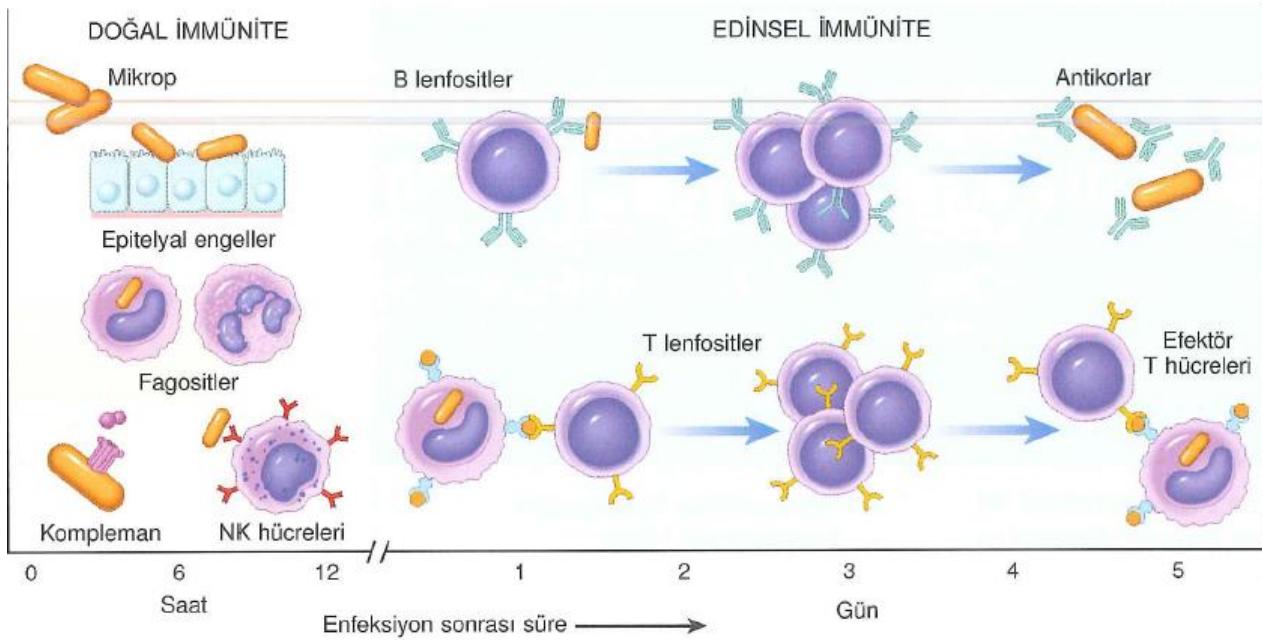
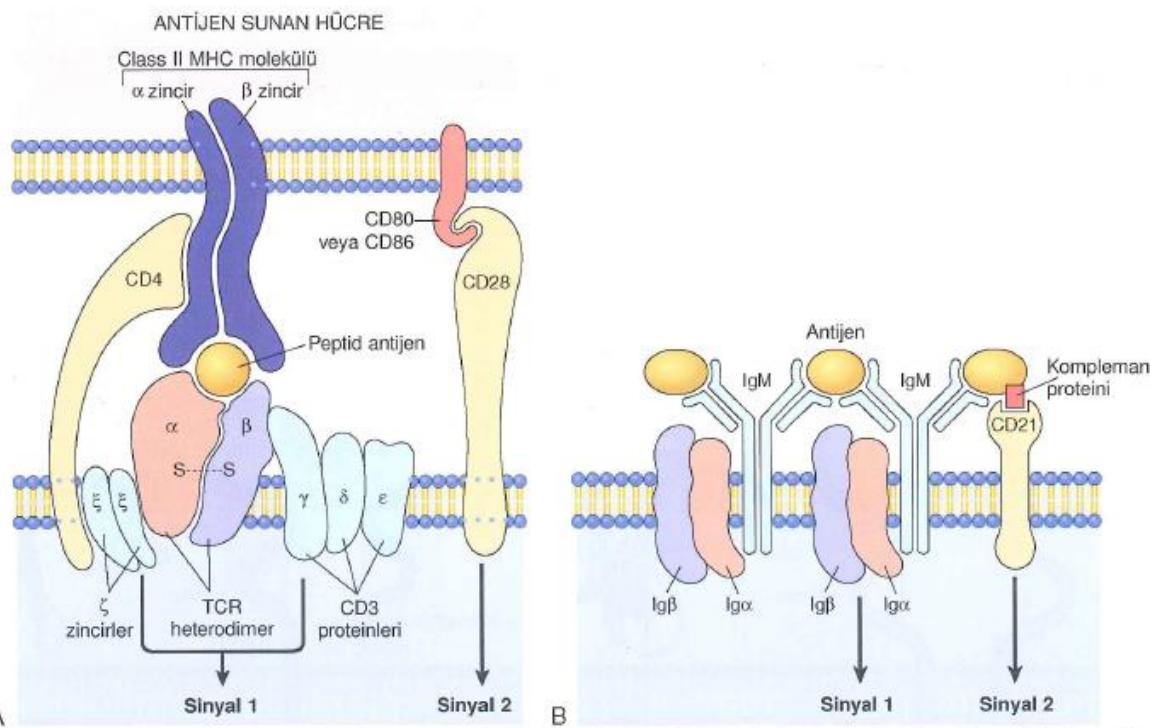


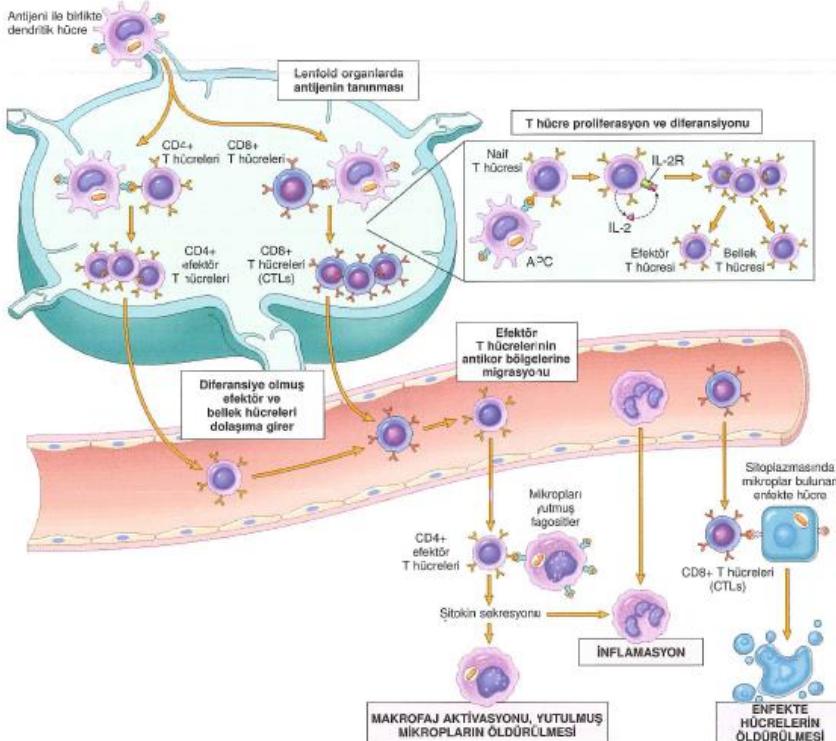
Immun sistemin patofiziologiyası



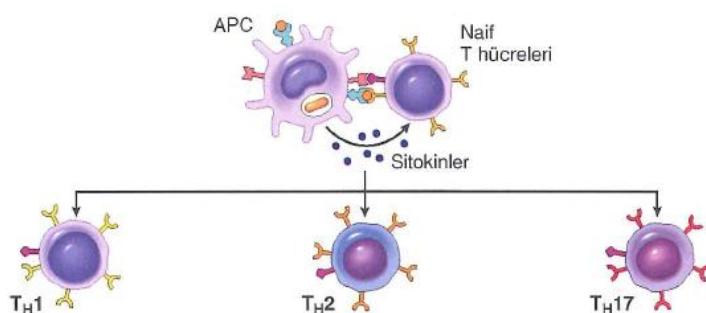
Resim 4-1 Doğal ve kazanılmış immünenin başlıca mekanizmaları. NK, doğal katıl



Resim 4-2. Lenfosit antijen reseptörleri. A, T hücre reseptör (TCR) kompleksi ve T hücre aktivasyonuna katılan diğer moleküller. TCR α and TCR β zincirleri, antijeni tanır (antijen sunan hücrelerde peptid-MHC kompleksleri şeklinde eksprese edilen) ve bağlılığı CD3 kompleksi, aktive edici uyarıları başlatır. CD4 ve CD28 de T hücre aktivasyonuna katılır (bazi T hücrelerinin CD4 değil, CD8 eksprese ettiğine dikkat edin, bu moleküller analog rollere sahiptir). B, B hücre reseptör kompleksi membran IgM'si (veya IgD, gösterilmemiştir) ve ilişkili sinyal proteinleri Ig α and Ig β 'dan meydana gelir. CD21, B hücre aktivasyonunu destekleyen bir kompleman komponenti reseptörüdür. Ig, immünglobulin; MHC, major histokompatibilite kompleksi.



Resim 4-4 Hücresel immüne. Naif T hücreler lenf nodlarında dendritik hücrelerde sergilenen MHC-ilâkili peptit抗原leri tanır. T hücrelerin proliferasyon için (sitokin IL-2 etkisi altında) ve enfeksiyon yerlerine gôç eden ve hücresel immünenin çeşitli fonksiyonunu gösteren effektor ve belliş hücrelerine farklılaşmak üzere aktive edilir. T_{H1} altılı effektor CD4+ T hücreler fagositer tarafından yutulmuş mikropları tanır ve mikropları öldürmek için makrofajları aktive eder. T_{H17} effektor hücreler lîkosit dolaşımını artırır ve itihâbi uyandır. T_{H2} hücreleri eozinofilleri aktive eder. CD8+ CTL'ler sitoplazmasında mikroplar taşıyan enfekte hücreleri öldürür. Bazi aktive T hücreler uzun ömürü belliş hücrelerine farklılaşır. APC,抗原 sunan hücre; CTL'ler, sitotoksik T lenfositleri.



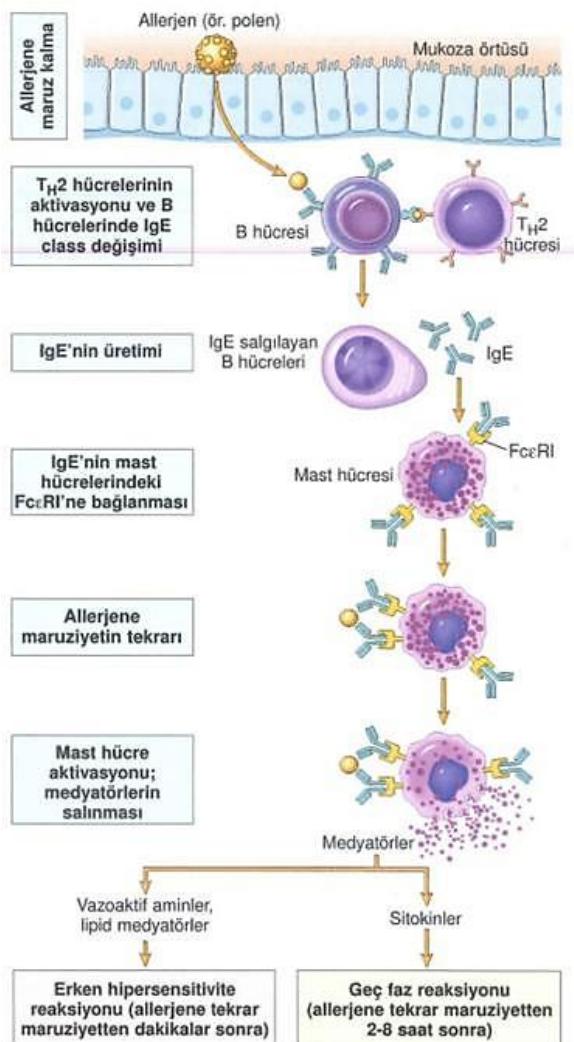
Üretilen sitokinler	IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-13	
Bu alt grubu uyaran sitokinler	IFN- γ , IL-12	IL-4	TGF- β , IL-6, IL-1, IL-23
Tetiklenen immünlîjîk reaksiyonlar	Makrofaj aktivasyonu, IgG antikor üretiminin uyarılması	IgE üretiminin uyarılması, mast hücreleri ve eozinofillerin aktivasyonu	Nötrofillerin toplanması, monositler
Konak savunması şuna karşıdır	Hücre içi mikroplar İmmün-aracılı kronik inflamatuvar hastalıklar (sıklıkla otoimmün)	Helminzik parazitler Allerjiler	Hücre dışı bakteriler, mantarlar İmmün-aracılı kronik inflamatuvar hastalıklar (sıklıkla otoimmün)
Hastalıkta rolü			

Resim 4-5 CD4+ effektor T hücrelerin subtipleri. Antigen tanınmasında olan uyarılarla (özellikle sitokinler) cevap olarak, naif CD4+ yardımcı T hücreler, farklı sitokin setleri meydana getiren ve farklı fonksiyonlar gösteren effektor hücre popülasyonlarına diferansiyel olur. Her subtipin meydana getirdiği immün reaksiyonun tipi ve konak savunmasında ve immünlîjîk hastalıklardaki rolü özetlenmiştir. CD4+ T hücrelerin diğer iki grubu; düzenleyici hücreler ve foliküler yardımcı hücreler, gösterilmemiştir.

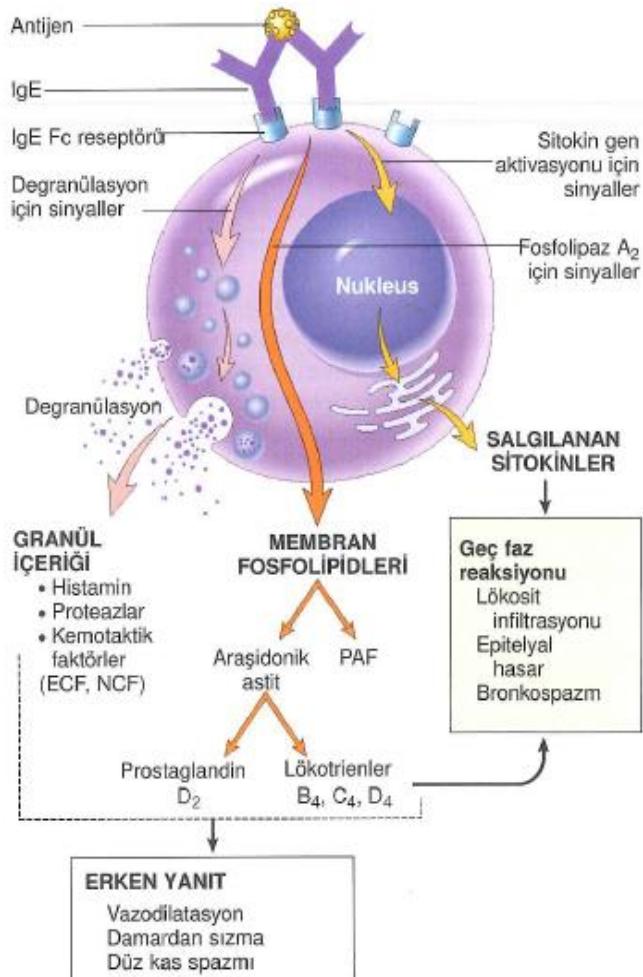
Tablo 4-1 Hipersensitivite Reaksiyonlarının Mekanizmaları

Tip	İmmün Mekanizmalar	Histopatolojik Lezyonlar	Prototip Bozukluklar
Erken (tip I) hipersensitivite	IgE antikoru yapımı → vazoaktif aminler ve diğer medyatörlerin mast hücrelerinden salıverilmesi; sonra iltihap hücrelerinin toplanması	Vasküler dilatasyon, ödem, düz kas kontraksiyonu, mukus yapımı, doku hasarı, iltihap	Anafilaksi; allerjiler; bronşial astma (atopik tipler)
Antikor-aracılı (tip II) hipersensitivite	IgG, IgM yapımı → hedef hücre veya dokudaki抗ijene bağlanması → aktive kompleman veya Fc reseptörleri ile hedef hücrenin fagositozu veya erimesi; lökositlerin toplanması	Hücrelerin fagositozu ve lizisi; iltihap; bazı hastalıklarda hücre veya doku hasarı olmaksızın fonksiyonel bozuklıklar	Otoimmün hemolitik anemi; Goodpasture sendromu
İmmün kompleks-aracılı (tip III) hipersensitivite	Antigen-antikor komplekslerinin birikimi → kompleman aktivasyonu → kompleman ürünleri ve Fc reseptörleri ile lökositlerin toplanması → enzimlerin ve diğer toksik moleküllerin salıverilmesi	İltihap, nekrotizan vaskulit (fibrinoid nekrozis)	Sistemik lupus eritematozus; bazı glomerulonefrit tipleri; serum hastalığı; Arthus reaksiyonu
Hücre-aracılı (tip IV) hipersensitivite	Aktive T lenfositler → (1) sitokinlerin salıverilmesi, iltihap ve makrofaj aktivasyonu; (2) T hücre-aracılı sitotoksitesi	Perivasküler hücresel infiltratlar; ödem; granulom oluşumu; hücre hasarı	Kontakt dermatit; multipl skleroz; tip 1 diabet; tuberkuloz

IgE, IgG, IgM, immünoglobulinler E, G, M.



Resim 4-7 Erken (Tip I) hipersensitivitede olayların sırası. Erken hipersensitivite reaksiyonları T_H2 cevapları ve IgE oluşumunu uyarır bir allerjin girişiyle başlatılır. IgE mast hücrelerindeki Fc reseptörlerine (Fc_εRI) bağlanır ve allerjine yeniden karşılaşma, erken hipersensitivitenin patolojik belirtilerinden sorumlu medyatörler salgılanmak üzere mast hücrelerini aktive eder.

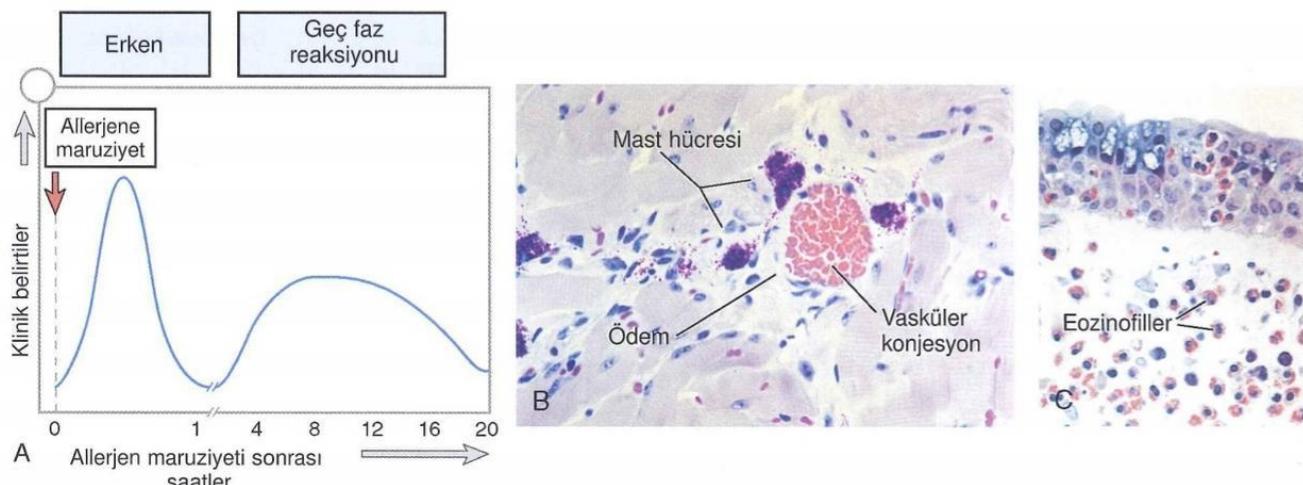


Resim 4-8 Mast hücre medyatörleri. Mast hücreleri aktivasyonu takiben erken ve geç-faz reaksiyonlarından sorumlu çeşitli sırların medyatörler salıverirler. ECF, eozinofil kemotaktik faktör; NCF, nötrofil kemotaktik faktör (bunların hiçbir biokimyasal olarak tanımlanmamıştır); PAF, trombosit aktive eden faktör.

Tablo 4-2 Erken (Tip I) Hipersensitivitede Mast Hücre Medyatörleri Etkisinin Özeti

Etki	Medyatörler
Vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite	Histamin PAF Lökotrienler C ₄ , D ₄ , E ₄ Komplemanı ve kininleri aktive eden nötral proteazlar Prostaglandin 2
Düz kas spazmı	Lökotrienler C ₄ , D ₄ , E ₄ Histamin Prostaglandinler PAF
Sellüler infiltrasyon	Sitokinler (kemokinler ve TNF gibi) Lökotrien B ₄ Eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktörleri (biokimyasal olarak tanımlanmamış)

PAF, trombosit aktive eden faktör; TNF, tümör nekroz faktörü.



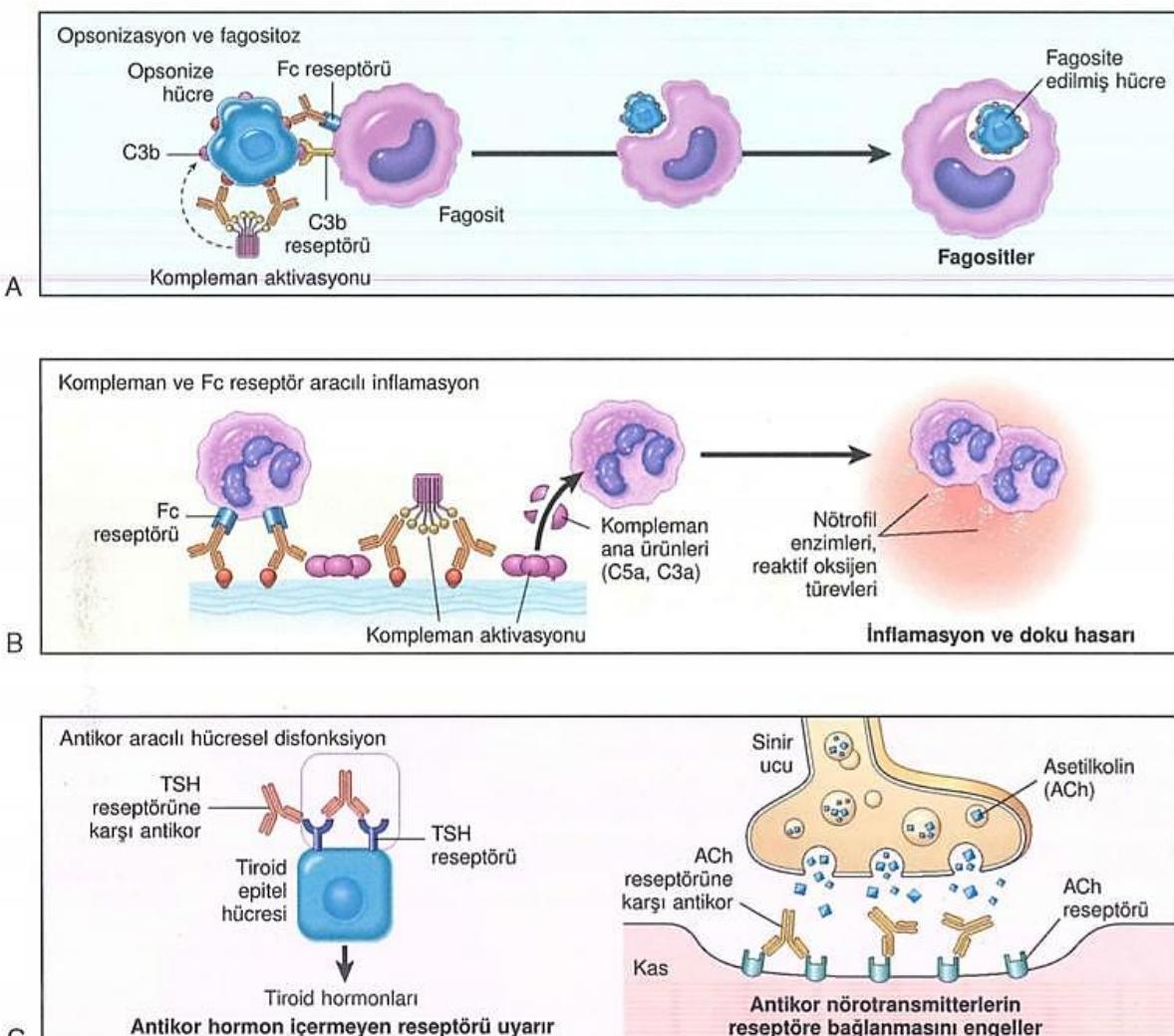
Resim 4-9 Erken hipersensitivite. **A**, Erken ve geç-faz reaksiyonları kinetiği. Alerjene erken vasküler ve düz kas reaksiyonu karşılaşmadan (önceden sensitize bir kişide allerjenle karşılaşma) sonra dakikalar içinde gelişir ve 2-24 saat sonra geç faz reaksiyonu gelişir. **B-C**, Morfoloji: erken reaksiyon (**B**) vazodilatasyon, konjesyon ve ödemle karakterlidir ve geç-faz reaksiyonu (**C**) eozinofil, nötrofil ve T hücrelerinden zengin bir iltihabi infiltrasyonla karakterlidir.

(Dr. Daniel Friend izni ile, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Tablo 4-3 Antikor-Aracılı Hastalıkların (Tip II Hipersensitivite) Örnekleri

Hastalık	Hedef Antijen	Hastalık Mekanizmaları	Klinikopatolojik Belirtiler
Otoimmün hemolitik anemi	Kırmızı kürə membran proteinleri (Rh kan grubu antijenleri, I antijen)	Eritrositlerin opsonizasyon ve fagositozu	Hemoliz, anemi
Otoimmün trombositopenik purpura	Trombosit membran proteinleri (GpIIb/IIIa integrin)	Trombositlerin opsonizasyon ve fagositozu	Kanama
Pemfigus vulgaris	Epidermal hücrelerin intersellüler sırınlardaki proteinler (epidermal desmoglein)	Proteazların antikor-aracılı aktivasyonu, hücreler arası adezyonlarının kopması	Deri vezikülleri (bülbül)
ANCA'nın neden olduğu vaskülit	Muhtemelen aktive nötrofillerden salıverilen nötrofil granül proteinleri	Nötrofil degranülasyonu ve iltihap	Vaskülit
Goodpasture sendromu	Böbrek glomerüllerini ve akciğer alveollerini bazal membranlarında nonkollajenöz protein (NC1)	Kompleman- ve Fc reseptör-aracılı iltihap	Nefrit, akciğer kanaması
Akut romatizmal ateş	Streptokokskıl hücre duvarı antjeni; antikor myokardial antijenle çapraz-reaksiyon verir	İltihap, makrofaj aktivasyonu	Myokardit
Myastenia gravis	Asetikolin reseptörü	Antikor asetikolin bağlanması inhibe eder, reseptörleri down-modüle eder	Kas zayıflığı, paralizi
Graves hastalığı (hypertiroidizm)	TSH reseptörü	TSH reseptörlerinin antikor-aracılı uyarılması	Hipertiroidizm
İnsüline rezistan diabet	İnsulin reseptörü	Antikor insulin bağlanması inhibe eder	Hiperglisemi, ketoasidozis
Pernisiyöz anemi	Gastrik paryetal hücrelerin intrensek faktörü	İntrensek faktörün nötralizasyonu, azalmış vitamin B ₁₂ emilimi	Anormal myelopoze, anemi

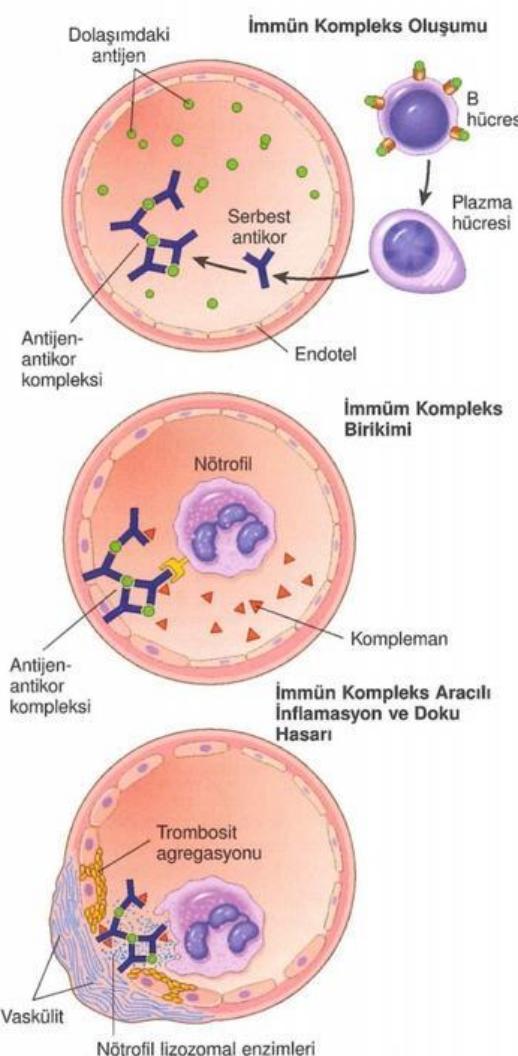
ANCA, antinötrofil sitoplazmik antikorlar; TSH, tiroid-stimule eden hormon.



Resim 4-10 Antikor-aracılı hasar mekanizmaları. A, hücrelerin antikorlar ve kompleman komponentleri ile opsonizasyonu ve opsonize hücrelerin fagositler tarafından yutulması. B, Lökositlerin Fc reseptörlerine bağlanan antikorla ve kompleman parçalanma ürünleriyle oluşturulan iltihap. C, Antireseptör antikorlar reseptörlerin normal fonksiyonlarını bozar. Bu örneklerde, tiroid stümlan hormon (TSH) reseptörlerine karşı antikorlar Graves hastlığında tiroid hücrelerini aktive eder ve asetilkolin (ACh) reseptör antikorları myastenia gravisde nöromusküler geçiş bozar.

Tablo 4-4 İmmun Kompleks-Aracılı Hastalık Örnekleri

Hastalık	İlişkili Antijen	Klinikopatolojik Belirtiler
Sistemik lupus eritematozus	Nükleer antijenler	Nefrit, deri lezyonları, artrit, diğerleri
Poststreptokoksik glomerulonefrit	Streptokoksik hücre duvarı antijen(ler); glomerüler bazal membrana "ekilmiş" olabilir	Nefrit
Poliarteritis nodosa	Bazı vakalarda hepatitis B virus antijenleri	Sistemik vaskülit
Reaktif artrit	Bakteriyel antijenler (<i>Yersinia</i> , gibi)	Akut artrit
Serum hastalığı	Çeşitli proteinler (at antitimosit globulin gibi yabancı serum proteinleri, gibi)	Artrit, vaskülit, nefrit
Arthus reaksiyonu (deneysel)	Çeşitli yabancı proteinler	Kutanöz vaskülit



Resim 4-11 İmmün kompleks hastalığı: Sistemik immün kompleks-aracılı hastalıkların (tip III hipersensitivite) gelişme aşamaları.

ÖZET

Antikor ve İmmün Komplekslerin Neden Olduğu Hastalıklar

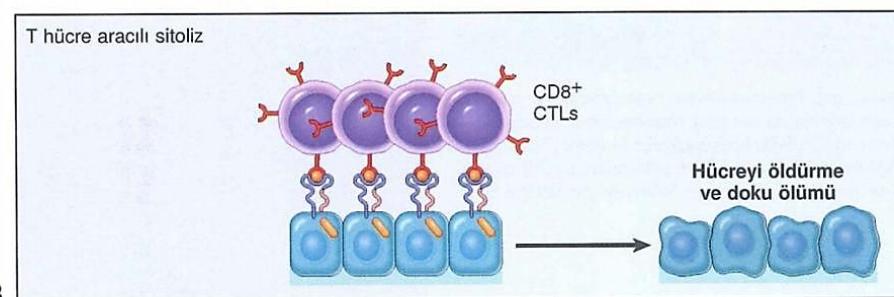
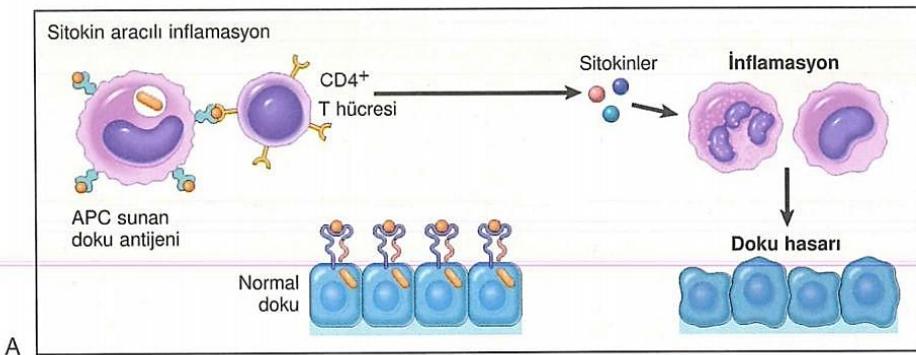
- Antikorlar kompleman proteinleriyle veya onlarsız hücreleri örtebilir (opsonize eder) ve bu hücreleri, IgG moleküllerinin Fc kuyruğuna reseptör eksprese eden makrofajların fagositozuna ve kompleman proteinlerine hedef hale getirir. Bu, opsonize hücrelerin azalmasıyla sonlanır.
- Antikorlar ve immün kompleksler doku veya kan damalarında depolanabilir ve komplemanı aktive ederek, yıkım ürünleri salivererek veya lökositlerin Fc reseptörlerine bağlayarak, akut bir iltihabi reaksiyon oluşturur.
- Antikorlar hücre yüzey reseptörlerine veya temel moleküllere bağlanabilir ve hücre hasarı olmaksızın fonksiyonel bozulmalara neden olur (ya inhibisyon ya da unregulated düzensiz aktivasyonlar).

Tablo 4-5 T Hücre-Aracılı Hastalıklar*

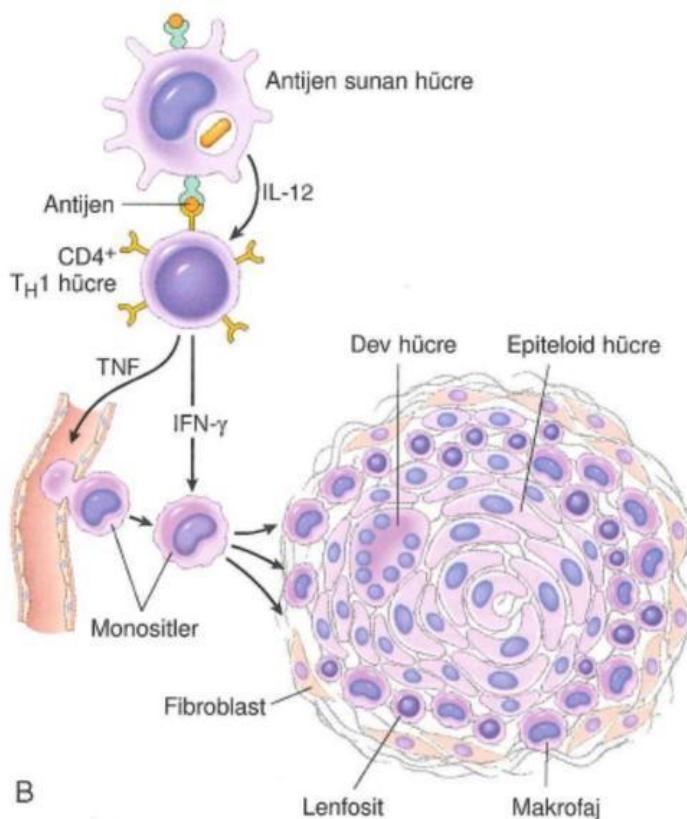
Hastalık	Patojen T Hücrelerin Spesifitesi	Doku Hasarının Başlıca Mekanizmaları	Klinikopatolojik Belirtiler
Romatoid artrit	Kollajen?; sitrulinlenmiş self proteinler?	T _H 17 (and T _H 1?) sitokinler aracılı iltihap; antikorlar ve immün komplekslerin rolü?	İnflamasyonlu kronik artrit, eklem kıkırdağı ve kemikte hasar
Multipl skleroz	Myelindeki protein抗原ler (myelin basic protein gibi)	T _H 1 and T _H 17 sitokinleri aracılı iltihap, aktive makrofajlarla myelin tahribatı	Perivasküler iltihap, paralizi, oküler lezyonlar ile birlikte SSS'de demiyelinasyon
Tip I diabetes mellitus	Pankreas adacık β hücreleri抗原leri (insulin, glutamik asid dekarboksilaz, diğerleri)	T hücre-aracılı iltihap, adacık hücrelerinin CTL'lerle tahribi	Insulitis (adacıklarda kronik iltihap), β hücrelerinde tahribat; diabetes
Hashimoto tiroiditi	Tiroglobulin, diğer tiroid proteinleri	İnflamasyon, tiroid epitel hücrelerinin CTL-aracılı öldürülmesi	Hipotiroidizm
İltihabi barsak hastalığı	Enterik bakteri; self抗原ler?	Başlıca T _H 17 sitokinleri aracılı iltihap	Kronik intestinal iltihap, ülserasyon, obstrüksiyon
Otoimmün myokardit	Myozin ağır zincir proteini	Myokardiyal hücrelerin CTL-aracılı öldürülmesi; T _H 1 sitokinleri aracılı iltihap	Kardiyomyopati
Kontakt sensitivite	Çeşitli çevresel kimyasallar (zehirli sarımsıktan urushiol veya zehirli meşe gibi)	T _H 1 (and T _H 17?) sitokinler aracılı iltihap	Epidermal nekroz, deri döküntüsü ve büllerle birlikte dermal iltihap

*İnsan T hücre-aracılı hastalıkları listelenmiştir. Çoğu vakada T hücrelerin spesifitesi ve doku hasar mekanizmaları, hastalıkların deneyel hayvan modellerine benzerlikleri temelinde değerlendirilmektedir.

SSS, santral sinir sistemi; CTL, sitotoksik T lenfosit.



Resim 4-12 T hücre-aracılı (tip IV) hipersensitivite reaksiyonlarının mekanizmaları. **A**, Sitokin-aracılı iltihabi reaksiyonlarda CD4+ T hücreler doku hasarına yol açan iltihabi uyarmak ve fagositleri aktive etmek üzere sitokinler salgılayarak doku antijenlerine cevap verir. **B**, Bazı hastalıklarda CD8+ CTL'ler direkt olarak doku hücrelerini öldürür. APC, antijen-sunan hücre; CTL'ler, sitotoksik T lenfositler.



Resim 4-14 Granüloomatöz iltihap. **A**, Bir lenf nodu kesitinde, her biri epiteloid hücre topluluklarından meydana gelen ve lenfositler ile çevrilimiş birçok granülom görülmektedir. Granülom merkezinde birçok multinükleer dev hücre bulunmaktadır. **B**, Tip IV hipersensitivite reaksiyonlarında granülomların gelişmesine yol açan olaylar. T hücre kaynaklı sitokinlerin oynadığı role dikkat ediniz.
(A, Dr. Trace Worrell izniyle, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

ÖZET

T Hücre-Aracılı Hipersensitivite Reaksiyonu Mekanizmaları

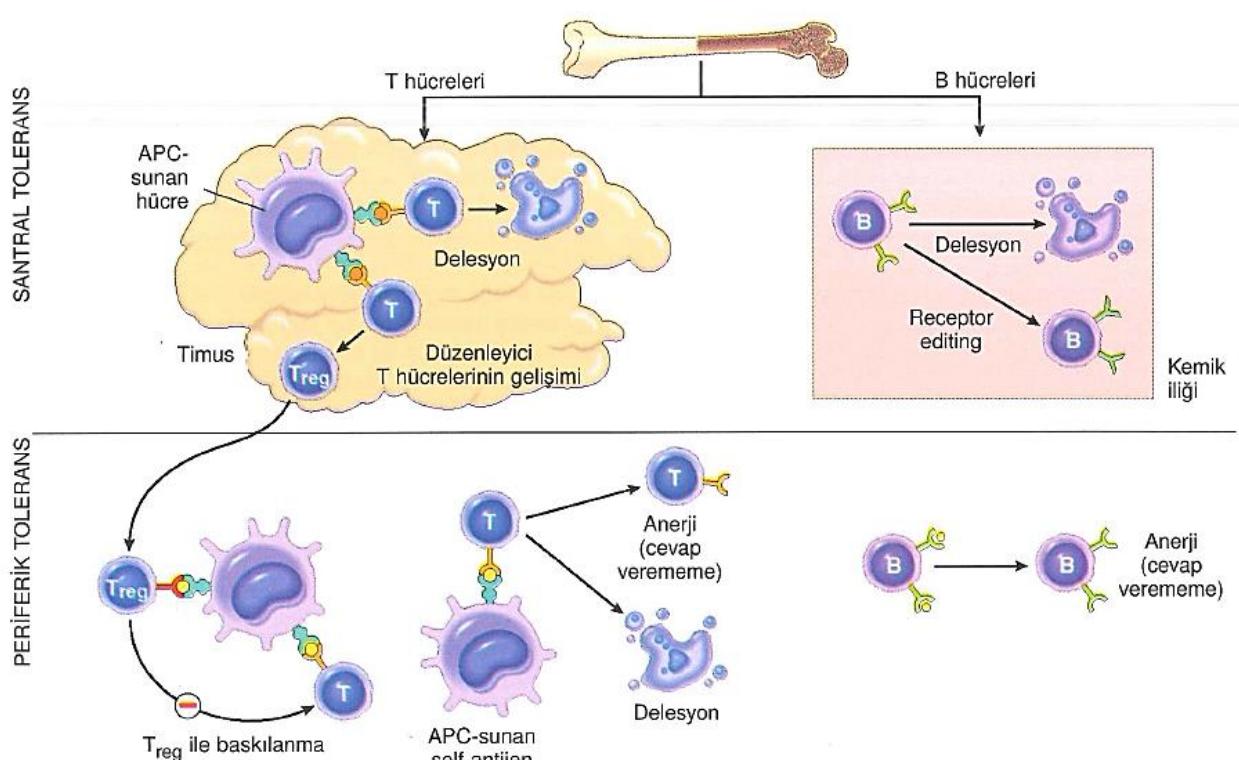
- **Sitokin-aracılı iltihap:** CD4+ T hücreler protein antijene maruz kalmada aktive edilir ve TH1 ve TH17 efektör hücrelere diferansiyile olurlar. Antijene tekrar maruz kalınması sitokinlerin sekresyonuyla sonlanır. INF- γ doku hasarı oluşturan ve fibrozisi geliştiren maddeleri yapmak için makrofajları aktive eder. IL-17 ve diğer sitokinler lökositleri toplar, böylece iltihap gelişir.
- **T hücre-aracılı sitotoksitesi:** Hedef antijeni eksprese eden hücrelerin antijenine spesifik CD8+ CTL'ler bu hücreleri tanır ve öldürürler. CD8+ T hücreler INF- γ da salgılarlar.

Tablo 4-6 Otoimmün Hastalıklar

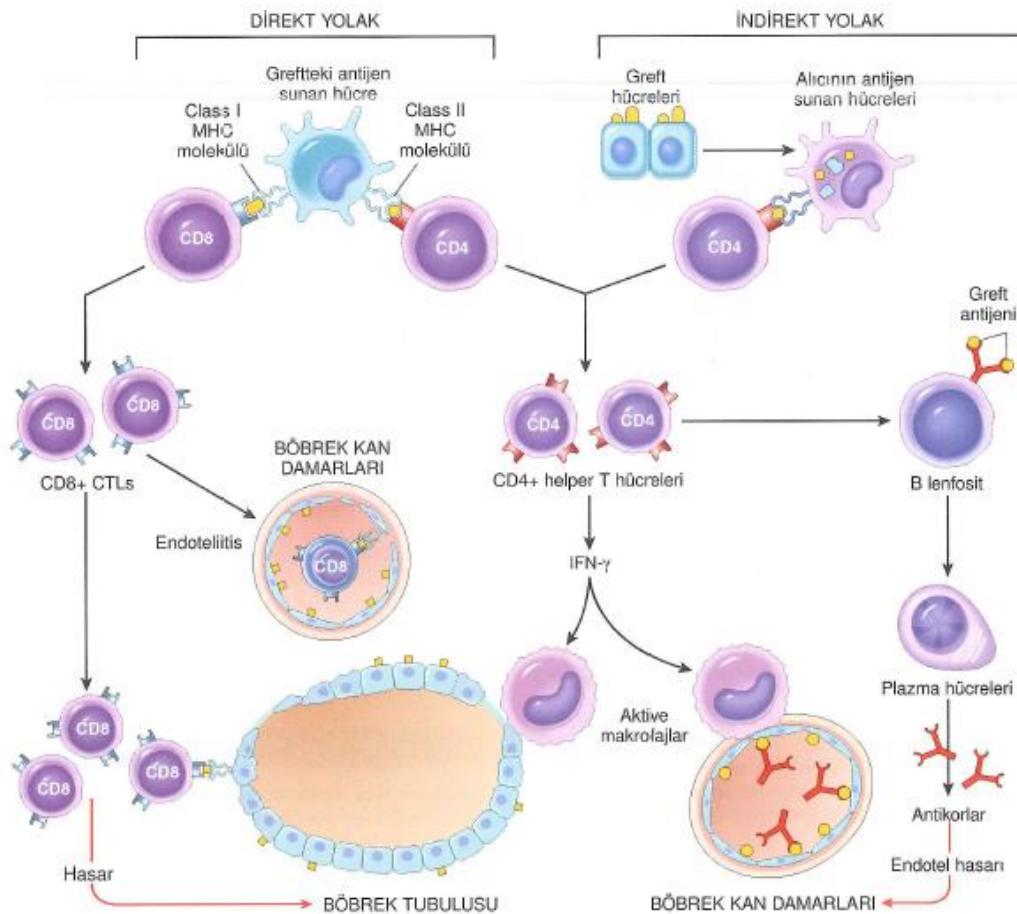
Organ-Spesifik	Sistemik
Antikor Aracılı Hastalıklar	
Otoimmün hemolitik anemi	Sistemik lupus eritematozus
Otoimmün trombositopeni	
Pernisiyöz aneminin otoimmün atrofik gastriti	
Myastenia gravis	
Graves hastalığı	
Goodpasture sendromu	
T hücre Aracılı Hastalıklar*	
Tip I diabetes mellitus	Romatoid artrit
Multipl skleroz	Sistemik skleroz (skleroderma)
Hashimoto tiroiditi	Sjögren sendromu
Crohn hastalığı	
Otoimmün Kökenli Olduğu Kabul Edilen Hastalıklar†	
Primer biliyer siroz	Poliarteritis nodosa
Otoimmün (kronik aktif) hepatit	İltihabi myopatiler

*T hücrelerinin bu hastalıkardaki rolü gösterilmiştir, fakat doku hasarında antikorların da rolü olabilir.

†Bu bozukluklarda bir otoimmün temelden şüphelenilmektedir de, destekleyen kanıt kuvvetli değildir.



Resim 4-15 İmmünlük self-tolerans: T ve B hücrelerinde santral ve periferik self-toleransın mekanizmaları.



Resim 4-23 Allogrefterin tanınması ve reddi. Direkt yolda, grafttaki (gösterilmeyen kostimülatörlerle beraber) verici antijen sunan hücrelerindeki (APC'ler) class I ve class II抗原leri sırasıyla konak CD8+ sitotoksik T hücreler ve CD4+ yardımcı T hücreleri tarafından tanınır. CD4+ hücreler prolifere olur ve lokal geç-tip hipersensitivite reaksiyonuya doku hasarı yapan sitokinler (IFN- γ , gibi) meydana getirirler. Graft antijenlerine cevap veren CD8+ T hücreler, graft hücrelerini öldüren CTL'lere farklılaşır. İndirekt yolda graft antijenleri konak APC'leri tarafından sergilendir ve graft lokal geç-tip hipersensitivite reaksiyonuya hasarlandıran ve B hücreleri antikor oluşturmak için uyarıcı CD4+ hücreleri aktive eder. IFN- γ , interferon- γ ; MHC, majör histokompatibilite kompleksi.