

İMMÜN SİSTEM

GİRİŞ :

İmmün sistem iki tarafı da keskin olan bir kılıç gibidir. İmmünite hastalıkları “çok az” dan “çok fazla veya uygunsuz” immün aktivitenin yol açtıkları durumları kapsar

Şöyleki;

- 1) İmmün yetmezlik ve sonuçta immün korumadaki defektler insanı
 - (a) **enfeksiyonlar** , ve
 - (b) bir çok **tümör** tipine **yatkın** hale getirir.
 - (c) transplante edilen organların **reddi**-nin arkasındaki nedendir.
 - (d) **hiperaktif immünite** (kişinin kendi dokularına karşı immünite olması durumu-**otoimmünite**), yetersizlik ve hatta fatal hastalığa neden olabilir.

Biz bu derslerle burada, aşağıdaki başlıkları anlatacak ve tartışacağız:

- (1) Temel lenfosit biyolojisi,
- (2) Histokompatibilite moleküllerinin gözden geçirilmesi,
- (3) Transplant reddinin mekanizmaları,
- (4) İmmün tolerans mekanizmaları—niçin kendi organizmamızı reddetmeyiz?, tolerans başarısız olunca hangi otoimmün hastalıklar gelişir ?
- (5) Primer ve akkiz immün yetmezlik hastalıkları, (6) Amiloidozis (bazı proteinlerin anormal anormal ekstrasellüler depolanmasının yol açtığı hastalık).

İmmün sistem - birbirleriyle ayrı fakat ilişkili olarak dizayn edilmiş - **2 komponentten meydana gelir:**

(1) Humoral immünite: (eriyik antikor proteinleri ile sağlanır)

(2) Sellüler-hücrel immünite (T lenfositlerle sağlanır):

(1) Humoral immünite: (eriyik antikor proteinleri ile sağlanır):

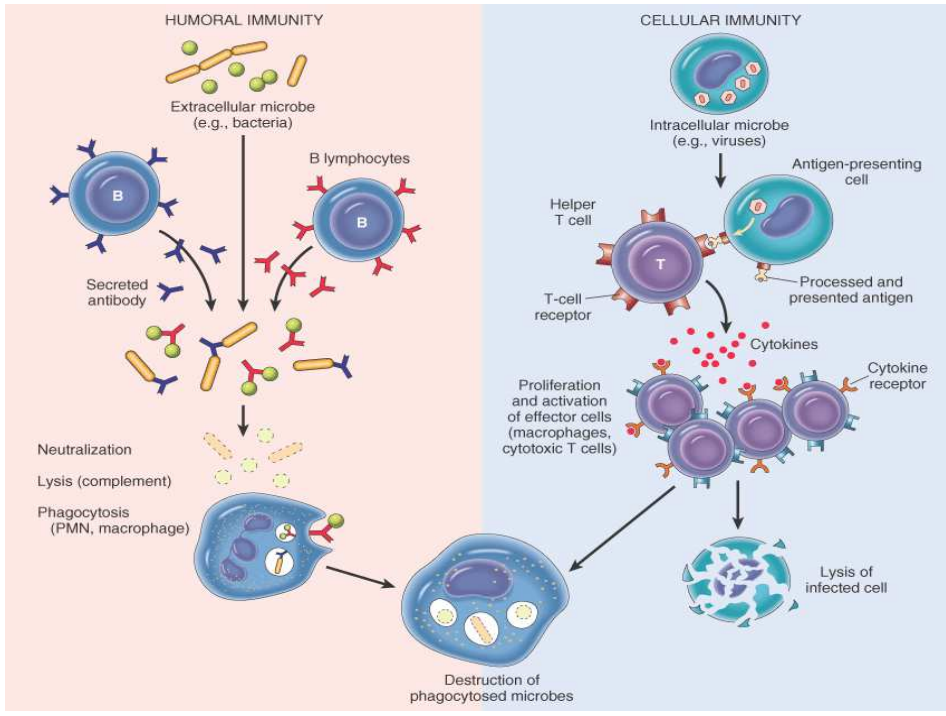
B lenfositler (B hücreler) immüniteye katılan antikorların kaynağıdır. B hücreler ve uygun antikorlar intakt antijeni tanır ve bağlanırlar. **Antikorların görevleri ise;** (a) ekstrasellüler mikroorganizmaları direkt nötralize etmek, veya (b) mikroorganizmaları öldürmek için kompleman ve nötrofil-makrofaj gibi efektör hücreleri aktive etmektir.

(2) Sellüler-hücrel immünite (T lenfositlerle sağlanır):

T hücreler de denir. (a) Target hücreleri direkt lize ederek, (b) T-helper (yardımcı) hücrelerin yaptığı solübl protein mediatörleri üreterek, diğer hücrelerin antimikrobial immün cevapların orkestrasyonunu sağlar.

T hücreler proteolizle küçük parçalara ayrılmış ve **Major histokompatibilite kompleks (MHC) molekülleri** beraberliğinde sunulmuş antijenleri görebilirler. Yani, T hücrelerinin immün cevaplara katılması, “**Antijen presente eden hücreler**” (APC’ler) olan **makrofaj ve dentritik hücreler** ve saldırganı yok etmek için efektör hücreler (makrofajlar) gerektirir.

Mamafih, Tabii öldürücü hücreler (NK hücreleri) korumanın ilk sırasında yer alan bir lenfosit subtipidir.



İmmün sistemle ilgili lenfoid organlar başlıca 2 gruba ayrılır;

A. Primer lenfoid organlar

- *Timus
- *Kemik iliği

B. Sekonder (periferal) lenfoid organlar

- *Lenf düğümleri,
- *Dalak,
- *Sindirim sistemi mukozal lenfoid dokuları olan Peyer plakları, ve solunum yolları mukozası

İmmün sistemde etkin olan hücreler şunlardır;

1. **Lenfositler:** 3 tane. T hücresi, B hücresi ve Naturel killer (NK, tabii öldürücü) hücreler.
2. **Monosit-makrofajlar**
3. **Dentritik hücreler**
4. **Eozinofil lökositler**
5. **Mast hücreleri**
6. **Bazofiller**
7. **Vasküler endotelial hücreler**

1.T lenfositler:

Kemik iliğinde kök hücrelerden (stem cells) orijin alırlar. Timusa göç ederek olgunlaşırlar ve T hücresi adını alırlar. **T hücreler**, dolaşan kan lenfositlerinin %60 70' ini oluştururlar. Başlıca lenf ganglionlarının interfolliküler bölgelerinde ve dalağın periarteriolar tabakalarında bulunurlar.

Her T hücresi genetik olarak özgün T-hücre reseptörü (TCR) ne sahiptir. Milyonlarca potansiyel peptide karşı TCR değişkenliği, TCR zincirlerini kodlayan genlerin somatik re-aranjmanları (yeniden düzenlenmeleri) ile sağlanır. T hücrelerinin % 95'den fazlasında TCR disülfid bağlı Alfa ve Beta zincirlerinden oluşan bir protein heterodimeridir.

*T hücrelerin belli subtipleri, **CD4 ve CD8 sinyal proteinleri** ekprese ederler. Bu 2 molekül T- hücre stimülasyonu için koreseptörler olarak görev yapar.

*T hücrelerindeki **CD4 molekül** belli APC' lerdeki **klas II MHC molekül**lerin **sabit kısmına bağlanır**. **CD8 molekül** analog bir şekilde **klas I MHC molekül**lerine bağlanarak birlikte antijenlere cevap verir.

*CD4, matür T hücrelerin **%60' ında**, CD8 ise **%30 kadarında** eksprese edilir. Bu nedenle normal sağlıklı kişilerde CD4/CD8 oranı 2:1 kadardır. Bu molekülleri eksprese eden T hücreler CD4+ ve CD8+ olarak isimlendirilirler.

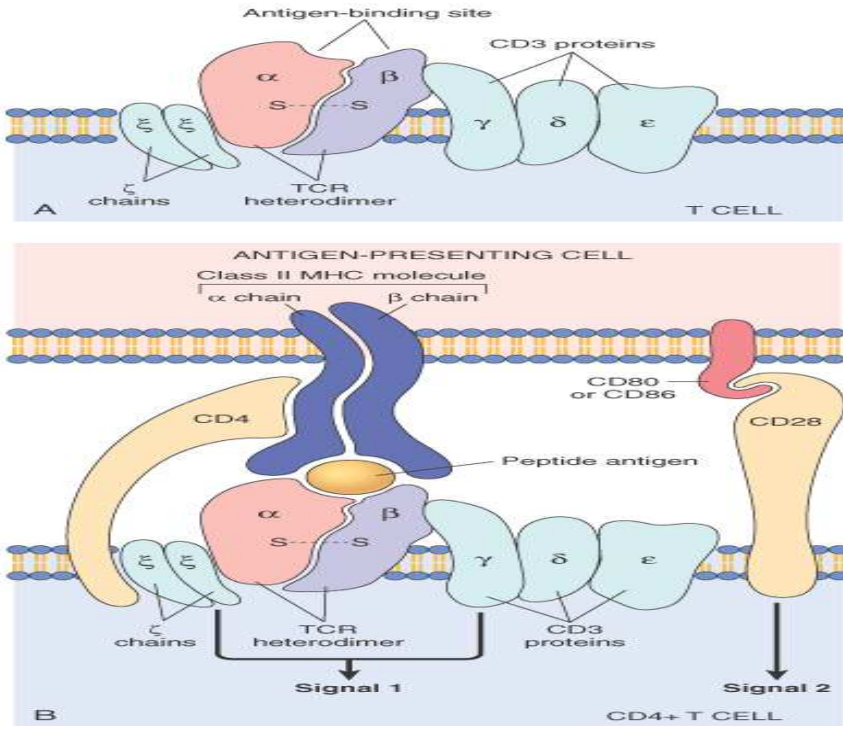
***CD4+ T hücreler hepler**” (yardımcı) dırlar, ve aşağıdaki görevleri yaparlar: (1) İmmün sistemin tüm hücrelerini etkileyen **sitokinler** salgırlar. Bu ise immünitadaki merkezi rol olup, bu subtipin tahribi sonunda AIDS gelişir.

CD4+ T hücreler fonksiyonları farklı ve klinikle doğrudan ilgili 2 subtiye ayrılır:

(1) **Th1 hücreler (yardımcı T1 hücreler):** Sitokinler (İL-2 ve İFN-gamma) salgılayarak makrofaj ve NK hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak direkt hücresel immün cevaplara yardım ederler.

(2) **Th2 hücreler (yardımcı T2 hücreler):** Th1 etkilerini antagonize eden, humoral immüniteyi destekleyen sitokinler salgırlar (IgE sentezinin indüklenmesi gibi...).

CD8+ T hücreler(sitotoksik T hücreler adı da verilir) : Tc1 ve Tc2 subtiplerine bölünebilir. Sitokin salgılama en önemli görevlerdir, ama virüsle enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini direkt olarak öldürmede rol alırlar.



(2) B lenfositler (plazma hücreleri) :

Kemik iliği gelişimli veya **“B hücreleri”** dolaşan lenfositlerin %10, %20 kadarını oluşturur. **Kemik iliği, periferik lenfoid dokular** (lenf nodülleri korteksinde lenfoid follikül germinal merkezlerinde, dalak beyaz pulpasında ve tonsiller) ve **GİS** de bulunur.

Lokal enfeksiyon gibi stimülasyonlarda lenfoid follikül germinal merkezlerinde büyük aktive B lenfositlerden santral bir bölge gelişir. B hücreleri plazma hücrelerine dönüşerek humoral immünite mediatörleri olan antikorları -immünglobüleri üreten hücrelerdir.

Dolaşan antikorların %95' den fazlası 5 temel immünglobülün izotipidir:

(1) **Ig G** : Erişkinlerde toplam serum Ig G'lerin %75'ini oluşturur. Anneden plasenta yoluyla fetusa geçen tek Ig tipi budur.

(2) **Ig A** : Solunum ve sindirim sistemleri gibi mukozal yüzey oluşturan organlarda bulunan Ig tipidir. Erişkinlerde toplam serum Ig G'lerin %15'ini oluşturur.

(3) **Ig M** : Erişkinlerde toplam serum Ig G'lerin %10'unu oluşturur. Antijenlere karşı erken cevaptan sorumludur. Ayrıca kan grubu antikor cevabından da sorumludur. B hücreler antijenleri B-hücre reseptörü denilen (BCR) monomerik yüzey IgM yoluyla tanır.

(4) **Ig D** : Erişkinlerde toplam serum Ig 'lerin %0,2'sini oluşturur. Asıl görevi tam bilinmemektedir.

(5) **IgE** : Erişkinlerde toplam serum Ig 'lerin %0,004'ünü oluşturur. Allerjik hastalıklarda ve parazit - helmint enfeksiyonlarına cevaplarda özel öneme sahiptir.

(1) Makrofajlar:

Makrofajların immün cevabın indüksiyonu ve efektör fazında oynadıkları roller :

(1) **Dentritik hücrelerle birlikte klas II MHC eksprese ederler**, ki antijenin muamelesi ve CD4+ T hücrelere prezantasyonu (takdimi) unda ana rol oynarlar. T hücreleri serbest antijen tarafından tetiklenemediğinde, hücresel immünite gelişmesi için makrofajlar veya diğer APC 'ler tarafından prezantasyonu şarttır.

(2) Makrofajlar sitokin zengini olup, **geç-tip hipersensitivite** gibi immün reaksiyon tiplerinde önemli efektör hücrelerdir.

(3) Makrofajlar **opsonize mikropları fagosite** ederek öldürürler, ki bu şekilde humoral immünitede önemli efektör elemandırlar.

(4) Dentritik hücreler :

..demek, ince dentritik sitoplazmik uzantıları olan hücreler anlamındadır, ve bunların **2 farklı fonksiyonel tipi** bulunur:

(1) **İnterdigitating dentritik hücreler** (epidermisteki benzer hücreler Langerhans hücreleridir) : Yüksek miktarlarda klas II MHC ve ko-stimülatif moleküller eksprese eden non-fagositik hücrelerdir. Bu hücreler lenfoid dokularda, kalp ve akciğer gibi organların interstisyumunda dağılmışlardır. Bunlar naif/tecrübesiz T hücreleri için belki de en iyi APC' lerdir.

(2) **Foliküler dentritik hücreler** : İsimlerinden de anlaşıldığı gibi, dalak ve lenf nodüllerinin folliküllerinin germinal merkezlerinde lokalizedirler. Bu hücreler IgG için Fc reseptörleri taşır ve bu nedenle antikorla bağlanmış antijenleri yakalarlar. Antijenler lenfoid dokularda böyle kalabilirler, ve bu da immün hafızanın (memory) idamesini kolaylaştırır. Bu çeşit hücreler süregelen immün immün cevaplarda önemlidirler.

(5) NK- hücreler (natürel killer (tabii öldürücü) hücreler :

Periferik kan lenfositlerinin %10-15 kadarını oluştururlar. Bu hücreler, çeşitli saldırılara karşı ilk müdafaa hattını oluşturan tabii-doğuştan (akkiz-kazanılmışa zıt) immün sistemin bir parçasıdır.

Görevleri, daha önce sensitizasyon olmaksızın,

(1) çeşitli tümör hücrelerini,

(2) virüsle enfekte hücreleri, ve

(3) bazı normal hücreleri **lizise uğra-tır-lar**.

(4) Sitokin ve İnterferon- gamma salgılarlar.

TCR eksprese etmezler, ve CD3 gibi bazı T hücre yüzey belirleyicilerini eksprese etmezler, yani negatiftirler. **Ama, NK hücreleri 2 tip yüzey reseptörü eksprese ederler: 1. Reseptör tipi:** Target hücrelerdeki henüz iyi tanımlanmamış molekülleri tanır. **2. Reseptör tipi:** Öldüren inhibitör reseptör (KIR) , self klas I MHC moleküllerin tanınmasıyla NK sitolizini engeller. NK hücreler –ki bunlar klas I MHC molekülleri eksprese ettikleri için- normal sağlıklı hücreleri lizise uğratmazlar. Fakat... virüs enfeksiyonları ve neoplastik transformasyon, klas I MHC molekülleri ekspresyonunu azaltır ise...inhibitör KIR sinyalleri kesintiye uğrar ve o hücrelerde lizis olur. NK hücrelerde 2 hücre yüzey molekülü CD16 ve CD56 varlığı

gösterilerek idantifiye edilir. CD16 molekülü IgG için bir Fc reseptörüdür, ve bu NK hücrelerine IgG-opsonize target hücreleri lizise uğratma yeteneği kazandırır (Antikor bağımlı sellüler sitotoksikite olayı).

HİSTO-KOMPATİBİLİTE (doku-uyum) MOLEKÜLLERİ:

İmmün fonksiyonların oluş ve regülasyonunda kritik birer elemandırlar.
Organ reddinden sorumlu antijenlerdir.

T hücreleri sadece membrana bağlı antijenleri ve sadece “self” (kendi) histokompatibilite molekülüleriyle birlikte olduğu zaman tanır (bu duruma MHCsınırlaması adı verilir) . Histokompatibilite molekülünün rolü, yabancı proteinlerin peptid fragmanlarına bağlanarak uygun antijen-spesifik T hücrelere prezente etmektir.

İlave olarak; klas I MHC molekülü NK hücre yüzeylerindeki KIR'lara angaje olarak, normal hücrelerin NK hücreler tarafından lizise uğramasını önler.

****Burada insan histokompatibilite antijenlerinin transplant reddinde ve hastalıklara hassasiyetteki rolleri ele alınacaktır.**

Histokompatibilite antijenlerini kodlayan genlerden en önemlileri, 6. Kromozomun küçük segmentinde toplanan **insan “major histokompatibilite kompleksi” (MHC) kümesinden (cluster)** meydana gelir ve **HLA kompleksi (human lökosit antijen) olarak bilinir.** HLA sistemi çok pleomorfik olup, **400 üzerinde farklı HLA-B antijeni** tanımlanmıştır. Bu sayı ise organ transplantasyonu için korkulacak bir bariyer oluşturur.

MHC gen ürünleri 3 sınıfa ayrılır :

(1) Klas I molekülü, HLA-A, HLA-B ve HLA-C denilen **3loküsle kodlanır.** MHC-I molekülü viral antijenler gibi, hücrede sentezlenen proteinlerden gelişen peptitlere bağlanır. MHC-I molekülü hemen tüm nükleuslu hücrelerde bulunurlar, ve bu nedenle virüsle enfekte hücreler sitotoksik CD8+ T hücreleri tarafından tesbit edilir virüsleri lizise uğratılırlar.

(2) Klas II molekülü, HLA-D bölgesindeki **3 sub bölgenin, DP, DQ, DR,** bulunduğu genler tarafından kodlanır. MHC-II eksprese eden hücreler başlıca APC hücreleri olan **monosit, makrofaj ve dentritik hücreler ve B hücrelerdir.** İlaveten interferon-alfa (İNF-alfa) da **vasküler endotel hücreleri, fibroblastlar verenal tübüler epitelyum hücreleri** MHC-II eksprese etmeye sevk eder.

MHC-II molekülü **bakterilerin proteinlerinin peptitlerine bağlanırlar.** Bu ise, **CD4+ T hücrelerin ekstrasellüler patojenleri tanımasına** ve sitokinle sağlanan protektif-koruyucu cevabın düzenlenmesine yol açar.

(3) Klas III proteinler, C2, C3 ve Bf gibi bazı kompleman komponentlerini içerir. TNF genleri ve lenfotoksin (TNF-B) de MHC' de kodlanır.

Histokompatibilite molekülünün anlamı:

Her kişiye, her bir ebeveyninden bir HLAallel kalıtımı vardır, ve böylece her lokus için 2 farklı molekül eksprese edilir-üretilir. Kişi heterozigot ise, o kişinin hücreleri **3 maternal ve 3 paternal orijinli 6 farklı klas I molekülü** eksprese edilir-üretilir. Aynı şekilde bir kişi, anne ve babadan geçen MHC-II lokus alleleri eksprese edecektir. Böyle bir hücre 20' nin üzerinde farklı MHC-II molekülüne sahip olabilir. Kişilerde başlıca **major HLA lokusları polimorfizmine bağlı,** hemen hemen sayısız molekül kombinasyonu vardır ve her kişi hücrelerinin yüzeyinde özgün-spesifik bir MHC antijenik profil eksprese eder.

Organ nakillerinde bu polimorfizmin önemi büyüktür. Zira, HLA molekülüleri ilk defa erken doku transplantasyonu atılımları-redleri sırasında keşfedildi. Sonunda, gerftin (nakledilen organ) HLA molekülüleri, greftin destrüksiyonuna yol açan humoral ve sellüler immün cevapları uyandırır. Ki burada, red reaksiyonunun şiddeti, alıcı ile verici arasındaki HLA molekülülerinin farklılık derecesi ile ilişkilidir. Sonuç olarak, uygun verici-alıcı kombinasyonlarının seçiminde HLA tiplendirmesi, klinik anlama sahiptir.

T hücre stimülasyonunda MHC' nin rolü tartışmasında, herhangi bir MHC allelin, belli bir patojenden gelişen peptid antijenlere bağlanma yeteneği, onun T- hücre repertuvarının o patojeni “görme” ve cevap verebilmesini düzenleyebilir.

HLA ve hastalık birlikteliği :

Bir çok hastalık seçilmiş HLA tipleri ile birliktedir. HLA allel ile ilişkili hastalıklar 3 grupta toplanır:

(1) İltihabi hastalıklar:

(1A) Ankilozan spondilit: En iyi bilinen olup, ankilozan spondilit ile HLA-B27 arasında nispi risk 90 kat daha fazladır.

(1B) Post-gonokoksik artrit : HLA-B27 alleli arasında nispi risk 14 kat daha fazladır.

(1C) Akut anterior uveit : HLA-B27 alleli arasında nispi risk 15 kat daha fazladır.

(2) Otoimmün hastalıklar:

(2A) Romatoid artrit: HLA-DR4 alleli arasında nispi risk 6 kat daha fazladır.

(2B) Kronik aktif hepatit : HLA-DR3 alleli arasında nispi risk 14 kat daha fazladır.

(2C) Primer Sjögren Sendromu: HLA-DR3 alleli arasında nispi risk 10 kat daha fazladır.

(2D) İnsülin-bağımlı diabetes: HLA-DR3/DR4 alleli arasında nispi risk 7-14 kat daha fazladır.

(3) Kalıtsal metabolik hastalıklar:

(3A) 21-hidroksilaz eksikliği: HLA-BW47 alleli arasında nispi risk 15 kat daha fazladır.....

SİTOKİNLER: İMMÜN SİSTEMİN SOLÜBL (ERİYİK) MEDIATÖRLERİ

İmmün cevaplar,

(1) lenfositler,

(2) monositler,

(3) nötrofiller ve

(4) endotel hücreleri... dahil, bir çok hücre tipinin etkileşimi ile **gelişir ve düzenlenir**. Etkileşme, yakın hücre-hücre temasla ve sitokin adı verilen kısa etkili mediatörlerle sağlanır.

Sitokin tanımı: yukarı bahsedilen 4 hücre tipi, ayrıca epitelyal ve mezenkimal hücreler tarafından salgılanan düşük molekül ağırlıklı polipeptidlerdir.

(1) Sitokinler etkilerini target hücrelerdeki **özel reseptörlere** bağlanarak gösterirler.

Misal; İL-2-----T hücrelerini İL-2R reseptörlere bağlanarak aktive eder (İL-2R reseptörlere karşı geliştirilen antikorlarla bloke ederek, T hücrelerinin nakledilen böbrek..vs.. organların reddi önlenir).

(2) Sitokinler etkilerini 3 yolla yapar:

(a) Otokrin etki: üretildikleri hücre üzerinde etki ederler. (**Misal;** aktive Thücreleri-----İL-2 üretirler-----bu molekül de T-hücrelerini teşvik eder).

(b) Parakrin etki: etraflarındaki diğer hücreleri etkilerler. (**Misal;** Kİ hücreleri-----İL-7 üretirler-----bu molekül de kemik iliğinde B-hücre progenitörlerinin gelişmesini teşvik eder).

(c) Endokrin etki: hücreleri sistematik olarak etkilerler. (**Misal;** iltihap sırasında İL-1 ve TNF akut faz cevabını oluşturur).

(3) Sitokinler artan kaskatlar şeklinde etki eder: Misal; TNF-----İL-1 üretimini sağlar-----bu molekül de-----İL-6 sentezini artırır.

(4) Çoğu sitokin birçok farklı hücre tarafından üretilir.

(5) Sitokinlerin etkileri pleotropiktir:

(6) Farklı sitokinler benzer etki yapar:

(7) Sitokinler antagonist olabilir:

Sitokinler genel özellikleri temelinde 5 sınıfa ayrılır :

(1) Tabii (doğuştan) immüniteyi sağlayan sitokinler:

(2) Lenfositlerin gelişme, aktivasyon, diferansiasyonunu düzenleyen sitokinler:

- (3) İltihabi hücreleri aktive eden hücreler:
- (4) Kemokinler (iltihap hücrelerini hasar bölgelerine göndermede etkili sitokinler:
- (5) Hematopoezi stimüle eden sitokinler:

Artmış sitokin oluşumuna bağlı hastalık: Süperantijenler:

Klass II MHC molekülüne antijen bağlayan yarık dışında bağlanan “**mikrobik proteinlerin**” bir sınıfıdır. Bu süperantijenler, sonra birçok CD4+ T hücrelerini beta zincirinde özel bir değişken bölge içeren bütün TCR’ lerle etkileşerek antijen-nonspesifik yolla stimüle eder. **Örnek olarak,**

- (a) stafilokoksik ekzotoksinler ve stafilokoksik enterotoksinlerle olan gıda zehirlenmesi,
- (b) eksfoliyatif toksinler (stafilokoksik haşlanmış deri sendromu) ve
- (c) toksik şok sendromuyla assosiyel ekzotoksin.

Tümüne poliklonal T hücre aktivasyonu ve takip eden çok artmış TNF ve IL-2 salınması yol açar.

Prof. Dr. Muharrem BİTİREN
Tıp Fak. Patoloji AD.

HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI

(AŞIRI DUYARLILIK) (İMMÜNHASAR)

- ***Bakteriyel ürünler (endotoksinler)** ----- makrofajları stimüle eder -----veya----- T hücrelerinin poliklonal aktivasyonunu (süper antijenler gibi) sağlayabilir.-----sonuç : artmış sitokin salınmasından gelişen sistemik patoloji.
- ***B- streptokoksik enfeksiyon** ----- konak cevabı spesifik antikor olduğunda----bu antikorlar bazen self (kendini) antijenlerle çapraz (cross) reaksiyon verebilir.-----sonuç : **ROMATİZMAL KALP HASTALIĞI**
- ***Spesifik antikorlar +dolaşan antijenler = İMMÜN KOMPLEKS**-----glomerullere çöker + kompleman kaskadı aktivasyonu + nötrofil-makrofaj bağlanması-----**POSTSTREPTOKOKSİK GLOMERULONEFRİTİS**
- ***Belli bir antijene cevap olarak yapılan antikor IgE ise**-----o antijene sonraki herhangi bir cevap-----**ANAFLAKSİ** ile sonlanma (**erken hipersensitivite**).
- *İmmün cevabın nadiren antijenlere toleransını kaybeder ki-----**OTOİMMÜN HASTALIK**-la sonlanır.

Hipersensitivite (aşırı duyarlılık) reaksiyonu: **Endojen** (vücut kaynaklı) ve **eksojen** (dış kaynaklı) antijenlere karşı oluşan “**hümmoral veya selüler immün cevaplar**” dır.

Hipersensitivite hastalığı: Aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucu oluşan “**doku hasarlarına**” denir.

Hipersensitivite reaksiyonları 4 ana başlıkta toplanır:

Bunların 3’ ü antikorla olan hasar varyasyonları, 4. ü ise hücrelidir.

1. Tip-I Hipersensitivite (Anafaktik tip)
2. Tip-II Hipersensitivite (Antikor bağımlı)
3. Tip- III Hipersensitivite (İmmün kompleks bağımlı)
4. Tip- IV Hipersensitivite (Hücre bağımlı)

1. Tip-I Hipersensitivite reaksiyonu (Allerji ve Anafaksi):

Tip-I hipersensitivite, **antijenler**-in -----önceden **mast hücreleri** veya **bazofillere** bağlanmış **antikorlarla birleşmesi**-ni takip eden, hızla gerçekleşen bir reaksiyondur.

Bir çok lokalize tip I reaksiyonun 2 evresi (fazı) vardır:

a. Erken faz reaksiyonu (faz I):

(1) Bir alerjene maruz kalmayı takiben, (2) 5-30 dk. içinde vazodilatasyon, vasküler yapılardan serum sızması ve düz kas spazmı (konstrüksiyonu) belirir ve, (3) 60 dk. içinde yatıştır. (4) Doku hasarı oluşmaz.

b. Geç faz reaksiyonu (faz II) :

(1) İlave bir antijene maruz kalma olmaksızın 2-8 saat sonra ortaya çıkar ve günlerce sürer. (2) Bu faz %50 oranında görülür. (3) En temel özelliği **doku hasarı** oluşmasıdır. Bunun nedeni de, artan şiddette dokulara eozinofiller ve diğer akut (nötrofil) ve kronik iltihap hücrelerinin (lenfosit ve monosit) infiltrasyonudur. İltihap, geç faz reaksiyonun majör komponenttir.

—»Tip-I hipersensitivite **gelişmesinde mast hücreleri ve bazofiller temel rol oynarlar. Mast hücreleri :** Kemik iliğinden gelişir ve dokularda geniş şekilde dağılmışlardır. Başlıca subepitelyal kan damarı ve sinirlerin yanında ve subepitelyal alanlarda bulunurlar.

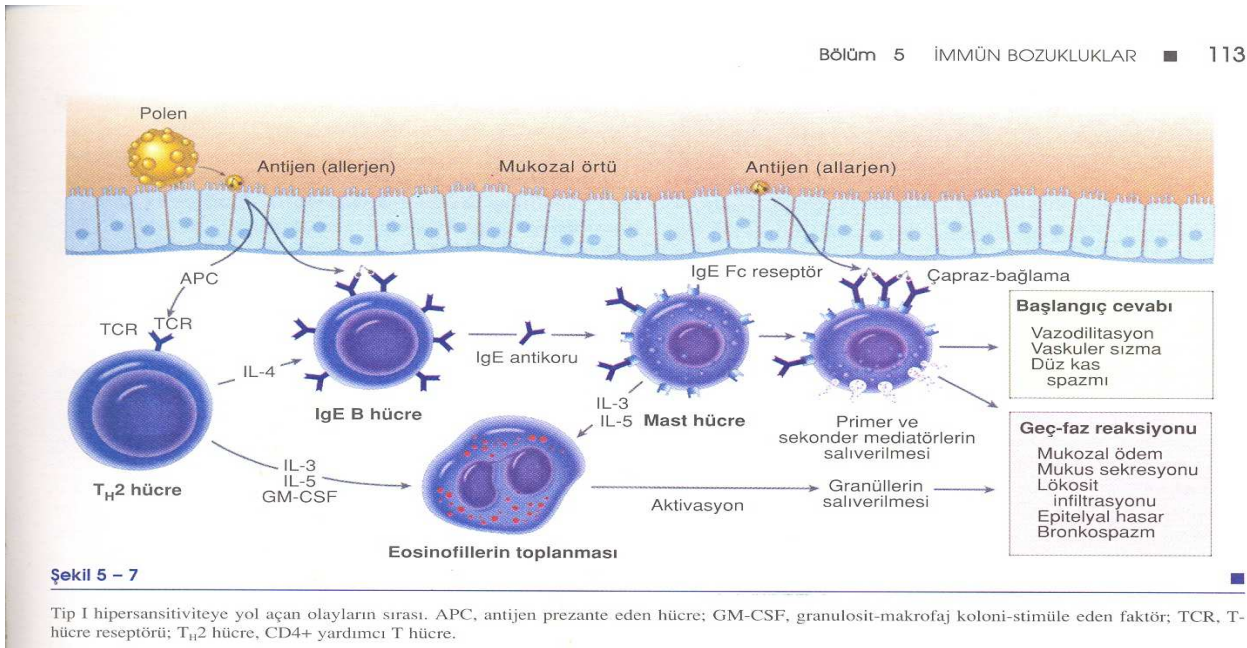
Bazofiller : Dokularda bulunmazlar. Kanda ileri derecede düşük miktarlarda dolaşırlar.

Bu iki hücrenin sitoplazmalarında **biyolojik aktif mediatörler** (her türlü kompleks silah) içeren **granüller** (orijinal cephanelikler) vardır.

Bu iki hücre, **-yüzeylerindeki Fc reseptörlerine IgE antikorlarının çapraz bağlanması-** ile aktive olur, ve **“degranülasyon olayı”** meydana gelir.

Mast hücrelerini degranüle eden diğer etkenler şunlardır:

1. Anaflatoksinler (C5a ve C3a komplemanları komponentleri)
2. Makrofaj sitokinleri (IL-8)
3. İlaçlar (Kodein, morfin)
4. Mellitin (Arı zehirinde bulunur)
5. Fiziki stimulanlar (ısı, soğuk , gün ışığı)



Tip-I hipersensitivite reaksiyonlarında olay sırası şöyle cereyan eder (örnek, Bronşiyal astma):

(1) Belli antijenlere (**allerjen**) ilk kez maruz kalma (**ilk baharda çiçek polenleri**).

(2) Bronşial lümende mukoza üzerine gelen **polen**, bir **makrofaj** tarafından tutulur.

(3) Bu makrofaj'a “**antijen sunan hücre-APC**” adı verilir.

(4) Makrofaj tuttuğu antijeni submukozada bulunan **T_{H2} hücre**sine sunar.

(5) **T_{H2} hücreleri** stimüle olarak ---IL-3, IL-4 ve IL-5 interlökinlerini salgırlar.

(5a) IL-4 **plazma hücrelerini** uyarak **IgE antikor**u **üretimi**-ne neden olur.

(5b) IL-3 ve IL-5 ise, **eozinofillerin** olay yerine toplanmasını sağlar, ve onları aktive ederek **degranülasyonu** gerçekleştirir.

(6) Üretilen IgE antikorları, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan **spesifik IgE-Fc reseptörüne** bağlanır.

(NOT: IgE antikorı ilk kez mast hücrelerinin yüzeyine bağlanırsa, kişi Tip - I hipersensitivite geliştirmeye yönlendirilmiştir. Bu olaya “**duyarlanma-sensitivite**” denir).

(7) **Duyarlanmış bir kişi**, aynı tip antijenle (örneğinizde “**x çiçeği**” **nin poleni**) ikinci defa karşılaştığında, bu antijen mast hücrelerine bağlı IgE' ye bağlanır. Çapraz bağlanma durumları daha da önemli olup, granüller içerisinde depolanmış **mediatörler**-in salıverilmesine, yani **mast hücrelerinin degranülasyonu**-na yol açar.

Bu ilk salıverilen mediatör grubuna “**primer mediatörler**” denir. Diğer paralel sinyaller “**sekonder mediatörler**” adı verilen arakidonik asit metabolitleri ve sitokinlerin **de novo** sentez ve salıverilmesini sağlar.

Şimdi bunları kısaca görelim:

(a) Primer mediatörler şunlardır:

1. Histamin : en önemlisidir
2. Heparin
3. Nötral proteazlar
4. Kemotaktik faktörler

Histamin aşağıda ifade edilen değişikliklere yol açar :

1. **Vasküler permeabilite artışı** (bronşlarda submukozal ödeme yol açar, bu bronşial lümeni daraltır)
2. **Vazodilatasyon** (periferik organlarda kanın göllenmesine neden olur ve bu tansiyonu düşürür)
3. **Bronkospazm** (Bronşiyoler seviyede düz kas kontraksiyonuna yol açar, ve böylece lümen iyice daralır)
4. **Mukus sekresyonu artışı** (Bronş ve bronşiollerde mukus miktarı artarak tıkanmalarına ya yol açar)

(b) Sekonder Mediatörler: (bunlar 2 sınıf madde içerirler) :

1. Sitokinler:

En önemlisidir ve mast hücreleri üretir. **Geç faz reaksiyonları-nın sorumlusudur** . IL-4, IL-5, IL-1 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF –a) başlıcalarıdır.

2) Lipit mediatörler:

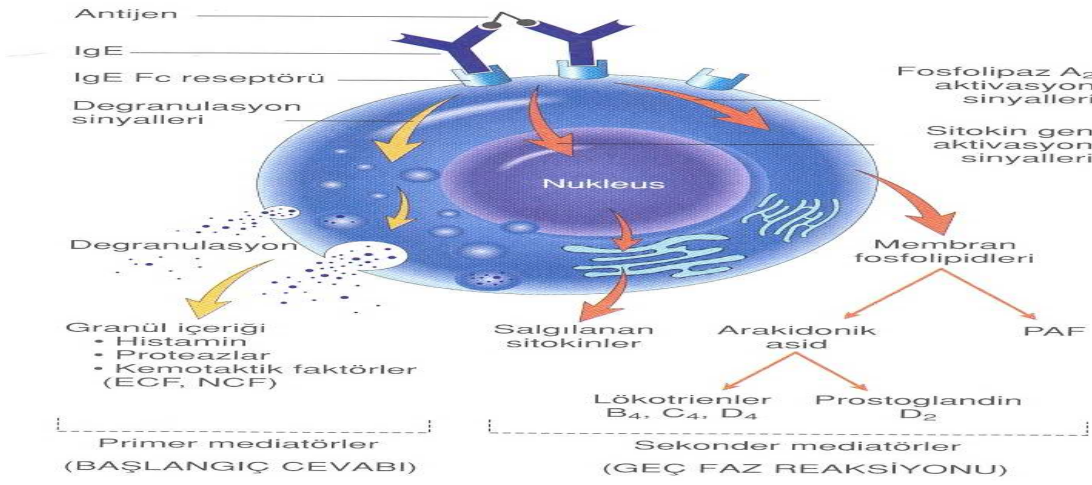
Mast hücre membranlarındaki fosfolipit-lerden “**arachidonik asit**” oluşur. Bu da **fosfolifaz A₂** nin aktivasyonuna neden olur ve bu yolla **lökotrien**-ler üretilir.

*LT-B₄ , LT-C₄, LT-D₄ lökotrienler histamin-den **binlerce kat daha aktif**-tir.

*Ayrıca, LT-B₄ nötrofiller, eozinofiller ve monositler için önemli bir **kemotaktik**-tir.

*Ayrıca “**siklooksijenaz yolu**”yla da bol miktarda **prostoglandin-D₂** üretilir.

*PG-D₂ bronkospazm ve mukus sekresyon artışı yaparak katkıda bulunur.



Şekil 5 – 8

Tip I hipersensitivitede mast hücrelerin aktivasyonu ve mediatörlerinin salıverilmesi. ECF, eosinofil kemotaktik faktör; NCF, nötrofil kemotaktik faktör; PAF, trombosit-aktive eden faktör.

Klinik Belirtiler:

Tip-I hipersensitivite reaksiyonları 2 şekilde olur.

1. Sistemik bir bozukluk.
2. Lokal bir reaksiyon.

1. Sistemik bozukluk:

Sistemik anafaksiyle sonlanır. Arı zehiri gibi protein antijenler veya penisilin G gibi ilaçların sistemik parenteral (damardan) tatbikatı ile ortaya çıkar, ve...

Sırasıyla aşağıda yazılan olaylar meydana gelir :

1. Dakikalar içinde **ürtiker** (deride kızarıklık-kaşınma).
2. Bronkokonstriksiyon ve mukus hipersekresyonu-----**akciğer hava yollarını tıkar.**
3. Larinkste ödem----- **üst solunum yolunu kapatır.**
4. Gastrointestinal sistemde----- kramplar, diyare, kusma.
5. Derhal müdahale edilmez ise-----sistemik vazodilatasyon (**anaflaktik şok**) olabilir. Hasta dakikalar içinde **dolaşım kollapsına ve ölüme** ilerler.

2. Lokal reaksiyonlar:

Deri ve mukozal yüzeylerde görülür. Örneğin, **deri ve yiyecek allerjileri, saman nezlesi**. Bu durum genetik kontrol altındadır ve familyal predispozisyonu (genetik yatkınlık) ifade etmek üzere "**atopi**" terimi kullanılır. Bu kişilerde IgA seviyesi normalden yüksek bulunur.

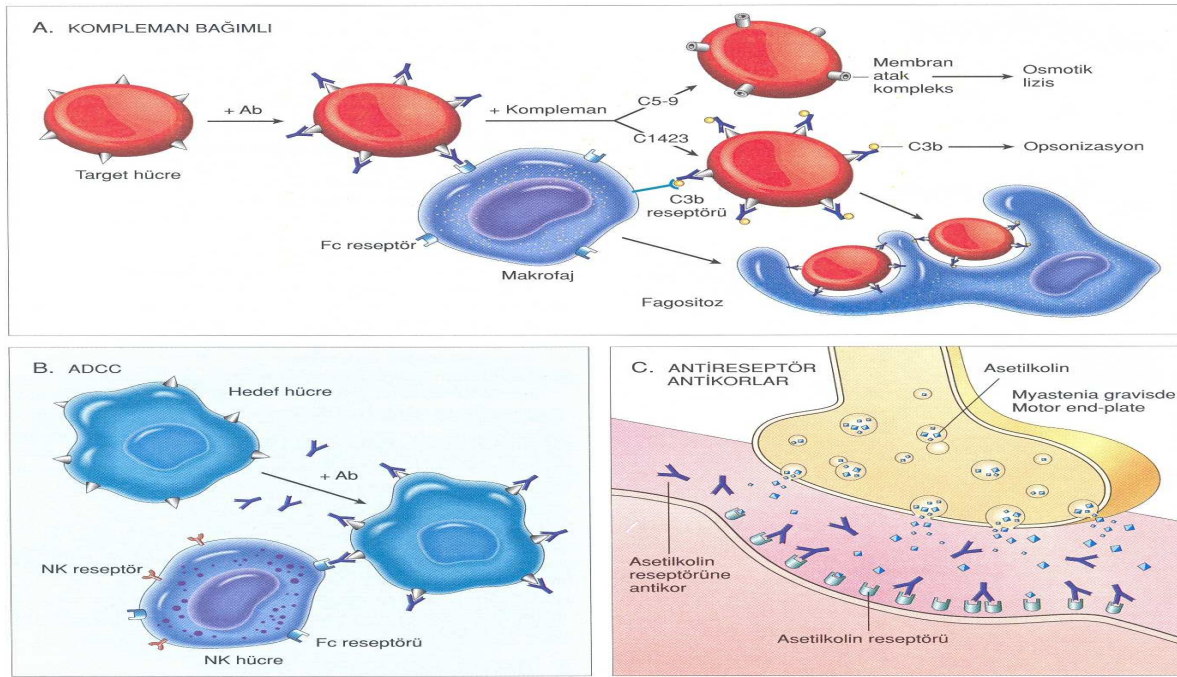
Tip-I hipersensitivite ve parazitik enfeksiyonlar:

Parazitik enfeksiyonlarda "**geç faz iltihabı reaksiyonları**" önemli koruyucu rol oynarlar. IgG antikorları, birçok **helmantik enfeksiyona** cevap olarak meydana gelir.

2. Tip-II Hipersensitivite (antikor bağımlı) reaksiyonları:

Tip-II Hipersensitivite (hücre yüzeylerinde veya diğer doku komponentlerindeki) **target antijenlere karşı yönelmiş antikorlarla gelişir**. Antijenler ya (1) **Endojen antijenler**: hücre membranları ve ekstrasellüler matriksin normal intrinsek molekülleri, veya (2) **Eksojen antijenler**: ilaç metabolitleri...gibi, olurlar.

Sonuçta, her iki halde de 3 farklı antikor-bağımlı mekanizmadanbiri iletilen hipersensitivite reaksiyonu gelişir.



Şekil 5 - 10

Tip II hipersensitivitede antikorla olan hasarın üç farklı mekanizmasının sematik gösterimi. A. Kompleman-bağımlı reaksiyonlar. Bunlar hücrelerin lizisine yol açar veya onları fagositoza hassas (opsonizasyon) kılar. B. Antikor-bağımlı sellüler sitotoksiste (ADCC). IgG kaplı target hücreler, IgG için Fc reseptörü taşıyan hücreler tarafından (NK hücreler gibi) öldürülür. C. Antireseptör antikorlar. Bu reseptörlerin normal fonksiyonunu bozar. Bu örnekte, asetilkolin reseptör antikorları myastenia gravis'de nöromusküler geçişi bozar. Ab, antikor.

Üç farklı antikor bağımlı mekanizma vardır:

- 2a. Kompleman - bağımlı reaksiyonlar.
- 2b. Antikor - bağımlı sellüler sitotoksiste.
- 2c. Antikorla olan- sellüler disfonksiyon (fonksiyon azalması).

2a. Kompleman - bağımlı reaksiyonlar:

Kompleman bağımlı sitotoksistide, **hücre yüzey antijenine bağlı antikor**, **komplemanın hücre yüzeyine fiksasyonu**-na, ve bunu takiben **membran atak kompleksi** ile **hücre lizisine** (parçalanma) neden olur. Antikorlar ve kompleman C3b fragmanları ile kaplı (opsonize) hücreler fagositoza hassastır. Ki sonuçta, makrofaj tarafından fagosite edilirler. Ayrıca, “**mebran saldırı kompleksi**” (C₅-C₉) harekete geçirerek hücre permeabilitesini bozar ve “**hücre osmotik lizise**” gider. Bu mekanizmayla en sık kan hücreleri hasarlanır.

Antikorla olan reaksiyonlar klinik olarak aşağıdaki durumlarda görülür:

1. Uygunsuz kan transfüzyon reaksiyonları.
2. Rh uygunsuzluğu : (Rh (-) anne, Rh (+) bebek : **eritroblastozis fötalis**)
3. **Otoimmün hemolitik anemi**: Bir kişinin kendi kan hücrelerine karşı gelişen antikorların yol açtığı durum.
4. **Agranülositozis**: Bir kişinin kendi kan hücrelerine karşı gelişen antikorların yol açtığı durum.
5. **Trombositopeni**: Bir kişinin kendi kan hücrelerine karşı gelişen antikorların yol açtığı durum.
6. **Good-pasture sendromu**: **Böbrek** glomerül bazal membran antijenlerine karşı ve **akciğer** alveol bazal membran antijenlerine karşı, **-çapraz reaksiyon veren antikor-** oluşması.
7. **Pemfigus vulgaris**: Cilt epidermisinde, st. spinosum tabakası desmosomlarına karşı antikor oluşması ile epidermal intersellüler sınırların parçalanması.

2b. Antikor-bağımlı sellüler sitotoksiste:

IgG' nin Fc parçasına reseptörler taşıyan bir çok hücreyle (Natürel killer, eozinofil, nötrofil, makrofaj) öldürülmeyi kapsar. IgG antikorları ile kaplanmış target hücreler fagositoz ve kompleman fiksasyonu olmaksızın lizise uğratılır. Parazitlerin eozinofil bağımlı öldürülmeleri gibi bazı durumlarda IgE antikorları kullanılır.

2c. Antikor bağımlı selüler disfonksiyon (fonksiyon azalması):

Bazı vakalarda, hücre yüzey reseptörlerine yönelmiş antikorlar, hücre hasarı veya çevrede iltihap yapmaksızın ya **fonksiyonu bozar**, yada **disregüle eder**.

Bu konuda 2 hastalık öne çıkmaktadır: **1. Miastenia gravis:** Çizgili kas motor son plağı-nda asetil kolin reseptörleri-ne karşı gelişen antikorlar, nöromüsküler transmitteri bozar ve kas zayıflığına yol açar. **2. Graves hastalığı:** Tiroid epitel hücrelerindeki TSH reseptörlerine karşı oluşan antikorlar, tiroisitleri sürekli olarak stimüle eder ve aşırı üretilen T₃-T₄ hormonları hipertiroidiye neden olur.

3. Tip-III hipersensitivite (immün kompleks bağımlı):

Tip-III hipersensitivite, kompleman aktivasyonu ve PMNL birikimi ile takip edilen **“antijen-antikor (immün) kompleksleri depolanması”** ile oluşur. Kompleman aktivasyonu, nötrofil lökosit birikimi, immün kompleksle gelişen doku hasarının önemli komponentleridir.

Patojen immün kompleksler (İK) ... (1) dolaşımda meydana gelir, (2) dokularda depolanır, (3) antijenlerin yerleştiği ekstrasvasküler yerlerde (in situ immün kompleks) meydana gelir.

İmmün komplekslerin kökeni :

(1) eksojen antijenler (bakteri, hepatit B virüsü); veya

(2) endojen antijenler: İmmün kompleksler (SLE’de olduğu gibi, DNA komponentleri, yada böbrekler-in glomerül bazal membranına karşı antikor gelişmesi gibi), organizmanın çeşitli organlarında depolanarak hasara neden olurlar. Hasar, bir doku veya organın immün kompleks toplanan alanına lokalizedir. Örneğimizde böbrekte olduğu gibi.

İK’ler dolaşımda olduğunda hasar, **“sistemik”** olabilir ve **mütipl organlar**-da depolanır. Yada, spesifik bir yerde meydana gelip depolandığında (böbrekler, eklemler veya deri gibi) **belli organlara lokalize**-dir.

3a. Sistemik immün kompleks hastalığı-(Serum hastalığı tipi) :

Sistemik immün kompleks hastalığı patogenezi **3 faza-evreye bölüne**-bi-lir:

(1) Dolaşımda antijen-antikor kompleksleri meydana gelir.

(2) Oluşan İK 'lerin çeşitli organlarda depolanır (böbrekler, eklemler, deri, kalp, serozal yüzeyler ve küçük damarlarda birikirler), ve...

3. Bu yerlerde iltihabi reaksiyon başlar ve “doku hasarı” meydana gelir.

Nötrofillerin lizozomlarından **“nötral proteazlar”** salınır. Bu enzimler kıkırdağı, kollajeni, elastini ve bazal membranı eriterek hasar yapar ve iltihabi olayı sürdürürler. **Örnek hastalık:**

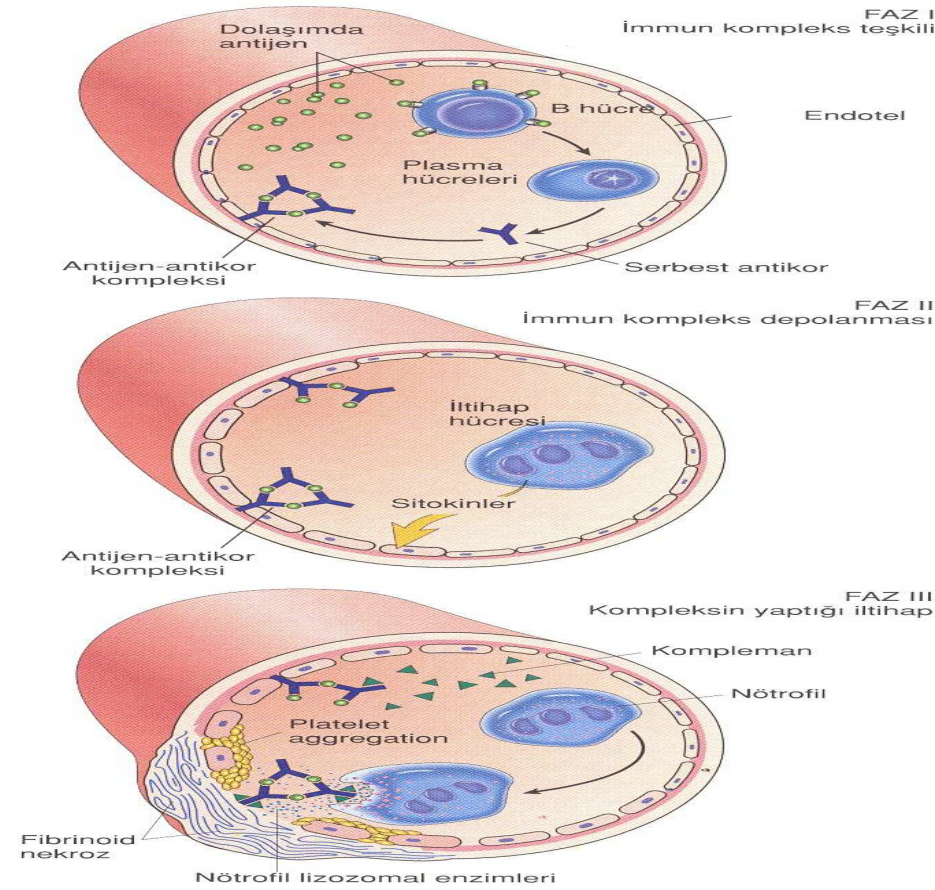
Akut serum hastalığı:

Prototip bir İK hastalığıdır. Anaplastik anemi tedavisinde hastalara , atlardan elde edilen "anti-timosit globulin" enjekte edilir. Bazı hastalarda, bu serumun enjeksiyonunda **5 gün sonra** serum komponentlerine karşı antikorlar gelişir ve halen dolaşımda bulunan serum antijenleriyle reaksiyon vererek **İK’ler** oluşur.

b. Lokal immün kompleks hastalığı-Arthus reaksiyonu, çiftçi akciğeri.

Arthus reaksiyonu: akut i.k. vaskülitine bağlı lokalize bir doku nekroz alanı olarak tanımlanır. Reaksiyon deneysel olarak önceden immünize bir hayvana (antikor bulunan) derisinden antijen enjeksiyonu ile geliştirilebilir. Antikorlar dolaşımda, verilen antijene karşı önceden mevcuttur. Bunlar enjeksiyon yerinde İK’ler oluşturur ve damar duvarlarında çökelirler. Mikroskobik olarak da o bölgede şiddetli **“nekrozitan vazkülitis”** (damar iltihabı) ve **“şiddetli nötrofil birikimi”** saptanır.

Çiftçi akciğerinde ise; saman yığınlarında üreyen mantarlar (antijenler) **akciğerler**-e solunumla ulaşır, ve akciğerlerin o bölgesinde **antikor-lar** oluşur. Daha sonra kişi tekrar antijenle karşılaşmasında, **“lokal hasar”** meydana gelir. Oluşan **İK’ler** elektron mikroskop veya immün floresans teknikleriyle gösterilebilir.



Şekil 5 - 11

Sistemik tip III (immün kompleks) hipersansitivite geliştirmedeki üç ardışık fazın şematik gösterimi.

için kemotaktik anafatoksinler (C3a ve C5a) gibi biyolojik aktif fragmanları salıvererek hasar patogenezinin merkezidir (Bölüm 2). İmmün komplekslerin biriken nötrofillerle fagositozu, prostaglandinler vasodilatör peptidler ve kemo-

Tip-III hipersensitivite (immün kompleks bağımlı) için hastalık örnekleri şunlardır:

1. Akut serum hastalığı
2. Akut poststreptokoksik glomerulonefrit hastalığı
3. Sistemik lupus eritematozus
4. Romatoid artritis
5. Poli arteritis nodoza
6. Membranöz glomerulonefrit

4. Tip-IV hipersensitivite (sellüler immünite) reaksiyonları :

Sellüler immünite, çeşitli mikroplara karşı gelişen başlıca cevap şeklidir (M. Tüberkülozis, virüsler, mantar, protozoa ve parazitler). Diğer sellüler hipersensitivite reaksiyonları, kimyasal ajanlara (zehirli sarmaşık) kontakt deri sensitivitesi ve greft reddi' dir.

Böylece Tip IV hipersensitivite, antikorlar yerine, spesifik olarak sensitize T-hücrelerle meydana getirilir ve 2 temel tipe ayrılır.

T hücrelerinin farklı sub-tipleriyle oluşan 2 tip reaksiyon vardır:

- (a) CD4+ T hücrelerle başlatılan geç tip hipersensitivite,
- (b) CD8+ T hücrelerle meydana getirilen direkt sellüler sitotoksiste.

4a. Geç Tip Hipersensitivite:

Geç tip hipersensitivite, **mikobakterium tüberkülozis** gibi intra sellüler patojenler, **mantarlara** karşı en önemli koruma-savunma mekanizmasıdır, ve **transplant reddi** ve **tümör immünitesinde** de yer alabilir.

CD4+ T hücreleri başlatır. **Klasik örneği** : Önceki bir enfeksiyonla tüberküloz basiline sensitize olmuş bir kişide yapılan **“tüberkülin reaksiyonu-“dur**. PPD (protein pitrüfiye derivative)- **tüberkülin testi- pozitif manto testi**’dir. İntrakutan (**cilt içine**) olarak enjekte edilen PPD testinden 12-18 saat sonra, **lokal eritem (kızarıklık) ve endurasyon (sertleşme)** oluşur. Enjeksiyondan sonraki **2 ile 7 gün arasında** 1-2 cm çapa ulaşır ve **sonra yavaşça yatışır**.

Histolojik olarak geç tip hipersensitivite reaksiyonu lenfositlerin, monositlerin dermiste perivasküler- (venüller çevresinde) toplanmalarıyla karakterizedir. Bu mononükleer iltihabi hücrelerden sitokinlerin salınması damar geçirgenliğini artırır ve bu ise, dermal ödem ve fibrin depolanması ile sonlanır. Bunlar da **doku sertliği**-nin nedenidir. Eğer antijen kalıcı ve parçalanamaz karakterde ise, monositler 2-3 hafta sonra makrofajlara dönüşür. Biriken makrofajlar şekil değişikliğine uğrayarak fasulye nükleuslu – geniş solgun sitoplazmalı **epitel hücre benzeri (epiteloid histiositler)** hücrelere dönüşür. Bu topluluk **lenfosit bantı ile çevrelenir** ve **en dışta da fibroblast proliferasyonu** yer alır . Mikroskobik olarak **epiteloid hücre birikimi “granüloma”** olarak tanımlanır ve yaklaşık bir düzine olan **“granülomatöz hastalıklar grubu”**-nun spesifik histolojisini oluşturur.

Tüberkülin cevabı, bir toplulukta önceden tüberküloz basiline maruz kalmış, ve bu nedenle **memory-hafıza T –hücreleri** oluşmuş olanları taramada kullanılır.

Geç tip hipersensitivitede olan olaylar:

(1) İlk adım, kişinin tüberküloz basiline maruz kalmasıdır.

(2) **Monosit veya dentritik hücreler**-in yüzeyindeki **klas II antijenler** tüberküloz basilinin peptit antijenlerini **CD4+ T lenfositlerine** tanıtır.

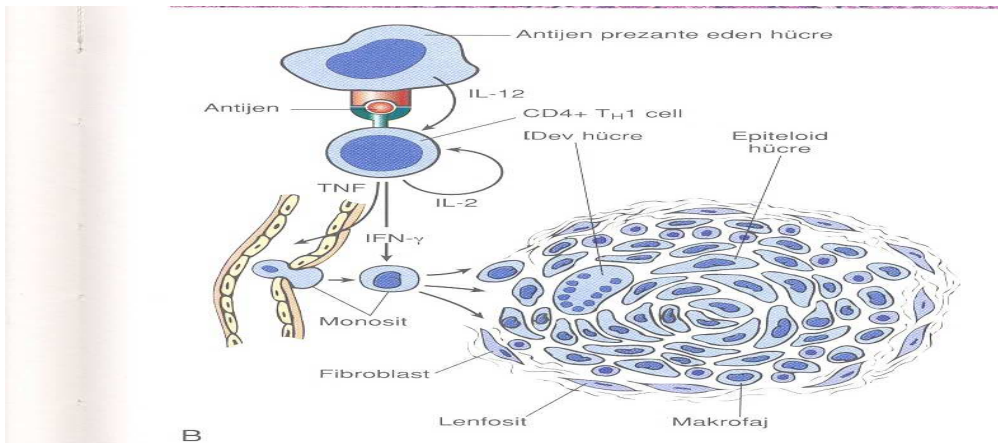
(3) Bu muamelede, yıllarca dolaşımda kalan **T_H 1 tipi** CD4+ T sensitize hücrelerin gelişmesine yol açar.

(4) Eğer bu kişiye sonradan PPD testi yapılırsa, oluşmuş **memory-hafıza T –hücreleri** blast transformasyonu ve proliferasyonuna uğrar. Sensitize olarak aktive olan bu hücreler, aşağıdaki **T_H 1 sitokin-ler**-den üretirler:

İL-2: Makrofajlar üretir. T_H 1 tipi hücrelerin diferansiasyonunu sağlar. İFN-gama salgılanması için T hücreleri ve NK hücreleri indükler. Lezyon alanında T hücrelerinin proliferasyonunu sağlar.

İFN-gama: Makrofajların İL-2 yapımını arttıran makrofaj aktivatörüdür. Makrofajların ajanları yok etme yeteneğini artırır.

TNF ve Lenfotoksin : Endotel hücrelerinde önemli etkileri olan 2 sitokindir. Etkileri **nitrik oksit ve prostosiklin** (vazodilatasyon) sekresyonu, **E-selektin ekspresyonu** (mononükleer hücre tutunmasını kolaylaştırır), ve **İL-8 kemotaktik faktörü** yapımı ve sekresyonu...ile lenfosit ve monositlerin yeteneklerinin kolaylaştırılması.



Şekil 5 - 16

Granuloma gelişimi. A, Bir lenf nodülü kesiti her biri epiteloid hücre agregatları ve çevreleyen lenfositlerden meydana gelen, birçok granülom göstermektedir. Granülom merkezinde birçok multinükleer dev hücre göstermektedir. B, Tip IV hipersensitivite reaksiyonlarında granülom teşekkülüne yol açan olayların şematik gösterimi. T-hücrelerden gelişen sitokinlerin rolünü kaydedin. (A, Dr. Trace Worrell'in nezaketiyle, Patoloji Departmanı, Texas Üniversitesi Southwestern Tıp Fakültesi, Dallas.)

GRANÜLOMATÖZ İLTİHAP:

Bir granülom, kalıcı ve/veya parçalanamayan antijenlerin varlığında olan özel bir geç tip hipersensitivite formudur.

(1) Başlangıçtaki peri-vasküler CD4+ T hücre infiltrasyonu progresif olarak, 2-3 hafta sonra makrofajlarla yer değiştirir.

(2) Bunlar tipik olarak büyük eozinofilik sitoplazmalı, fasülye çekirdekli **epitelioid hücre** denilen hale gelirler.

(3) İFN-gama etkisi altında **mülinükleer dev hücreler** meydana getirmek için birleşirler.

(4) Bir lenfosit bantı ile çevrelenen bu mikroskopik epitelioid hücre birikimi **“granüloma”** olarak isimlendirilir, ve bu tür gelişmeye **“granümatöz iltihap”** denir.

(5) Yaşlı granülomlar çevresinde bir fibroblast ve bağ dokusu halkası gelişir.

Geç tip hipersensitivite ve Kontakt Dermatit:

Geç tip hipersensitivite, hastalık nedeni de olabilir. Kontakt dermatitteki doku hasarı buna örnektir. Sensitize bir konakta **zehirli sarmaşık veya zehirli meşedeki** “pente-desilkatekol” ile temasta uyandırılır ve **ciltte “veziküler dermatit”** ortaya çıkar. Bitkilerle tekrar temasta sensitize/duyarlanmış **T_H1 tipi CD4+T hücreler** dermiste birikir, epidermisteki antijene doğru göç eder, ve sitokinler salıverir. Bunlar da, keratinositleri hasarlandırarak ayrılmanın ve **intra-epidermal vezikül oluşumu**-na yol açarlar.

4b. Sellüler sitotoksiste (T hücre sel sitotoksiste):

Tip IV hipersensitivitenin bu formunda, sensitize olmuş CD8+T hücreler antijen taşıyan hedef hücreleri öldürür. Klass I moleküller intrasellüler viral peptitlere bağlanır ve bunları CD8+ T lenfositlere takdim eder. Sitotoksik T lenfosit (CTL) denilen CD8+ efektör hücreler, virüs enfeksiyonlarına dirençte kritik rol oynar. Viral replikasyondan önce tamamlanan enfekte hücrelerin lizisi, sonuçta enfeksiyonun eliminasyonuna yol açar.

CTL öldürmesinde başlıca 2 mekanizma vardır:

(1) **Perforin-granzim-bağımlı öldürme:** Perforin ve granzimler CTL’lerin lizozom benzeri granüllerinde bulunan solübl mediatörlerdir. Perforin hedef/hedef hücrelerin plazma membranında delikler açar. Bu deliklerden hücre içine giren su, ozmotik lizise yol açar.

(2) **Fas-Fas ligand-bağımlı öldürme:** Granzimler, deliklerden hücreye giren proteazlardır, ve hedef hücrede apoptozisi aktive eder. Aktive CTL’ler hedef hücre üzerindeki Fas ile bağlanan Fas ligand da TNF homolojisinde bir molekül eksprese eder. Bu etkileşim apoptoza yol açar.

CTL’ler, (a) virüs enfeksiyonlarında, (b) tümör immünitesinde, ve (c) graft reddinde önemlidir (kalp ve böbrek reddinde önemli rol oynar).

Transplant Reddi:

Organ transplant reddi, **konak-ın donör allogreftindeki histokompatibilite moleküllerine karşı, hem hücre sel, hem antikorla olan hipersensitivite cevapları**-nı içeren kompleks bir immünolojik fenomendir.

T-hücreli red:

Örneğin, böbrek nakli yapılan ve immünsüpresyon almayan bir konakta, 10-14 gün içinde **“klasik akut red”** meydana gelir. Bu her 2 tip IV hipersensitivite tipinin mekanizmalarının rol aldığı, fakat başlıca sellüler immünitenin sonucu olarak gelişir. Alıcı ve verici dokusu arasındaki **“major fark”** sadece histokompatibilite molekülleri olduğundan **“red olayı”**, MHC moleküllerine bir cevap olarak gelişir.

İndirekt tanıma: Bu tip tanıma başlıca geç tip hipersensitivite yollarının aktive edilmesi ile olur. **Konak CD4+ T hücreleri, vericinin HLA’ sını konağın kendi APC’leri tarafından muamele edilip, prezente edilmesinden sonra tanır.**

Direkt tanıma: Bu örnekte konak, direkt verici hücrelerinde eksprese edilen verici HLA' sına cevap verir. **Konak CD4+ T hücreler, verici MHC II (HLA-D) moleküllerinin tanınmasıyla** proliferasyon ve sitokin teşkil etmeğe tetiklenir ve **geç tip hipersensitivite cevabı verir.** CD8+ T hücreler, potansiyel olarak herhangi bir hücre tipindeki MHC I' i (HLA-A, -B, -C) tanır. CD4+ T hücrelerin sitokin yardımı ile bu CD4+ T hücreler CTL' e diferansiye olacaktır. Verici allogreft bir kere yabancı olarak tanındığında, efektör mekanizmalarla red ilerler.

***Matür CTL' ler (CD8+ T hücreler) nakledilen dokulardaki targetleri eriterek, parankimal ve daha önemli olarak endotelial hücrelerin ölümüne (tromboz ve greft iskemisi ile) neden olur.**

***CD4+ T hücreler ise sitokin salgılayarak, vasküler permeabilite artışına ve lenfosit ve makrofajların lokal birikimine neden olur.**

***Geç tip hipersensitivite cevabı da, mikrovasküler hasarla doku iskemisi yapar ki, biriken makrofajların yaptığı tahribatla birlikte greft tahribinin önemli bir mekanizmasıdır.**

Antikorla olan red: T- hücreli red ile devamlı **anti-HLA antikorlar** gelişir. Antikorla olan hasarın major hedefi, **vasküler endotel**-dir. Trombosit agregasyonu ve koagülasyon vasküler hasara eklenir ve iskemiye artırır. Bu tip red olayı, tip III hipersensitivitede olan **vaskülitis**- benzer.

MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER:

Red reaksiyonları morfolojik olarak 3 grupta toplanır: (1) Hiperakut red, (2) Akut red, (3) Kronik red. Bu tiplerin morfolojisi, klasik olarak böbrek nakli örneğinde takip edilir, gözlemlenir.

(1) Hiperakut red:

***Sıklığı %0.4' den azdır.** Presensitize konakta, transplantasyondan sonra **dakikalar içinde veya birkaç saatte** olur ve tipik olarak vasküler anastomoz tamamlandıktan sonra, cerrah olarak makroskopik olarak tanınır.

***Normal böbrek,** pembe renkte ve doku turgorundadır, ve idrar çıkartır. **Hiperakut red edilen böbrek,** hızla siyanotik, benekli ve gergin hale gelir ve sadece birkaç damla kanlı sıvı çıkartır.

***Histolojik olarak,** yaygın akut arteritis ve arteriolitis, tromboz ve iskemik nekroz izlenir. Arterlerde, presipite fibrin ve sellüler döküntülerle daralma-komple obliterasyon, duvarlarda akut fibrinoid nekroz gözlenir.

***Günümüzde önceden,** konak adayları anti-HLA antikorları taraması ve cross-matching (çapraz karşılaştırma) ile alıcıların, donörün lenfositlerine karşı gelişmiş antikorların varlığı aranır ki bu nedenle sıklığı **%0.4' den azdır.**

(2) Akut red:

***İmmüno-süpresyonu olmayan bir konakta** (alıcıda), nakilden sonra **günler-haftalar içinde** olur. Hatta, yeterli immünosüpresyon varlığında bile **aylar veya yıllar sonra** ortaya çıkabilir. **En sık** nakilden sonra **ilk aylarda** görülür. Klinik olarak, böbrek yetmezliği vardır.

***Hem sellüler, hem de humoral mekanizmalar** katkıda bulunur. Herhangi bir hastada biri veya diğeri baskın olabilir.

***Histolojik olarak**, ödem, hafif interstisyel kanama, şiddetli CD4+ T –hücre ve CD8+ T-hücre infiltrasyonu vardır.

***Histolojik olarak**, humoral red vaskülit ile, sellüler red ödem, parankimal hasar ve MN iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Glomeruler ve peritübüler kapillerlerde büyük miktarda MN hücreler izlenir, bunlar tübülüsleri de invaze eder ve fokal tübüler nekroza neden olurlar. CD8+ T-hücreler, tübülüsleri ve endotel hücreleri hasarlar.

***Siklosporin**, yaygın kullanılan immünoşüresif bir ajandır, ancak **nefrotoksik** ve **arteriolar hyalin depolanmalara** neden olur. **Red değerlendirmesinde ayırıcı tanı**, neden immünoşüpresif tedavide **arteritisin olmaması**-dır.

* Humoral redde, akut red vaskülitisi **anti-donör antikorlarla olur** ve akut greft reddinde de bulunabilir. Histolojik olarak, **nekrotizan vaskülit, endotelyal hücre nekrozu, nötrofil infiltrasyonu, antikor-kompleman ve fibrin depolanması ve trombozu** olan lezyonlarda, **böbrekte yaygın nekroz vardır**. Vaskülit çoğu vakalarda daha az akut ve proliferatif fibroblastlar, miyositler ve köpük hücresi makrofajlarla **damar intiması kalınlaşmıştır (bunlar arteriosklerotik kalınlaşmaya benzer, ki sebebi sitokin-lerdir)**. Arterioller daralınca **böbrekte infarkta ve kortikal atrofi**-ye sebep olabilir.

(3) Kronik red:

*Böbrek naklinden 4-6 aydan fazla bir sürede, hatta aylar ve yıllar sonra ortaya çıkar. Klinik olarak böbrek disfonksiyonunun bir indeksi olan **serum kreatinin seviyelerinde** progresif bir **yükselme** izlenir.

***Histolojik olarak**, vasküler değişiklikler (proliferatif arteritisin intimal düz kas proliferasyonu ve ekstra-sellüler matriks sentezi), interstisyel fibrozis ve renal parankim kaybı hakimdir, iltihap hücreleri minimal veya yoktur.

Greft hayatını artıran metodlar:

*HLA molekülleri transplant reddinde major hedeflerdir. Bu nedenle uyumlu alıcı ve verici greft yaşamını iyileştirir. HLA uyğunluğunun yararları, yaşayan akraba vericili böbrek nakillerinde en dramatiktir.

*MHC II uygunluğu sadece MHC I uygunluğundan daha iyi gelecek sağlar. Bu ise, humoral ve sellüler red yollarında önemli olan MHC II-reaktif CD4+ T hücrelerinin tetiklenmesindendir.

*Tek yumurta ikizleri hariç, tüm organ nakillerinde **“alıcının immünoşüpresyonu”** gereklidir. Günümüzde kullanılan ajanlar **azatioprin, kortikosteroidler, siklosporin, antilenfosit globulinler ve monoklonal anti-CD3 antikorları**-dır. Siklosporin, İL-2 olmak üzere sitokin genlerinin aktivasyonunu inhibe ederek **T-hücreli immüniteyi süprese eder**. İmmünoşüpresyonun istenmeyen etkileri; **(1)** fungal ve viral fırsatçı hastalıklar ve diğer enfeksiyonlara hassasiyet artmıştır. **(2)** Lenfoma gelişimi, **(3)** HPV ile olan yassı hücreli karsinomlar, **(4)** Kaposi sarkomu riskinde artış.

***Bu etkileri sınırlamak için yapılan deneysel çalışmalar**, konak T hücrelerinde donör spesifik tolerans geliştirmede ana nokta, konak T hücrelerinin sensitizasyonunun başlangıç fazında, **donör dentritik hücrelerinden ko-stimülatör sinyaller almasını önlemektir**. Bu greft vericisinin **dentritik hücrelerindeki B7 molekülleri ile konak T hücrelerindeki CD28 reseptörleri arasındaki etkileşimi önlemek** antikorlarla sağlanabilir. Bu T hücre aktivasyonunun ikinci sinyalini durdurma veya apoptozu geliştirme veya T hücreleri **“anerjik”** hale getirme yoluyla olmalıdır.

Diğer solit organların nakli:

*En sık böbrek nakli yapılmakla birlikte, **karaciğer, kalp, akciğer ve pankreas** nakilleri de hızla artmaktadır. Bu nakillerde organların histokompatibilite tiplendirmesi dikkate alınmaz. Çünkü zaman son derece sınırlıdır. O bakımdan sadece, **(1)** ABO kan grubu tiplendirmesi, **(2)** önceden olan dolaşan antikorların yokluğu, **(3)** vücut durumu (bir çocuğa erişkin kalbi takılması gibi).

Allojenik Hematopoetik Hücrelerin Transplantasyonu:

Kemik iliği nakli bir tedavi metodu olarak aşağıdaki hastalıklarda kullanılır:

(1) Hematopoetik ve bazı non-hematopoetik malignansiler, **(2)** Aplastik anemi, **(3)** Bazı immün yetersizlikler.

Hematopoetik ve bazı non-hematopoetik malignansiler: Kök hücreler kemik iliği-nden, veya periferik kandan hematopoetik BF'leri tatbiki ile mobilize ederek elde edilebilir. **Masif dozlarda toksik kemoterapi ve/veya radyasyon** verilerek, **lösemilerde alıcı malign hücreler tahrip edilir**, veya **aplastik anemide infüze edilen kök hücreler için greft yatağı** açılır.

Bu nakil metodunun 2 tip komplikasyonu vardır:

(a) Kemik iliği transplant reddi: Konak T hücreleri ve NK hücreleri ile olur.

(b) Greft-versus-host hastalığı (GVHD): İmmünkompetan hücreler (veya prekürzörleri) immünolojik olarak yetersiz vericilere nakledildiğinde olur. **2'ye ayrılır: (a) Akut GVHD:** Nakilden günler-haftalar sonra 3 organdakaraciğer, deri ve barsakta epitelyal hücre nekrozuna neden olur. **(b) Kronik GVHD:** Akut sendromu takip edebilir veya sinsice gelişebilir.

Tedavi: HLA uygunluğu ile minimale indirgenebilir, ancak yok edilemeyen letal potensli bir komplikasyondur.