

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.Aşağıdaki immün yetmezliklerin hangisinde katalaz pozitif bakterilerin öldürülmesinde yetersizlik görülmesi en olasıdır?

- A) Bruton hastalığı
- B) Kompleman 3 eksikliği
- C) Kronik granüloamatöz hastalık
- D) DiGeorge sendromu
- E) Wiskott-Aldrich sendromu

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

716

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



FAGOSİTER SİSTEM DEFEKTLERİ

Fagosit işlev bozuklukları ortak klinik

- Stafilokok, Pseudomonas, E. coli ve Aspergillus gibi bakteri ve mantarlarla tekrarlayan dermatolojik infeksiyonlar
- Derialtı, lenf bezi, akciğer ve karaciğer apseleri
- Sık akciğer infeksiyonları, kronik hastalığa katkıda bulunan apse ve pnömatosel

Klinik Bilimler 179. soru
Tusdata Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 716

KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIK

- X'e bağlı (en sık) veya otozomal resesif geçiş gösterir.

Patogenez

- NADPH oksidaz eksikliği vardır.
- Kemotaksis, opsonizasyon ve fagositoz normal iken bakteri öldürülmesi defektiftir. Bakteriler normal fagosite edilir, ancak öldürülemez. Bakterisidal aktivite bozuktur.
- Normal lökositlerde fagositozdan sonra heksoz-monofosfat şantı aktive olur ve oksijen üretimi ile glukoz metabolizması hızlanır. Bunu izleyen NAD ve NADP koenzimlerinin heksoz monofosfat şantına katılmaları ile hidrojen peroksit (H_2O_2) ve süperoksit oluşumu gerçekleşir. Peroksit miyeloperoksitaz bakterinin öldürülmesini sağlar.
- Kronik granüloamatözlü hastaların lökositlerinde anormal veya eksik NADPH oksidaz vardır. Fagositozdan sonra glukoz metabolizmasında ve oksijen tüketiminde artma olmaz. Süperoksit veya hidrojen peroksit oluşmaz. Peroksit oluşumundaki yetersizlik nedeniyle katalaz pozitif bakteriler öldürülemez. Kendisi peroksidasyon yapan katalaz negatif bakteriler ise normal olarak ölür.

Klinik

- Hayatın ilk yıllarında tekrarlayan piyojenik infeksiyonlar ile kendisini belli eder. Selülit sıktır. O bölgenin drene olduğu lenf bezlerinde süpürasyon görülür.
- Stafilokok gibi katalaz pozitif bakterilerle, mantarlarla (Aspergillus) oluşan infeksiyonlar ve tüberküloz sık görülür.
- Geç iyileşen tekrarlayan stafilokoksik boyun apseleri en sık klinik bulgulardır. Hastalıkta en sık ölüm nedeni akciğerde Aspergillus pnömonisidir.
- Perirektal apseler, tekrarlayan cilt apseleri, follikülit, kutanöz granülom ve diskoid lupus eritematozis, kronik granüloamatöz hastalığını düşündürmelidir.
- Hastalarda granüloamatöz reaksiyona bağlı olarak pilor stenozu, ileal obstrüksiyon ve hidronefroz görülebilir.
- Ağır infeksiyonlar nedeniyle reaktif hipergamaglobulinemi vardır.

Tanı

- Nitroblue tetrazolium (NBT) testi ile konabilir. Normal lökositler %100 NBT pozitifliği gösterir. %70-90 şüpheli, %10'dan düşük ise hastalık düşünülmelidir.
- NBT testi tarama amaçlı iyi bir testtir ve yaygın olarak kullanılır. Daha kesin tanı, flowsitometrik olarak "dihidrorodamin 123 flöresan testi" (DHR testi) ile konulur.
- Gebeliğin 2. trimesterinde, fetal kanda NBT testi ile prenatal tanı konabilir.
- %80 vakada Crohn için seroloji pozitifdir.

İLGİLİ NOTLAR

Net olarak kronik granüloamatöz hastalıkta katalaz pozitif bakterileri öldürülemediği notumuzda yazıyor.



Oksidatif hadiselerin yokluğunda da etki eden lizozomal maddeler:

Bakteriyel geçirgenlik arttırıcı protein (BPI), lizozim, majör basic protein, defensin.

Lökosit Fonksiyon Bozuklukları (LFB)

1- ADEZYON DEFEKTLERİ

- **Lökosit adezyon defekti-1 (LAD-1):** LFA-1 ve MAC-1'in CD18 subunitinin defektif sentezi ile oluşur. Lökositin endotele göçü ve adezyonunun bozulmasına, defektif fagositoza ve defektif oksidatif patlamaya neden olur. Klinikte göbek düşmesinde gecikme görülebilir.
- **Lökosit adezyon defekti-2 (LAD-2):** Lökosit yüzeyinde bulunan **Sialyl-Lewis X**'in kalıtsal eksikliği söz konusudur. Bulguları LAD-1'e benzer ama daha şiddetlidir.

2- KEMOTAKSİS VE FAGOSİTOZ DEFEKTLERİ

Chédiak-Higashi hastalığı:

- OR geçer. Fagozom ve lizozomların defektif füzyonu vardır.
- Nötropeni, defektif degranülasyon ve mikrop öldürmede gecikme görülür.
- Lökositler **dev granüller** içerir. Bu periferik yaymada görülebilir.
- Lizozom trafiğini kodlayan **LYST** proteini bozuktur.
- Lökositlerde **mikrofilamentlerin düzenlenmesi bozuktur**.

Klinik Bilimler 179. soru

Tusdata Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 062

Çocukluk Çağı Kronik Granümatöz Hastalığı (CGD).

- **NADPH oksidaz** enziminin bazı komponentlerinde genetik olarak defekt bulunur. Hücre içerisinde süperoksit ve diğer oksijen radikalleri oluşamaz ve fagositozu oksijene bağlı öldürme işlemi takip etmez. Stafilokok gibi katalaz pozitif organizmalarla enfeksiyonlar sık oluşur.
- X'e bağlı geçen tipinde fagosit oksidazın membran komponentinde defekt vardır. **En sık** bu tip görülür.
- OR geçen tipinde fagosit oksidazın sitoplazmik komponentinde defekt vardır.

Myeloperoksidaz defekti: MPO-H₂O₂ sistem defektli vardır. H₂O₂-MPO-halid sistemi nötrofillerdeki en potent mikrobisid sistemdir. Candida enfeksiyonu sıkır.

AKUT İLTİHABIN SEYRİ

- Tam iyileşme (rezolüsyon)
- Skar-fibrozis ile iyileşme
- Apsleşme
- Kronikleşme

KRONİK İNFLAMASYON

GENEL ÖZELLİKLER

- o **Üç özelliği vardır:**
 - Mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu (makrofaj, lenfosit ve plazma hücresi).
 - Bu hücrelerle yapılan doku destrüksiyonu.
 - Yeni damar oluşumu ve fibrozisle giden onarım.
- o Kronik inflamasyon uzun sürelidir. Akut bir inflamasyonu takip edebileceği gibi, viral enfeksiyonlarda görüldüğü şekilde kronik olarak da başlayabilir.
- o **Şu şartlarda da oluşur:**
 - **Dirençli enfeksiyonlar:** Mikobakteri, Treponema pallidum (sifiliz), mantarlar gibi etkenlerle oluşur. Patojeniteleri düşüktür ama gecikmiş aşırı duyarlılığa yol açıp **granümatöz inflamasyon** yaparlar.
 - **Toksik ajanlara uzun süre maruz kalma:** Parçalanamayan silika inhalasyonu akciğerde bunu yapar. Yükselen plazma lipidleri ateroskleroza yol açar.
 - **Otoimmün hastalıklar:** Hasta sürekli olarak kendi dokularına karşı antikor üretir.

Fagozom membranını eriterek fagozomdan kaçış:

- ✓ *Listeria monocytogenes*
- ✓ *Shigella* türleri
- ✓ *Francisella tularensis*
- ✓ *Mycobacterium leprae*
- ✓ *Rickettsia* türleri
- ✓ *Trypanosoma* türleri

Lizozomal ortama (enzimlere, pH'a) direnç:

- ✓ *Yersinia pestis*
- ✓ *Salmonella typhimurium*
- ✓ *Coxiella burnetii*
- ✓ *Helicobacter pylori* (amonyak üretimi)
- ✓ *Leishmania* türleri

Dış örtüsü ile serbest radikallere direnç:

- ✓ *Mycobacterium leprae* (fenolik glikolipit örtü)

IFN-gamma ile fagositlerin uyarılmasını engelleme:

- ✓ *Mycobacterium tuberculosis* (lipoarabinomannan salgısı)

• Nötrofil fonksiyon bozuklukları:

- **Kemik iliği süpresyonu:** Klinik açıdan en çok görülen lökosit bozukluğu nedenidir. Büyük çoğunlukla kanser kemoterapisi, radyoterapi sonucunda nötropeni gelişir.
- **Kronik granüloamatöz hastalık:** Nötrofiller, monositler, eozinofiller ve bazı sabit doku makrofajlarında **NADPH oksidaz** enzimi sentezinin genetik defektidir.
 - ☑ Erkekleri tutan, bozukluk türüne göre otozomal ya da X'e bağlı geçiş gösteren bir hastalıktır. Kadın cinsiyet heterozigot taşıyıcıdır.

Klinik Bilimler 179. soru**Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 2. Fasikül Sayfa 505**

- ☑ Streptokok ve pnömokoklarda katalaz enzimi bulunmadığı için, H_2O_2 ve diğer mekanizmalarla öldürülebilirler. Dolayısıyla bunlarla oluşan enfeksiyonlar ağır seyretmez.
- ☑ **Stafilokoklar** ise katalaz enzimleri ile H_2O_2 'yi parçalarlar. Bunun sonucunda, fagolizozom gelişse de bu ortamda reaktif oksijen türlerinin yapımı sağlanamaz. Fagolizozomda öldürülemediklerinden, sonuçta ağır seyirli enfeksiyonlarla hasta kaybedilebilir.
- ☑ Benzer şekilde; *Aspergillus*, *Nocardia* ve *Pseudomonas* türlerince özellikle **pnömoni** şeklinde şiddetli enfeksiyonlar gelişebilir.
- ☑ Enfeksiyonlardan daha baskın olarak özellikle karaciğer, dalak ve akciğer gibi organlarda, öldürülemeyen mikroorganizmanın sınırlandırılması prensibi ile, yaygın granülomlar görülür. Doğal olarak granülom gelişen doku ve organlarda doku destrüksiyonu da kaçınılmazdır. Bu nedenle organ ve sistemlerle ilgili fonksiyon bozuklukları, örneğin gastrointestinal veya üriner sistem obstrüksiyonları gelişebilir.
- ☑ Bu oksidatif bozukluk, önceleri **nitroblue tetrazolium testi (NBT)** ile araştırılırken, günümüzde **dihidrorodamin akım sitometrisi testi (DHR)** veya **moleküler tekniklerle** ortaya konabilmektedir.
- ☑ Hastalara profilaktik antimikrobiyal (ko-trimoksazol) ve IFN-gamma kullanımı önerilir.
- ☑ Miyeloablatif tedavi sonrası **umbilikal kord kök hücre transplantasyonu** sonuçları umut vericidir.
- ☑ Bu hastalara **canlı bakteri aşısı kontrendikedir**. Viral canlı ya da ölü aşılar, toksoid aşılar ve ölü bakteri aşıları ise uygulanabilir.