

Hipersensitivite Reaksiyonları

Prof.Dr.Gülşah Kaygusuz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji
Anabilim Dalı
2018



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

Hipersensitivite hastalıkları, immün cevabın tipine ve doku hasarına neden olan efektör mekanizmanın özelliğine göre;

- Tip I: Sistemik, Lokal (Anafilaksi, Allerji)
- Tip II: Antikor ilişkili
- Tip III: İmmün kompleks ilişkili
- Tip IV: Geç tip/hücre ilişkili

Tip I hipersensitivite reaksiyonu

- Önceden antijene duyarlı bireylerde, non-mikrobiale çevresel antijene maruziyet sonrası dakikalar içinde ortaya çıkan hızlı gelişen bir immünolojik reaksiyon"dur.
- Bu reaksiyonda Ag'ler, B hc'den IgE sentezine yardım edecek olan CD4⁺ T_H2 grubu hc'ri uyarır
- Antijene spesifik IgE, mast hc ve bazofiller üzerindeki Fc reseptörüne bağlanır
- Ag ile yeniden etkileşim mast hc ve bazofillerin aktivasyonuna ve mediatör salınımına neden olur
- Vazoaktif amin ve lipid mediatörler erken dönem bulgulara; damar geçirgenliğinde artış, vazodilatasyon, bronşial ve visseral düz kas kontraksiyonuna yol açar
- Sitokinler geç dönem bulgulara yol açar

Tip I hipersensitivite reaksiyonu

- APC'den salınan IL4 etkisiyle T hc'ri T_H2 yönünde diferansiye olur
- T_H2 hc'den salınan;
 1. IL4 ve IL13 etkisiyle B lenfositler IgE sekrete eden B hc'ne dönüşür
 2. IL5 etkisiyle eozinofiller aktive olur
 3. IL13 etkisiyle epitel hc'den mukus salınımı artar

Tip I hipersensitivite reaksiyonu

- Mast hc, bazofil ve eozinofiller, bu reaksiyonun efektör hc'dir.

Tip I hipersensitivite reaksiyonu

- Mast hc, bazofil ve eozinofiller, bu reaksiyonun efektör hc'dir.

Mast hc degranülasyonu:

- Anaflatoksinler (C5a, C3a)
- İlaçlar (codeine, morphine)
- Soğuk, sıcak, fiziksel egzersiz
- Soğuk ve fiziksel egzersiz, T_H2 ve IgE bağımsız mast hc degranülasyonuna neden olur (Non-atopik allerji)

- Klinik uygulamada bu reaksiyonlar *allerji*, buna yol açan antijenler *allerjen* olarak adlandırılır
- Allerjen; protein veya kimyasal maddeye bağlı proteindir
- Lokal Tip I HS reaksiyonlarına genetik yatkınlık “Atopi” olarak adlandırılır
- Sağlıklı bireylerde çevresel Ag'lere olmayan veya zararsız düzeyde olan cevap, atopik bireylerde güçlüdür (atopik bireylerde serum IgE ve IL4 yüksek)

1. Lokal...Allerjik rinit, konjonktivit, besin allerjisi, astım
2. Sistemik...Anafilaksi

Sistemik Anaflaksi:

- Vasküler şok, ödem ve solunum güçlüğü ile karakterize sistemik bir tip 1 HS reaksiyonudur
- İlaçlar, hormonlar, enzimler, böcek toksinleri bu tabloya nob
- Maruziyetten sonraki dakikalar içinde kaşıntı, ürtiker, deride eritemler ve solunum sıkıntısı ortaya çıkar
- Kusma, kramp, diyare ve larenks obstrüksiyonunu takiben şok gelişir ve ölümlerle sonuçlanabilir

- Tip I: Sistemik, Lokal (Anafilaksi, Allerji)
- Tip II: Antikor ilişkili
- Tip III: İmmün kompleks ilişkili
- Tip IV: Geç tip/hücre ilişkili

Tip II (Antikor ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

- Hücre yüzeyi veya ekstrasellüler matriks antijenlerine karşı oluşan IgE dışı antikorlar, antijenin bulunduğu dokuda lokalize hastalığa neden olur
- Doku antijenlerine karşı gelişen antikorlar 3 temel mekanizma ile hastalığa neden olur:
 1. Opsonizasyon ve fagositoz
 2. Kompleman ve Fc reseptör ilişkili inflamasyon
 3. Hücresel işlev bozukluğu

- Hücre yüzeyindeki Ag'ne bağlanan antikorlar hücreyi opsonize ederek veya direkt olarak opsonize hücreden kompleman proteinleri sentezini artırır.
- IgG'in Fc bölgesine uygun ve kompleman proteinleri için uygun reseptör sentezleyen fagositik hücreler opsonize hücreyi fagosite ederek ortadan kaldırır.
- Otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopenik purpurada hücre hasarının ve transfüzyon reaksiyonlarındaki hemolizin temel gelişim yoludur

- Ekstrasellüler matriks veya bazal membranlarda biriken antikorlar nötrofil ve makrofajları toplar.
- Bu hücreler, Fc reseptörleri ile antikora veya aktive olan kompleman proteinlerine bağlanarak aktive olur, sekrete ettikleri lizozomal enzimler ve reaktif oksijen radikalleri ile doku hasarına neden olur.
- Antikor ilişkili glomerulonefrit gelişim mekanizmasıdır.

Graves Hastalığı

Myastenia Gravis

- Hücre yüzey reseptörlerine karşı gelişen antikolar, inflamasyon veya doku hasarına neden olmaksızın, ligand gibi davranıp sürekli aktivasyona ya da reseptörü inhibe edip hipofonksiyona neden olur.
- Graves hast ve Myastenia Gravis gelişim mekanizması.

Antikor aracılı Tip 2 reaksiyonlarda antikor çoğu kez otoantikordur, daha nadirense mikrobial bir antijene karşı oluşur.

- Tip I: Sistemik, Lokal (Anafilaksi, Allerji)
- Tip II: Antikor ilişkili
- Tip III: İmmün kompleks ilişkili
- Tip IV: Geç tip/hücre ilişkili

Tip III (İmmün Kompleks ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

- Hastalığa neden olan immün kompleksler, self Ag veya yabancı Ag'ne bağlı Ab'dan oluşabilir.
- İmmün kompleks ilişkili hastalıklar: Clemens von Pirquet, 1911

Difteri antitoksini

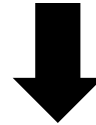


Artrit, döküntü, ateş



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.

Tip III (İmmün Kompleks ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

“Dokularda immün kompleks birikimi ve bunların inflamasyon ve doku hasarını uyarması ile karakterli”

1. **Sistemik** immün kompleks hastalığı (*SLE, Akut serum hastalığı*)
2. **Lokal** immün kompleks hastalığı (*Arthus reaksiyonu*: Antijenin intrakutanöz enjeksiyonunu takiben önceden duyarlı hayvanda deri altında oluşan lokalize akut nekrotizan vaskülitir)

- Ag-Ab kompleksleri normal immün cevaplar sırasında oluşur ancak fazla miktarda yapıldıklarında ve yeterince temizlenmediklerinde dokularda birikerek hastalığa neden olurlar.
- Küçük boyutlu ve antijenik içeriği fazla olan kompleksler depolanma eğilimindedir
- Glomerul ve sinoviyadaki kapillerlerde plazma ultrafiltre edildiğinden kompleksler glomerul ve eklemlerde ve ayrıca küçük damarlarda depolanma eğilimindedir

Tip III (İmmün Kompleks ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

- Dolaşımda oluşan immün kompleksler
- In-situ immün kompleksler

Tip III (İmmün Kompleks ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

Tip III (İmmün Kompleks ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

- İmmün kompleks hasarının morfolojik bulgusu, akut nekrotizan vaskülit'tir

İmmün Kompleks Vaskülit : Akut Nekrotizan Vaskülit

FİBRİNOİD NEKROZ:



```
graph TD; A[FİBRİNOİD NEKROZ:] --> B[ ]; A --> C[ ]
```

**Nekrotik Hücreler / İmmün Kompleks / Kompleman /
Plazma Proteinleri**

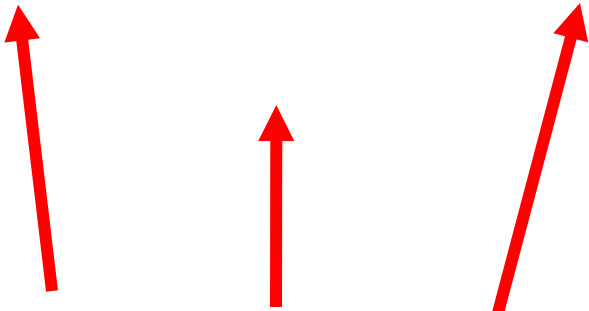
SLE glomerulonefrit Fokal Nekroz

Anti IgG (Immunfluoresan Mikroskopi)

SLE glomerulonefrit Fokal Nekroz, Immüinkompleks birikimi



**Epidermis bazal Membranında
likefaksiyon şeklinde dejenerasyon**



Anti IgG ile İmmükompleks birikimi

- Tip I: Sistemik, Lokal (Anafilaksi, Allerji)
- Tip II: Antikor ilişkili
- Tip III: İmmün kompleks ilişkili
- Tip IV: Geç tip/ T hücre ilişkili

Tip IV (T hücre ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

T hc'ri, gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu veya hedef hc'ri direkt öldürerek doku hasarına neden olur

1. CD4 (+) T hücre reaksiyonu: İnflamasyonun tetiklenmesi.
2. CD8 (+) T hücre reaksiyonu (Hücre aracılı sitotoksite): Hedef hücrelerin direkt öldürülmesi.

- Doku hasarına neden olan T lenfositler otoreaktif ob / yabancı Ag'ne spesifik ob
- T lenfosit aracılı doku hasarı, fagositik hücreler ve antikorlarla eradike edilemeyen persistan mikroplara karşı gösterilen immün cevaplar sırasında da oluşabilir.

Organ spesifik otoimmün hast'ın çoğu otoreaktif T lenfositler ve self Ag'in etkileşimi ile karakterlidir.

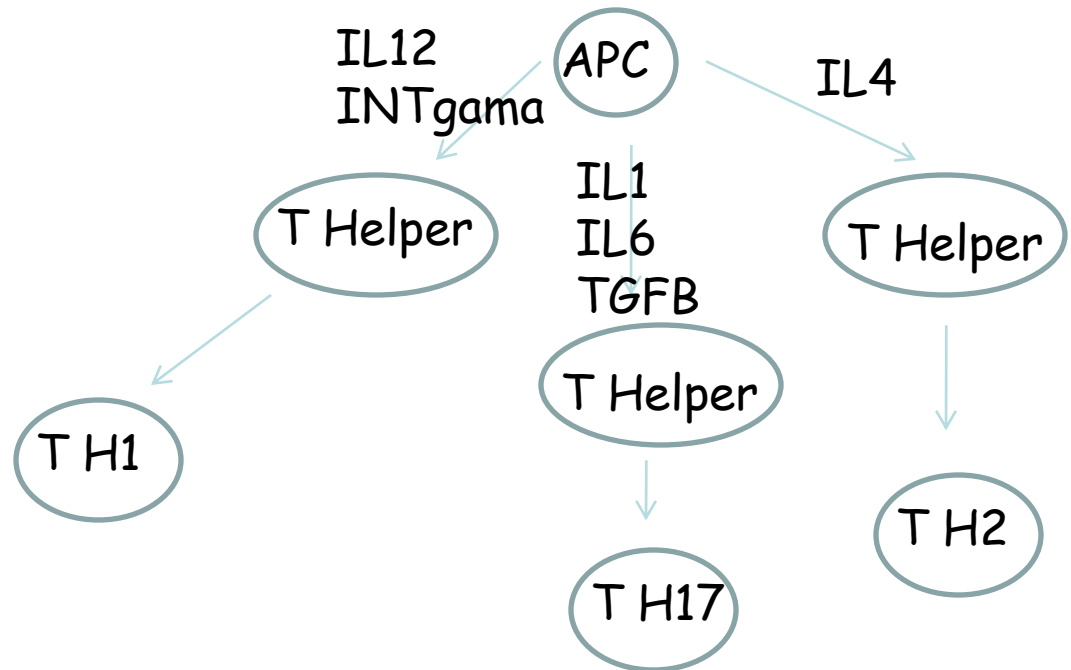
Tip IV (T hücre ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

1. CD4 (+) T hücre reaksiyonu

IL12

IL1, 6

T hücre aracılı hastalıklarda inflamasyon tipik olarak kroniktir.



CD4 + T hücre reaksiyonu:

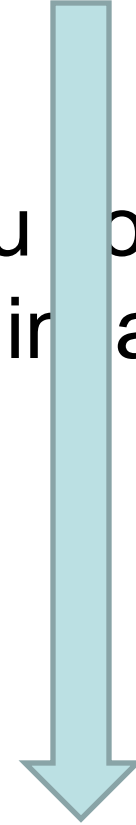
- Güçlü T hücre ve makrofaj cevabı uyaran intrasellüler mikroplara karşı konağın gösterdiği immün reaksiyon doku hasarına neden olabilir (Örn; tüberkükoz)
- Kontakt dermatit
- Tüberkülin testi

Gecikmiş tipte hipersensitivite

- 'CD4+ T hc'in aktivasyonu sonucu oluşan hasarlayıcı sitokin-aracılı inflamatuvar reaksiyon'dur.

Gecikmiş tipte hipersensitivite

- 'CD4+ T hc'in aktivasyonu sonucu oluşan hasarlayıcı sitokin-aracılı inflamatuvar reaksiyon'dur.



Hasarlayıcı aşırı immün cevap vardır

Gecikmiş tipte hipersensitivite

- 'CD4+ T hücrenin aktivasyonu sonucu oluşan hasarlayıcı sitokin-aracılı iridamatuar reaksiyon'dur.

Ag'e maruziyetten
24-48 st sonra ortaya
çıkıyor

Hasarlayıcı aşırı immün cevap vardır

Gecikmiş tipte hipersensitivite

- Klasik örnek PPD (purified protein derivative) / Tüberkülin deri testidir.
- Pozitif sonuç, önceki karşılaşma veya aktif Tbc enfeksiyonu lehine bulgu olarak kabul edilir

Gecikmiş tipte hipersensitivite

- Klasik örnek PPD (purified protein derivative) / Tüberkülin deri testidir.
- Pozitif sonuç, önceki karşılaşma veya aktif Tbc enfeksiyonu lehine bulgu olarak kabul edilir

Gecikmiş tipte hipersensitivite

- Enfeksiyona karşı Th1 cevabı makrofajları aktive ettiği halde fagositoze mikroplar elimine edilememişse, 'kronik geç tip hipersensitivite reaksiyonları' görülür.
- Mikroplar küçük bir alanda lokalize ise oluşan inflamatuvar hücre nodülleri 'granülom'olarak adlandırılır.
- Bu tip reaksiyonlarda aktive T hc ve makrofajlar sitokin ve büyüme faktörü oluşturmaya devam ederler ki bu durum reaksiyonları güçlendirir
- Doku hasarı ve kronik inflamasyonun sonucu fibrozisdir
- Kronik geç tip hipersensitivite reaksiyonlarında sürekli sitokin uyarımına bağlı olarak aktive makrofajlar değişir 'epiteloid histiyosit' adını alır ve birleşerek 'multinükleer dev hc' oluşturabilirler.

Gecikmiş tipte hipersensitivite

- Granülomatöz inflamasyon, infeksiyonu sınırlamaya yönelik bir cevap olmakla beraber doku hasarı ve organ disfonksiyonunun da nedenidir
- Granülomatöz inflamasyon, M.Tuberculosis ve bazı mantarlar gibi persistan mikroplara tipik cevaptır ve fibrozisin eşlik ettiği kronik geç tip hipersensitivite formudur

Tip IV (T hücre ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

2. CD8 (+) T hücre reaksiyonu (Hücre aracılı sitotoksite)

Perforin
Granzim
FAS ligand

- Viral enfeksiyonlara karşı sitotoksik T hc cevabı, infekte hc'in ölmesi ile doku hasarına neden olabilir
- Sitotoksik T hc'ri CD4+ T hc'in rol oynadığı doku hasarına da katkıda bulunabilirler (Tip I DM)