

Monosit



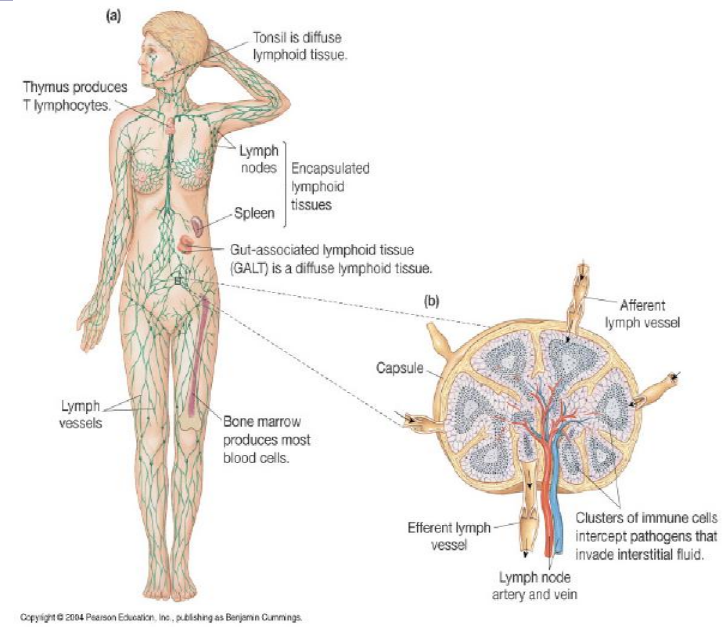
Nötrofil



Eozinofil



Bazofil



Stem cells

Hemocytoblast

Myeloid stem cell

Lymphoid stem cell

Committed cells

Myeloblast

Monoblast

Lymphoblast

İmmün Sistemin Yapısı

Prof. Dr. Mehmet KIYAN

Nonspesifik Direnç

Kimyasal savunma

1. Kompleman

- *Çoğunluğu enzim öncülü olan 20 kadar protein grubu*
- *Tümü plazma proteinleridir*
- *Normalde inaktiftirler ve çoğunlukla klasik yolla aktiflenirler.*
- *Yabancı bir madde ile kombine olduğunda bir “komplement kaskadı” aktive edilir*
- *Kompleman proteinleri bakteriyel membranı yırtarlar*

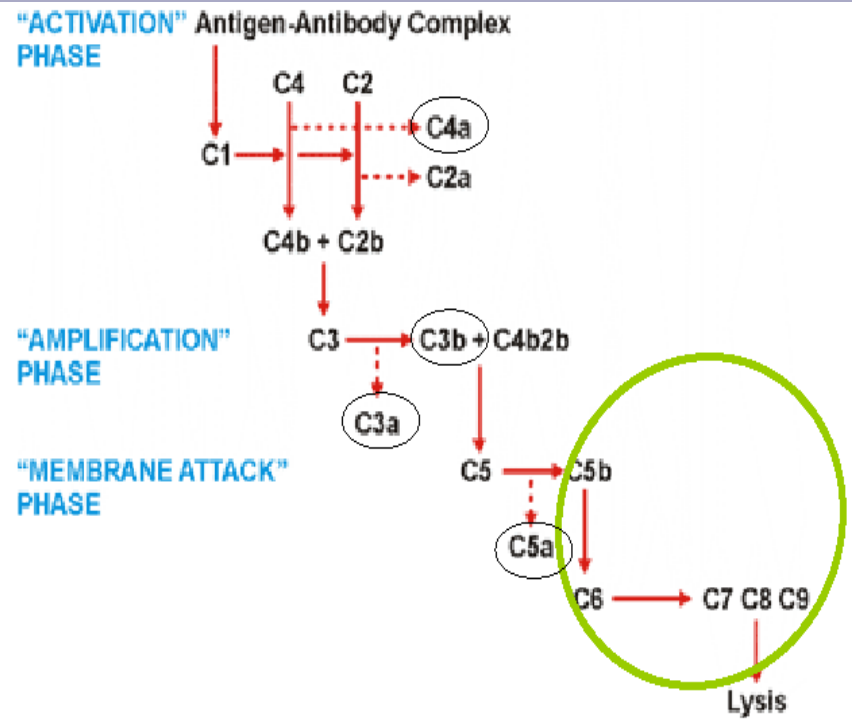
2. Interferon

- *Viral infeksiyonlara direnç için vücut hücrelerini stimule ederler*
- *Viral replikasyonu inhibe ederler*

Kompleman Aktivasyonu

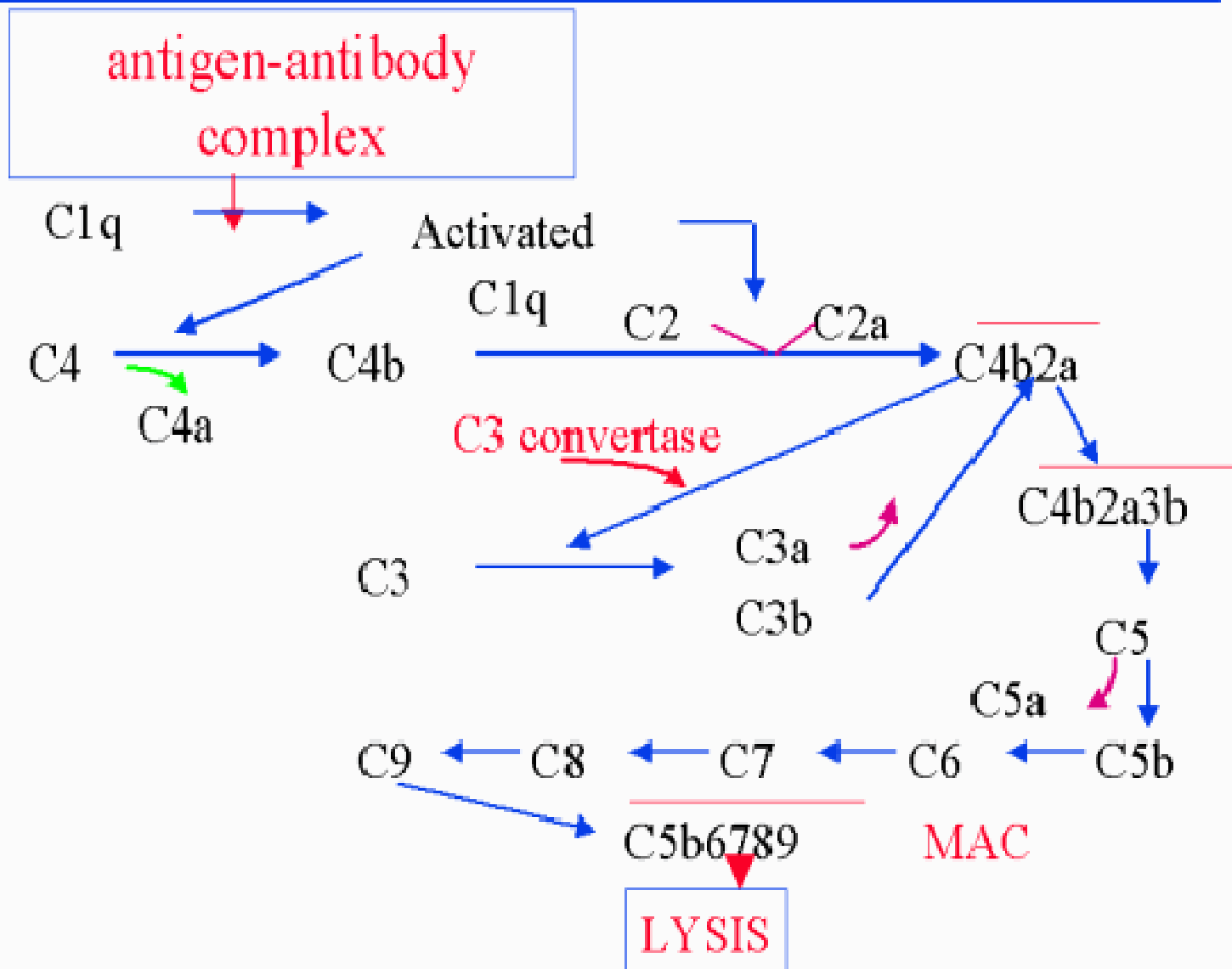
A - Klasik Yol

- *Antijen - antikor reaksiyonu ile uyarılır.*
 - *Antijen antikora bağlanınca antikor yapısındaki sabit bölgede bulunan reaktif bir bölge aktiflenir.*
 - *Bu bölge kompleman sisteminin C1 proteinine bağlanır.*
 - *Bu; reaksiyonun geri kalanını tetikler.*



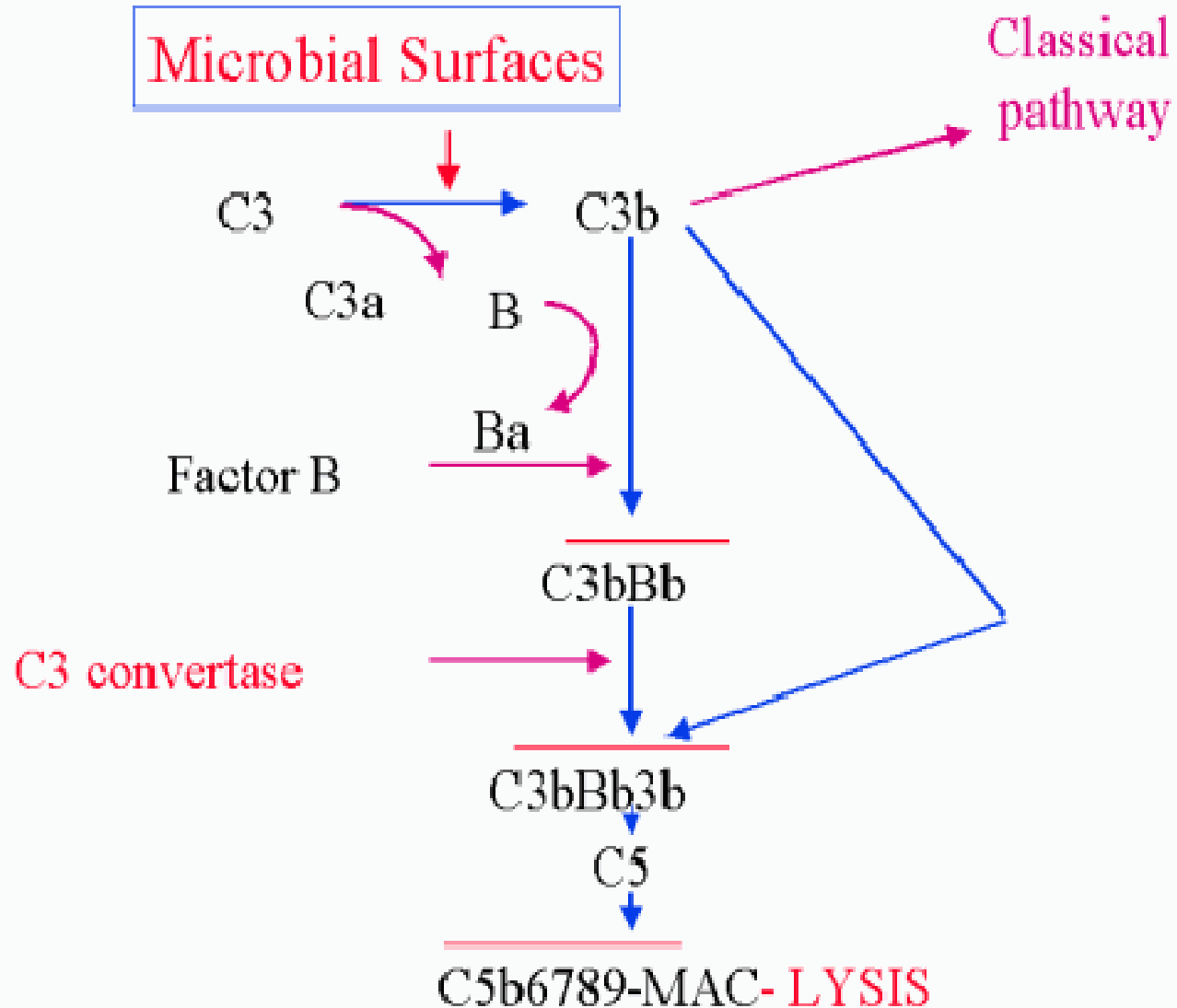
Kompleman Aktivasyonu

A - Klasik Yol

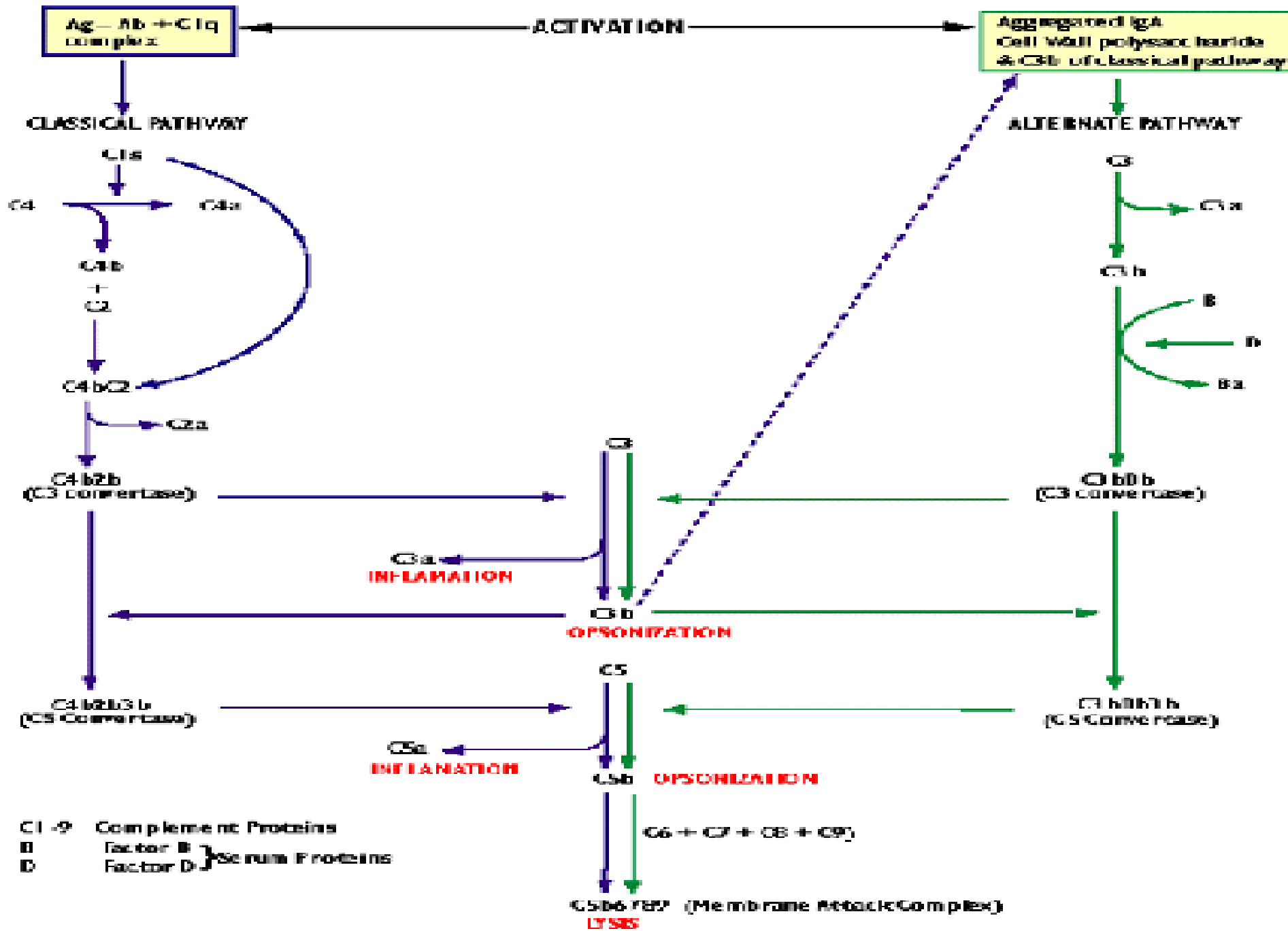


Kompleman Aktivasyonu

B - Alternatif Yol

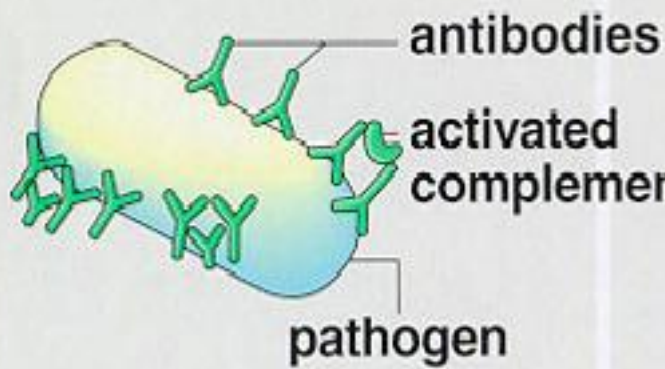
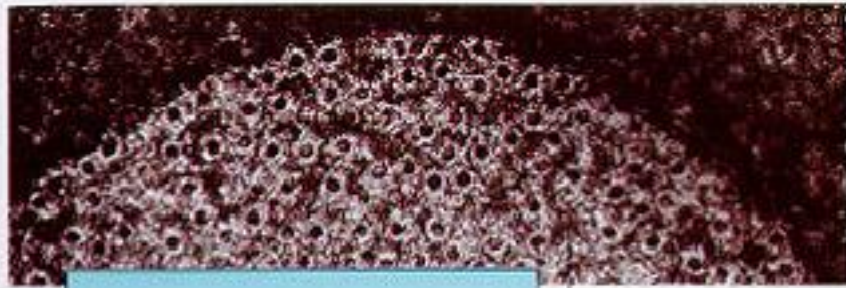


COMPLEMENT CASCADE

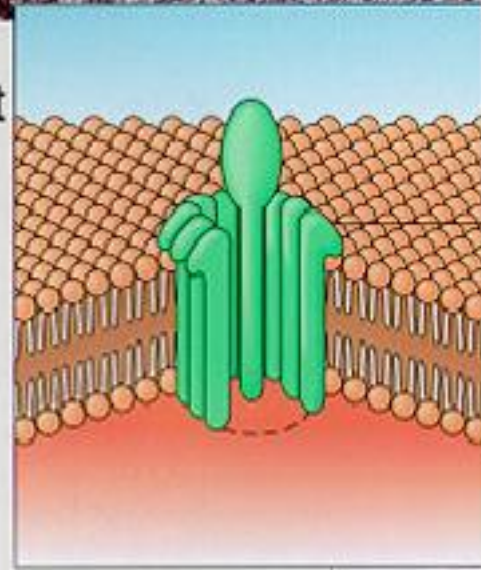


Kompleman sistemi çalışmaya başladıktan sonra oluşan ara ve son ürünler istilacı mikroorganizma yada toksinin etkilerini engellerler

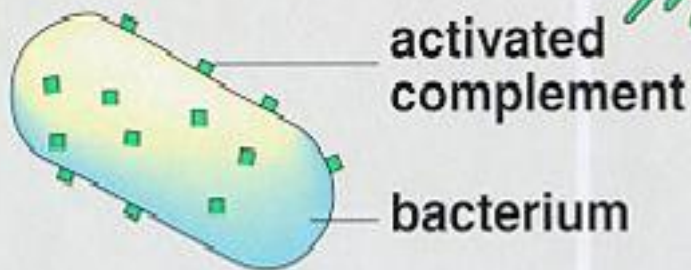
- ***Opsonizasyon ve fagositoz***
 - *(C3b ve C5b)*
- ***Lizis***
 - *(MAK-C5b6789 kompleksi)*
- ***Aglütinasyon***
- ***Virus nötralizasyonu***
- ***Kemotaksis***
 - *(C5a)*
- ***Mast hücre ve bazofil aktivasyonu***
 - *(C3a, C4a, C5a)*
- ***İnflamatuvar etkiler***



activated complement

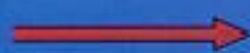


pore
cutaway view of a membrane attack complex
lipid bilayer of pathogen



pathogen dies

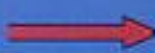
ACTIVATION



CASCADE REACTIONS

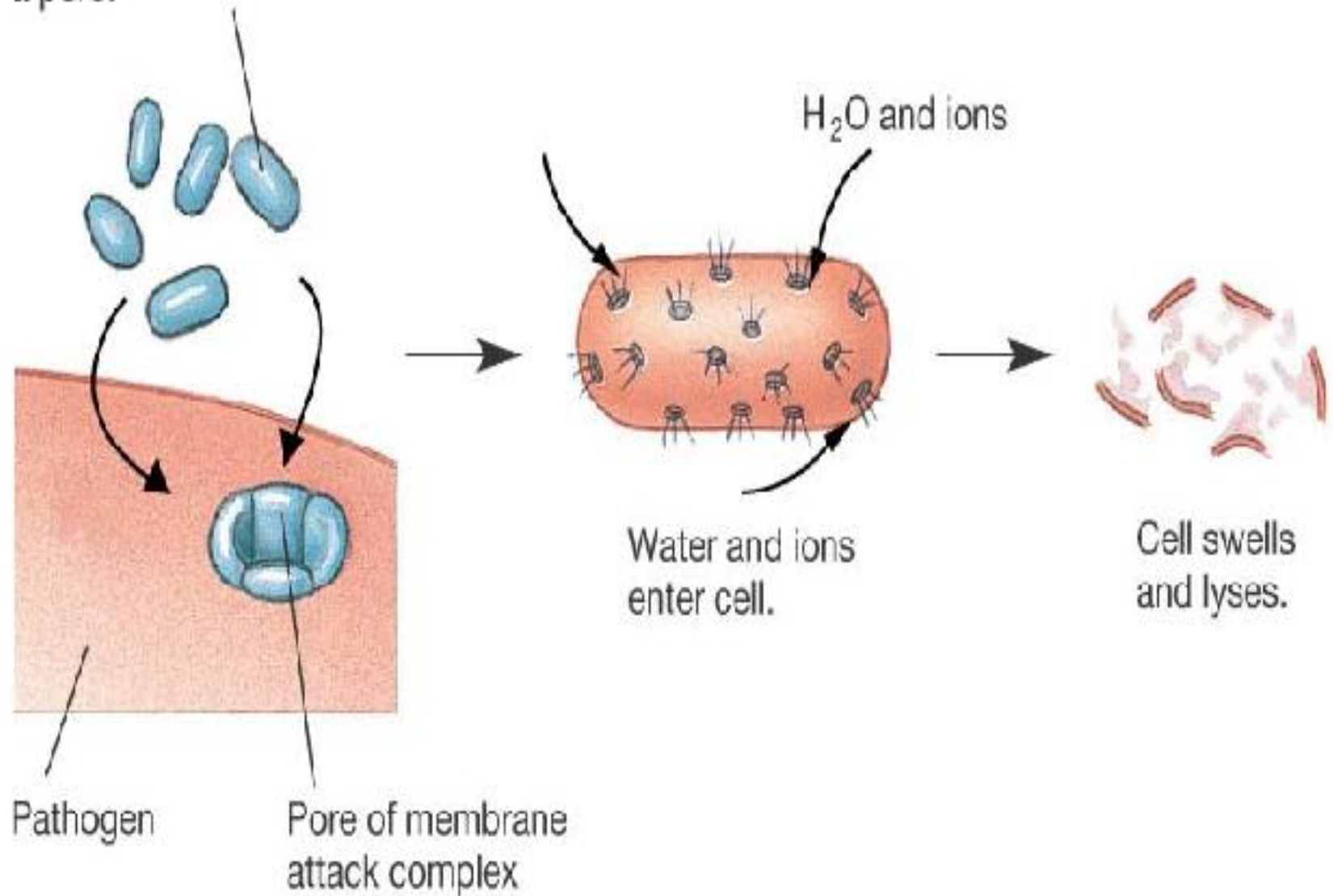


FORMATION OF ATTACK COMPLEXES



LYSIS OF TARGET

Complement proteins insert themselves into the membrane of pathogens, creating a pore.



Complement



Bacteria



① Ruptures (lyses) bacterial cells



Phagocyte



② Establishes chemical gradient for attraction of phagocytes



Bacteria

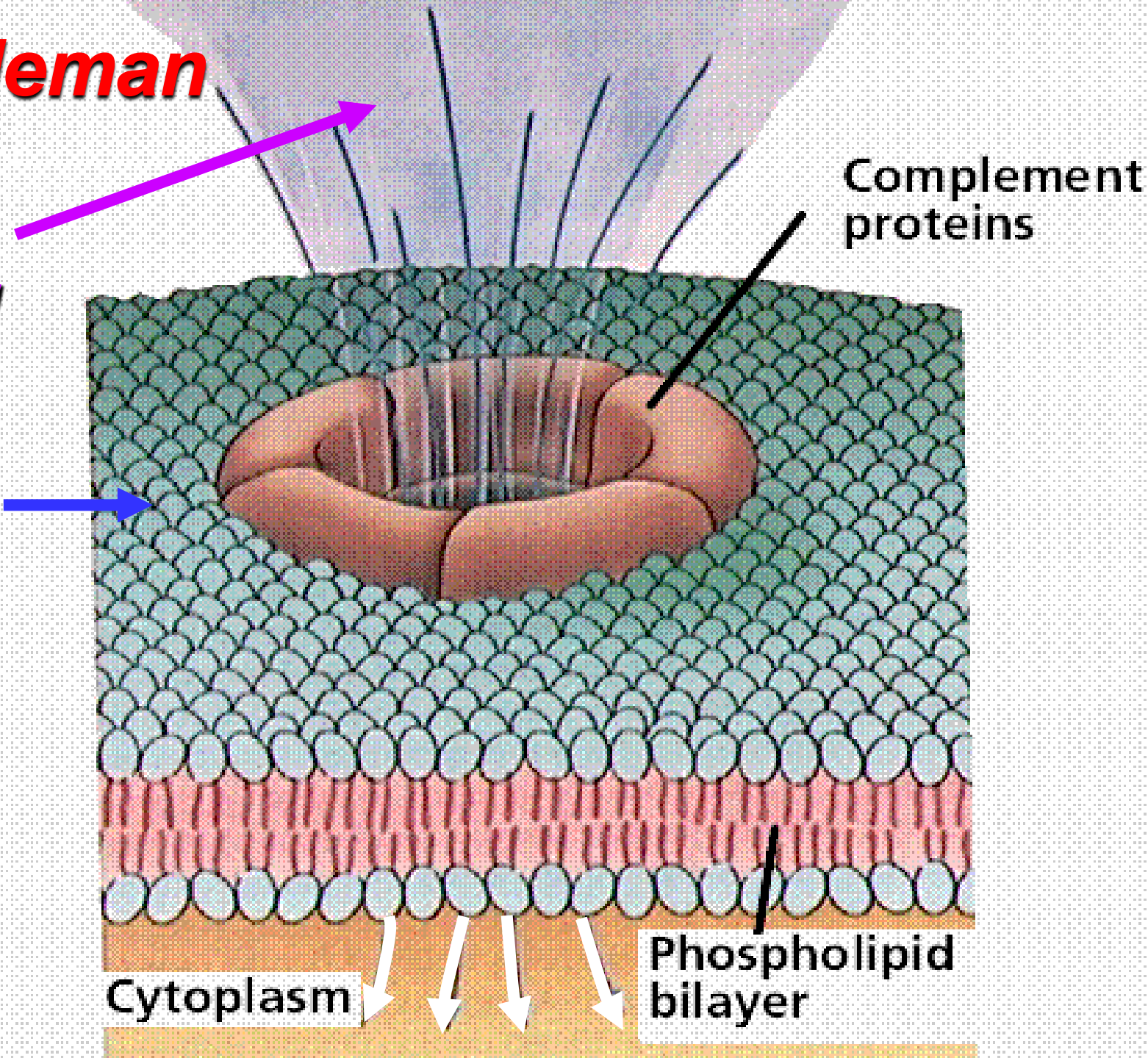


③ Coating of bacterial cells enhances recognition and engulfing by phagocytes

Kompleman

Sıvı
fişkirması

Bakteriyel
membran



Edinsel Bağışıklık



Edinsel Bağışıklık

Organizmanın selektif ve antijene spesifik direnç kazanmasıdır. İki şekilde sağlanır.

1. Aktif immünizasyon:

Hastalık etkeninin doğrudan alınması (doğal infeksiyon) veya bu etkenin zararsız hale getirilmesinden sonra konağa verilmesiyle (aşılama) kazanılır

2. Pasif immünizasyon:

Anneden bebeğe geçen bağışıklık dışında, belirli bir antijene karşı hiperimmün kılınmış başka konaktan (at..) alınan immün serumun veya immünoglobülinlerin korunmak istenilen kişiye verilmesiyle kazandırılır.

Edinsel Bağışıklık

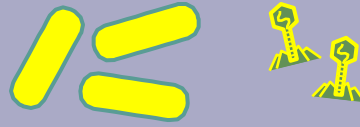
- 1. Hücresel Bağışıklık (T hücre aracılı)*
- 2. Humoral Bağışıklık (B hücre aracılı)*

İstila!

*İstilacının yapısında bulunan bileşikler
(protein, polisakkarid) → **ANTİJEN***

Haptenler !!!

İstila lenfoid doku ile karşılanır.



Bakteri

Virüs



Yanıt

Mükoz membran

Fiziksel bariyer

Sitokinler

Silia

Antimikrobiyal sekresyonlar

Makrofajlar

Edinilmiş yanıt

Hücresel yanıt

Makrofajlar
Antijeni sunar

Humoral yanıt



T



B

Sitokin



Memory B



Sitotoksik T



Plasma



Antikorlar



B Lenfositleri

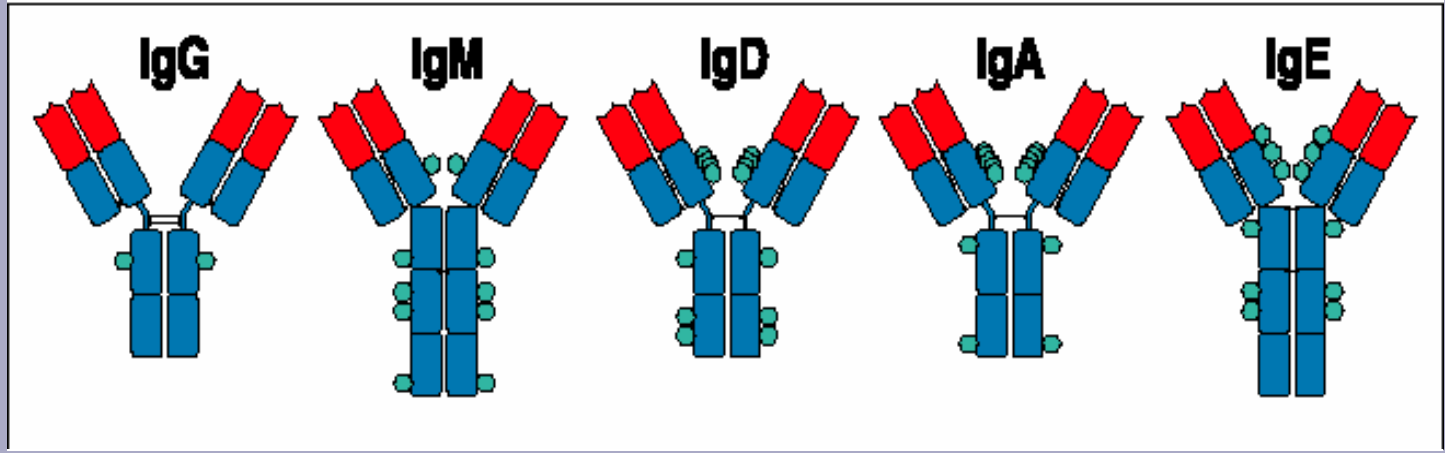
- *B lenfositlerinin farklılaşması*
 - *Kemik iliği*
 - *Karaciğerde*
 - *olmaktadır.*
- *Stem hücreden olgun B hücresi oluşması*
antijenden bağımsız
- *B lenfositlerinden plasmosit ve bellek hücrelerin oluşması*
antijene bağımlı

- Olgunlaşmış B lenfositlerin uyarılması sonucu:*
- *Plasma hücreleri*
 - *Bellek B lenfositleri*

Antikorlar

- Plazmositler tarafından sentezlenir
- Immunoglobulin tipleri:

- IgG,
- IgM,
- IgA,
- IgD
- IgE



Ig'lerin bulunduğu yerler:

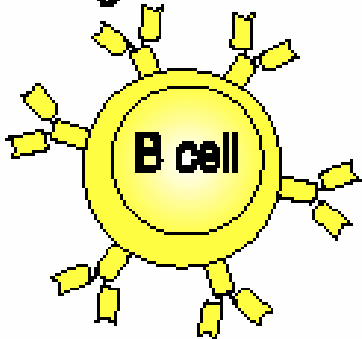
- Plasma
- Daha az oranda
 - Dokularda,
 - Hücrelerarası sıvılarda

Antikor yapısı ve B hücre çeşitliliği

- Antikorlar antijenlere özgündür (çeşitlilik oranı : 10^{16})
- B hücreleri slg (B cell receptor) taşırlar.
 - slg, antijenle karşılaşınca B hücreleri çoğalıp plasma hücrelerine farklılaşır
 - Plasma hücreleri özgün antikor salgırlarlar.

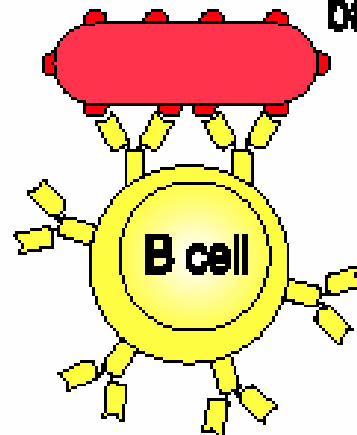
Resting B cell

membrane-bound Ig



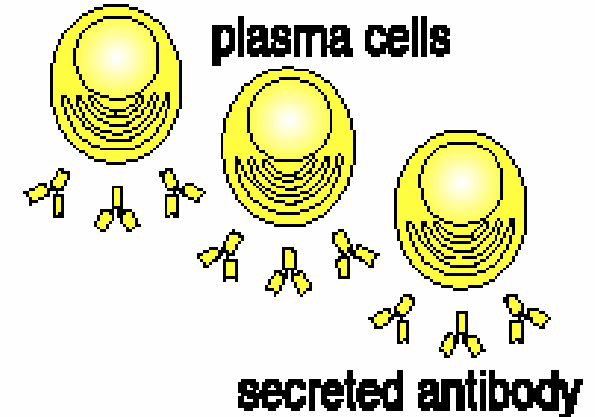
Encounter with antigen

bacterium



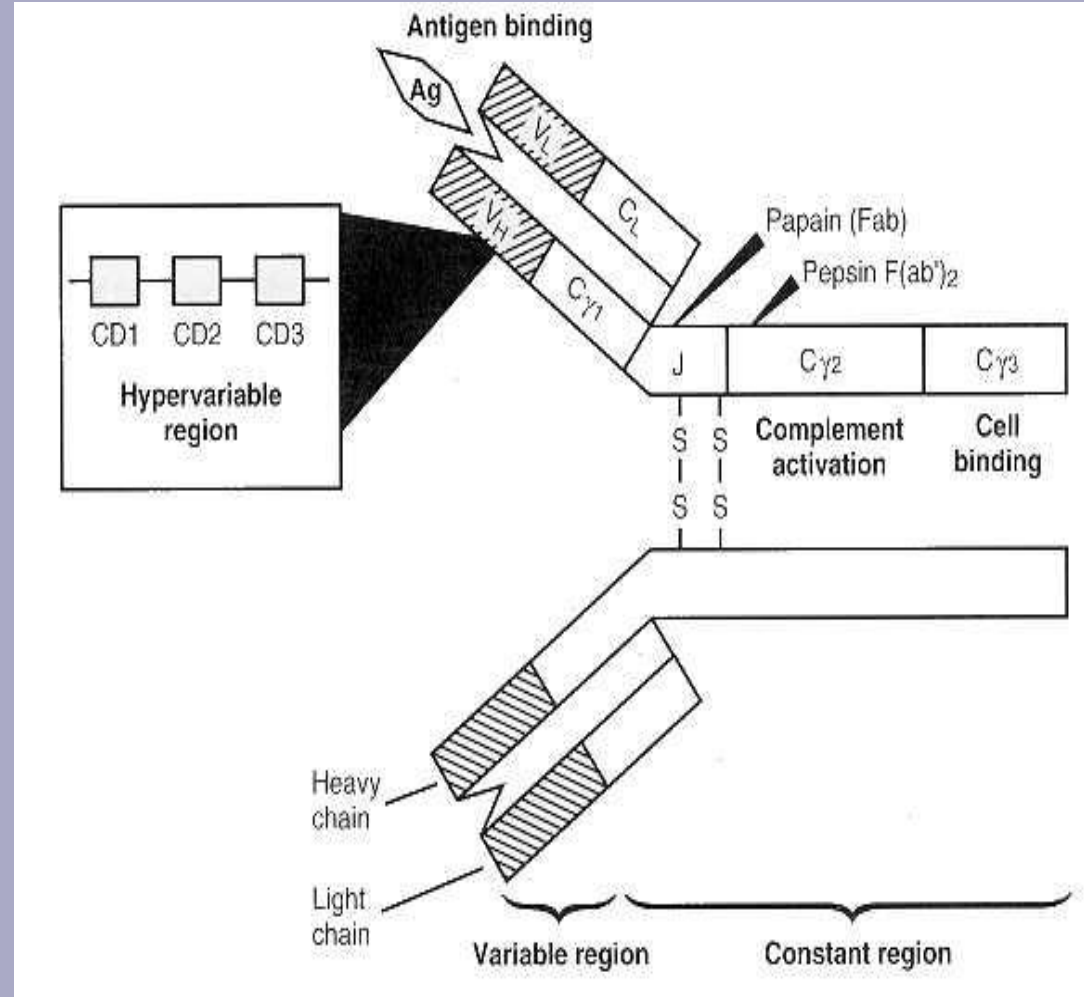
Stimulated B-cell gives rise to antibody-secreting plasma cells

plasma cells



Immunoglobulinlerin yapısı

- Antikorlar serum proteinlerinin çoğunlukla **gama globulin** fraksiyonu içinde bulunmaktadır.
- Bir antikor molekülü 4 polipeptitten oluşur
 - 2 kısa= hafif (Light chains),
 - 2 uzun= ağır (Heavy chains)
 - Uzun ve kısa zincirler birbirine **disülfid bağları** ile bağlanmıştır.

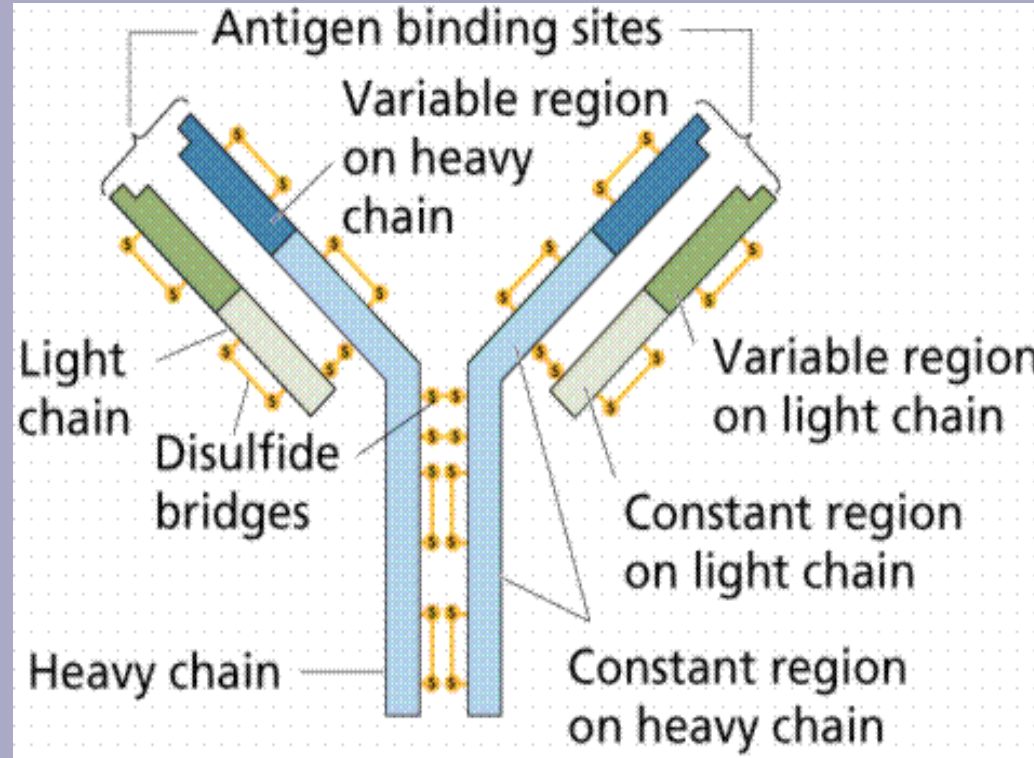


Domain (ilmik)

- Hafif zincirde iki domain var:
 - Variable = VL
 - Constant = CL
- Ağır zincirde dört domain var:
 - VH
 - CH1, CH2 ve CH3

IgM ve IgE'de CH4 de bulunmaktadır.

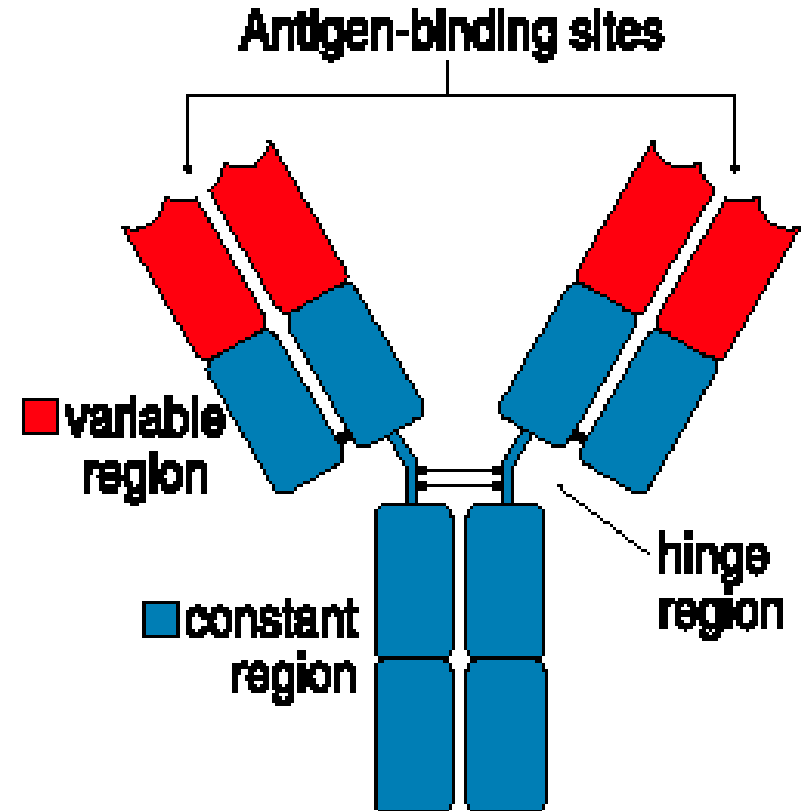
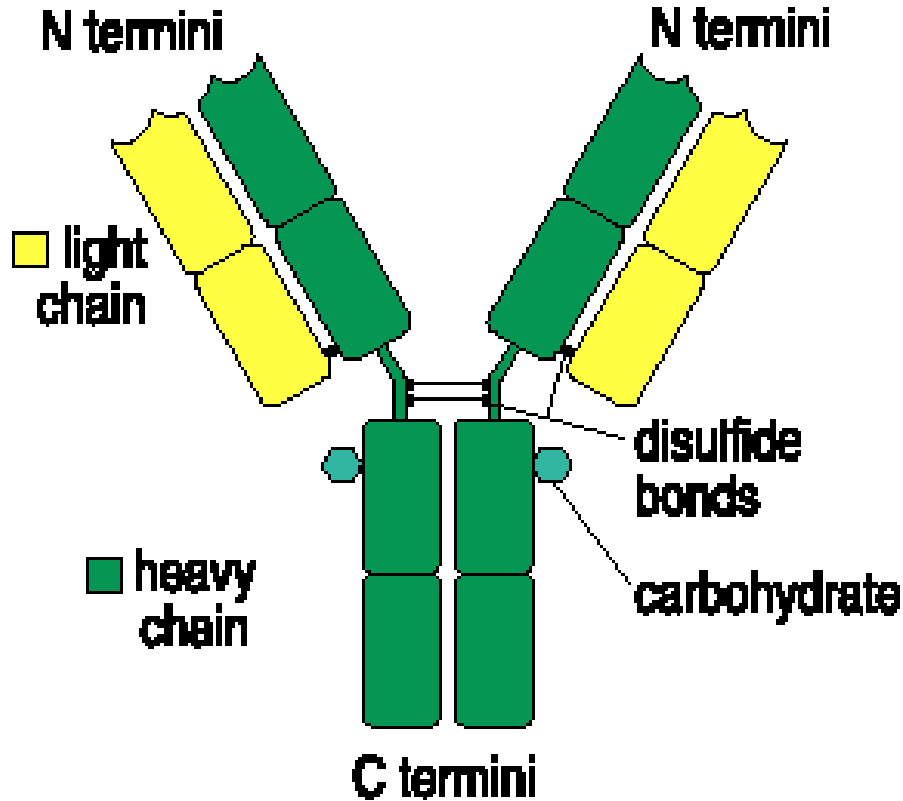
C_L; C_H sabit bölgelerdir..



variable bölge: Aminoterminal bölge
constant bölge: Karboksi terminal bölge

Immunoglobulinlerin yapısı

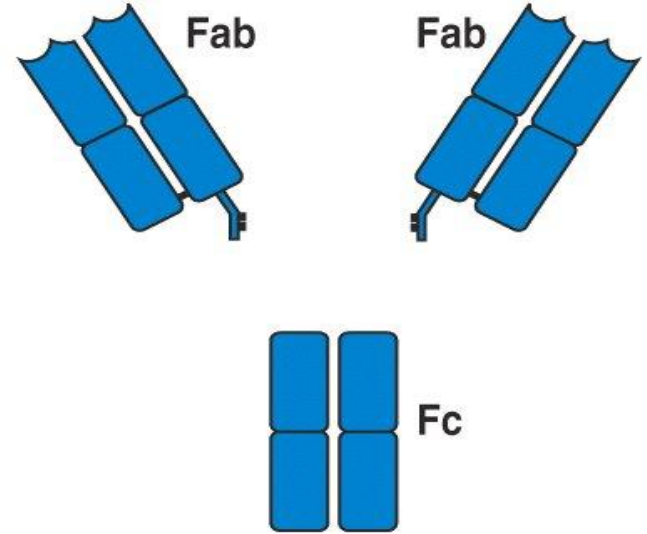
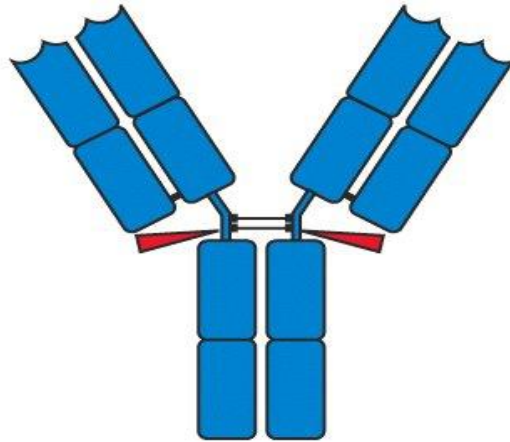
- İki ağır (H); iki hafif (L) zincir
- İki Fab (N terminal) ve bir Fc (C terminal) domain
- Değişken bölge: özgünlük sağlar
- Sabit bölge: immün sistem bileşenleri ile ilişkiye girer.



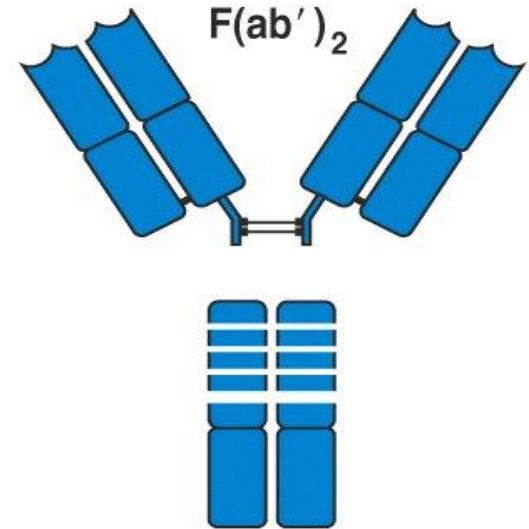
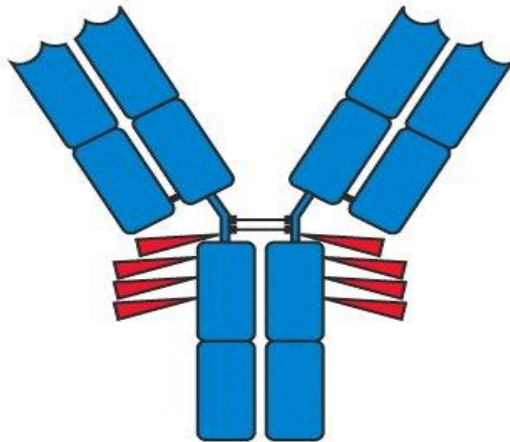
E
n
z
i
m
a
t
i
k

yıkım

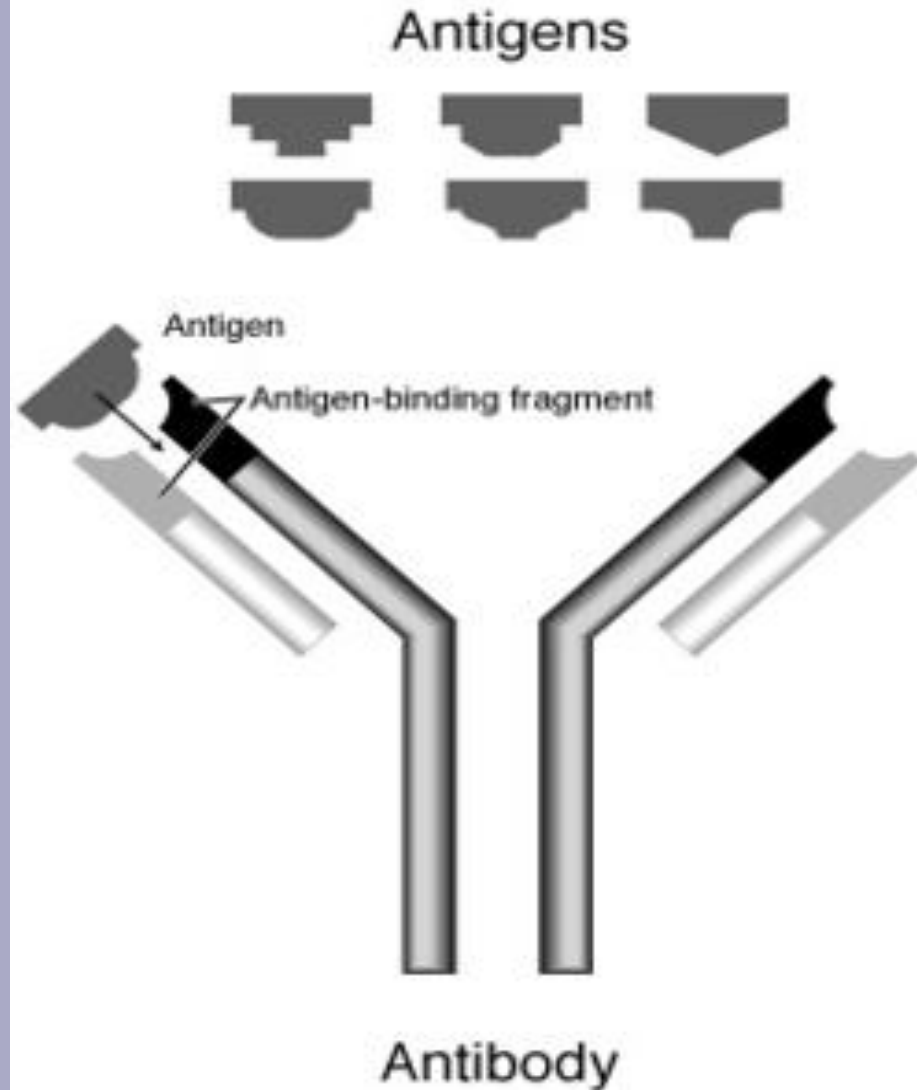
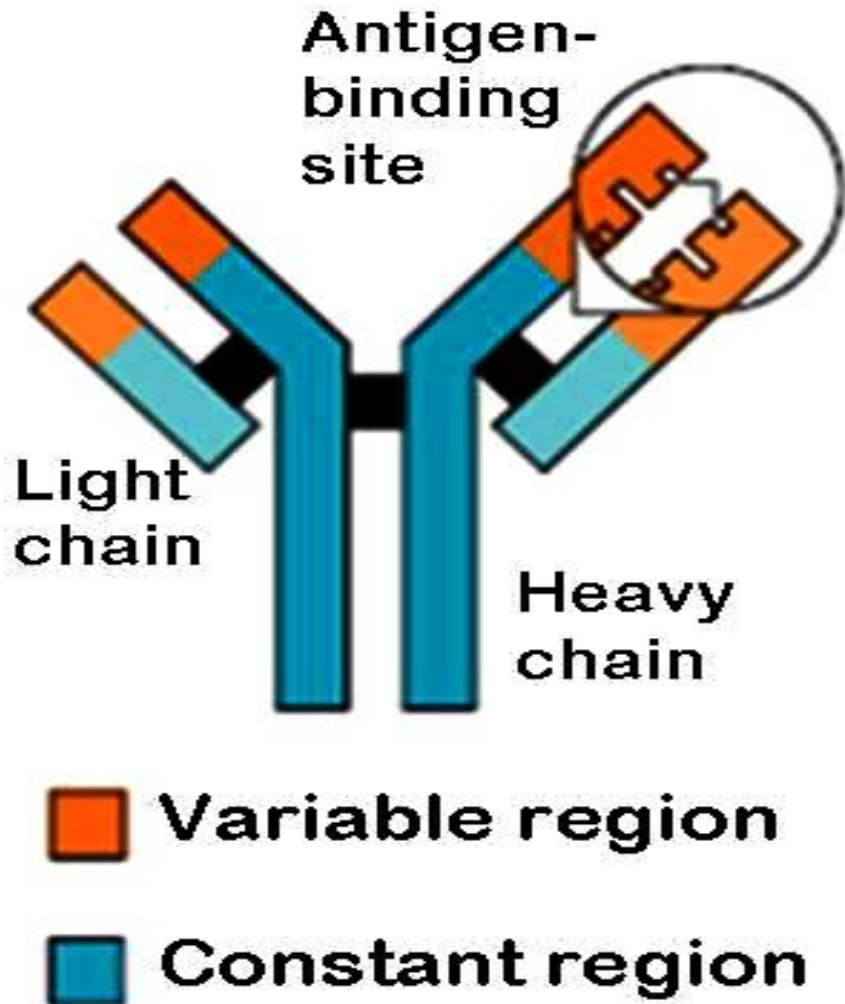
Proteolytic cleavage by papain

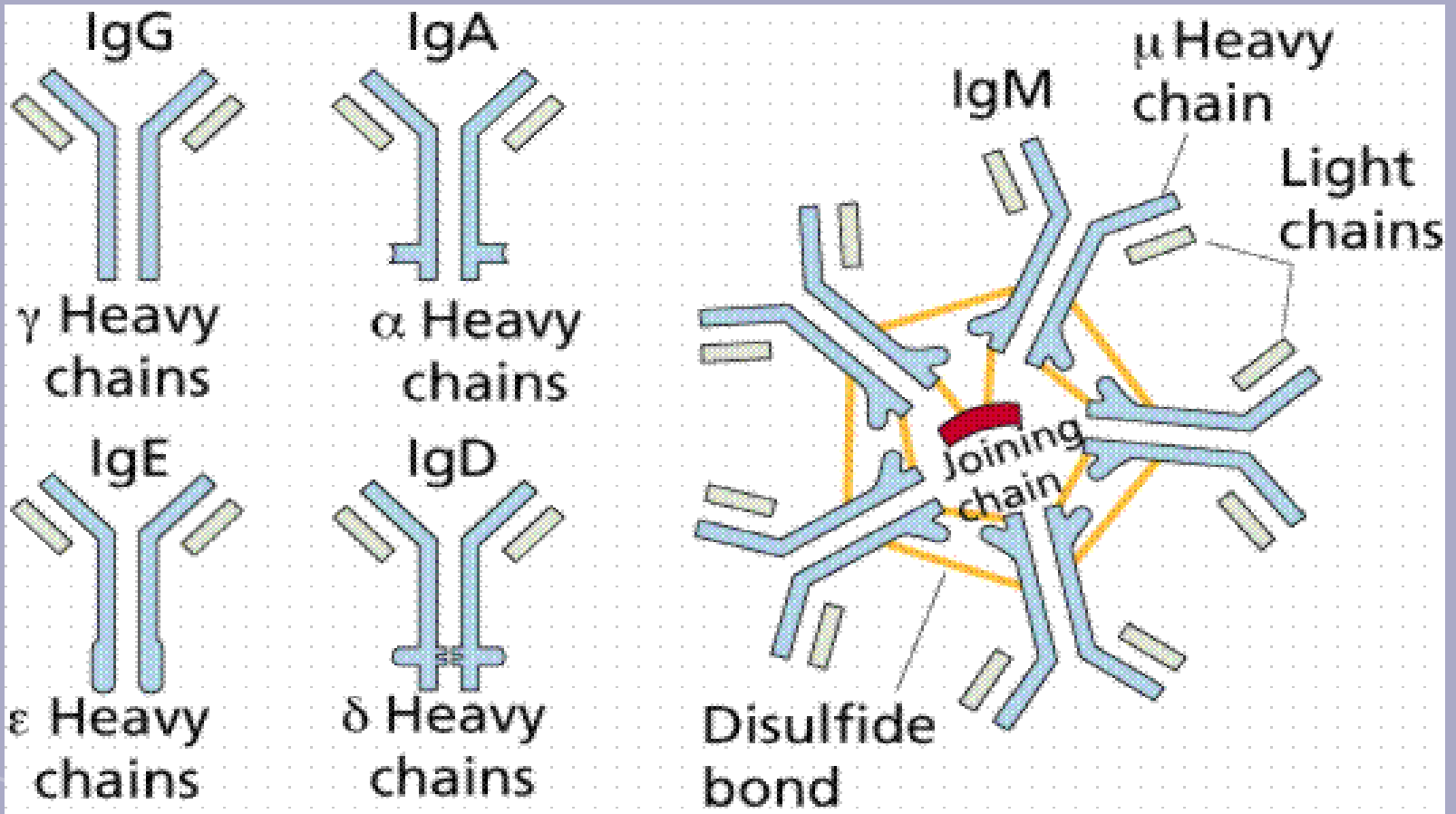


Proteolytic cleavage by pepsin



Hiper değişken bđlgeler antijen bađlamada önemlidir. Bu bđlgelere “complementary determining region” da (CDRs) denir;

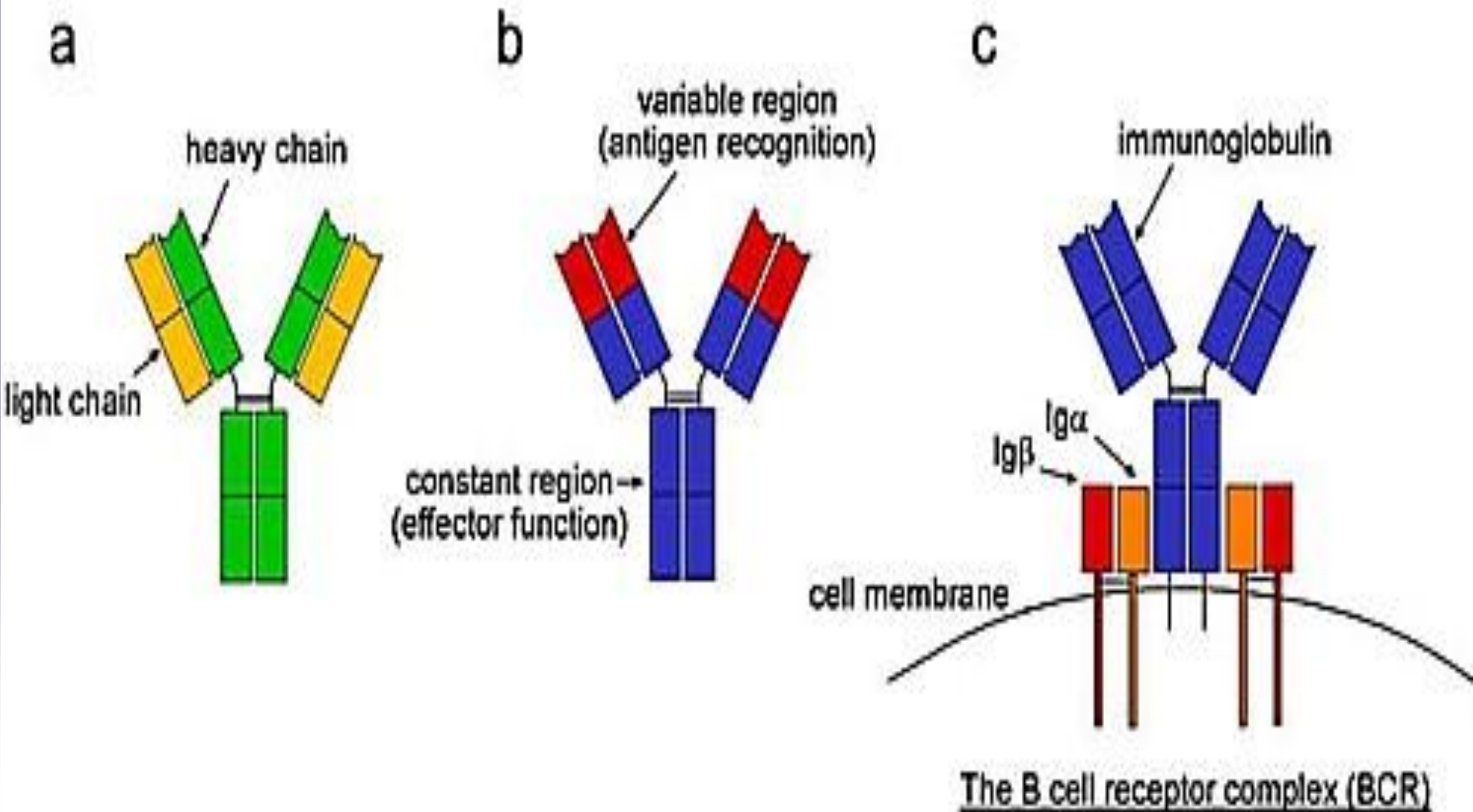




- Ağır zincir için : α , δ , ϵ , γ , μ
- Hafif zincir için: kappa (κ) ve lambda (λ)
- İki değişken bölge vardır. (V_H ve V_L)

| <u>Ig tipi</u> | <u>Ağır Zincir</u> | <u>Alt Tip Sayısı</u> |
|----------------|--------------------|-----------------------|
| IgM | μ | 2 |
| IgG | γ | 4 |
| IgA | α | 2 |
| IgD | δ | - |
| IgE | ϵ | - |

B Hücre Reseptörü ve İmmunglobulinler



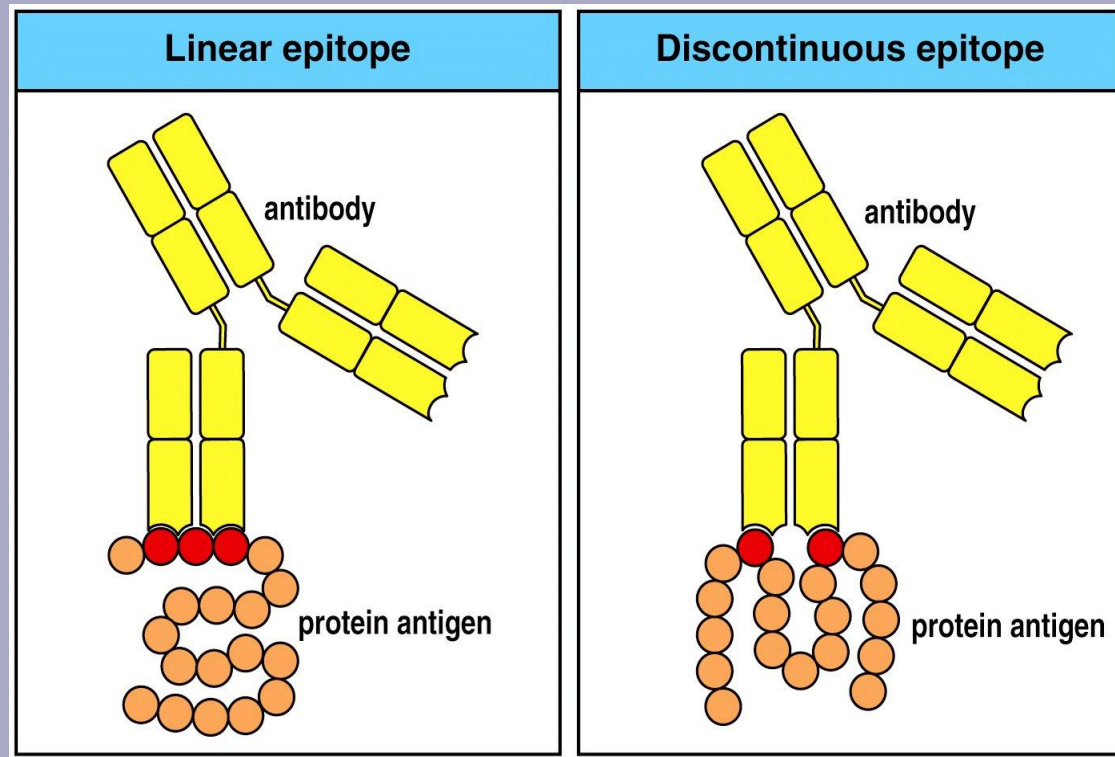
Antijen – Antikor Birleşmesi

• Antikor

- antijenik determinant veya epitopa;
- glikoproteinlere,
- polisakkaridlere,
- glikolipidlere,
- proteoglikanlar

bağlanır.

- Bağlanma gücü affinite olarak geçer.



• Bağlanmada non-covalent bağlar

- elektrostatik,
- hidrogen bağları,
- van der Waals kuvvetleri
- hidrofobik kuvvetler

rol oynar

Organizmaya giren bir antijene karşı oluşan antikorlar

- *suda, tuzlarda ve deęişik eriticilerde erime dereceleri,*
- *elektroforez hızları,*
- *molekül ağırlıkları,*
- *ultrasantrifüjlemede çökme hızları ve diğer özellikleri yönünden çeşitli ayırımlar gösterirler.*
- *Buna göre IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM diye adlandırılan değişik immunoglobulinler ortaya çıkar.*

IgG

- *Normal insan serumunda bulunan Ig'lerin yaklaşık % 70-75'ini oluşturur.*
- *Birbirlerine -S- S- bağları ile bağlanmış iki adet hafif (L) ve iki ağır (H) polipeptit zincirinden oluşur*
- *Sekonder bağışık yanıtta fazla miktarda oluşur.*
- *Antitoksinler IgG sınıfındandır.*
- *Aglütinasyon ve presipitasyon oluşturur.*
- *Opsonizasyon etkisi vardır.*
- *IgG 2 alt tipi hariç, plesentadan geçmektedir.*

IgM

- *Serumdaki Ig'lerin %10'unu oluşturur.*
- *Pentamer şeklinde 5 ünitelerden oluşur.*
- *Bu alt üniteler birbirleriyle CH3 ve CH4 ilmikleri ile disülfid bağları oluşturarak bağlanırlar*
- *IgM'de "J" zinciri de bulunmaktadır.*
- *5-10 antijen molekülü bağlayabilmekte.*
- *İnfeksiyon hastalıklarının seyri sırasında en erken sentezlenen antikor*
- *Büyük bir kısmı (%80) damar içinde bulunur.*

IgM

- *Çoğunlukla primer immun yanıtta oluşur.*
- *Plasentadan geçmez.*
 - *Fötüste IgM düzeyinin artmış olması konjenital infeksiyon veya perinatal infeksiyonu göstermektedir.*
- *Aglütinasyon, hemaglutinasyon, virüs nötralizasyonu ve komplemanı bağlama özelliğindedir*

IgA

- *Serum ve salgısal tipleri var*
- *Serumdaki immungolobulinleri n %15-20'sini oluşturmakta*
- *Serumdaki IgA'ların % 80'i monomer*

Salgısal IgA

- *Genellikle dimer şeklindedir*
- *Sistemik hümoral bağışıklıkta fazla etkili değildir. Mukozal immunitede önemli rol oynar.*

IgA

- *Klasik yoldan komplemanı aktive etmez*
- *Alternatif yoldan kompleman aktivasyonu yapabilmektedir.*
- *IgA bakteriyel lizize yol açmaz.*
- *Lizozim enzimi varlığında gram (-) organizmlere karşı bakterisidal aktiviteye sahip*
- *Sekretuar IgA antiviral etkisi olan bir antikordur*
- *Aglütinasyon etkisi bulunmaktadır*

IgD

- *Serumda eser miktarda bulunur*
- *Total plazma immunoglobulinlerinin % 1'inden daha azını oluşturur.*
- *Dolaşımdaki B lenfositlerinin yüzeyinde bulunur*
- *Ayrıca kordon kanında ve lenfatik lösemi hücrelerinde bulunduğu belirtilmektedir.*
- *Antikor etkinliğinin olduğu ispatlanamamıştır*
- *Monomer şeklindedir*
- *Isı ve aside duyarlıdır.*
- *Alternatif yoldan komplemanı aktive edebilmektedir.*
- *Serumda bazı antijenlere (penisilin, insülin, nükleer antijen, trioid antijeni) karşı IgD tipi antikorlar gösterilmiştir.*

IgE

- *Serumda çok az miktarda bulunmaktadır.*
- *Allerjik olaylarda rol alır.*
- *Tükrük ve nazal sekresyonlarda bulunur.*
- *Isıya duyarlı antikordur.*
- *Plasentadan geçmediği için fetusta duyarlılık oluşumuna neden olmaz.*
- *Alternatif yoldan kompleman aktivasyonuna katılır.*

İmmunglobulinlerin Özellikleri

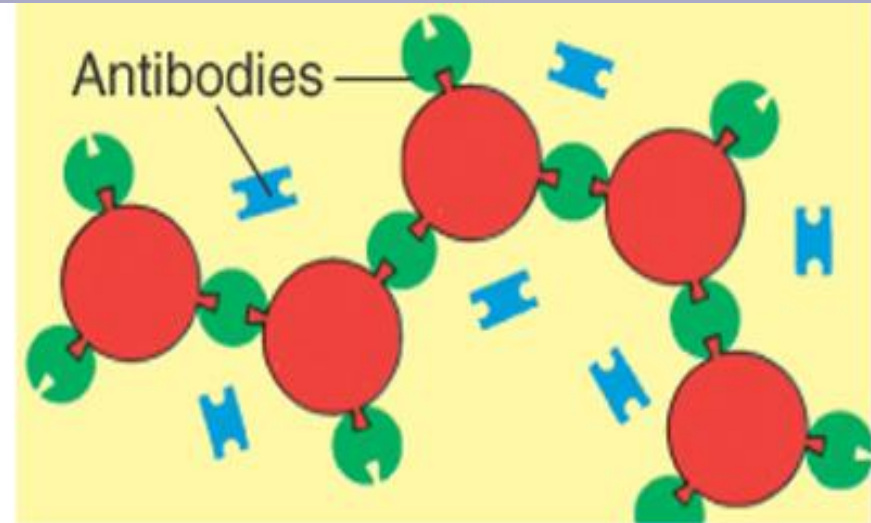
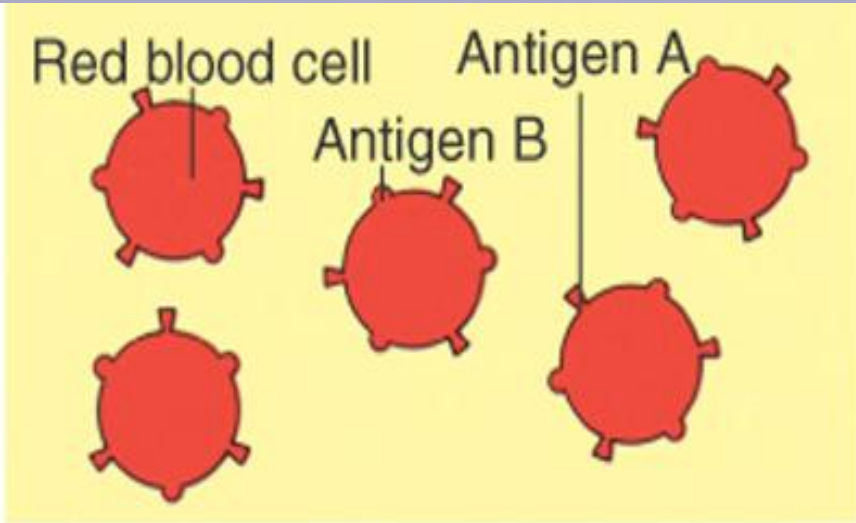
| | IgG | IgA | IgM | IgD | IgE |
|------------------------|---------------|--|------------------------------|-------------------|-----------------|
| Molecular structure | γ_2L_2 | α_2L_2 $(\alpha_2L_2)_2$ $(\alpha_2L_2)_2$ SC | μ_2L_2 $(\mu_2L_2)_5$ | δ_2L_2 | ϵ_2L_2 |
| Molecular weight (kDa) | 150 | 180 | 900 | 150 210 380 | 195 |
| Complement fixation | + | - | + | - | - |
| Placental transfer | + | - | - | - | - |
| Distribution | | | | | |
| Blood | +++ | ++ | +++ | ± | ± |
| Interstitial | +++ | ++ | + | ± | ± |
| Ext. secretion | ± | +++ | ++ | ± | ± |
| Serum T/2 (D) | 20 | <4 | <4 | <4 | <4 |
| Cell binding | | | | | |
| PMNs | + | ± | - | - | - |
| Macrophages | + | - | - | - | ± |
| Basophils | ± | - | - | - | + |
| Mast cells | ± | - | - | - | + |

Heavy chains are γ (IgG), α (IgA), μ (IgM), δ (IgD), and ϵ (IgE).

SC = Secretory component

L = Light chains

Kan grupları



Compatible Blood Types (no clumping)

| <i>Donor</i> | <i>Recipient</i> |
|--------------|------------------|
| O | O, A, B, AB |
| A | A, AB |
| B | B, AB |
| AB | AB |

Incompatible Blood Types (clumping)

| <i>Donor</i> | <i>Recipient</i> |
|--------------|------------------|
| A | B, O |
| B | A, O |
| AB | A, B, O |

Rh Uyuşmazlığı

First pregnancy

Second pregnancy

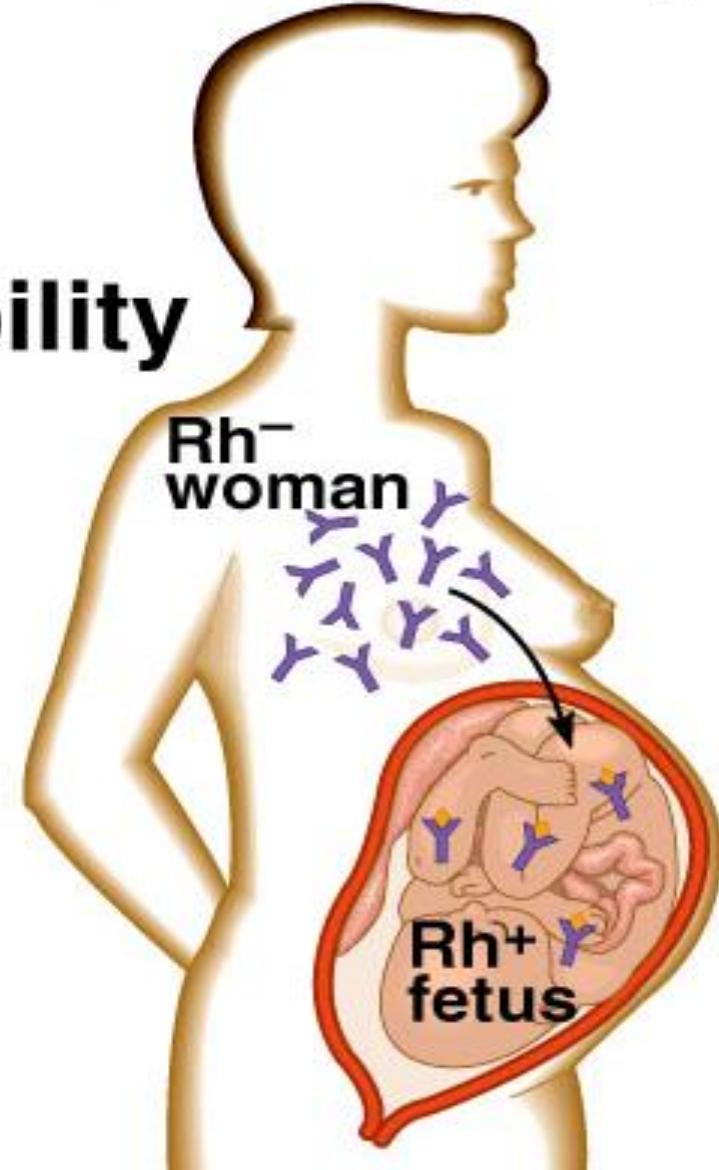
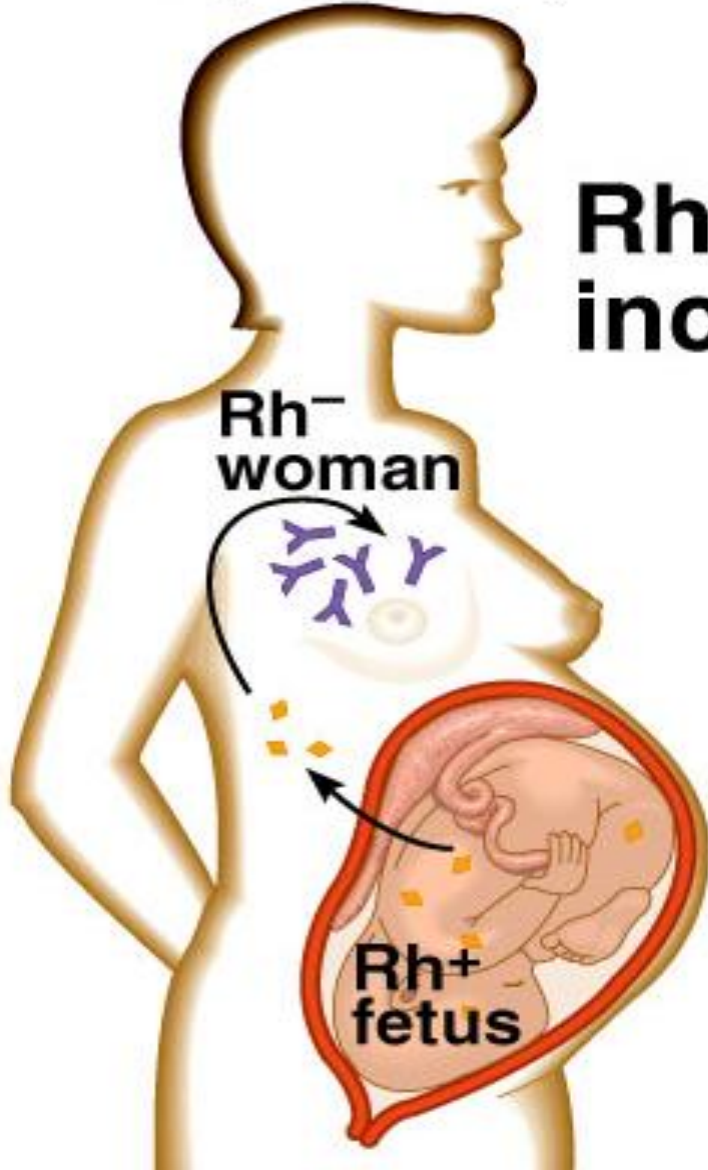
**Rh
incompatibility**

Rh⁻
woman

Rh⁻
woman

Rh⁺
fetus

Rh⁺
fetus



Antikor etkinliđi

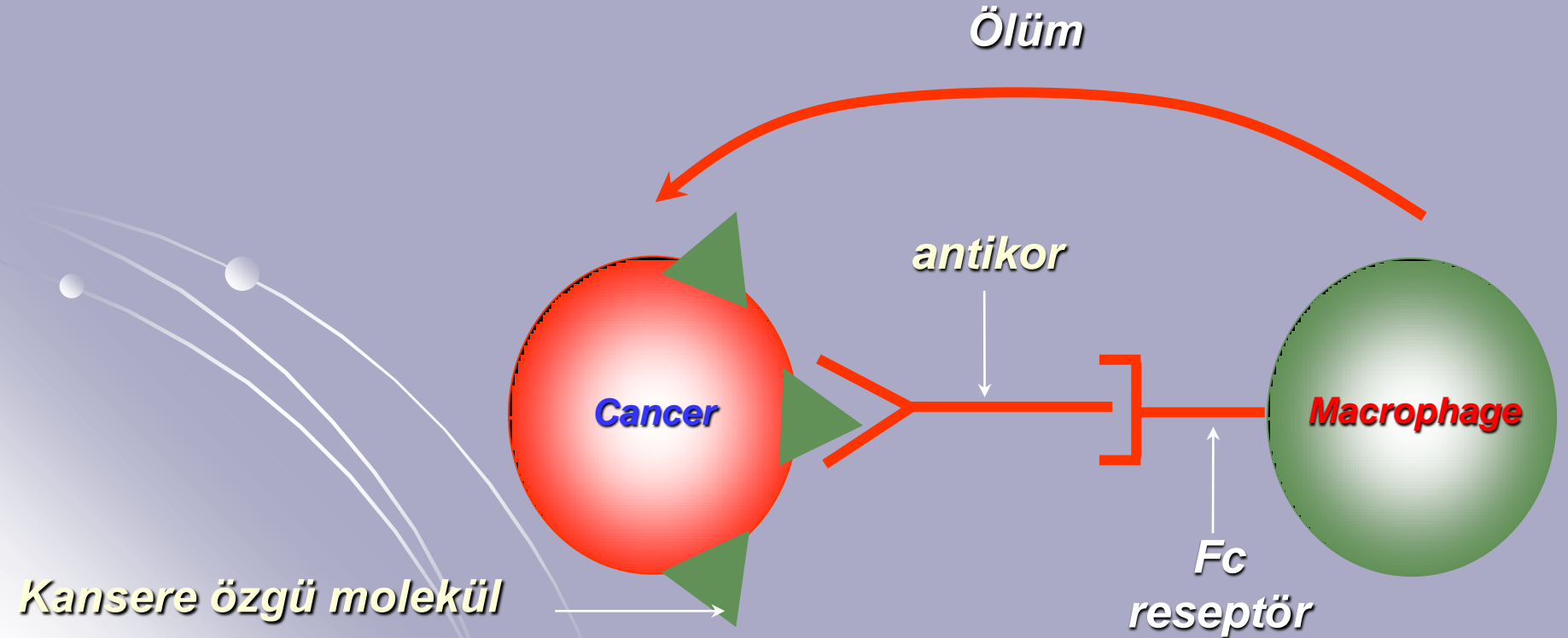
- ***Direk saldırarak:***
 - ***aglutinasyon,***
 - ***presipitasyon,***
 - ***nötralizasyon,***
 - ***lisis***
- ***Kompleman sistemini uyararak***

Monoklonal antikorlar

- ***Tek bir antijenik determinanta karşı uyarılmış tek tip hücrelerin çoğalması ile oluşan plazma hücrelerinin ürettiği tek tip antikorlardır.***

Monoklonal antikolar ve kanser

- *Kanser özgün yüzey molekülleri*
- *Geni Klonla / protein ekspresyonu / antikor yapımı*



Değerlendirme Soruları

1. Aşağıdakilerden hangisi sekonder lenfoid organdır?

- A) Dalak
- B) Kemik iliği
- C) Timus
- D) Fabricius kesesi
- E) Hepsi

2. İnsanda fabricius kesesi eşdeğeri olarak kabul edilen lenfoid organ hangisidir?

- A) Timus
- B) Lenf bezi
- C) Bademcikler
- D) Kemik iliği
- E) Dalak

3. Aşağıdakilerden hangisi primer lenfoid organdır?

- A) Lenf bezi
- B) Apendiks
- C) Timus
- D) Bademcikler
- E) Dalak

4. Antijen sunuculuk görevi yapan hücre hangisidir?

- A) B - lenfosit
- B) T - lenfosit
- C) Nötrofil lökosit
- D) Makrofaj
- E) Eritrosit

Değerlendirme Soruları

5. Lenfosit ön hücreleri nerede olgunlaşarak olgun T- lenfosit haline gelirler?

- A) Lenf bezi
- B) Timus
- C) Dalak
- D) Kemik iliği
- E) Peyzer plakları

6. Aşağıdakilerden hangisi B - lenfosit özelliklerine uymaz?

- A) Hücresel bağışık yanıt oluşumunu sağlarlar
- B) Yüzeylerinde Ig yapısında reseptör taşırlar
- C) Fabricius kesesi veya eşdeğeri organda olgunlaşırlar
- D) Immunglobulin sentezlerler
- E) T - lenfositlere göre sayıları daha azdır.

7. Aşağıdaki özelliklerden hangisi T - lenfosit hücrelerine uymaz?

- A) Kemik iliğindeki ana (kök) hücreden köken alırlar.
- B) Timusta olgun T - lenfosit haline gelirler.
- C) Yüzeylerinde TCR antijen reseptörü taşırlar.
- D) Organ transplantasyonlarında etkin rolleri vardır.
- E) Başkalaşıma uğrayınca plasma hücresi haline geliler.

8. İmmün cevap oluşumunda yardımcı, uyarıcı rol oynayan hücre hangisidir?

- A) $T_h = T_4$ lenfosit
- B) $T_s = T_8$ lenfosit
- C) T_c lenfosit
- D) B lenfosit
- E) Hepsi

Değerlendirme Soruları

9. "HL-A antijenleri" ile ilgili olarak doğru şıkkı işaretleyiniz.

- A) Ekzojen antijenlerden canlı etkenlere aittir.
- B) Hapten yapısındadır.
- C) Doku grubu antijenidir.
- D) Tümör antijenidir.
- E) Hiçbiri

10. "Organizmanın antijenle ikinci kez karşılaşmasından birkaç dakika sonra kaşıntı, solunum sıkıntısı, siyanoz, kusma, karın ağrısı, ishal ve şok bulguları gelişir."

Yukarıda tanımlanan hipersensitivite tipinin adı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Lokal anafilaksi.
- B) Sistemik anafilaksi.
- C) Sistemik immunkompleks hastalığı.
- D) Lokal immunkompleks hastalığı.
- E) Hiçbiri.

11. Aşağıdakilerden hangisi sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonlarından değildir?

- A) Antikor yapımı.
- B) Virusla infekte doku hücrelerinin tahribi.
- C) Kanser hücrelerinin tahribi.
- D) Transplante edilmiş organ hücrelerinin tahribi.
- E) Hiçbiri.

12. Aşağıdakilerden hangisi doğal bağışıklığı oluşturan faktörlerden değildir?

- A) Kompleman
- B) Antikor
- C) Makrofajlar
- D) Natürel killer hücreleri
- E) Hiçbir

Değerlendirme Soruları

13. Aşağıdaki ifadelerden "otoimmün hastalıklar" için yanlış olanı işaretleyiniz.

- A) Vücudun kendi öz dokularının antijenlerine karşı otoantikör geliştirmesi ya da bu antijenlere duyarlı T lenfositlerinin oluşması ile ortaya çıkar.
- B) Otoimmün hastalıklarda hümmöral veya hüccresel immünite, ya da her ikisi ile ilgili reaksiyonlar oluşabilir.
- C) Organa özgü ya da sistemik olabilir.
- D) Bazı olgularda eksogen antijenlere karşı gelişen antikör, organizmaya ait maddelerle çapraz reaksiyon verebilir.
- E) Hiçbiri

***ANTİJEN - ANTİKOR
BİRLEŞMESİ
REAKSİYONU***



Tanımlar

Antijen:

- *Immün olgunluğa sahip organizmaya uygun yollardan girdiklerinde kendilerine karşı bağışık cevap oluşmasına yol açan, bu cevap sonucunda ortaya çıkan ürünlerle özgül olarak birleşme özelliğinde olan organizmanın kalıtsal yapısına yabancı maddelerdir.*

Antikor:

- *antijenlere sıvısal bağışık cevap sonucunda plazma hücreleri oluşturulan antijenleri ile özgül olarak birleşme özelliğinde olan özgül immunoglobulinlerdir.*

- ***Patojen mikroorganizmaların çoğu iyi antijen yapısında olan moleküllere sahiptir.***
- ***Bir mikroorganizmada birden çok antijen bulunur.***

- ***Oluşan antikorlar***
 - *başta kan serumu olmak üzere*
 - *tükürük,*
 - *beyin omurilik sıvısı (BOS),*
 - *dışkı,*
 - *burun salgısı,*
 - *göz yaşı*
 - *diğer vücut salgılarında bulunurlar.*

Ag – Ab birleşmesinin özellikleri

1. Ag – Ab birleşmesi özgüdür.

- Bu özgüllük elde ikisinden birisinin bulunması halinde, onu bir ayıraç olarak kullanarak diğerini araştırmak, saptamak ve tanımak olanağını verir.
- Makro moleküller antikor yanıtına sebep olurlar. Bu moleküller kompleks karbonhidratlar, fosfolipidler, nükleik asitler, proteinlerdir.
- Antikorlar antijenlerin yüzeyindeki determinant veya epitop adı verilen yüzeyde yer alan hidrofil, genellikle sıralı aminoasitlerden oluşan bir bölüme bağlanırlar.
- Epitop antijenin özgüllüğünü sağlayan yapıdır.
- Antikorların antijenle bağlanan kısmına paratop adı verilir.

Ag – Ab birleşmesinin özellikleri

2. Ag – Ab birleşmesi kimyasal bir reaksiyondur.

- Kovalent olmayan bağlar rol oynar. Bu bağlar kuvvetli değildir.
- Bu birleşmede etkili kuvvetler şunlardır:

A. Elektrostatik kuvvetler: antijen ve antikorların aminoasitleri üzerinde bulunan zıt elektrik yüklü (amonyum ve karboksil) determinant gruplarının, elektrostatik çekim kuvvetiyle birbirlerini çekerek birleşmesidir.

B. Hidrojen bağları: Ag ve Ab moleküllerinin birbirine yaklaşması ile gerçekleşen, hidrofilik gruplar arasında meydana gelen geriye dönüşür zayıf bağlardır.

C. Hidrofobik bağlanma: yüzeylerinde glisin, alanin, lösin, izolosin gibi hidrokarbon aminoasit içeren iki protein arasındaki su moleküllerinin itilmesiyle oluşan bağlardır. Ag – Ab birleşmesinde en önemli rolü bu bağlar üstlenir

D. Vander Walls kuvvetleriyle bağlanma: bu kuvvetler antijen ve antikor molekülünü saran elektron bulutlarıyla ilgili kuvvetlerdir. Ag – Ab arasındaki uzaklık $1-2A^{\circ}$ inince

Ag – Ab birleşmesinin özellikleri

3. Geriye dönüşür (reversible) bir reaksiyondur.



Bu olay Danyz deneyi ile gösterilebilir.

Belli bir miktarda antitoksine belli miktarda toksin eklenirse nötralize olmaktadır. Ancak aynı miktar antitoksine onu nötralize edecek miktarda toksin bir defa değil de önce bir kısmı, bir süre beklettikten sonra arta kalan kısmı eklenecek olursa toksinin tam nötralize olmadığı gözlenir.

- Bunun nedeni; ilk katılan toksinin nispeten fazla sayıda ve kuvvetli bağlarca antitoksine bağlanması ikinci kısım eklendiğinde ise serbest antitoksinin azalması ve toksinin zayıf bağlarla bağlanmasıdır.
- 24 saat beklendiğinde toksin zayıf bağlardan ayrılıp kuvvetli bağlarla antitoksine bağlanır ve nötralize olur.

Ag – Ab birleşmesinin özellikleri

Affinite: antikorun tek bir antijenik determinant ile bağlanma kuvvetidir.

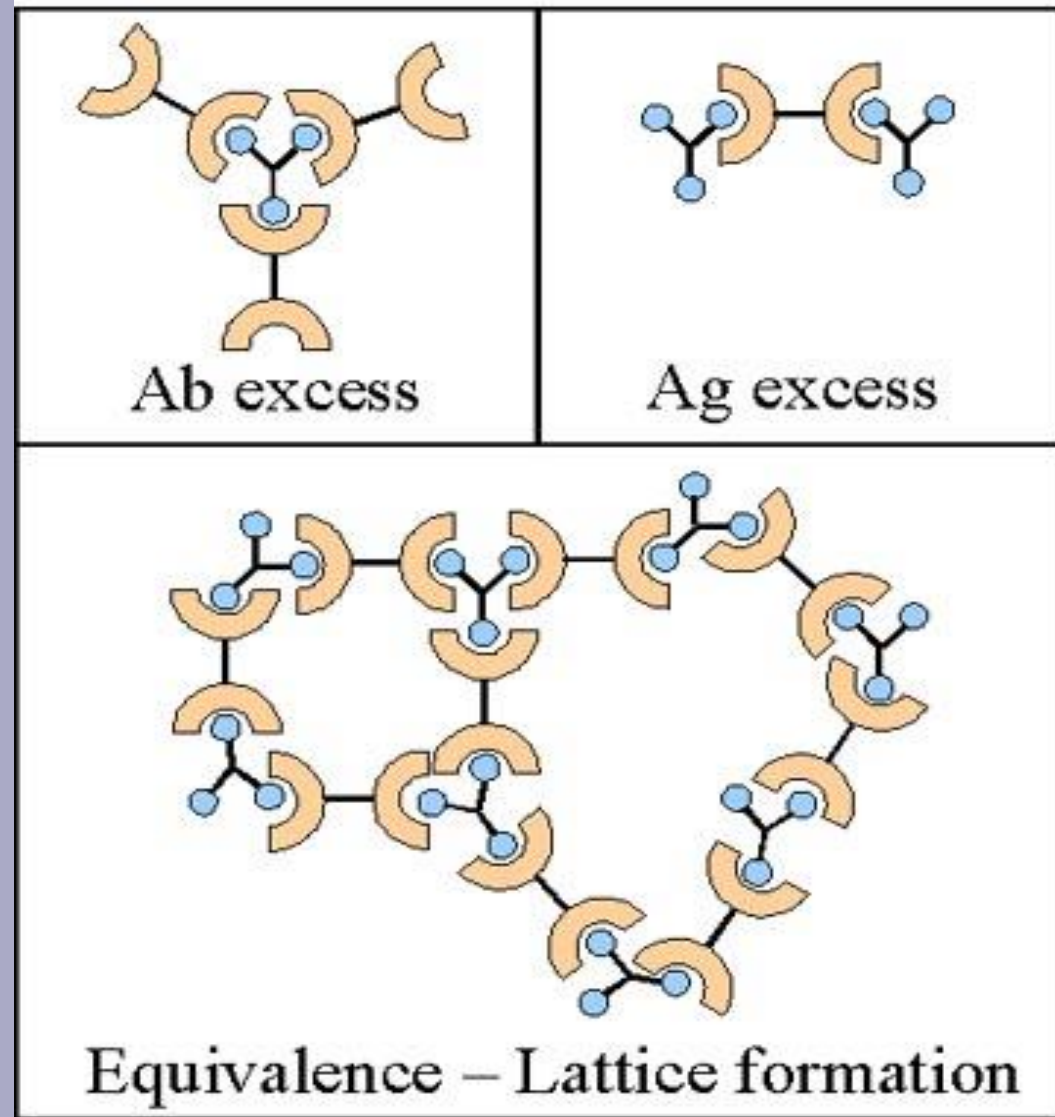
- *Antijenler birden fazla determinanta sahiptir.*
- *Bundan dolayı birden fazla antikor bağlar.*
- *Multivalan antijenlerde bir determinantın birden fazla kopyası bulunur.*
- *Antikorların 2 valansı bulunur.*

Avidite: Antikorların multivalan antijenlerle bağlanma gücüne denir.

- *Bu bağlanma gücü tek tek determinantların, antikordaki paratoplara bağlanma güçlerinin toplamından daha büyüktür.*

Ag – Ab birleşmesinin özellikleri

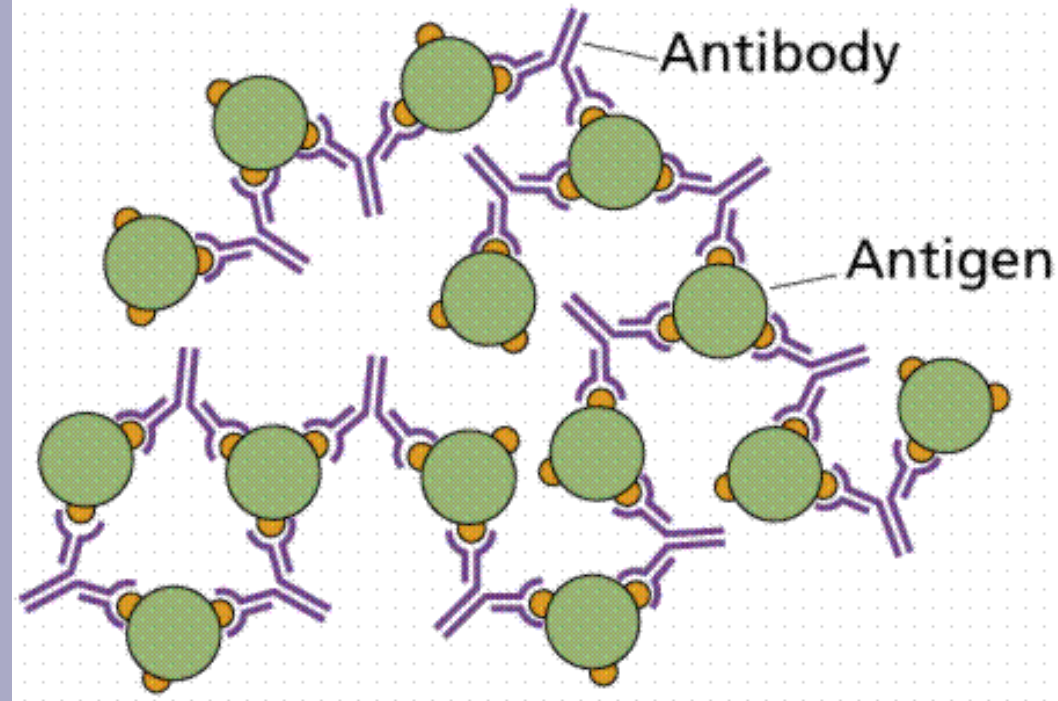
- 4. Ag – Ab uygun oranlarda birleşir.
- Ag ile Ab'un uygun oranlarda birleşmesine eşdeğer bölge (optimal zon) denir.
- Eğer Ab fazlalığı olursa pre-zon,
- Antijen fazlalığı olursa post-zon olarak adlandırılır.



Ag – Ab birleşmesinin özellikleri

5. Ag – Ab Marrack'ın kafes kuramı teorisine göre birleşir.

Bu teoriye göre tam antijenler çok valanslı, tam antikolar ise iki valanslıdır. Bu temele dayanarak Ag'ler ile antikolar büyük bir ağ veya kafes oluşturacak şekilde birleşirler.



Ag – Ab birleşmesinin özellikleri

6. Ag – Ak birleşmesi iki safhalı bir reaksiyondur.

Birinci safha:

- Özgül antijen ile antikorlar saniyeler içinde birleşir.
- Bu reaksiyon sonucu enerji (5 – 7 Kcal.) açığa çıkar.
- Bu safhada ortamda elektrolitlerin bulunması şart değildir.
- Bu safha gözle görülmez.

İkinci safha:

- Reaksiyon daha yavaş olur.
- Çok az ısı enerjisi açığa çıkar.
- Reaksiyon için ortamda elektrolit bulunması gerekir.
- Ortamın pH ve sıcaklığı nötral olmalıdır.
- Bu safha gözle görülür.
- Sonuçlanması saatler, hatta günler alır.

Antijen – Antikor birleşmesi (Özet)

1) Özgüdür.

2) Kimyasal bir reaksiyondur.

Kuvvetli olmayan bağlar

- Elektrostatik kuvvetler*
- Hidrojen bağları*
- Hidrofobik bağlanma*
- Van der Waals kuvvetleri ile bağlanma*

3) Geriye dönüşür bir reaksiyondur.

(Danyz olayı)

4) Uygun oranlarda birleşirler.

(prezon-optimal-postzon)

5) İki safhalı bir reaksiyondur.

Serolojik deneyler

Mikrobik hastalıklarında tanısında serolojik deneyler iki amaca yönelik olarak uygulanır

1. Enfeksiyon hastalıklarının tanısında:

- *Bilinen mikroorganizma antijenleri kullanılarak insan serumunda yada diğer vücut sıvılarında bulunan antikor arın araştırılıp ortaya çıkarılması suretiyle hastalığın tanısının konması*
- *Elimizde belirli antikorları içeren bağışık serumlardan yararlanarak hastalık materyallerinde mikroorganizma antijenlerini saptamak dolayısıyla hastalık tanısı koymak*

2. Bakteri tanımlanması:

- *Bilinen antikorları içeren bağışık serumlar kullanılarak mikroorganizma antijenlerini saptayarak üretilen mikroorganizmaların identifikasyonu yapmak yani bakteriyi tanımlamak*



AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI



Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- *Bazı antijenlere karşı konak organizmada oluşan bağışık yanıt, **Bazen** konağa yarar yerine zarar verir. Doku hasarı ile*
- *sonlanan bu olaylara **Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları (ADR)** denir.*
- *Tüm ADR'ler antijen niteliğindeki maddelere karşı oluşur.*
- *ADR iki grup ve dört tip halinde incelenir:*

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Grup I. Antikor bağımlı ADR

Tip I:

Antijen(allerjenin) etkisiyle CD4+ Th₂ lenfositlerden salınan sitokinler ile B hücre aktivasyonu ve Ig E salınımı sonrasında mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu

Tip II:

Antijenler intrensektir ve çoğu zaman hücrelerin membranında lokalizedir.

Tip III:

Antijen-antikor kompleksleri ile oluşur.

Grup II. Hücresel ADR

Tip IV:

Hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili hastalıklar

1) Antikora bağımlı olan ADR

- **Tip 1**
 - *Atopik alerjiler*
 - *Deri anaflaksisi*
 - *İlaç alerjileri*
- **Tip 2**
(*Sitotoksik tip ADR*)
 - *Rh uyuşmazlığı*
 - *Kan uyuşmazlığı*
 - *Otoimmün hastalıklar*
 - *Genel sistemik anaflaksi*

- **Tip 3**
(*İmmün komplekslerle oluşan ADR*)

- *Artus hastalığı*
- *Serum Hastalığı*
- *İmmün kompleks hastalığı*

2) Hücresel ADR

- *Tüberkülin duyarlılığı*
- *Bakteri, virus, mantar allerjileri*
- *Doku atılması*

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

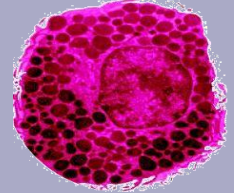
Allerjik inflamasyonda görevli hücreler:

Mast hücreleri:

- Dokularda yaygındırlar.
- Yüzeylerinde Fc ϵ RI reseptörü taşırlar.
- Sitoplazmalarında yoğun granüller bulunur.
- Duyu sinirleriyle işbirliği yapar.
- Allerjen etkisiyle granüllerini ortama boşaltır.
- Bir mast hücresinde 3-5 pg histamin (H1) bulunur.
- Ayrıca kallikrein, triptaz ve sitokinler salgılar.

Eosinofiller:

- IgG ile uyarıldıklarında:
 - Eosinofil katyonik peptid (ECP)
 - Eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN)
 - Major basic protein
 - Transforming growth factor
- Salgılar



* **Th hücreleri**

* **Fc ϵ reseptörü taşıyan Langerhans hücreleri**

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Mediatörler

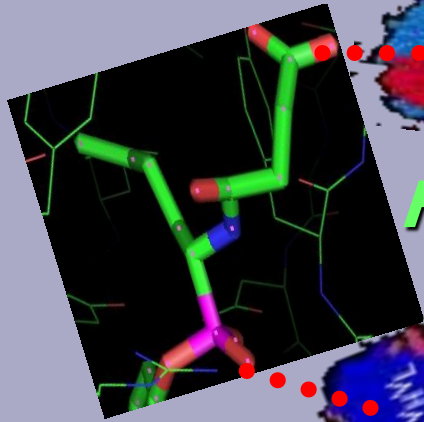
- *Histamin*
- *Nötrol proteazlar*
 - *Kimaz*
 - *Triptaz*
- *Asit hidrolazlar*
- *Heparin*

Yeni sentezlenen mediatörler

- *Lökotrien B₄, C₄, E₄*
- *PGD₂*
- *PAF*
- *Sitokinler ve kemotaktik faktörler*
- *Diğer*
 - *Substans P*
 - *Nörokinin A*
 - *CGRP*
 - *Bradikinin*

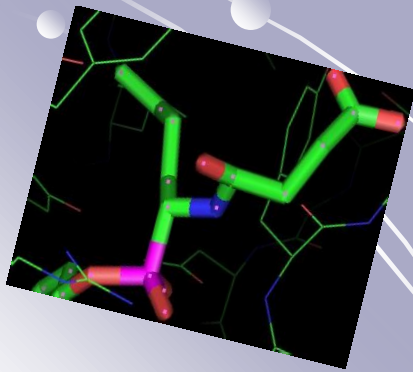
Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

- **Antikor, antijenin giriş bölgesinde oluşur**
 - solunum,
 - sindirim yolu mukozası,
 - lenf nodları gibi
- **CD4+ T lenfositlerin yardımı ile B lenfositler özgül **IgE** sentezler**
- **IgE, mast hücreleri ve bazofillere bağlanır**
- **Böylece o kişi söz konusu antijene karşı duyarlanmış olur.**
- **Önceden duyarlanmış kişi, aynı antijen ile karşılaştığında antijen mast hücreleri ve bazofillerde bulunan IgE reseptörünün Fab parçasına bağlanır**
- **Bu yolla, histamin salınımı ile 5-60 dakika içinde**
 - vasodilatasyon
 - eksüdasyonn
 - gland sekresyonu
 - bronş düz kaslarında kontraksiyon olur

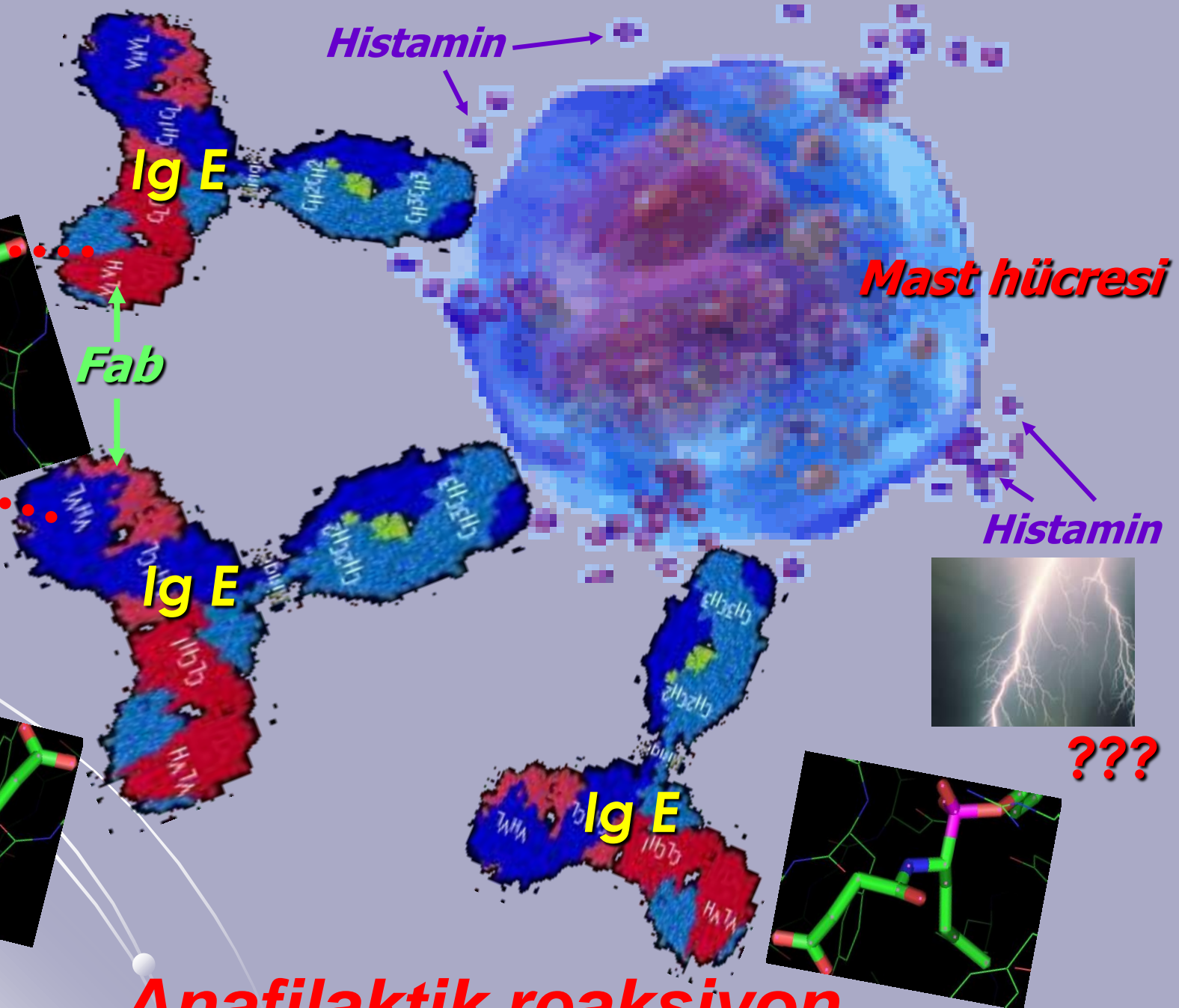


Fab

Antijen



Anafilaktik reaksiyon



???

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

IgE aracılığı ile olur.

Allerjinin oluşabilmesi için gerekli koşullar:

- Kişinin allerjen ile karşılaşması
- Spesifik IgE sentezlenmesi
- IgE'nin mast hücreleri ve bazofillere Fc parçası ile bağlanması
- Allerjenle tekrar karşılaşma

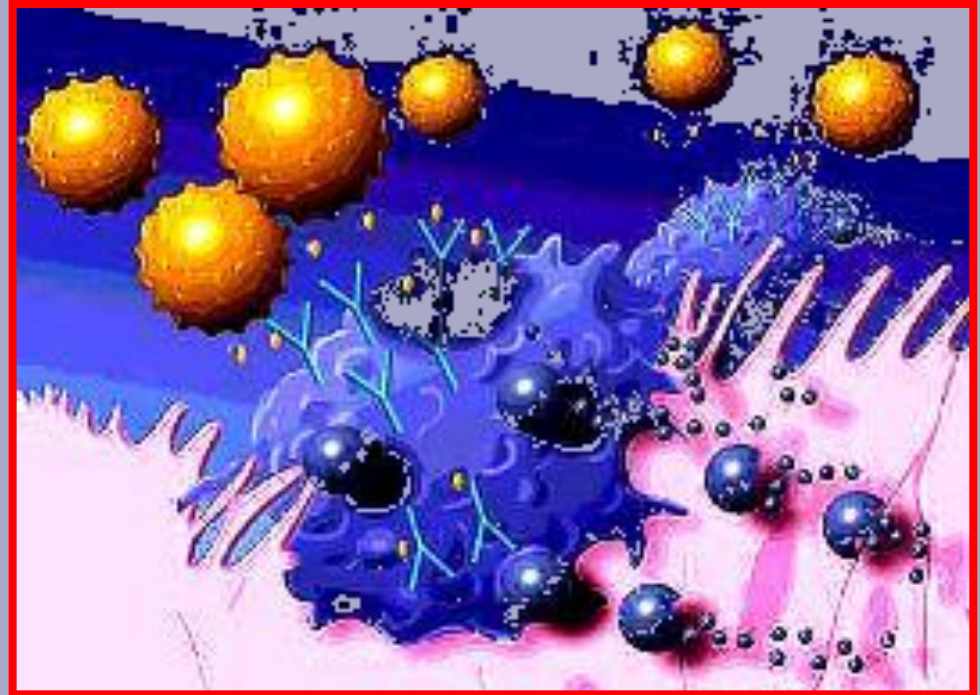
- Mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE' e antijenin bağlanması
- Mediatör salınımı
- Hedef organlarda mediatör etkilerinin açığa çıkması

Allerjinin ortaya çıkmasını etkileyen faktörler:

- ❖ **Hereditite**
- ❖ **Çevresel faktörler**
- ❖ **Viral enfeksiyonlar**

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

- *IgE' ler mast ve bazofil hücrelere Fc kısımlarıyla yapışır.*
- *Fab kısımları yeni girecek Ag'ler için serbesttir.*
- *Sağlıklı lenfositlerin allerjenle karşılaştıklarında baskılayıcı faktör salgıladıkları düşünülmektedir.*

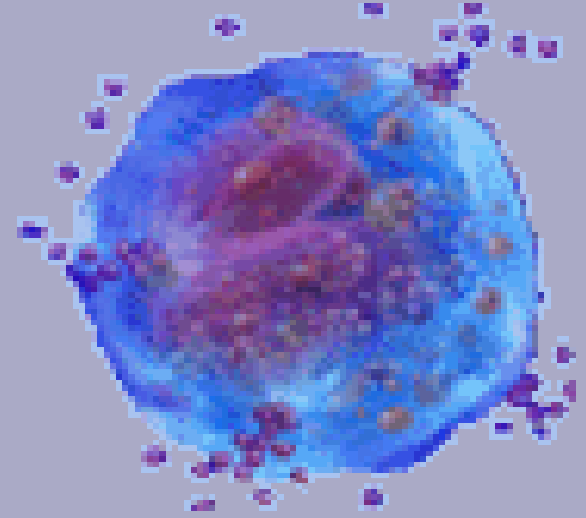






Anaflaksi

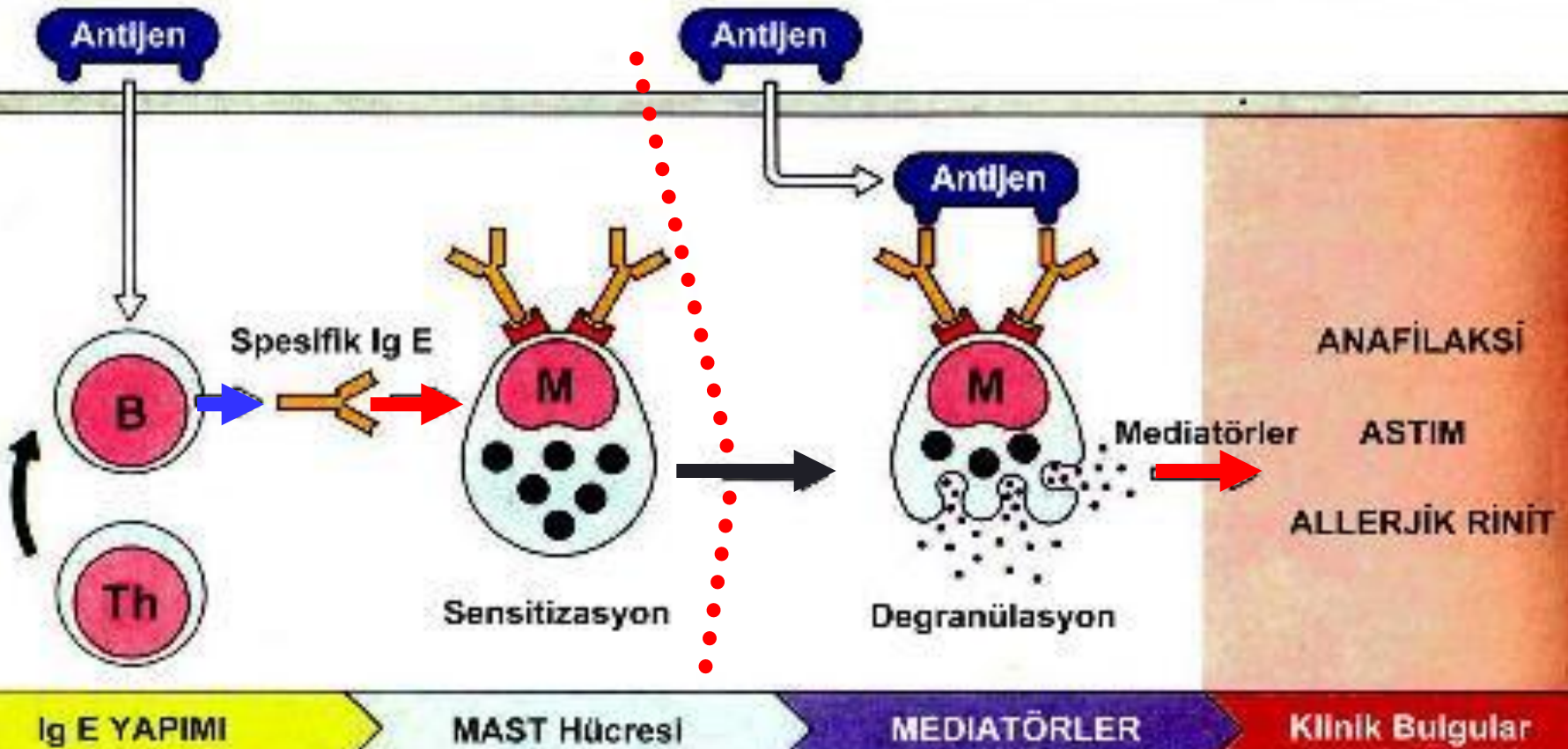
IgE aracılı



Anaflaktoid reaksiyon

IgE aracılı olmayan

Tip I Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu



Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Anafilaksi

Lokalize anafilaksi

- Ürtiker
- Allerjik rinit,
- konjonktivit,
- Gastroenterit
- Atopi

(Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonuna ailesel yatkınlık) insanlarda %10' dur

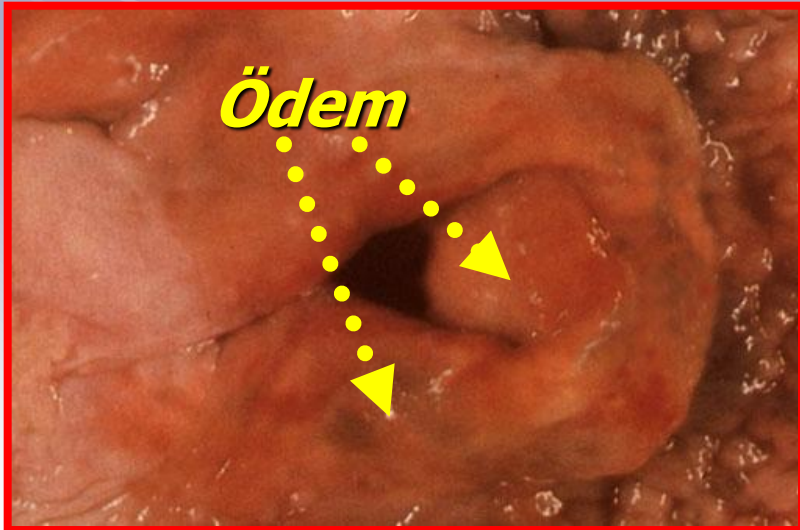
Sistemik anafilaksi

- laringeal ödem,
- yaygın bronkokonstriksiyon,
- şiddetli respiratuar distres,
- vasodilatasyon,
- eksüdasyon ve
- şok gelişimi

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Genel sistemik anfilaksi (korunmasızlık)

- Dakikalar içinde oluşur
- Antikor oluşturabilen her canlıda uygun Ag verilerek anafilaksi oluşturulabilir.



Anafilaksi ve allerjik inflamasyonun oluşum evreleri

- Duyarlılaşıma
- Bekleme dönemi
- Şok dozu
 - Erken dönem:
(**histamin**)
 - Arteriyollerde vazodilatasyon
 - İnterstisiel dokularda ödem
 - Geç dönem
(**PAF, PG D2, Lökotrienler**)
 - Geri dönüşümsüz doku hasarı
- Şok organında şok bulgularının ortaya çıkması



Anaflaksi – Klinik

Başlangıç semptomları

Anaflaksi

- Önceden tahmin edilemeyen,
- Ani başlangıçlı ve hızlı seyirli,
- Tüm sistemleri etkileyebilen,
- Bazen ölümlü sonuçlanabilen...

- Ciltte kaşıntı ve eritem
- İç sıkıntısı ve ölüm korkusu
- Baş dönmesi ve bayılma hissi
- Solunum sistemi bulguları

“Semptomlar ne kadar kısa sürede ortaya çıkarsa, reaksiyon o kadar ciddi seyirlidir”



Anaflaksi

Klinik



Deri

- *Deride karıncalanma, ürperme*
- *Sıcak basması*
- *“Flushing”*
- *Ürtiker*
- *Anjioödem*

Solunum sistemi

- *Rinore, nazal konjesyon*
- *Hapşırma*
- *Ses kısıklığı*
- *Boğazda dolgunluk*
- *Boğulma hissi*
- *Stridor*
- *Göğüste sıkışma hissi*
- *Solunum yetmezliği*
- *Vizing*



Anaflaksi

Klinik

Gastrointestinalal

- *Bulanti*
- *Kusma*
- *Karın ağrısı - krampları*
- *Diyare*

- *Kardiyovasküler*
- *Hipotansiyon - vasküler kollaps*
- *Taşikardi*
- *Atrial veya ventriküler aritmiler*
- *Kardiyak atım volümü düşmesi*
- *Koroner arter spazmı*
- *Mİ*
- *Kardiyak arrest*



Anaflaksi

Klinik

Nörolojik

- *Bayılma*
- *Baş dönmesi*
- *Oryantasyon bozukluğu*
- *Nöbet*
- *Konfüzyon*
- *Şuur kaybı*
- *Üriner ve fekal inkontinans*



Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Atopi

- İnsanların %10'unda bulunur
- Genetik geçiş söz konusudur
- Allerjen solunum yoluyla alınınca
 - burun ödemi
 - bronş spazmı
- Ağız yoluyla alınırsa
 - gastrointestinal bulgular

Anaflaksi'nin pasif olarak aktarılması

- Anaflaktik hayvanın serumu bekleme döneminden sonra alınıp başka bir hayvanın damar içine aktarılırsa birkaç saat sonra o hayvanda da alerji gelişir.
- Deriye verilirse 24 saat sonra o bölge duyarlılaşır.

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Anaflaksi ve Atopi temeline dayalı hastalıklar

- ❑ **Allerjik astma**
- ❑ **Saman nezlesi**
- ❑ **Ürtiker**
- ❑ **Atopik dermatit**
- ❑ **Serum anaflaksisi**
- ❑ **Böcek sokması**
- ❑ **İlaç duyarlılığı**

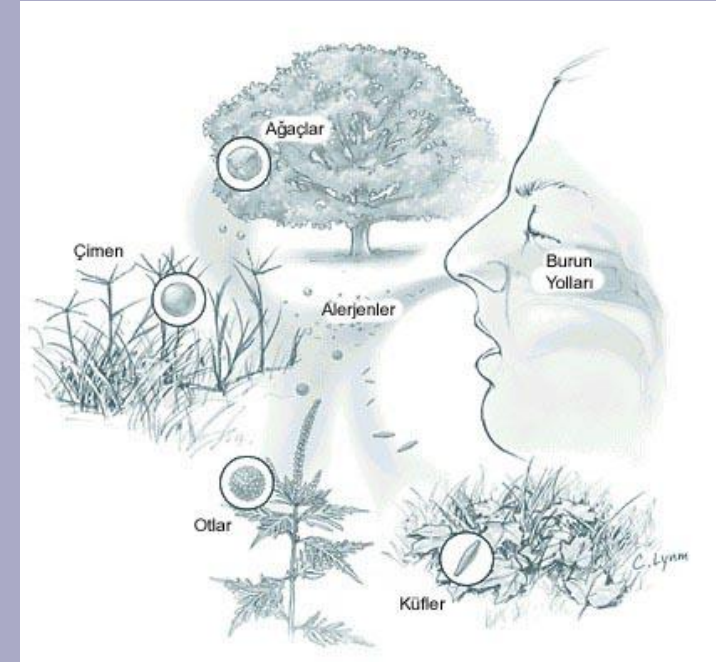
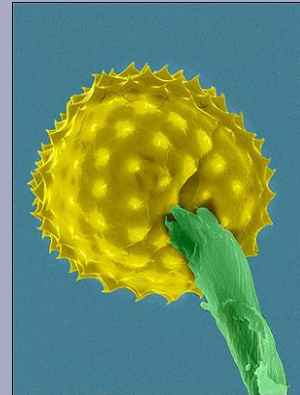
Allerjik astma

- **Allerjenler:**
 - *Polen,*
 - *Ot,*
 - *Hayvan tüyü vb*
- **Solunum yada ağız yoluyla alınır**
- **Nöbetlerde**
 - *hırıltılı solunum,*
 - *burun akması,*
 - *bol ve yapışkan mukus*
- **Nöbet dışında hasta normal**
- **Şok organ bronş ve üst solunum yolları**

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Saman nezlesi

- Solunum yoluyla alınan allerjenler:
 - Polen,
 - Ot,
 - Hayvan tüyü vb
- Konjonktivalarda
 - kızarma,
 - kaşıntı
- Burun mukozasında
 - ödem,
 - bol salgı
- Mevsimsel olarak yineler
- Şok organ:
 - mukozalar



Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Ürtiker

- **Allerjenler:**
 - Yumurta,
 - Çikolata,
 - Çilek,
 - Deniz ürünleri,
 - Patlıcan gibi besin maddeleri
- **Ağız yoluyla alınır**
- **Deri ve mukozalarda**
 - kızarıklık,
 - kabarıklık ve
 - Ödem ile seyreder



Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Atopik dermatit

- Süt çocuklarında görülür
- Allerjenler ağız yoluyla alınır
- Baş, boyun, bilek ve ellerde
 - kızarıklık,
 - papül ve
 - vezikül görülür.



Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Serum anafilaksisi

- *Hayvan ve insan serumlarından elde edilen antikorlar (antiserumları)*

*Difteri,
Tetanoz,
Hepatit,
Kuduz*

verildiğinde, yabancı proteinlere karşı anafilaksi gelişebilir

- *Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonda gelişebilir.*

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Böcek sokması

- Arı,
- Örümcek,
- Akrep,
- Yılan vb
- *Oluşan reaksiyon atopi niteliğindedir.*
- *Hastalarda:*
 - Bronkospazm,
 - Ödem,
 - Döküntü,
 - Kalp yetmezliği,
 - Ölüm

İlaç duyarlılığı

- *Allerjen: ilaçların kendileri yada vücut proteinleriyle birleşebilen partikülleri*
 - Penisilin,
 - Sülfonamid vb
- *Allerji oluşumunu etkiler faktörler:*
 - Genetik yatkınlık,
 - İlaçların
 - veriliş yolu,
 - dozu,
 - süresi.
- *Anaflaksi yada ellerde kontakt dermatit tablosu*

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Tanı - Deri testleri



Prick test



Patch test

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu Tedavi

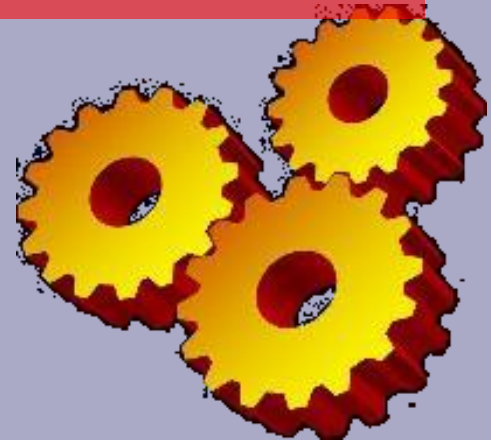
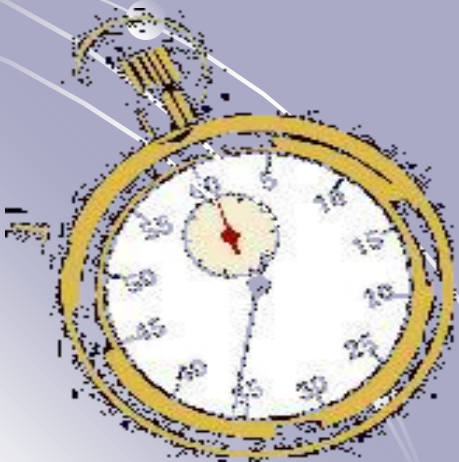
Genel prensipler:

- *Hızlı tanı*
- *Hızlı tedavi*
- *Doğru tedavi*
- *Her branştan hekim*
- *Her yaştan hasta*

● *Amaç:*

- *Mediatörlerinin etkilerini gidermek*
- *Vital fonksiyonları desteklemek*

- *Daha sonraki mediatör salınımını önlemek*



Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Tedavi

Esaslar

- *Vital bulguların süratle değerlendirilmesi*
- *İlaçların zamanında uygulanması*
- *Tedavinin hastaya özelleştirilmesi*
- *Öncelikle en acil çözülmesi gereken soruna yönelik tedavilerin yapılması*
- *Tedavi basamaklarının birçok aşamasının birarada uygulanması*

İlk değerlendirme ve pozisyon

- *Solunum yolları*
- *Şuur durumu*
- *Kan basıncı ve nabız*
- *Modifiye trendelenburg*
- *Hastanın vücut ağırlığı*



Anaflaksi Tedavi

Adrenalin (epinefrin)

- *En önemli ilaç*
- *İlk uygulanması gereken ilaç*
- *Erken uygulanması gereken ilaç*
- *Doz ve uygulama yolu*
 - *klirik tablonun şiddetine*
 - *hastanın yaşına*
- *Uygulama şekli: İM*
- *Erişkin hasta : 0.3-0.5 mg.*
- *Çocuk hasta : 0.01 mg/kg, maks 0.3 mg*
- *Kan basıncı ve nabız kontrolü ile klinik cevap yetersiz ise;*
 - *10-15 dakika aralıklarla 2-3 kez tekrar*

Anaflaksi

Tedavi - Adrenalin

Ciddi hipotansiyon ve şok var ise:

- *İntravenöz*
- *Reaksiyonun şiddetine göre doz*

- *Öncelikle dilüsyon !*
 - *0.1 ml 1 / 1000'lik adrenalin + 10 ml SF (0.01 mg / ml).*
 - *Çok yavaş İV (20 mikrogr / dk; ~ 5 dk içinde)*

İV bolus uygulama yetersiz

- *İV sürekli infüzyon*
- *Kardiyak monitörizasyon*

- *1 ml 1:1000'lik adrenalin + 500ml %5 dekstroz*
- *0.25-2.5 ml / dakika*

Anaflaksi

Tedavi – Adrenalin

Eğer damar yolu açılmıyorsa !!!

Sublingual (SL)

- SC ya da İM uygulamaya göre daha hızlı
- İM dozda adrenalin, SL alanın 1/3 arka bölümüne

Endotrakeal tüp içine

- IV doz
- Yeterli uzunlukta bir kateter
- Karina bölgesinin hemen üzeri

Anaflaksi

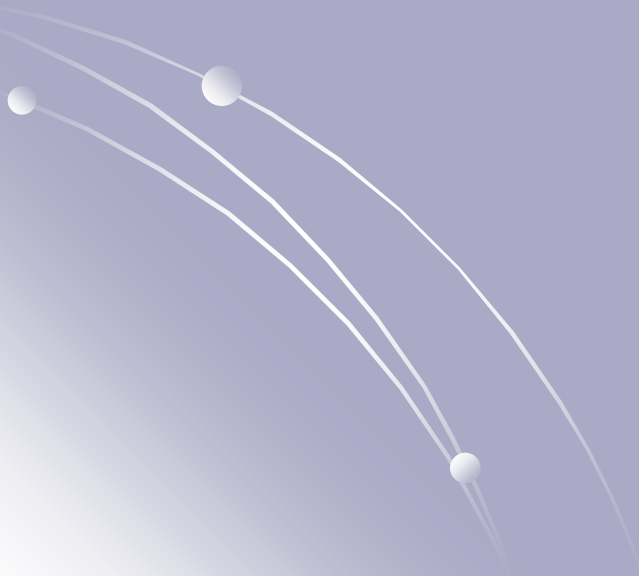
Tedavi

Oksijen

- *Solunum güçlüğü ve siyanoz*
- *4-6 litre/dakika*

Turnike

- *Enjeksiyon yerinin proksimaline*
- *Her 5 dakikada bir (min. 3 dakika) gevşetilir*
- *30 dakika süreyle*



Anafilaksi

Volüm kaybı

Vasküler
permeabilite
artışı

intravasküler volüm ↓
(10 dk.da %50 !)

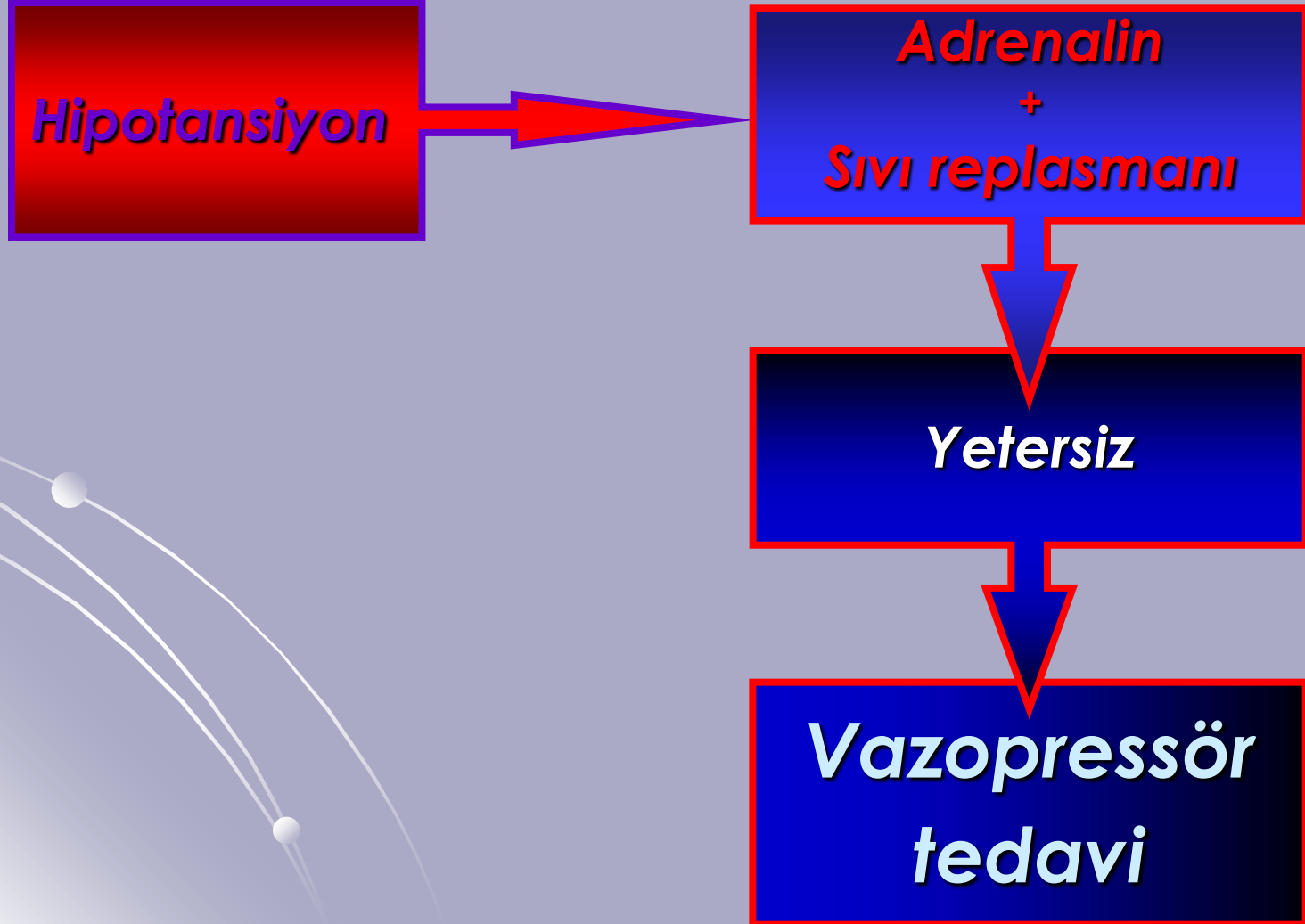
GENELLİKLE YETERSİZ
IV SIVI REPLASMANI !

Endojen katekolamin
Anjiotensin sistemi



Anafilaksi

Kan basıncının idamesi



Anafilaksi

Beta-2 agonistler



Adrenaline rağmen vizing varsa:

- Salbutamol nebül
2.5 mg + 1.5-2 ml SF
- Nebülizasyon devamlı
ya da
- 4 saatte bir

Aminofilin:

- Adrenalin ve beta-2
agonistlere cevap yok
 - Özellikle Beta blokör
kullanan hastalar
 - 6 mg/kg yükleme dozu - 20
dakikada
 - 0.5-1 mg / kg / saat sürekli
infüzyon
- Serum düzeyi
 - Yükleme dozundan 2 saat
sonra
 - Her 24 saatte bir

Anafilaksi

Kortikosteroidler

- *Anafilaksi tedavisinde yeri çok sonra*
- *Akut dönemde tedaviye katkısı yok*
- *Ağır anafilaksilerde*
- *Kortikosteroid tedavisi altında olan hastalarda*
- *Geç faz reaksiyonlar*
- *Bifazik ya da multifazik anafilaktik ataklar*

- *En sık metilprednizolon*
 - *Erişkin : 0.5-1 mg / kg / İV*
 - *Çocuk : 1 mg / kg*
- *Hafif olgularda oral prednizolon*
- *Dozlar gerekirse 6 saatte bir tekrar*

Anafilaksi



Beta blokör kullanan hastalar

- **Standart tedavi uygulamalarına direnç**

- refrakter hipotansiyon
- bradikardi
- semptomların sık nüksetmesi

Atropin:

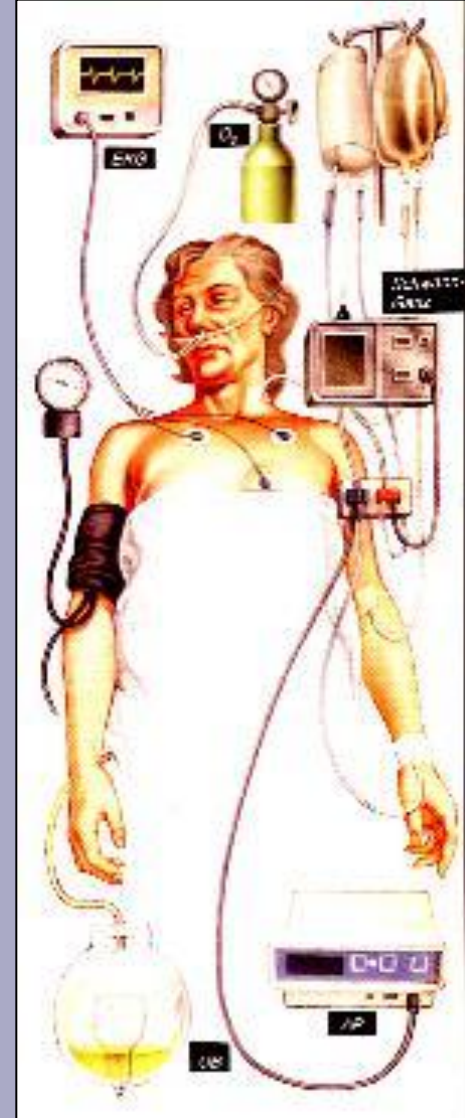
- **bradikardi (+), inotropik aktivite (-)**
- 10 dakikada bir 0.3-0.5 mg İM ya da SC
- Toplam doz 2 mg

Glukagon:

- **Pozitif inotropik ve kronotropik etki**
- İnotropik etki oluştururken kalp kasında aşırı uyarılabilirliğe neden olmaz
- İnotropik etkisi katekolaminlerden bağımsız
 - 1-5 mg İV bolus
 - 5-15 mikrogram/dk infüzyon (klinik cevaba göre)
 - Kardiyotonik etki 1-5 dk içinde, 5-15 dk.da maksimum

Tüm tedavilere rağmen ! . . .

- *Kardiyopulmoner resüsitasyon*
- *İleri destek tedaviler*



Anafilaksi

Tedavi sonrası takip

- **Hafif reaksiyonlarda**
 - 2 saat gözlem
- **Ağır anafilaksilerde**
 - Hospitalizasyon
 - Bifazik anafilaksi, geç reaksiyonlar
 - En az 24 saat
- **Hasta taburcu edilirken**
 - 5-7 gün süreyle oral antihistamin
 - gerekiyorsa oral kortikosteroid

Korunma:

Nedene spesifik önlemler:

- **Gıda anafilaksisi**
- **İlaç anafilaksisi**
- **Arı anafilaksi**
- **Radyokontrast madde reaksiyonu**
- **IgA eksikliği**
- **Lateks anafilaksisi**
- **Egzersize bağlı anafilaksi**
- **Deri testleri**

Adrenalin otoenjektörü (EpiPen®)



Özetle anafilaksi

- *Doktorların çoğu hastalıkta düşünme, araştırma ve sonra karar verme gibi bir şansları varken, anafilakside hiçbir hekimin böyle bir şansı yoktur.*
- *Hızlı ve doğru müdahale hayat kurtarıcı olduğu gibi, gecikilmiş, hatalı ya da eksik müdahaleler hastanın hayatını kaybetmesine neden olabilir.*
- *Enjeksiyon yapılan her ortamda anafilaksi tedavisi yapılabilecek gerekli ilaç ve malzemeleri bulundurmamak zorundadırlar.*

Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Spesifik İmmüno Terapi (SİT)

Duyarsızlaştırma

Uygulandığı durumlar:

- *Hasta 4-50 yaş arası olacak*
- *İmmün yetmezlik, malinitesi olmayacak*
- *Allerji gıda ve ilaç allerjisi dışında olacak*
- *Hedef organ deriden farklı olacak*

Yanıt alınamayan haller:

- *Hasta için uygun allerjen seçilmemiştir.*
- *Etkili allerjen dozuna ulaşamamıştır*
- *Süre yetersizdir*
- *Başka bir allerjene hassasiyet gelişmiştir.*
- *Hasta genetik olarak SİT'e yanıt vermiyordur.*

Tip II Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Sitotoksik reaksiyon



Tip II Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

(Sitotoksik reaksiyon)

- *Eritrosit, trombosit, diğer hücre ve dokuların yüzeylerindeki antijenlere karşı oluşmuş antikorların oluşturduğu reaksiyondur.*
- *Antijenler soluble veya unsoluble (yüzeye bağlı) olabilir*
- *Sitotoksik reaksiyon normalde mikroorganizma ve parazitlere karşı oluşan immun yanıttır.*
- *Doku hasarı geliştiğinde Tip II ADR meydana gelmektedir.*

Tip II Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

(Sitotoksik reaksiyon)

- *Spesifik doku antijenine antikor bağlanması*
- *Antikor bağımlı bir reaksiyondur.*

Tip II Aşırı Duyarlılık Reaksiyonunun üç tipi vardır:

- 1. Antikora bağımlı kompleman aracılı sitotoksisite*
- 2. Antikor bağımlı hücresel sitotoksisite*
- 3. Antireseptör antikor aracılı hücresel disfonksiyon*



Antikora bağımlı kompleman aracılı sitotoksisite

- **Ag - Ab birleşmesi**
 - C1q'yu aktive eder
 - “membran atak protein”
 - hücre lizisi
- **Ag-Ab C3b'yi aktive eder**
- **IgG ve IgM antikorları rol oynar**
- **Yanlış kan tranfüzyonu**
- **Yenidoğanın hemolitik anemisi (Rh uyuşmazlığı)**
 - anne Rh (-), bebek Rh (+)
- **Goodpasture sendromu**
- **Pemfigus vulgaris**
- **Otoimmün hemolitik anemi**
 - Sıcak antikor (IgG)
 - Soğuk antikor (IgM)
 - İlaçların indüklediği
 - İlaç eritrosit yüzeyine bağlanır
 - İlaç-Ab eritrosit yüzeyine bağlanır
 - İlaç Th'ı stimüle eder self toleransı kırar
- **Coombs testi**
 - **İndirekt Coombs**
 - Annede Ab varlığı
 - **Direkt Coombs**
 - Ag'ye bağlı Ab varlığı (bebek veya hastada)

Tip III Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu



Tip III Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

- İmmün kompleksler bazen damar duvarında birikerek doku hasarı yapabilir.

- **Patoloji:**

- Ödem,
- inflamasyon,
- efüzyon,
- fibrinöz eksüda

- **Klinik:**

- deri döküntüleri,
- endokardit,
- vaskülit,
- serözit,
- sinovit,
- dermatit,
- artrit,
- glomerulonefrit vs.

İmmün komplekslerin yol açtığı olaylar

- Kompleman sistemi aktivasyonu
 - vaskülit
- Nötrofil ve makrofajların aktivasyonu
 - TNF α ve
 - IL-1 salınımı
- Bazofil ve trombositlerden vazoaktif amin salınımını artırır

Tip III Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

1- Serum hastalığı

- *Hayvandan elde edilen tetanoz ve difteri antiserumları gibi yabancı proteinler tedavi amacı ile insanlara ilk verildiğinde her hangi bir şey olmaz (anaflaksi hariç)*
- *Ancak aynı antijen 8-15 gün sonra tekrar verilirse ateş, ürtiker ve eklem ağrısı ile karakterize bir klinik tablo meydana gelir.*
- *Klinik:*
 - *Ateş,*
 - *Lenfadenopati,*
 - *Deri döküntüleri*
 - *Artralji*
- *Serum C3 ve C4 seviyesi düşer*
- *Dokuda nekroz olmaz*

Tip III Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

2- Arthus reaksiyonu

- *Antijen ile antikor birleşip kompleman ile bağlanıp küçük kan damarları çevresine nötrofilleri çeker, fagositoz yapılırken salınan lizozomal enzimler doku hasarına ve damar içi tromboza yol açar, ödem ve nekroz gelişir.*
- *Yüksek düzeyde antikor gerekir. Antijen-Antikor parçalanıp yok edildikten sonra olay geriler*

Deney:

- *Duyarlanmış dermise antijen verilirse, önceden oluşmuş antikorlar ile birleşir*

vaskülit



trombüs



hemoraji



fokal iskemik nekroz gelişir

Tip III Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

İmmün kompleks ile ilişkili hastalıklar

- *Persistan enfeksiyonlar sonucu dokularda birikme*
 - *lepra,*
 - *sıtma,*
 - *viral hepatit*
- *Otoimmün hastalıklar*
 - *SLE,*
 - *Romatoid artrit*
- *Antijenik madde inhalasyonu*
 - *Çiftçi Akciğeri,*
 - *güvercin yetiştiricisi Akciğeri (Tip IV ???)*

İmmün komplekslerin pozitif olduğu hastalıklar

- *Vaskülit*
- *Romatoid artrit*
- *SLE*
- *Sjögren*
- *İnfeksiyonlar*
- *Glomerülonefrit*
- *vb...*

SLE' da malar "butterfly" rash.

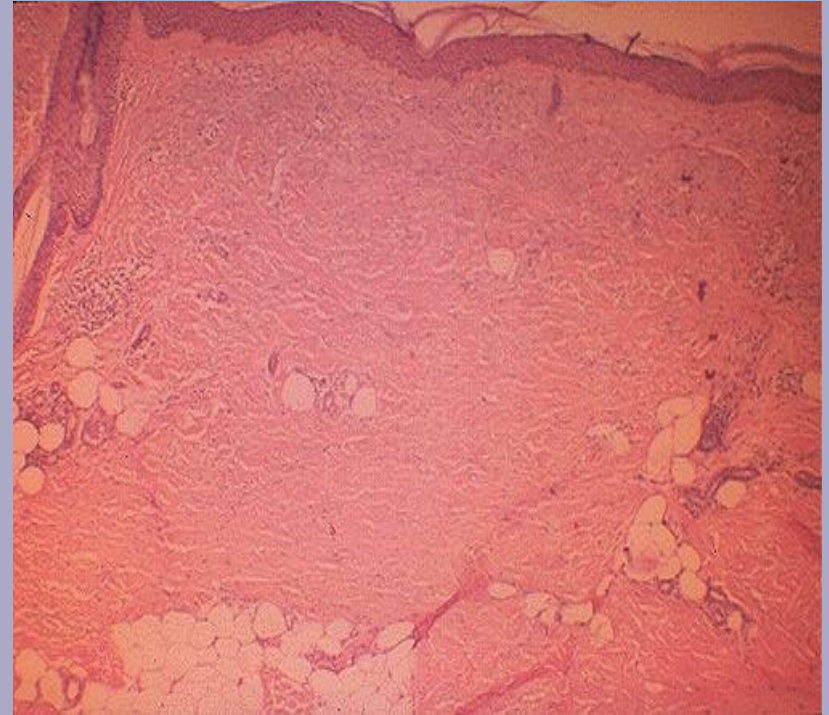




*Sklerodermada sklerodaktili
(kalsinosis, Reynauld
fenomeni, Ösofegeal
dismotilite, Telenjektaziler)*



***Sklerodermada "cheilitis"
Riboflavin eksikliğine bağlıdır***



Tip IV Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

(Geç tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu)



Tip IV Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

(Geç tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu)

- *Etkin hücreler:*
 - *T lenfositleri*

- *2 tiptir*

1. Geç tip:

CD4+ T lenfositler ile

2. Hücresel sitotoksisite:

CD8+ T lenfositler ile

Geç tip ADR reaksiyon fazları

- *Tanıma fazı*

- *Langerhans hücreleri*

- *Aktivasyon fazı*

- *IL-2,*

- *IFN γ ,*

- *TNF*

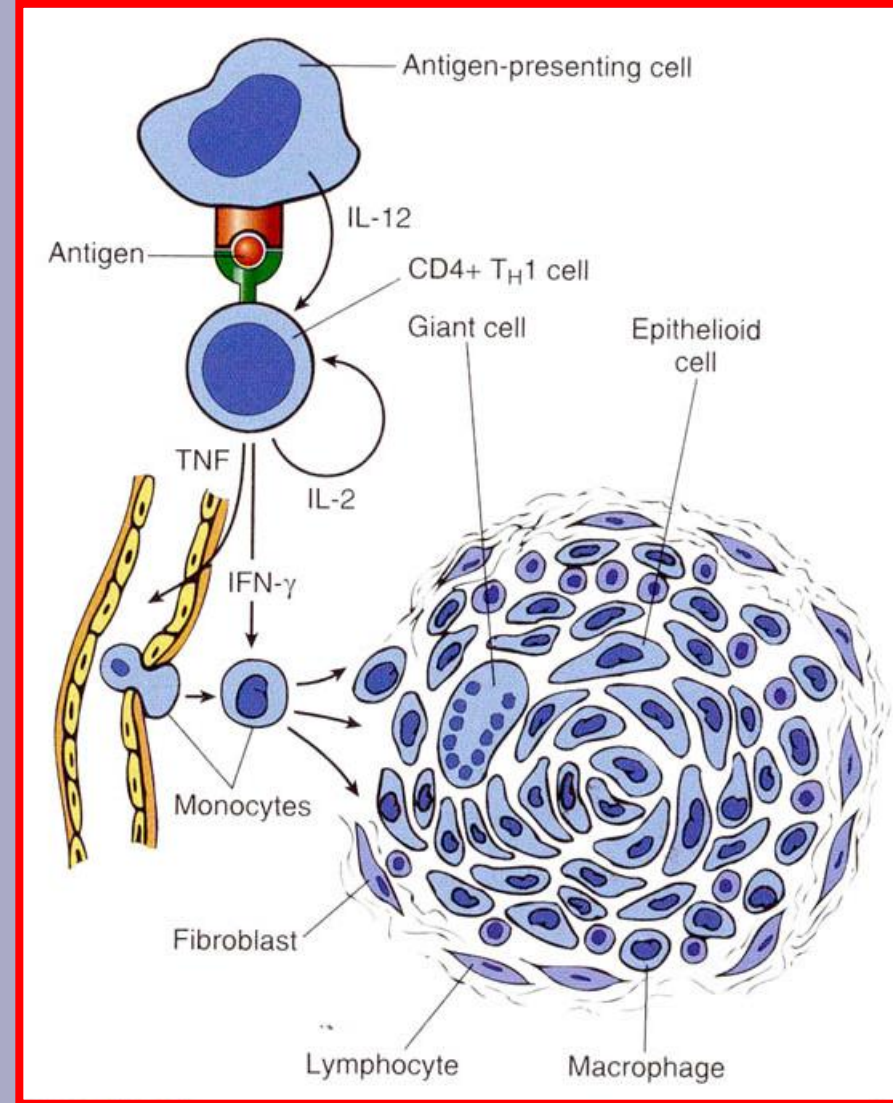
- *Effektör faz*

- *İnflamasyon*

Tip IV Aşırı duyarlılık reaksiyonu

1. CD4+ lenfositler ile

- *Reaksiyon 12-48 saatte başlayıp, 3-4. günde belirginleşir*
- *Hücre içi mikroorganizmaların savunmasında temeldir*
- *Deri testleri (Tüberkülin) tümör immünitesi ve hücre sel greft atılımında etkili*



Tip IV Aşırı duyarlılık reaksiyonu

1. CD8+ lenfositler ile

- *Spesifik antijen, MHC I aracılığı ile CD8+ lenfositleri tarafından tanınır*
- *CD8+ lenfositlerden perforin gibi sitotoksik maddeler salınır ve hedef hücre membranında hasarı meydana gelir*
- *Hepatit ve neoplazmlarda, bu reaksiyon olmaktadır*

Tip IV Aşırı duyarlılık reaksiyonu

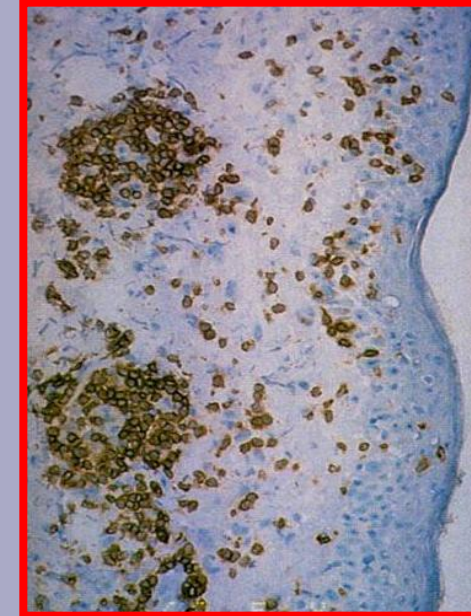
Geç tip ADR

- Hücresel immunitenin bir formudur.
- Duyarlanmış T hücreleri antijen ile tekrar karşılaştığında sitokin sekresyonuyla yanıt verir.
- İlk üç tip ADR'larından en önemli farkı reaksiyonunun ortaya çıkış süresinin daha uzun olmasıdır
- T hücre nakli ile kişiden kişiye aktarılabilir.



Tüberkülin tipi ADR

- *Suda eriyen antijenlere karşı oluşur.*
- *PPD deri içine verildikten 24 saat sonra başlar 48-72 saat sonra gelişir.*
- *Enjeksiyon yerinde şişlik, sertlik oluşur.*
- *Toplanan hücrelerin %50'si lenfosit, %50'si mononükleerdir.*



Kontakt dermatit

- *Allerjenle temas eden bölgede egzamatöz bir lezyon gelişir.*
- *Neden: Haptenler*
 - *Hapten 1 kD'dan daha küçük moleküllerdir.*
- *Deriden penetre olurlar, normal vücut proteinleri ile birleşerek antijenik özellik kazanırlar (10-14 gün).*
- *T hücreleri aktive olur.*
- *Makrofajlardan IL-1, TNF salınır.*
- *Epidermise hücre akımı olur*



4 yaşında bir çocukta hint kınası dövmesi sonrası gelişen kontakt dermatit

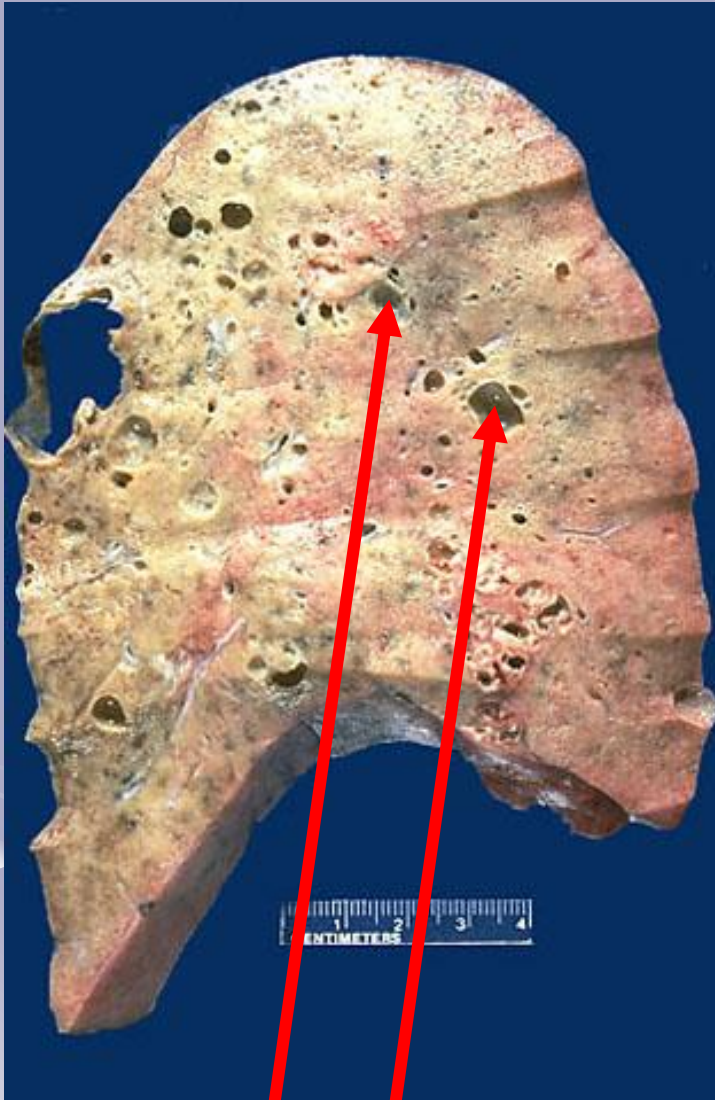
Kontakt dermatit

- *Allerjenle temasta mast hücre degranülasyonu olur. İkinci reaksiyon 30 dakika içinde gelişir.*
- *Olay 48-72 saat hapten-proteinin parçalanması ile gerileyip, düzelir.*
- *Haptenler*
 - *kimyasallar,*
 - *ilaçlar,*
 - *kozmetikler,*
 - *metaller,*
 - *bitkisel maddeler*

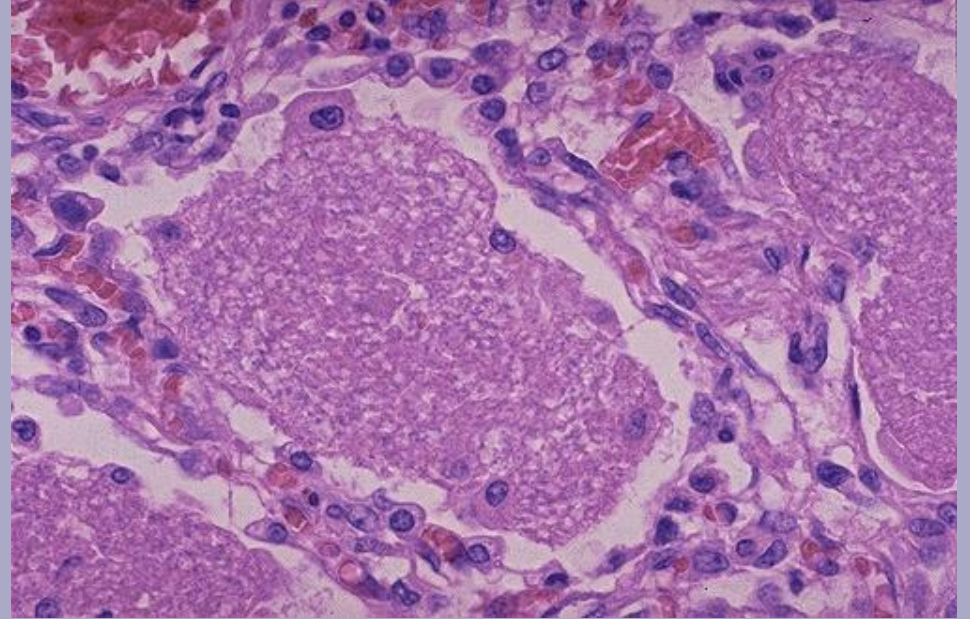


Granülomatöz hipersensitivite

- *Ortamda makrofajlarca kolay sindirilemeyen antijenlerin sürekli bulunduğu hallerde:*
 - *Lepra,*
 - *Tüberküloz gelişir.*
- *Makrofajlar içindeki partikül veya mikroorganizmaların yok edilememesi sonucu oluşur.*
- *Makrofajlar epiteloid hücrelere dönüşür. Bunlar birleşerek çok çekirdekli dev hücreler haline gelirler.*
- *Kronik gecikmiş tip ADR gelişir*
- *O bölgede doku nekrozu ve yaygın fibrozis gözlenir.*
- *Tbc'de kazeifikasyon nekrozu oluşur.*
- *Mantar ve paraziter infeksiyonlarda da görülebilir.*
- *2-3 hafta sonra ortaya çıkar.*



Kavite oluşumu



Alveollerde eksuda



Böbrekte kalsifikasyonlar

*Dalakda büyüme "splenomegali"
ve eksuda odakları*

