

Allerjik Yanıt

Dr. Burak Deveci

Allerji

- Yunanca Allos-> Yabancı sözcüğünden türetilmiştir.
- İmmun sistemin yabancı bir maddeye karşı anormal veya aşırı yanıtı anlamına gelmektedir.
- Allerjik reaksiyonları “aşırı duyarlılık reaksiyonları” başlığı altında inceleyeceğiz.

- Aşırı duyarlılık reaksiyonunun gerçekleşebilmesi için öncelikle konağın immun sisteminin bu uyararla daha önce karşılaşmış olması gerekmektedir.
- Buna ek olarak konağın genetik olarak yatkınlığı gibi etkenlerin de varlığı gereklidir.
- Sonuç olarak daha geniş bir tanımla; allerjik reaksiyon veya aşırı duyarlılık reaksiyonu, immun sistemi yatkın olan konakta allerjene ilk karşılaşmadan sonra oluşan bir anormal bağışık yanıtıdır.

Aşırı Duyarlılığın Tipleri

- Hipersensitivite olarak da tanımlanmaktadır.
- Tip I
- Tip II
- Tip III
- Tip IV

- Tip I-II-III antikor aracılıklı oluşurken, Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu T hücreleri tarafından yönlendirilir.
- T lenfosit çalışmaları sonucunda bilgimiz arttıkça, Tip IV aşırı duyarlılığın IVa, IVb, IVc ve IVd alt tipleri gösterilmiştir.

Tip I Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

- Hızlı veya anafilaktik hipersensitivite olarak bilinir.
- Burun, cilt, GIS veya akciğer gibi pek çok doku ve organda görülebilir.
- Hafif bir kaşıntı veya burun akıntısından ölüme kadar gidebilen farklı şiddetlerde olabilir.
- Hızlı başlar.

- Mast hücreleri ve bazofiller ön plandadır.
- IgE aracılıklıdır.
- Antijen veya ilaç spesifik IgE varlığında oluşur.

Klinik Özellikler

- Anafilaksi, IgE aracılı bir reaksiyonun en şiddetli klinik tablosudur.
- Mast hücre triptaz ve histamin, anafilaksiden sonra kısa bir süre içinde dolaşımda hızlıca yükselebilir.

- Ürtiker varlığı IgE aracılı reaksiyonların tanımlanmasında yararlıdır, çünkü klasik ürtikeryal lezyonlar mast hücre degranülasyonunun ayırt edici işaretleridir.
- Bununla birlikte, özellikle ilaçlara bağlı diğer cilt bulguları reaksiyonlar ürtikeri taklit edebilir ve bazı durumlarda bu kızarıklığın gerçekten ürtiker olduğunu ayırt etmek zor olabilir.
- Bu durumda lezyonların çıkış zamanının erken oluşu yol gösterici olabilir.

- Ateş veya akut faz reaktanlarında yükseklik yoktur.
- Allerjen veya metaboliti (ki bunlar sıklıkla ilaçlardır) bir haptten gibi davranarak haptten taşıyıcı kompleks oluşturabilir antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından işlenebilirler (örn. penisilinler ve platin ajanlar).

- Daha az yaygın olarak, ilaç veya allerjen içinde doğal formu tam bir antijen olabilir (örneğin, yabancı proteinler).
- Bir mekanizma da bir çapraz reaksiyona giren maddeye önceden duyarlılıktır (Nöromuskuler blokaj yapan anestetikler).

- Allerjene özgü IgE oluşumu normalde B hücrelerinin ve T yardımcı hücrelerinin etkileşimlerini gerektirir.
- Allerjen-protein kompleksi B hücreleri üzerindeki immünoglobulin yüzey reseptörlerini çapraz bağlar ve bu hücreleri aktive eder.

- Eşzamanlı olarak, bu B hücreleri hapten-taşıyıcı kompleksi ve haptenlenmiş peptitleri T hücrelerine sunar. B ve T hücreleri, insan lökosit antijeni (HLA) kompleksi ve T hücresi reseptörü (TCR) aracılığıyla CD40 (B üzerinde) hücrelerinde bulunur ve CD40L (T hücresi üzerinde bulunur) üzerinden etkileşirler.

- Bu etkileşimler, T hücresinden türetilen sitokinlerle birlikte, uyarılmış B hücreleri tarafından immünoglobulin sınıf değiştirmeyi mümkün kılar.
- Daha sonra B hücreleri çoğalır, olgunlaşır ve son olarak dolaşımda yayılan ve vücuttaki mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyine yapışan spesifik IgE molekülleri salgılar.

- Spesifik IgE üretimi ve mast hücreleri ve bazofillere bağlanması duyarlılaşma (sensitizasyon) olarak adlandırılır ve klinik olarak asemptomatiktir.
- Tip I alerjik reaksiyonunun efektör aşaması, duyarlı bireyin tekrar aynı allerjene maruz kalmasıyla başlar.

- Tekrar uygulama üzerine, ilaç veya allerjen yine taşıyıcı proteinlere bağlanır ve bu sefer spesifik IgE'yi mast hücreleri ve / veya bazofillerden, bir dizi vazoaktif peptitlerin ani ve yaygın aktivasyonu ve salımı ile sonuçlanır.
- IgE aracılı reaksiyonlar, allerjene maruz kaldıktan dakikalar ila bir saat içinde ortaya çıkar.

Tip I Aşırı Duyarlılığa Neden Olan Bazı İlaçlar

- Penisillinler
- Anestetikler
- Kinolonlar
- Platin (ağır metal) içeren kemoterapetikler
- Kimerik monoklonal antikolarlar (Rituximab)

Tip II Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

- Tip II reaksiyonlar nadirdir ve antikor aracılı hücre yıkımı (ADCC- Antikor bağımlı hücresel sitotoksisite) ile gerçekleşir.
- Bunun için önceden oluşturulmuş allerjen veya ilaç spesifik immünoglobulin G (IgG) (veya nadiren immünoglobulin M [IgM]) antikorları, yüksek titrede olması gereklidir.
- Uzun süreli ve yüksek miktarda maruziyet gereklidir.

- Bireylerin çok azında görülür.
- Bu antikorların oluşumuna yatkınlık oluşturan faktörler henüz tam olarak anlaşılamamıştır.
- Tip II reaksiyonlar, ilaçların (veya ilgili allerjenlerin) belirli hücre tiplerine (çoğunlukla kırmızı kan hücrelerinin yüzeylerine veya trombositler ve bazen nötrofiller) bağlandığında ortaya çıkar ve antijenler olarak işlev görürler.

- İlaç bir hücrelerin yüzeyindeki bir makromolekülü hapten haline getirir. Böylece hücre antikor için bağlanma hedefi haline gelir.
- Antikorların bu hücrelerin yüzeyine bağlanması, hücrelerin makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmak üzere hedef haline gelmesine neden olur.
- Bazı vakalarda kompleman aktivasyonu olsa da bu durum tüm vakalar için geçerli değildir.

Klinik

- Klinik olarak hastalık karşımıza, anemi, lökopeni ve trombositopeni olarak çıkmaktadır.
- Klinik tablo asemptomatik hastalıktan ölüme kadar değişebilmektedir.
- Penisilinler, sefalosporinler, kinin türevleri, metil dopa ve propiltiourasil bu duruma neden olan ilaçlardan bazılarıdır.

Tip III Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

- İmmun kompleks birikimi aracılığıyla oluşur.
- Serum hastalığı, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, vaskülit ve ilaç ateşi olarak karşımıza çıkar.
- Tip II reaksiyonlara benzer şekilde, tip III reaksiyonlar genellikle yüksek doz ve uzun süreli maruziyet sonrası gelişir.

- Allerjen (ilaç), çözünür bir antijen görevi görür ve kendine özgü IgG'yi bağlar.
- İmmun kompleksler, kan damarları dahil olmak üzere eklemler ve böbrek glomerülleri gibi çeşitli dokularda oluşabilir ve çökelebilir.
- Bu kompleksler komplemanı aktive eder ve inflamatuvar yanıtı başlatır.

- Belirti ve semptomların ilaca maruz kaldıktan sonra gelişmesi bir veya daha fazla hafta alır.
- Çünkü klinik bulgu oluşturacak ölçüde antijen-antikor kompleksi oluşabilmesi için çok miktarda antikor üretilmesi gereklidir.

Serum Hastalığı

- Klasik serum hastalığı ateş, ürtiker veya purpurik döküntü, artralji ve / veya akut glomerülonefrit ile karakterizedir.
- Diğer bulgular arasında lenfadenopati, düşük serum kompleman düzeyleri ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı sayılabilir.
- Serum hastalığı anti timosit globulin (at veya tavlan kaynaklı) ile kuduz, botulizm ve zehirler için kullanılan bazı antitoksinlerin bir komplikasyonudur.

Tip IV Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

- Hücre aracılıklı veya gecikmiş tipte aşırı duyarlılık olarak da bilinir.
- Diğer 3 tipten farklı olarak antikor aracılığıyla gelişmez.
- Tip IV reaksiyonlar T hücrelerinin aktivasyonu ile makrofajlar, eozinofiller veya nötrofiller gibi birkaç başka hücre tipini de içerir.

- Klinik olarak cilt bulguları ile karşımıza çıkar. Çünkü cilt zengin bir T hücre deposudur.
- İmmunojenik ajan cilde ulaşınca T hücre yanıtı başlar.
- Kutanöz T hücrelerinin uyarılması ayrıca deride çeşitli HLA-eksprese eden dentritik hücreler ile yakın temas yoluyla kolaylaştırılmıştır.

- Tip IV reaksiyonlar tipik olarak başlangıçta etkene maruz kaldıktan sonra en az 48 saat sonra başlar hattasonraki 72 saat ve bazen günler ila haftalar arasında ortaya çıkabilir.
- 4 alt tipi bulunmaktadır.

- Tip IVa: Th1 hücreleri makrofajları büyük miktarlarda interferon-gama (IFN-gama), tümör nekroz faktörü-alfa (TNFalpha) ve interlökin-18 (IL-18) salgılayarak aktive ederler.
- Bu tip için Tüberkülin deri testi ve sarkoidozdaki granulom oluşumu verilebilir.

- Tip IVb: Th2 aracılığıyla oluşur.
- Th2 hücreleri IL-4, IL-13 ve IL-5 gibi B lenfositlerin IgG4 ve IgE üretimini destekleyen aynı zamanda makrofaj deaktivasyonu ve eosinofil ve mast hücrelerini aktive eden maddeler üretirler.
- Klinik örnek olarak allerjik astım hastalarındaki bronş bulguları sayılabilir.
- IL-5 eosinofilik inflamasyonu tetikler.

- Tip IVc: Tip IVc reaksiyonları, sitotoksik efektör hücreler olarak işlev gören T hücrelerini içerir.
- Sitotoksik T hücreler iltihaplı dokuya göç edebilir ve buralardaki yerleşik hücrelerde (keratinositler veya hepatositler gibi) apoptozu indükleyebilir veya doğrudan hücreyi öldürebilir.
- İlaç ilişkili hepatit, kontakt dermatit, Steven Johnson sendromu, akut GVHD gibi durumlar bu alt sınıfa verilebilecek örneklerdendir.

- Tip IVd: T hücre aracılıklı steril nötrofilik inflamasyondur.
- T hücreleri Nötrofillerin toplanması ve apoptozu önlemek için GM-CSF aracılığıyla IL-8 üretirler.
- Th17; nötrofil aktive edici sitokin IL-17 salgılayan hücreler de bu reaksiyonlara katılabilir.
- Klinik örnek olarak Behçet hastalığı verilebilir.

TEŞEKKÜRLER