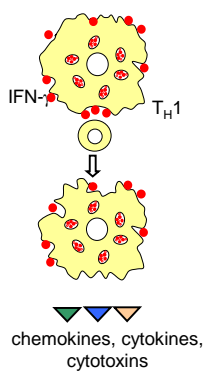
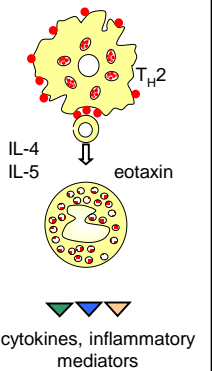
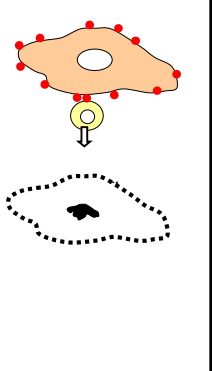
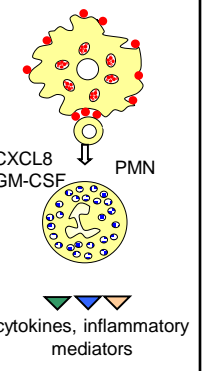


# AGEP

- Patch test genellikle pozitif
- 48 st sonra T hücre infiltrasyonu
- 96 st sonra püstül oluşumu

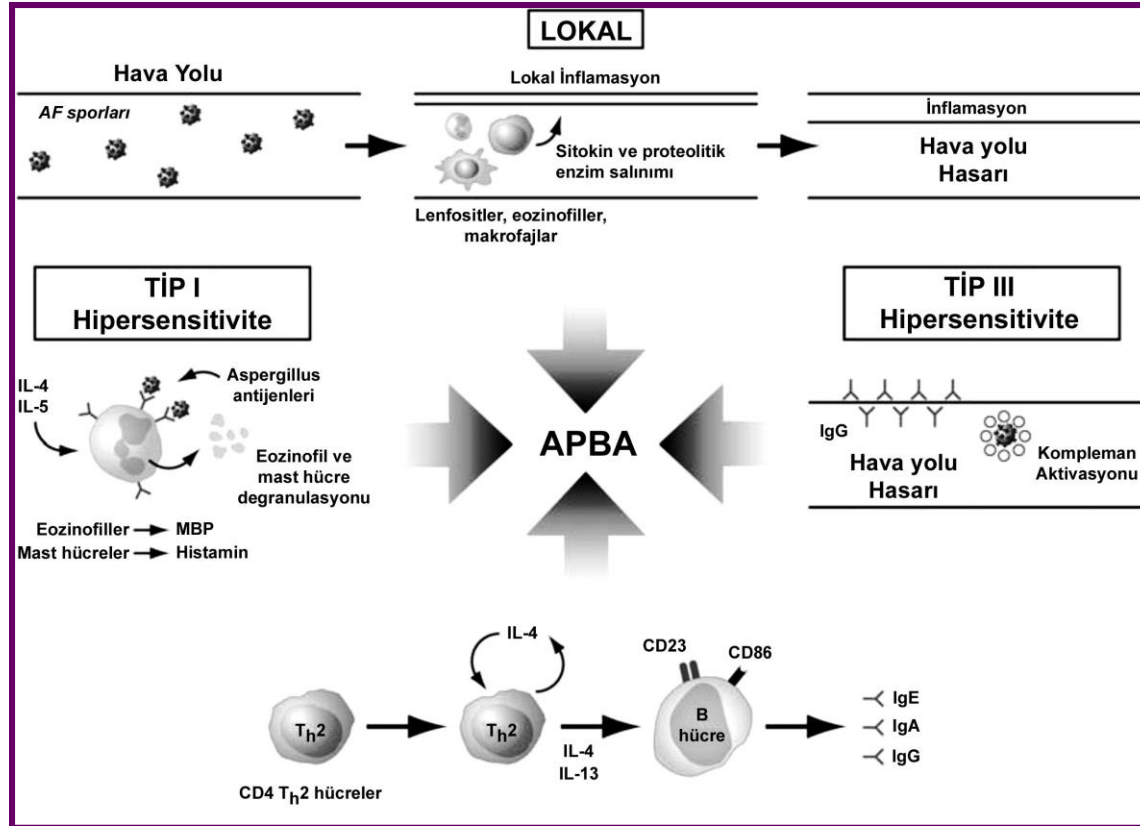


# Hipersensivite reaksiyonları

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b	Type IV c	Type IV d
<b>Immune reactant</b>	IgE	IgG	IgG	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ (T <sub>H</sub> 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T <sub>H</sub> 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, GM-CSF, IL-17 (?) (T-cells)
<b>Antigen</b>	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation
<b>Effector</b>	Mast-cell activation	FcR <sup>+</sup> cells (phagocytes, NK cells)	FcR <sup>+</sup> cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
<b>Example of hypersensitivity reaction</b>	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis, maculopapular and bullous exanthema, Hepatitis, DRESS, TEN	AGEP, Behçet disease

# Mikst Hipersensivite Yanıtı

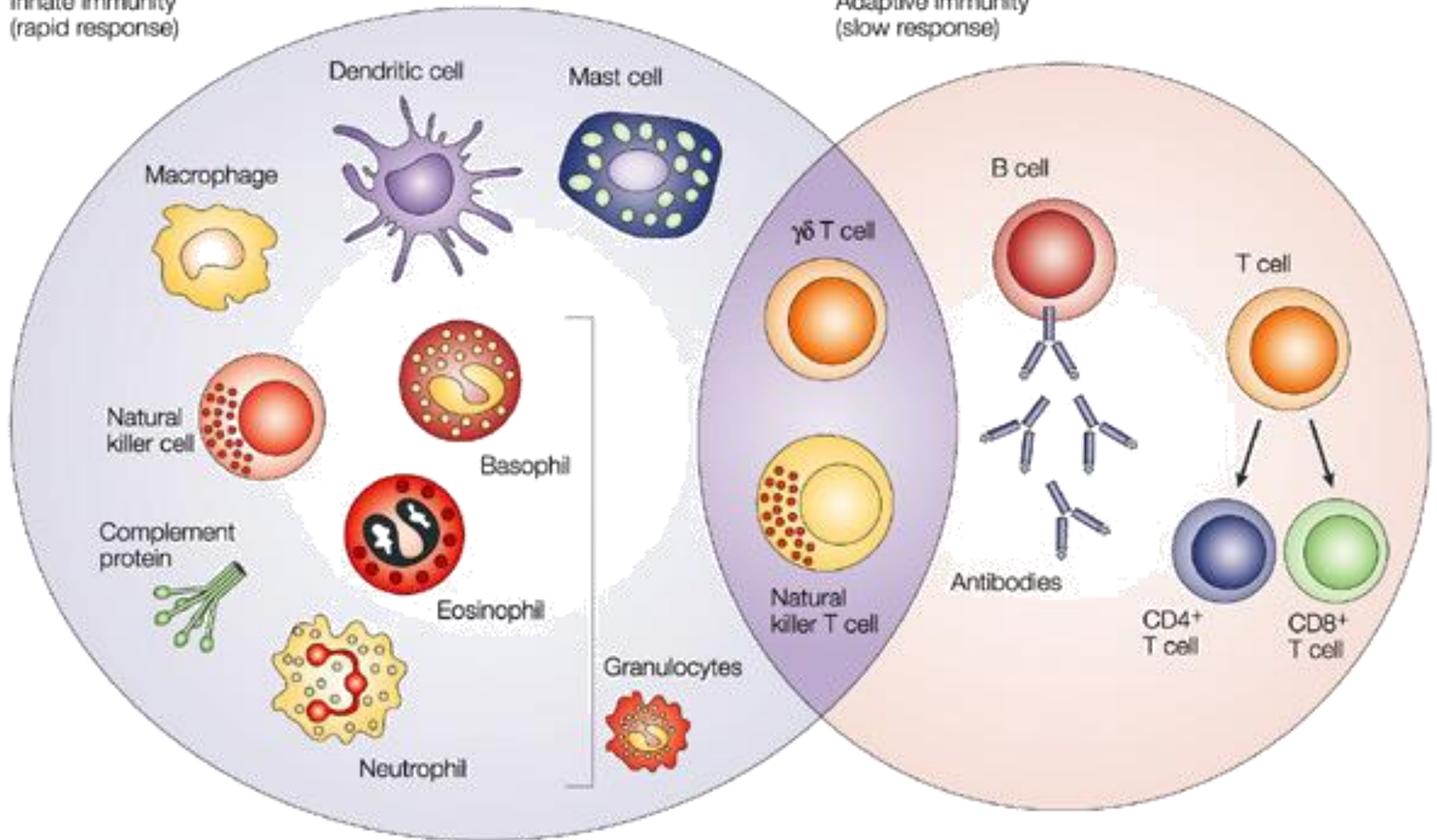
- İmmün hasarın birden fazla hipersensivite reaksiyonu ile oluştuğu durumlar
  - Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz
  - Ekstresek allerjik alveolit



# İmmün Yanıt

Innate immunity  
(rapid response)

Adaptive immunity  
(slow response)



# Dođal immÜN yanıtta bozukluklara bağlı gelişen hipersensivite reaksiyonları

- Dođal immÜN yanıtta doku hasarına neden olabiliyor
- Genetik olarak belirlenmiş bozukluklar; otoinflamatuvar hastalıklar "inflamazomopatiler"
- Akkiz gelişen doğal immÜN yanıt defektleri "SIRS"





MEDICOWESOME 2013

**A**naphylaxis

**C**ytotoxic

**i**mmune complex

**D**elayed type 