

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki hastalıkların hangisinin gelişiminde, Tip III hipersensitivite reaksiyonu temel mekanizma değildir?

- A) Akut romatizmal ateş
- B) Poststreptokoksik glomerulonefrit
- C) Poliarteritis nodoza
- D) Sistemik lupus eritematozus
- E) Serum hastalığı

Doğru Cevap:A

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.)

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız yanlış şıkları ele almakla kalmıyor, doğru seçeneği de nokta atış gösteriyor.

Temel Bilimler 92. soru
Tusdata Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 073

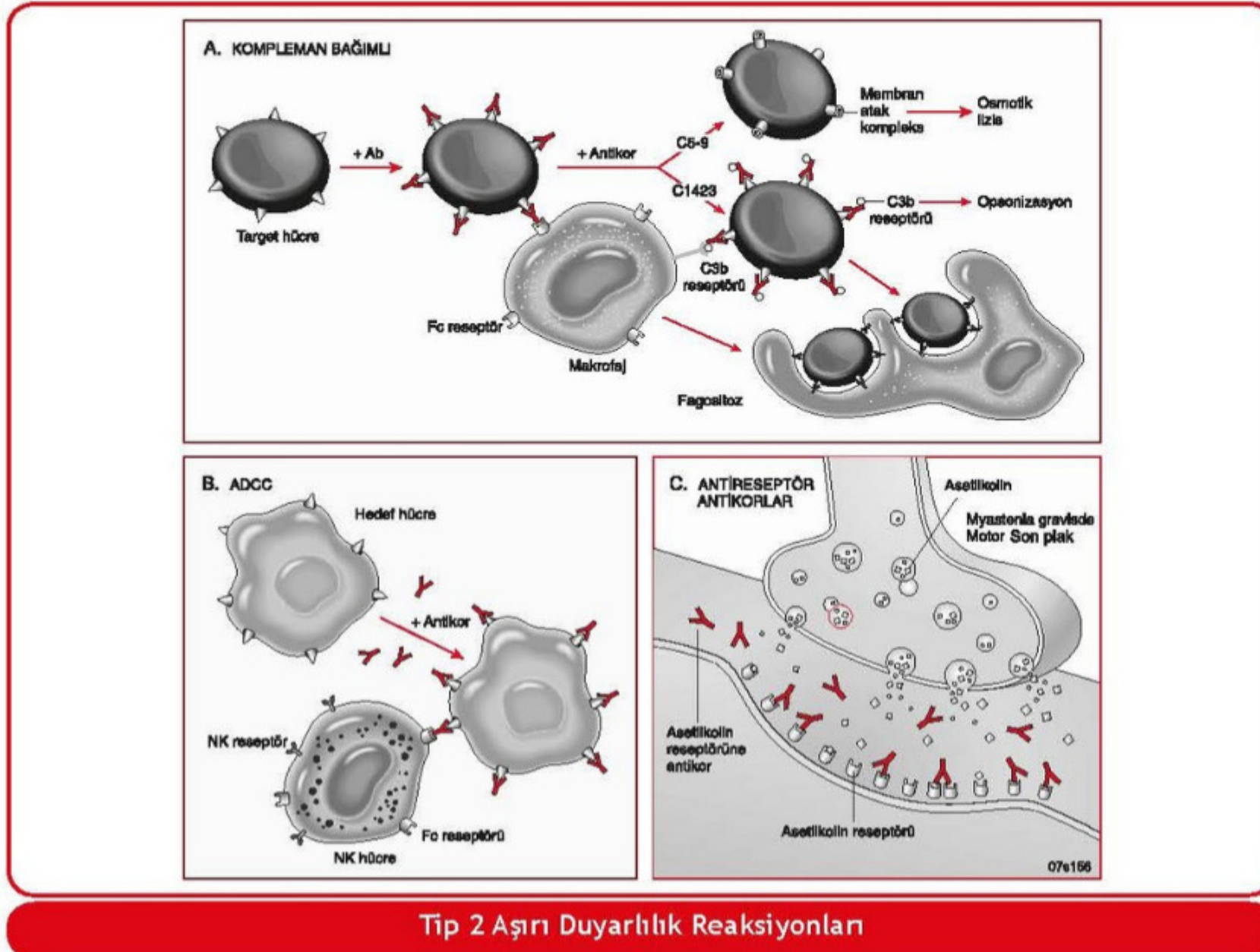
73

Antikor-Aracılı Hastalık (Tip II Hipersensitivite) Örnekleri			
Hastalık	Hedef antijen	Hastalık mekanizmaları	Klinikopatolojik belirtiler
Otoimmün hemolitik anemi	Eritrosit membran proteinleri (Rh kan grup 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 aktivasyonu, intersellüler (epidermal kaderin)	Proteazların antikor-aracılı aktivasyonu, intersellüler adezyonlarında kopma	Deri vezikülleri (bül)
ANCA'nın neden olduğu vaskülit	Muhtemelen aktive nötrofillerden salıverilen nötrofil granül proteinleri	Nötrofil degranulasyonu ve iltihap	Vaskülit

Temel Bilimler 92. soru
Tusdata Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 073

Akut romatizmal ateş	Streptokok hücre duvarı antijeni; antikor miyokard antijeniyle çapraz reaksiyon verir	İltihap, makrofaj	Miyokardit, artrit aktivasyonu
Myasthenia gravis	Asetilkolin reseptörü inhibe eder, reseptörleri "down-module" eder	Antikor asetilkolin bağlanmasını baskılar, reseptörleri down-modüle eder	Kas zaafiyeti, paralizi
Graves hastalığı (hipertiroidizm)	TSH reseptörü	TSH reseptörlerinin antikor-aracılı stimülasyonu	Hipertiroidizm
İnsülin-resistan diyabetes (Tip 2 DM)	İnsülin reseptör	Antikor insülinin bağlanmasını inhibe eder	Hiperglisemi, ketoasidoz
Pernisiyöz anemi	Gastrik paryetal hücrelerin intrinsek faktörü	İntrinsik faktörün nötrofizasyonu, azalmış vitamin B12	Anormal eritropoez, anemi

ANCA, antinötrofil sitoplazmik antikorlar; TSH, tiroid uyancı hormon.



Tip 2 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

TİP 3 AŞIRI DUYARLILIK (İMMÜN KOMPLEKS HASTALIĞI)

- Dolaşımda antijen-antikor komplekslerinin bulunuşu ve bu komplekslerin çöktüğü (depolandığı) alanlarda, kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu, doku hasarının oluşumu ile karakterizedir.
- İmmün kompleksler ağırlıklı olarak damar duvarına gökeceğinden **Tip III hipersensitivite sistemik bir vaskülit** tir.
- Antijen egzojen (enfeksiyöz ajanlar gibi) ya da endojen olabilir.

Tip 3 Hipersensitivite Örnekleri

Hastalık	Antijen	Klinik-Patolojik Bulgu
Sistemik Lupus Eritematozus	Nükleer anjiyenler (dolaşan veya böbrekte sabit)	Nefrit, deri lezyonları, artrit, diğerleri
Poststreptokoksik glomerülo nefrit	Streptokok duvar antijeni; glomerüler bazal membranda sabit bulunabilir	Nefrit
Poliarteritis Nodosa	Bazı vakalarda Hepatit B virüs antijenleri	Sistemik vaskülit
Reaktif Artrit	Bakteriyel antijenler (örn; Yersinia)	Akut artrit
Serum Hastalığı	Çeşitli proteinler (örn; yabancı serum proteini, at anti-timosit globülini)	Artrit, vaskülit, nefrit
Arthus Reaksiyonu (deneysel)	Çeşitli yabancı proteinler	Kutanöz vaskülit

TİP 4 AŞIRI DUYARLILIK (T HÜCRE ARACILIĞI İLE)

- Spesifik olarak duyarlılaşmış T lenfositlerce gelişir 2 şekilde oluşur:
 - CD4 hücre reaksiyonları (Gecikmiş tip hipersensitivite)**
 - Th1 ve Th 17** bu reaksiyonda rol oynar.
 - Dendritik hücreler lenf nodunda CD 4 lere antijenleri sunar.
 - APC (antijen sunucu hücre) IL-12 salgılasa Th1 oluşur.
 - APC IL-1, IL-6, IL-23 ve TGF beta salgılasa TH 17 oluşur. TH17 IL-17, IL-22 ve kemokinlerden salgılayıp nötrofil-monosit göçünü sağlar.
 - IL-2 salgılayarak kendini aktiveştirir.
 - Mikroskopisi granülomdur.** Yabancı cisim granülomları immün sistemde bu yolakları uyarmaz.

Temel Bilimler 92. soru
 Tusdata Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 688

3. Tip-III. İmmün kompleks reaksiyonları (IgG ve IgM aracılığı):

- Serum hastalığı (Sefaklor)
- Vaskulitler
- İlaç ile ortaya çıkan SLE,
- İlaç ateşi

4. Tip-IV. Geç tip (T Lenfosit aracılığı):

- Kontakt dermatit
- Morbilliform döküntüler (geç başlangıç)
- AGEP (Acute Generalized Eczematous Pustulosis)
- SJS/TEN (sülfonamidler, Fenitoin, Lamotrijin)
- DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms): HHV tip 6 reaktivasyonu ile ilişkili olabilir.

- **Tip-I reaksiyonlarda bulgular saatler içinde çıkar (erken reaksiyon)**
- **Tip-II-II-IV reaksiyonlarda bulguların ortaya çıkması için ortalama 7-10 günlük bir süre geçmesi gerekir (geç reaksiyonlar).**
- **Hızlı hipersensitivite reaksiyonlarında,** bir ilaç ya da ilaç metaboliti, doku mast hücreleri ve/veya dolaşımdaki bazofillere bağlı önceden oluşmuş ilaca spesifik IgE antikorla etkileşir. Antijen tarafından reseptöre bağlı komşu IgE'lerin çapraz bağlanması, histamin ve lökotrienler gibi daha önce oluşmuş ve yeni sentezlenmiş antikorların salıverilmesine sebep olur ve bu klinik olarak **ürtiker, bronkospazm** ya da **anafilaksi** gelişmesine katkı yapar.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları için risk faktörleri:

- İlacın molekül büyüklüğünün fazla olması
- Sık aralarla, yüksek doz veya uzun süreli ilaç kullanılması
- Kadınlarda risk erkeklerden 2 kat daha fazladır
- Ailede ilaç alerji öyküsü bulunması durumunda risk 15 kat artmaktadır
- İlaç kullanımı sırasında EBV veya HIV enfeksiyonunun bulunması riski artırmaktadır
- Daha önce ilaçlara bağlı şiddetli reaksiyon gelişmiş olması
- Genetik yatkınlık; bazı HLA doku gruplarında ilaç alerjileri daha sık görülüyor
- Yaş (erişkinlerde risk daha fazla)
- Uygulama yolu (**lokal uygulama>parenteral>oral uygulama**)



*** **ATOPI RİSK FAKTÖRÜ DEĞİLDİR.**
 *** **ATOPIK HASTALARDA REAKSİYON DAHA ŞİDDETLİ OLUR.**

Tanı

- Doğru bir anamnez ilk adımdır. Ancak öykünün güvenilir olmayabileceği ve birçok hastanın uygunsuz şekilde ilaçlara karşı alerjik olduğu şeklinde etiketlendiğini hatırlamak önemlidir. İlave olarak **sadece öyküye güvenmek**, penisilin alerjisinden şüphelenilen hastalarda vankomisin kullanılması gibi özel endikasyonlar için saklanan ilaçların aşırı kullanılmasına yol açabilir.
- **Gerçekte, penisilin alerjisi olan hastaların yaklaşık %80'inde, test yapıldığında penisilin spesifik IgE antikorlarına dair bulgu saptanmaz.**

TİP - II AŞIRI DUYARLILIK (SİTOTOKSİK)

- Yüzey membranlarında **spesifik antijenler** taşıyan hücrelere karşı **antikorlar** (IgG, IgM) bu antijene Fab bölümleriyle bağlanırlar ve Fc bölgesiyle **komplemanı** bağlarlar. **Bu şekilde hücre membranı parçalanarak hücre ölümü gerçekleşir. Bu süreçte kompleman klasik yoldan** aktive edilerek etkili olur.



Tip II ADR ile oluşan hastalıklar

- Transfüzyon reaksiyonları
- Yenidoğanın hemolitik hastalığı
- Otoimmün hemolitik anemiler
- Hapten gibi davranan ilaçlara bağlı hemolitik anemiler
- Trombositopeniler
- Hiperakut greft reddi sendromu
- Myastenia gravis
- Goodpasture sendromu
- Akut romatizmal ateş
- C-ANCA vaskülit
- Tip II DM
- Pemfigus vulgaris
- Pernisiyöz anemi

TİP - III AŞIRI DUYARLILIK (İMMÜN KOMPLEKS HASTALIĞI)

- Antijen-antikor komplekslerinin birikimi ile kompleman sisteminin aktifleşmesi** ve polimorf nüveli lökositlerin burada toplanması ile inflamasyonun gelişmesi ile ortaya çıkar. **Böbrekler, eklemler, deri ve beyin** bu reaksiyonun en sık belirlendiği organlardır.



Tip III ADR ile oluşan hastalıklar

- Arthus reaksiyonu
- Serum hastalığı
- Poststreptokoksik glomerulonefrit
- Sistemik lupus eritematozus
- Poliarteritis nodosa
- Reaktif artrit
- Çiftçi akciğeri (akut)

TİP - IV AŞIRI DUYARLILIK (T HÜCRE ARACILIĞI İLE)

- Antijen verilmesinden saatler sonra belirgin hale gelen en yüksek seviyesine 48 saatte ulaşan, **serumla aktarılamayan** fakat etkinleşmiş **T-lenfositleri ile aktarılabilen bir reaksiyondur.**
- CD4 hücre reaksiyonları (gecikmiş tip hipersensitivite),**
- CD8 hücre reaksiyonları (hücre aracılığı ile sitotoksite) ile oluşur.**



Tip IV ADR ile oluşan hastalıklar

- Kontakt dermatit
- Tüberkülin tipi aşırı duyarlılık
- Romatoid artrit
- Multipl skleroz
- Guillain-Barré
- Tip I DM
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Psöriazis
- Çiftçi akciğeri

ARA tip II hipersensitivite reaksiyonudur !

- Dil önceleri beyazdır (**beyaz çilek dil**), sonra kırmızı (**kırmızı çilek dil**) hal alır.
- **Eritema enfeksiyozumda** da olduğu gibi, ağız çevresinde döküntü yoktur (**circumoral pallor, perioral solukluk**).
- Deskuamasyon bırakarak bir haftada kaybolur, deri soyulur.

Temel Bilimler 92. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 1. Fasikül Sayfa 154

- **Akut romatizmal ateş (ARA), akut eklem romatizması (AER):**

- Streptokoksik farenjitlerden ortalama **19 gün sonra** gelişebilen immünolojik, non-süpüratif bir komplikasyondur. A, C ve G grubu dışında kalan diğer streptokoklar ve cilt enfeksiyonuna yol açan kökenler bu tabloya neden olmazlar. A grubu içinde M3 ve M18 serotipleri sık gerekçelerdir.
- En olası nedeni, bakteri hücre yapıları ile bazı insan dokuları arasındaki benzerliktir. *Streptococcus pyogenes* M3 ve M18 kökenlerinin sitoplazmik membranları, M protein antijenleri, grup karbonhidratları ve kapsüller hyalüronik asidi ile insan kalp, beyin ve eklemlerindeki bazı dokuların birbirine oldukça benzediği, bu nedenle **çapraz reaksiyonlara** neden olduğu ortaya konulabilmiştir. **Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonu** sonucu ortaya çıkar.



- ✓ Antikorlar sinovya ve eklem kartilajlarına oturur ► Artrit
- ✓ Antikorlar kalp kapak endokardı, miyokart sarkolemmasına oturur ► Kardit
- ✓ Antikorlar subkutanik merkezlere ve kaudat nükleusa oturur ► Sydenham köresi

- Tanısında boğaz kültürü, hızlı streptokok antijen testi pozitifliği veya ASO ölçümü ile **geçirilmiş bir streptokok enfeksiyonu delili** aranmalıdır. ASO, olguların sadece %80-85'inde pozitif bulunduğu için, olguların %95-100'ünde doğru sonuç veren **üçlü ASO + Anti-DNaz B + Anti-hyaluronidaz ölçümü** tercih edilmelidir (**Bk. EK BİLGİLER-2: Sık Karşılaşılan Klinik Tablolar, Akut Romatizmal Ateş**). Yakın zamanda geçirilmiş streptokok enfeksiyonu deliline ek olarak; başlangıç ve rekürrens olgularında **iki majör** veya **bir majör** ve **iki minör** veya **tekrarlı ataklarda üç minör Jones kriterinin** varlığı halinde tanı kesinleştirilmiş olur (Tablo II-2).

Tablo II-2: Akut romatizmal ateş tanısında Jones kriterleri (2015 revizyonu ile)

MAJÖR KRİTERLER	
DÜŞÜK RİSKLİ POPÜLASYONDA	YÜKSEK RİSKLİ POPÜLASYONDA
• Kardit (klinik/subklinik, EKO'da valvülit) • Poliartrit • Sydenham köresi • Eritema marjınatum • Subkutan nodüller	• Kardit (klinik/subklinik, EKO'da valvülit) • Monoartrit, poliartrit, poliartralji (*) • Sydenham köresi • Eritema marjınatum • Subkutan nodüller
MİNÖR KRİTERLER	
DÜŞÜK RİSKLİ POPÜLASYONDA	YÜKSEK RİSKLİ POPÜLASYONDA
• Poliartralji (*) • Ateş (≥38.5 °C) • Sedimantasyon ≥60 mm/h ve/veya CRP ≥3 mg/dL • EKG'de uzamış PR (**)	• Monoartralji • Ateş (≥38 °C) • Sedimantasyon ≥30 mm/h ve/veya CRP ≥3 mg/dL • EKG'de uzamış PR (**)
(*) Poliartraljinin diğer nedenleri ekarte edilmiş olmalıdır.	
(**) Kardit majör bulgu değilse, yaşa göre	

EK BİLGİLER-4: AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

TİP I AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU (ANAFİLAKTİK TİP)

Mekanizma:

- İmmünglobülin E aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR)'dur.
- Tablodan, atopik bireylerde allerjenlere karşı gelişmiş olan IgE antikorları sorumludur. Allerjenlerle tekrarlı karşılaşmalar sonucunda sensitize edilen mast hücreleri degranüle olur; vazoaaktif maddeler ortama dökülür. Ortamdaki damarlardan dokuya sıvı kaybedilir.
- Gelişen reaksiyonda pek çok maddenin aracılığı söz konusudur.
 - Mast hücrelerinin granüllerinde; histamin, heparin, triptaz ve ayrıca eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktörleri bulunur. Sisteinil lökotrienler (SRS-A) ise mast hücresi uyarımı sonucunda araşidonik asit metabolizması ürünü olan LTC₄ ve bunun biyolojik olarak aktif metabolitleri olan LTD₄ ve LTE₄'ten geliştirilir.
 - **Histamin**, vazodilatasyon yapıcı ve damar geçirgenliğini artırıcı etkiye sahiptir.
 - SRS-A, araşidonik asit metabolizması ürünlerinden olan lökotrien C₄ (LTC₄) ve onun metabolizma ürünleri olan LTD₄ ve LTE₄'ten oluşur. SRS-A, histamin gibi vasküler geçirgenliği artırır. Histamin ve SRS-A, düz kasları kasarak bronşiyal astımdaki uzun süreli bronş spazmlarının gelişmesine neden olur.
 - Diğer yandan, mast hücrelerinin granüllerinde bulunan kemotaktik faktörler aracılığıyla da ortama eozinofil göçü sağlanır.
 - Bu olayda aracılık eden sitokinler; **IL-4**, **IL-5**, **IL-9** ve **IL-13**'tür.

Temel Bilimler 92. soru

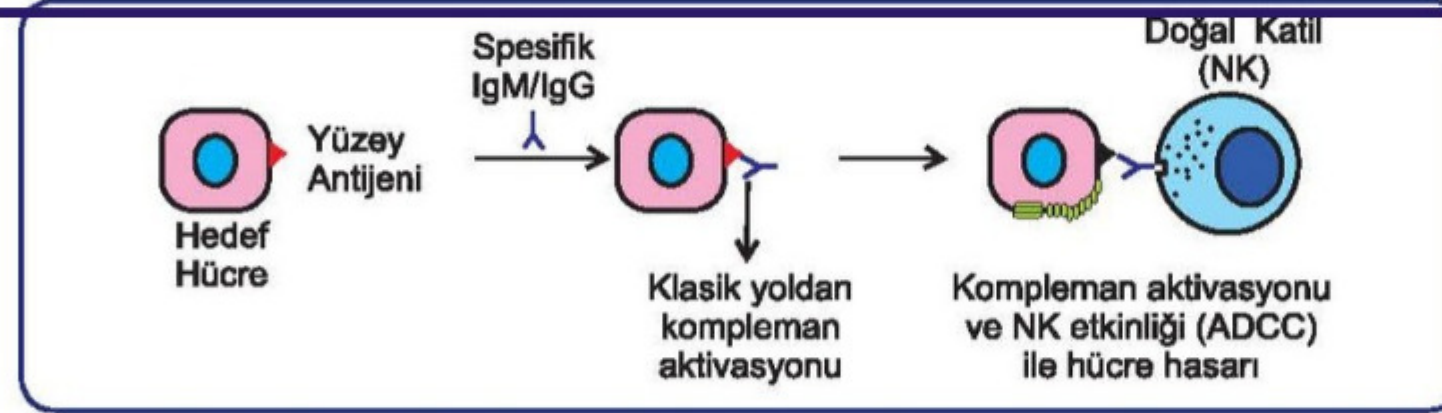
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 2. Fasikül Sayfa 556

TİP II AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU

Sitotoksik Tip:

İmmünglobülin M veya IgG aracılı sitotoksik immünitedir. Hem **kompleman aktivasyonu** yolu ile hem de **ADCC** ile meydana gelebilir.

- **Kompleman aktivasyonuna örnekler:**
 - Transfüzyon reaksiyonları
 - Eritroblastosis fetalis
 - Otoimmün hemolitik anemi
 - Goodpasture sendromu
- **ADCC nedenli tip II ADR'ye örnekler:**
 - Greft reddi (hiperakut, akut-hümorale ve tip IV ile birlikte kronik red)
 - Akut romatizmal ateş
 - Neoplastik hücrelere ve intrasellüler mikroorganizmalara bağışık yanıt gelişimi (Şekil III-44).



Şekil III-44: Tip II aşırı duyarlılık

Uyarıcı Tip:

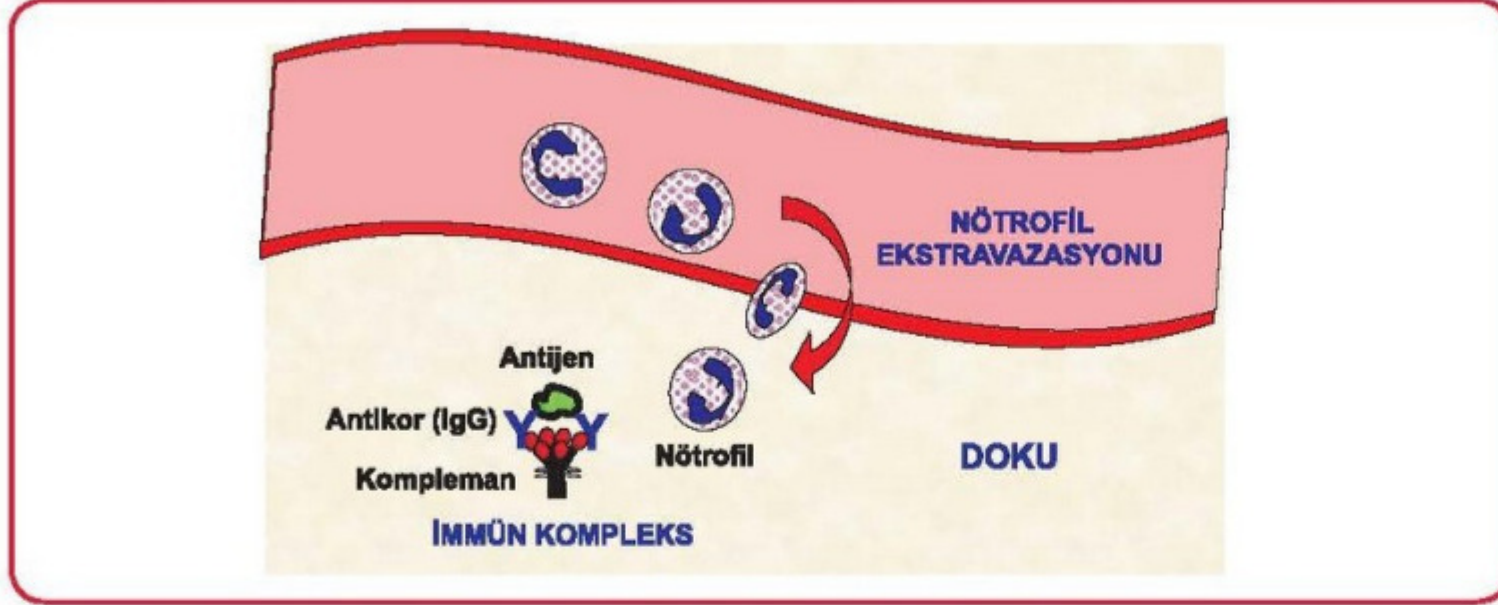
- Sitotoksik tipin bir versiyonu, uyarıcı tipin ADP'dir (tip V ADP).

Temel Bilimler 92. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 2. Fasikül Sayfa 557

TİP III AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU**Mekanizma:**

- İmmünglobülin G ağırlıklı immün komplekslerin yol açtığı aşırı duyarlılık reaksiyonudur (Şekil III-45).



Şekil III-45: Tip III aşırı duyarlılık

- Dokularda birikmiş olan immün kompleks depozitlerinin, yani antijen + antikor + kompleman kompleksinin başlattığı bir dizi olay söz konusudur:
 - **Trombosit agregasyonu:** Mikrotrombüs gelişimi, vazoaaktif aminlerin salgılanması.
 - **Damar endoteline yapışma:** Komplemanın kemotaktik komponentlerinin (C5a ve C3a) etkisi ile dokuya nötrofil göçü ve bunların degranülasyonu ile hedef dokuda hasar.
 - **Kompleman aktivasyonunun anafilatoksik etkisi:** Damar permeabilitesi artışı.

Örnekler:

- Sistemik immün kompleks hastalıkları: Serum hastalığı, glomerülonefritler (ör. post-streptokoksik glomerülonefritler), romatoid artrit, nekrotizan vaskülit, sistemik lupus eritematozus.
- Lokal immün kompleks hastalığı: Arthus reaksiyonu.

TİP IV AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU (GEÇ TİP)**TİP IV ADR'nin Alt Tipleri:**

- **T_H1 lenfosit aktivasyonu ile gelişen tip IV ADR:** Solublu bir antijenle karşılaşan T_H1 lenfositler IFN-gamma üreterek makrofajları uyarır. Aktive olmuş makrofajlar salıverdıkları proteolitik enzimler, reaktif oksijen radikalleri ve sitokinlerle doku hasarı oluştururlar.
- **T_H2 lenfosit aktivasyonu ile gelişen tip IV ADR:** Eozinofillerin ön plana geçtiği tablolardır. T_H2 lenfositler sentezledikleri sitokinlerle (IL-5, eotaksin) eozinofilleri aktive eder. Eozinofiller degranüle olarak dokuyu hasarlandırırlar.
- **T_H17 lenfosit aktivasyonu ile gelişen tip IV ADR:** T_H17 lenfositler, sentezledikleri IL-17 ile proinflatuvar ve T_H2 sitokinlerinin yapımına, nötrofil kemotaksisine ve allerjik reaksiyonlara neden olurlar.
- **Sitotoksik T lenfosit aktivasyonu ile gelişen tip IV ADR:** CTL hücrelerin direkt sitotoksik aktivitesiyle gelişen doku hasarıdır (Tablo III-14).