

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 143

143.Aşağıdakilerden hangisi mast hücresinin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli reseptöre bağlı olarak saptanabilir?

- A) IgA
- B) IgG
- C) IgM
- D) IgD
- E) IgE

Doğru Cevap:E

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.)



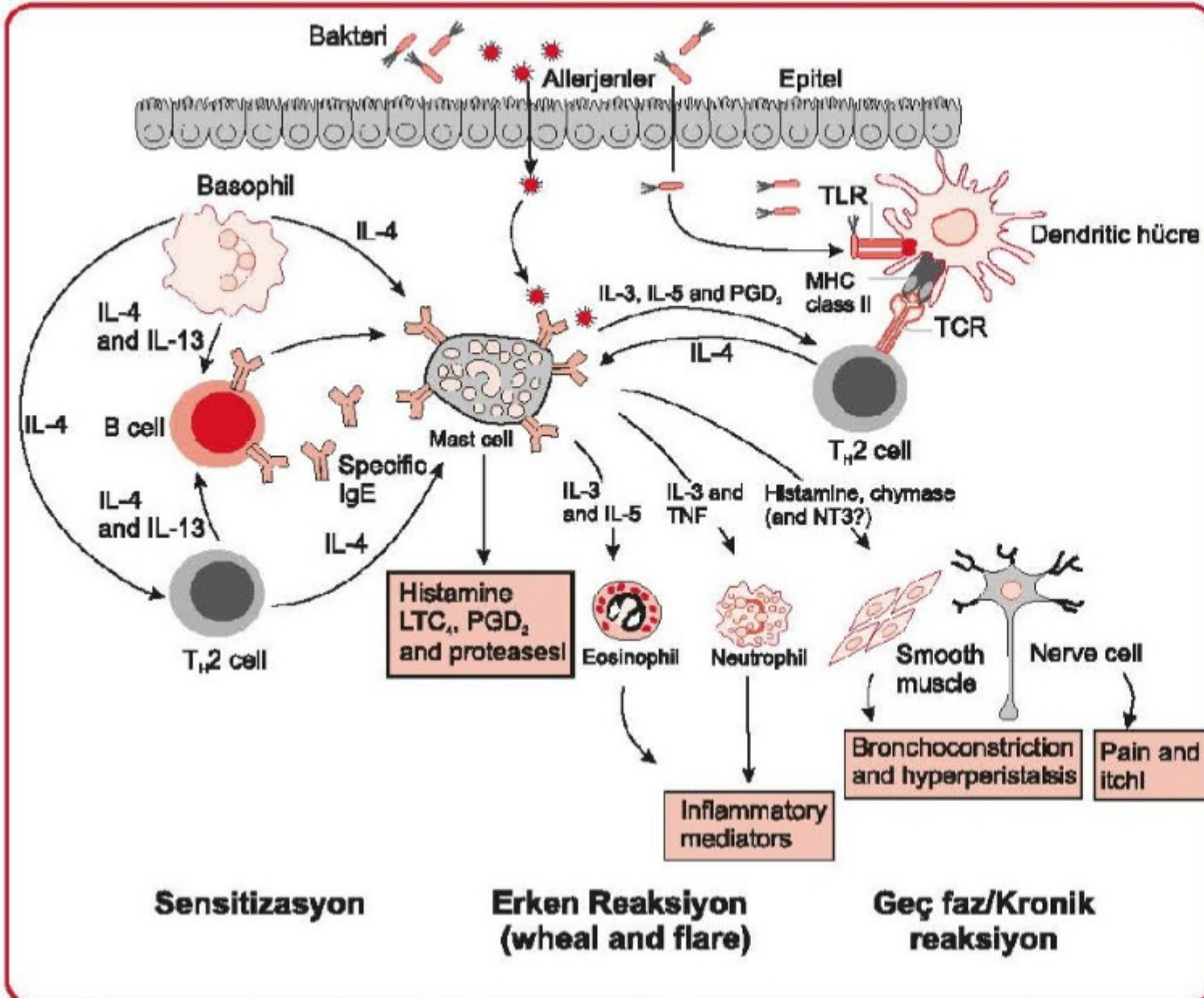
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

395

- ☑ Astım değişik nedenlere bağlı olarak meydana gelebilir.
- **Allerjik astım/Extrinsik astım:** Özellikle çocukluk çağında görülür. Atopi zemininde **hava yolu aşırı duyarlılığı ile karakterize** klinik sendromdur. Atopik diğer hastalıklar; allerjik rinit, allerjik dermatit eşlik eder. Serum Ig E ve eozinofil düzeyleri yüksektir.
- **Nonallerjik astım/İntrinsik astım:** **Atopi olmadan** hava yolu aşırı duyarlılığının olduğu astım tipidir. Allerji testleri ve serum IgE düzeyleri normaldir. Tüm astım hastalarının yaklaşık %10' u intrinsik astımdır. Sıklıkla orta-ileri yaş kadınlarda görülür. Atopi olmasa da, lokal Ig E üretimine bağlı allerjik inflamasyona benzer bir patoloji hava yollarında gözlenmektedir.
- **Aspirinle indüklenen astım (Samter triadı):** Özellikle aspirin kullanımına bağlı olarak (COX inhibitörleri ile ilişkili) lökositlerin E4 sentezi (Prostaglandin E2 de

Klinik Bilimler 143. soru
Tusdata Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 395

- ☑ **Patogenez:**
- **Astım, alt hava yolu mukozasında kronik inflamasyonun olduğu bir hastalıktır.** Havayolu mukozasında aktive eozinofil, T lenfosit ve mast hücre infiltrasyonu karakteristiktir.
- Astımdaki bu özel hava yolu inflamasyonu hava yollarında aşırı duyarlılığa neden olarak **hava akım kısıtlılığına yol açar.**
- Astımda inflamasyona bağlı hasarlanmış hava yollarında başlayan tamir süreci **yapısal değişikliklere (remodeling)** neden olur. Kollajen birikimine bağlı **subepitelyal bazal membran kalınlaşması** (subepitelyal fibrozis) karakteristiktir. Astımda epitel frajilleşir ve lümenle dökülür.



Mast hücrelerinin uyarılması sonucu erken ve geç salınımlı mediatörlerin aktivasyonu görülmektedir. (NT3: Nörotrofin 3 geç reaksiyonda rol alan mediatördür).

İLGİLİ NOTLAR

Notlarımızda cümleler dışında resimlerimiz de soruyu net yaptırır. işte buna örnek bir soru....Konuşmaya gerek yok GÖRÜYORSUNUZ.... :))

3

İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

İmmunolojik Bozukluklarda Mekanizmalar		
Tip	Prototip Bozukluk	İmmun Mekanizma
I İmmadiate Tip	Anafilaksi, bazı bronşial astım tipleri	IgE (sitotrofik) ile bazofil ve mast hücrelerinden iltihabi vazoaktif aminler ve diğer mediatörlerin salıverilmesi
II Sitotoksik Tip	Otoimmün hemolitik anemi, eritroblastozis fetalis, Goodpasture hastalığı, pemfigus vulgaris	IgG, IgM aracılığı ile hedef hücre yüzeyindeki antijene bağlanma, hedef hücrenin fagositozu veya hedef hücrenin aktive kompleman komponentleri C5-9 ile veya ADCC'le lizisi
III İmmün Kompleks Hastalığı	Arthus reaksiyonu, serum hastalığı, SLE, bazı glomerulonefrit tipleri	Antijen-Antikor kompleksleri ile kompleman aktivasyonu, nötrofil çekimi, lizozomal enzimler ve diğer toksik elemanların salıverilmesi
IV Hüresel (Geç) Hipersensitivite	Tüberküloz, kontakt dermatit, transplant reddi	Sensitize T lenfositlerden lenfokinlerin salıverilmesi ve T hücreli sitotoksiste

TİP 1 AŞIRI DUYARLILIK (İMMADİATE-ACİL TİP)

- **Prototipi bronşial astımdır.** Şu aşamalardan geçerek oluşur:
- Burada egzojen bir antijen solunum sistemi mukozasından vücuda girer. Antijen sunabilen makrofajlar yardımı ile ya da direkt olarak T lenfositlere ulaşır.
- **T lenfositler IL-4 ve IL-5 üreterek ve B lenfositlerine antijeni tanıtıral B**

Klinik Bilimler 143. soru

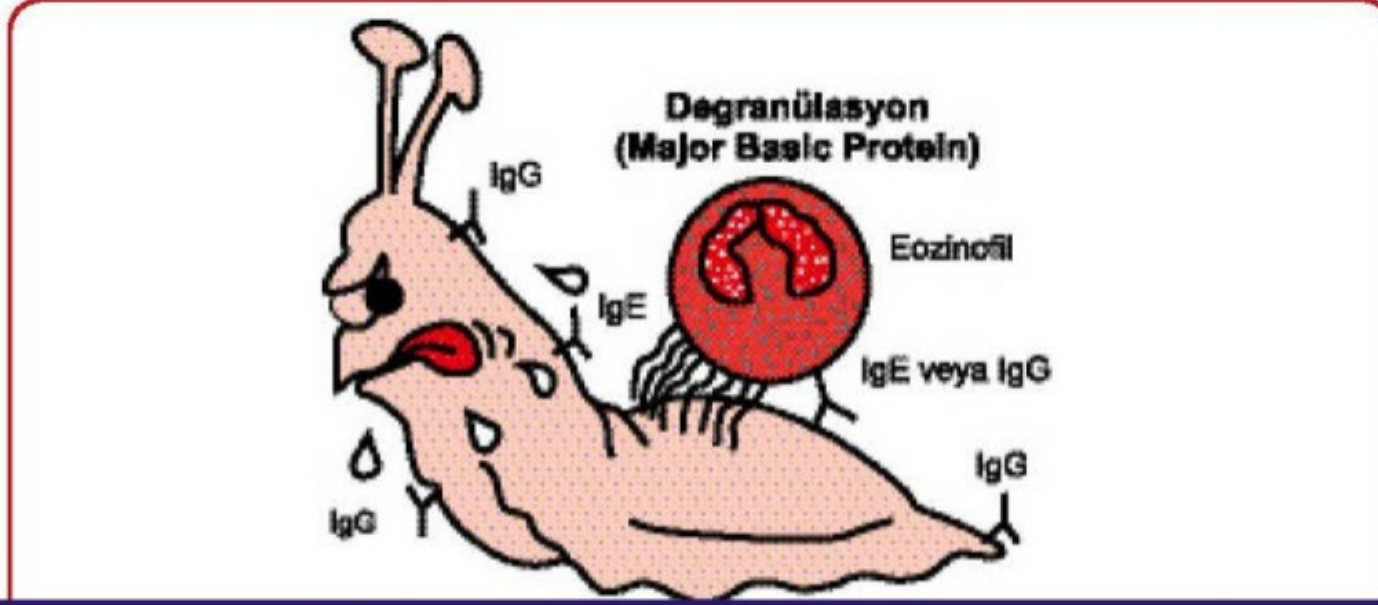
Tusdata Patoloji Ders Notu(Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 071

- Üretilen IgE yapısındaki antikorlar **mast hücre yüzeyindeki reseptörlerine** (IgE Fc reseptörlerine) otururlar. Bu primer karşılaşmadır ve dikkat edilirse bu karşılaşmada reaksiyon olmaz.
- Aynı antijenle tekrar karşılaşılır ve antijen iki IgE'nin ortasına oturursa **mast hücre degranülasyonuna** neden olur. Bu düz kas spazmı, ödem, vazodilatasyon, lökosit infiltrasyonu ve mukozal sekresyonda artışa neden olur. Eozinofillerde aynı esnada granüllerini ortama salırlar.
- **Tip 1 aşırı duyarlılık iki faz reaksiyon gösterir:**
 - o **Başlangıç (hızlı) fazı:** Antijene maruz kalmayı takiben 5 - 30 dakika sonra başlar ve 30 dakika içinde sonlanır (**histaminin yarı ömrü kısadır**).
 - o **İkinci (gecikmiş) faz:** Antijenle karşılaşmadan 2 - 8 saat sonra başlar ve günler sonra son bulur. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu ve doku hasarı ile karakterizedir.



İnvazif helmintiyazlarda eozinofil yapımının uyarılması

- Parazitlerin bulunduğu bölgedeki **mast hücrelerinin eozinofiller için kemotaktik maddeler salgılamasıyla** bölgeye göç eden eozinofiller, parazit yüzeyini kaplamış olan IgE ve IgG moleküllerinin Fc parçalarını tanırlar. Bunlara FcR ile yapışırlar. Eozinofillerde **kompleman reseptörleri** (CR1 ve CR3) de bulunur, dolayısıyla eozinofiller fagositoz ve parazitlere tutunma eyleminde C3b'den de yararlanırlar.
- Degranülasyon sonucunda açığa çıkan **major basic protein** parazitler için oldukça toksik bir maddedir. Eozinofiller böylece fagosite edilemeyecek kadar büyük olan parazitleri antikor aracılığıyla öldürmüş olurlar (**ADCC**). Steroid, sayısını dramatik olarak azaltır.



Klinik Bilimler 143. soru
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 457

Bazofiller ve Mast Hücreleri:

- Lökositlerin % 0.5-1'ini oluştururlar. Nükleusu da örtebilen bazofilik granüller tipiktir.
- Fagositoz yetenekleri yoktur. Bazofiller periferik kanda, mast hücreleri ise mukozalarda ve bağ dokusunda bulunur. **Mast hücreleri** bazofillerden **biraz daha büyük, pek çok dokuda** yayılmış olarak bulunan hücrelerdir. Mast hücreleri **haftalar-aylarca yaşayabilirken** bazofiller birkaç gün yaşayabilmektedir. Ayrıca mast hücreleri sitokin de sentezlemektedir.
- Bu hücrelerin yapımı özellikle **IL-3, IL-4, IL-10** tarafından indüklenir. Yüzeylerinde **yalnızca IgE** antikorlarına özgül Fc reseptörleri vardır.
- Granüllerinde; PAF, histamin, heparin, triptaz ve ayrıca eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktörleri bulunur. Sisteinil lökotrienler (SRS-A) ise mast hücresi uyarımı sonucunda arasıdonik asit metabolizması ürünü olan LTC₄ ve bunun biyolojik olarak aktif metabolitleri olan LTD₄ ve LTE₄'ten geliştirilir. **Tip I** aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol alırlar. Granüllerindeki maddeler akut inflamasyonda da damar geçirgenliğini artırırlar.

EOZİNOFİL

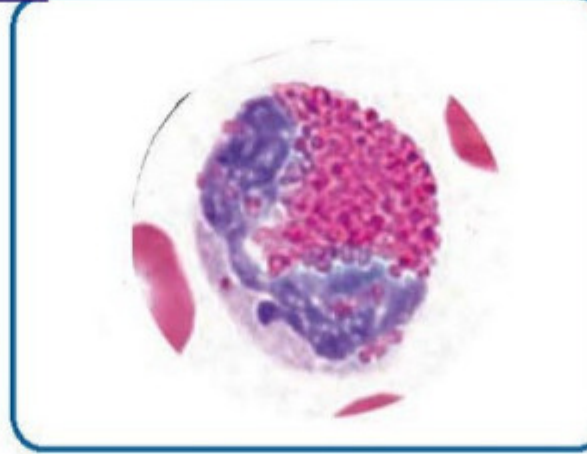
- Periferik yaymada eozinofili temel görünümü eozinofilik pembe granüller ile dolu bir stoplazma ve bi-trilobar nükleustur.
- Eozin ile boyanan kırmızı, büyük ve uzun granüller içerir. **Granüller major basic protein** içerir, **eozinofilik boyanmadan** sorumludur. Bu protein aynı zamanda **eozinofilin kristalize merkezini** (kristalloid) belirgin bir parçasını oluşturur.
- Granüllerde ayrıca **peroksidaz** ve **eozinofilik katyonik protein** de bulunur.
- **Major basic protein**, helmintler için toksik bir maddedir. Temas ettiği helmintleri öldürür.
- Kanda eozinofillerin artması (eozinofili) alerjik reaksiyonlar ve parazitik enfeksiyonlar ile ilişkilidir.

Klinik Bilimler 143. soru
Tusdata Fizyoloji Histoloji Embriyoloji
Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 260

- Paraziten öldüren eozinofiller, granüllerinde yer alan bazı maddeleri salgılayarak, parazitlerin bulunduğu bölgede yer almış olan ve parazite özel IgE ile uyarılmış halde bulunan mast hücrelerinin ölen parazitlerdeki alerjenlere karşı abartılı alerjik reaksiyonlar ve lokal anafilaksi gelişmesini engellerler.

- Bu amaçla, eozinofillerden; mast hücrelerindeki histamine karşı **histaminaz**, anafilaksin yavaş etkili maddelerine (**SRS-A**) karşı aril **sülfataz-B** ve heparine karşı da **major basic protein ile eozinofil katyonik protein** salgılanır.

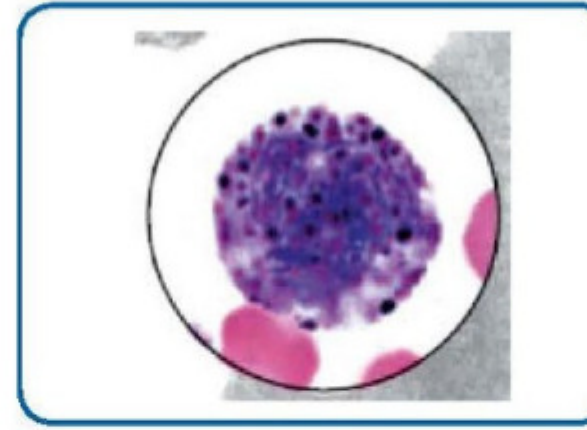
yonlu alerjik dokuya göç etmesine
a azdır.



Eozinofil

BAZOFİL

- Bazofiller kandaki akyuvarların %1'inden daha azını oluştururlar.
- Dolaşımda **en az** olan lökositlerdir.
- Bazik boyalar ile mast hücrelerine benzer şekilde metakromatik boyanma gösterirler.
- Bazofilik granüller **histamin** ve **heparin** içerir.
- Bazofil **granülleri (B) çok büyük** ve **düzensiz** şeklindedir. Bazı granüllerde **miyelin figürü (MF)** görülmektedir.



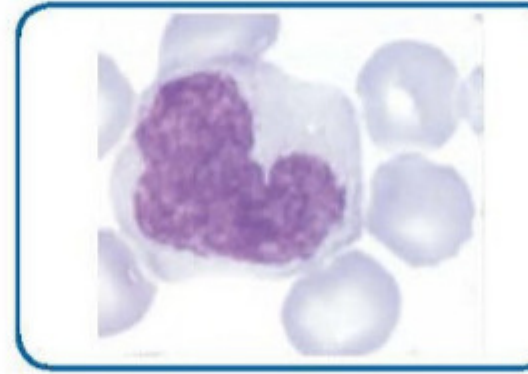
Bazofil

MONOSİT

- Kemik iliği kökenli agranülositlerdir.
- Çekirdekleri oval, **at nalı** ya da **böbrek** biçimindedir.
- Kromatin içeriği daha az yoğunluktadır.
- Dokulara geçince **mononükleer fagositik hücreleri** oluştururlar.
- Protozoonların, virüslerin, yaşlı hücrelerin ve tümör hücrelerinin fagositozu ve sindirilmesini yaparlar.
- Mitozla çoğalabilirler.

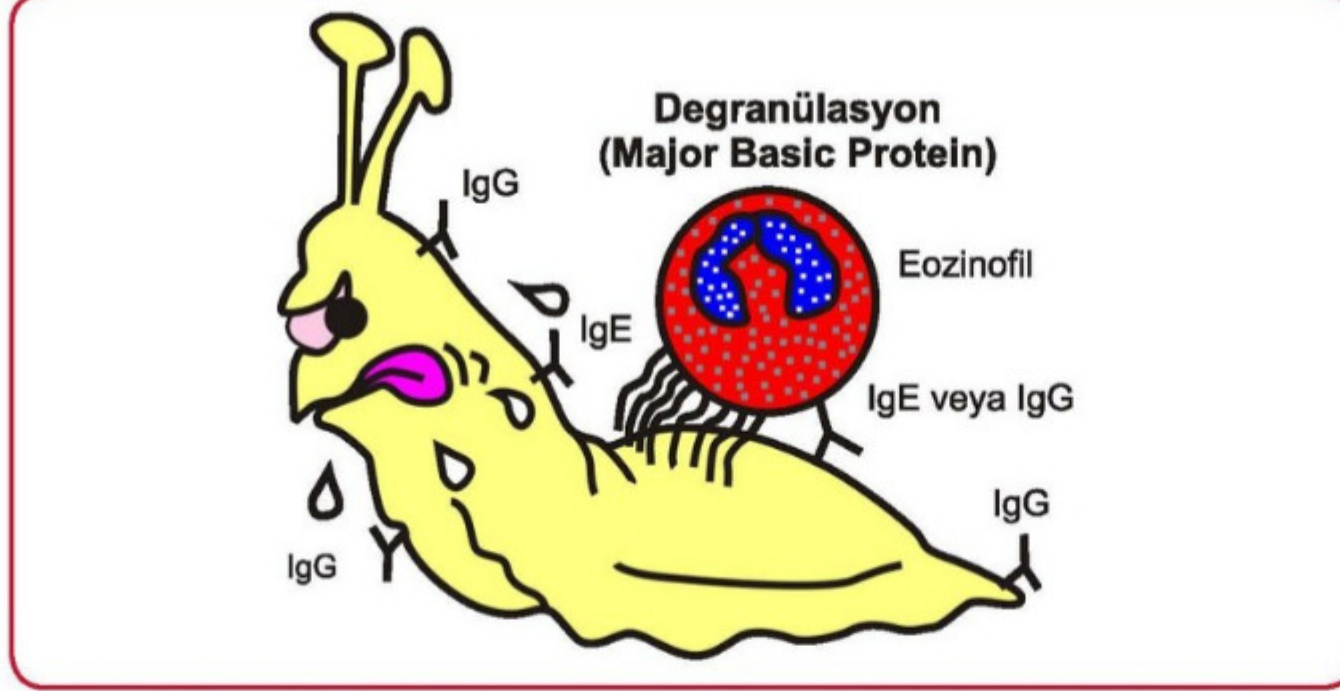
Makrofajlardan salınan mediyatörler:

- IL-1, IL-6, TNF, IFN-alfa, CSF, PDGF, FGF, TGF



Monosit

- Degranülasyon sonucunda açığa çıkan **major basic protein** parazitler için oldukça toksik bir maddedir.
- Eozinofiller böylece fagosite edilemeyecek kadar büyük olan parazitleri antikor aracılığıyla öldürmüş olurlar (ADCC) (Şekil III-20) (Tablo III-6).



Şekil III-20: Eozinofiller ile antikora bağımlı hücre öldürücülüğü (ADCC)

Tablo III-6: Antiparazit immünite örnekleri

Parazit örnekleri	Konak doku/hücre	Etkin immünite
<i>Plasmodium</i> türleri	Hepatosit, eritrosit	Hepatositte T_H1 Eritrositte antikor, sitokin, NK
<i>Toxoplasma gondii</i>	Makrofaj, birçok hücre	T_H1
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Birçok hücre	T_H1
<i>Leishmania</i> türleri	Makrofaj	T_H1
Bağırsak helmintleri	Bağırsak	IgE
<i>Trichinella spiralis</i>	Bağırsak, kan, adale	Miyeloid hücreler, antikor + kompleman (T_H2)
<i>Schistosoma</i> türleri	Cilt, kan	Miyeloid hücreler, antikor + kompleman (T_H2)
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Lenfatik sistem	Miyeloid hücreler, antikor + kompleman (T_H2)

- Parazite özel IgE ile uyarılmış olan mast hücrelerinin abartılı allerjik reaksiyonlara ve **lokal anafilaksiye** neden olmaması da eozinofillerce salıverilen bazı maddelerce sağlanır.

ANTI-ALLERJİK HÜCRE: EOZİNOFİL

MAST HÜCRESİNİN SALGISI

Histamin

EOZİNOFİLİN KARŞI SALGISI

Histaminaz

Klinik Bilimler 143. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu. 2. Fasikül Sayfa 507

Bazofiller ve Mast Hücreleri:

- Her biri farklı hücre kaynağından erginleşen, fonksiyonel olarak birbirine oldukça benzeyen hücrelerdir. Bazofiller periferik kanda, mast hücreleri ise mukozalarda ve bağ dokusunda bulunur.
- Yüzeylerinde IgE antikorlarına özgül Fc reseptörleri vardır.

Mast hücrelerinin işi tip I aşırı duyarlılık ve akut inflamasyonda damar geçirgenliğini artıracak sürece katkıda bulunmaktır. Allerjenle karşılaşan atopik bireyler bu maddeye karşı IgE oluşturduklarında da IgE Fc uçlarına karşı reseptör taşıdıkları için bu allerjene karşı sensitize olurlar.

MHC II

- Her yerde bulunmaz. Sadece antijen sunan hücrelerde (dendritik hücre, makrofaj ve B lenfosit) bulunur. MHC II ile sunulan antijen, sadece CD4 T lenfositler tarafından tanınır.



- Antijen sunan hücreler (makrofajlar, dendritik hücreler) antijen ile karşılaştıklarında, fagozomlar içinde antijenleri küçük peptidlere parçalar.
- Antijen sunan hücre (ASH) içerisindeki endoplazmik retikulumda sentezlenen MHC-1 ve MHC-2 molekülleri ile peptitler, Golgi cisimciğinde işlenmiş peptitler ile birleşip hücre yüzeyine eksprese olur ve bu peptitler MHC-1, MHC-2 oluşunun içinde T hücrelerine sunulur.
- Lenf nodlarında T spesifik lenfositlerin, reseptörler kompleksi ile MHC kompleksi karşılıklı ligandlarla birleşir.
- T hücre reseptörü (THR) CD3 kompleksi ile birlikte MHC-peptit kompleksi ile birleşerek, CD4 aktivasyonuna neden olur. Bu da IL-2'yi uyararak, antijen spesifik T hücrelerinin klonal çoğalmasına neden olur. IL-2 hem CD8 lenfositleri hem de CD4 hücreleri uyarır.
- T hücre reseptörü antijenle uyarıldığında, uyarımın iletilmesinde, CD3 molekülü sorumludur.

Antijen sunumu sırasında makrofaj ve B lenfositler üzerindeki B7 reseptörü ile birleşen ve yardımcı T lenfositlerde bulunan adezyon molekülü, CD28'dir. **Bu ikincil eş bağlantı olmazsa, buna anerji denilir.**

- ASH'deki **B7** reseptörü ile T hücresi yüzeyinde bulunan CD28 molekülü birleşerek, IL-2 sentezini uyarır ve T hücre yaşam süresini ve sayısını artırır. T lenfositlerinin klonal çoğalması ile TH1 veya TH2 yolağının aktivasyonuna neden olur.
- CD28** aynı zamanda B lenfosit yüzeyindeki B7 reseptörü ile de bağlanarak, B hücre aktivasyonunda rol oynayan CD40L'yi düzenler. CD40L aktivasyonu ile B lenfositlerden antikor yapımı sağlanır.
- Uyarımı sağlayan peptit molekül eğer allerjen ise, IgE tipinde antikor üretilir.

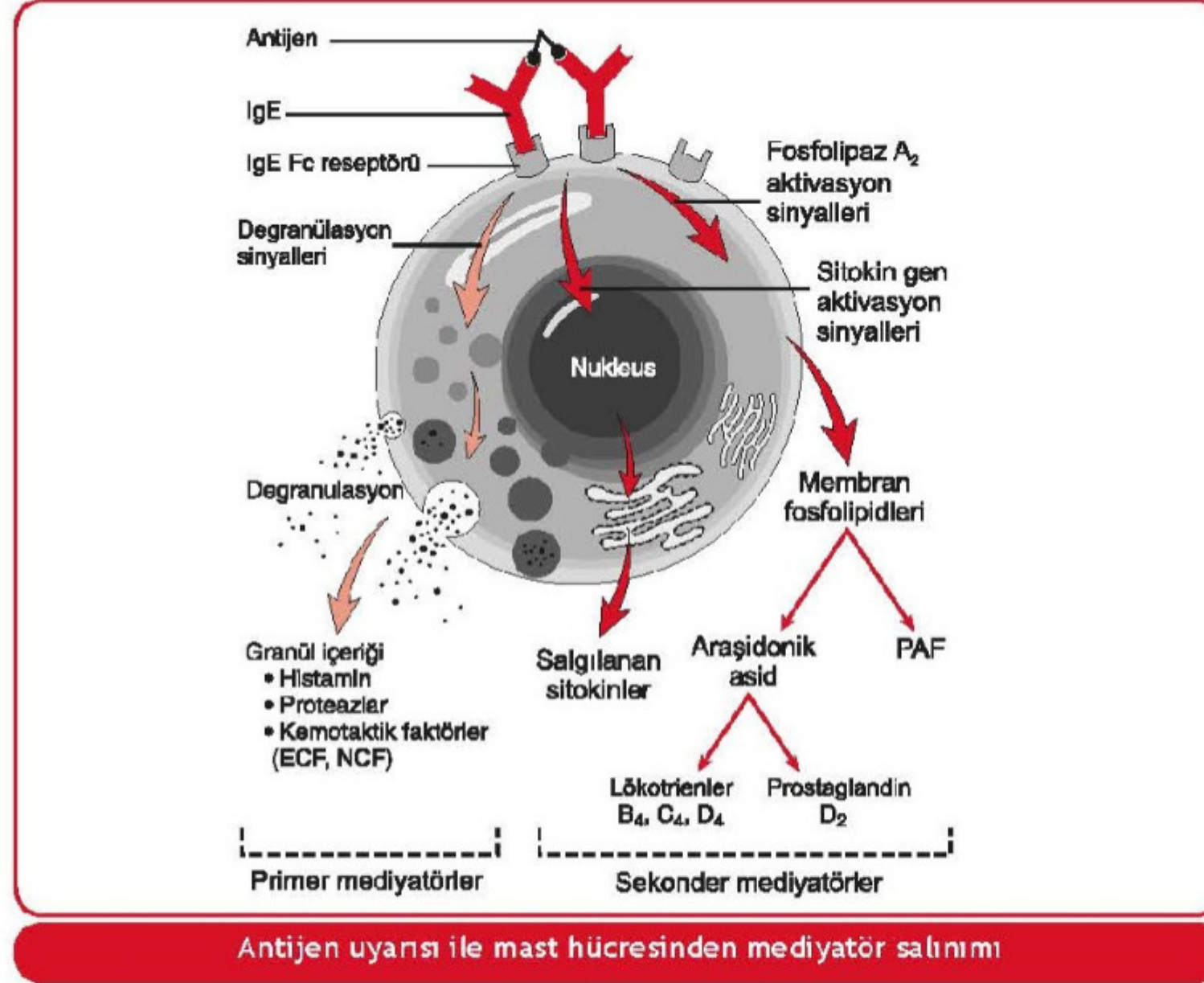
IgE sentezi için iki tip sinyal gerekir:

1. IL-4-13 uyarısı
2. T hücrelerinin CD40L ile B lenfositini uyarması

Klinik Bilimler 143. soru Tusdata Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 690

uyarır. Plazma hücrelerine dönen B hücreleri tarafından özgül IgE'ler oluşur. Üretilen IgE'ler, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki reseptörlere (FcR) bağlanarak, bu hücrelerin duyarılaşmasını sağlar.

- **Eğer allerjen tekrar vücuda girecek olursa**, mast hücreleri üzerindeki özgül IgE'lerle köprü oluşturacak şekilde bağlanır ve hücre içi Ca miktarını artırarak, degranülasyona neden olur.
- Degranülasyon sonucu, ortama salınan histamin ve proinflatuar mediyatörler (LTC₄, D₄, E₄, PGD₂, PAF) ile damar geçirgenliği artar. Vazodilatasyon, bronşiyal düz kasta kasılma, mukus yapımında artış olur.



- **Alerjik reaksiyonun 2 fazı vardır:**
 - **Erken faz:** Deri prick testte ilk 15-30 dk'daki kabartı, kızartı.
 - **Geç faz:** Prick testte kabartı yerinde 6-12 saat sonra beliren ve 24-72 saatte kaybolan inflamatuvar yanıt.
- **Tip 1 alerjik reaksiyonda TH2 hücreleri rol oynar.**
 - **IL-5:** Eozinofil yaşam süresini uzatır.
 - **IL-4-13:** IgE yapımını artırır.
 - **IL-4-10-13:** TH1 hücre yapımını ve bazı makrofaj fonksiyonlarını inhibe eder.
- **Atopi: Genel allerjenlere karşı 1. tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirme yatkınlığıdır.**

Tip 1 Aşırı duyarlılık reaksiyonları

- Anafilaksi
- Atopik dermatit
- Alerjik rinit
- Ekstresek astım
- Alerjik konjunktivit

- Hava yolunda mukus sekresyonunu azaltırlar. **Mukoza ödemi**ni ve **bronşial reaktiviteyi azaltırlar**.
- **Beta adrenerjik reseptörlerin adrenerjik uyarılara duyarlılığını arttırlar** ve onlara karşı **tolerans gelişimini önlerler**.

İnhaler kortikosteroidlerin yan etkileri	
Lokal yan etkiler	Sistemik yan etkiler
<ul style="list-style-type: none">• Disfoni• Orofaringeal kandidiazis• Öksürük	<ul style="list-style-type: none">• Adrenal supresyon ve yetmezlik• Büyüme supresyonu• Berelenme• Osteoporoz• Katarakt• Glukom• Metabolik anormallikler• Psikiyatrik bozukluklar (öfori, depresyon)• Pnömoni

MAST HÜCRE STABİLİZATÖRLERİ (Kromolin sodyum, nedokromil, ketotifen)

- **Hücrede klor kanalı fonksiyonlarını değiştirerek** hücre aktivasyonunu azaltırlar. **Mast hücrelerini stabilize ederler** ve mast hücrelerinden **histamin salgılanmasını inhibe ederler**.
- Uzun süreli kullanımda bronşiyal hiperreaktiviteyi azaltırlar.
- **Bronkodilatasyon yapmazlar**.
- Özellikle efora bağlı astımın profilaksisinde yararlıdır. KOAH da ve astım atağında kullanılmaz.
- **Alerjik astım ve rinokonjunktivite** semptomları azaltırlar.

LÖKOTRIEN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (Zafirlukast, montelukast, pranlukast...)

- **Bronkokonstriktör** etkisi en fazla olan endojen madde **lökotrien D4'**dür.
- **Zafirlukast, pranlukast ve montelukast** LTC4 ve LTD4'ün **sis-LT1 reseptörlerini bloke ederler**. Asıl etkileri bronkodilatasyondur.
- En önemli avantajları (özellikle **çocuk** hastalarda) **oral** yoldan alınabilmeleridir. Astım **profilaksisinde** kullanılırlar. KOAH da ve astım atağında kullanılmaz.
- Egzersiz veya aspirinle indüklenen bronkospazm, alerjik rinit ve ürtikerin önleyici tedavisinde tercih edilirler. **Astım krizlerinde ve KOAH tedavisinde kullanılmazlar**.
- **Churg straus vaskülit**i yapabilirler.

LİPOOKSİJENAZ İNHİBİTÖRÜ (Zileuton)

- **5-lipooksijenazı inhibe ederek lökotrien sentezini önler**. **Astım profilaksisinde oral** yoldan verilir. Karaciğer enzimlerinde yükselmeye ve heparin metabolizmasında

İMİ

- | | |
|--|--|
| Klinik Bilimler
Tusdata Farmakoloji | Klinik Bilimler 143. soru
Tusdata Farmakoloji Ders Notu 2.
Fasikül Sayfa 583 |
|--|--|
- **Omalizumab**: Şiddetli **anti-IgE** antikorudur. IgE'nin mast hücrelerinde bulunan reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek, mast hücrelerinin degranülasyonunu önler. B lenfositlerde IgE üretimini de baskılar.
 - **Mepolizumab (SC) / Reslizumab (İV)**: IL5'e, **Benralizumab (SC)** ise IL5 reseptörü (**CD125**)'ne bağlanan ve eozinofilik astımın önleyici tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlardır.