

HANGI İMMÜN DEFİKT?



HANGI PATOJEN?

Dr. Ferit KUŞCU

ÇÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

THE
USUAL SUSPECTS



Virus

Hücre içi bakterisi

Hücre dışı bakterisi

Mantar

Parazit

Enfeksiyon	Defekt
Otitis Media, rekürren mastoidit	B-lenfosit
Sinüzit	B-lenfosit
Pnömoni, bronşiektazi	B-lenfosit
Menenjit	B-lenfosit
Sepsis	B-lenfosit Nötrofil/Fagosit defekti
Cilt Enfeksiyonu	B-lenfosit Nötrofil/Fagosit defekti
Stomatit/ gingivitis	Nötrofil/Fagosit defekti
Organ apseleri	Nötrofil/Fagosit defekti
Lenfadenit	Nötrofil/Fagosit defekti

Mikroorganizma	Defekt
Mycobacteria	T lenfosit NK IL-12
Kapsüllü mo.lar (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Neisseria</i>)	B lenfosit veya Kompleman sistemi
Katalaz (+) mo.lar (<i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i>)	Nötrofil/Fagosit

Mikroorganizma	Defekt
Viruslar (Herpes, varisella,CMV)	T lenfosit IL-12/ NK hücreleri
Viruslar (Echovirus, Coxsackie)	B lenfosit
Funguslar Candida Aspergillus	T lenfosit T lenfosit veya fagosit
Parazitler Giardia lamblia Toxoplasma gondii	B lenfosit T lenfosit

İmmün Sistem

- Enfeksiyona karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamı,
- Enfeksiyon etkenlerine karşı düzenli olarak verdikleri tepkiye immünite denir.

Konak Savunması

Immune system has 2 arms: Innate and Adaptive
Immense Immunology Insight

Adaptive

It comprises of
Lymphocytes
Antigen presenting cells

2-Edinsel Bağışıklık:

→ Yavaş ama daha etkili savunma,

Innate

Body's first line of defence
includes four main types of defensive barriers

Physical or Anatomical barrier
Physiological barrier
Phagocytic barrier
Inflammatory barrier



1-Doğal Bağışıklık:

→ Enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engel

BAĞIŞIKLIK



DOĞAL

- İlk aşama
- Non-spesifik
- Hızlı yanıt
- Hafıza yok

Komponentler:

- Makrofajlar
- Nötrofiller
- NK hücreler

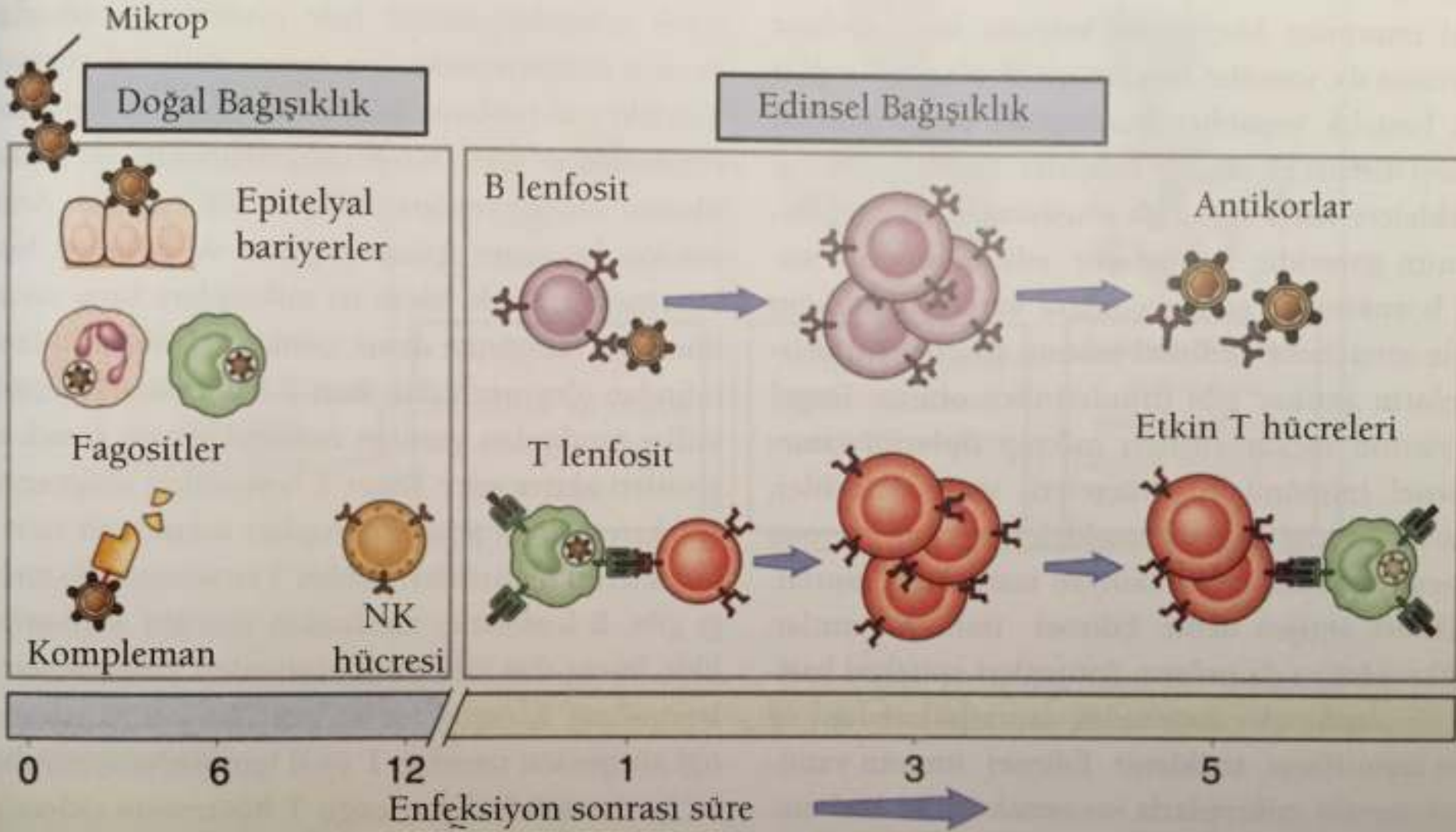
EDİNSEL

- Spesifik
- Yavaş yanıt
- Hafıza var

Komponentler:

- Antikorlar
- B lenfositler
- Sitotoksik T lenfositler
- T helper lenfositler
- Dendritik hücreler

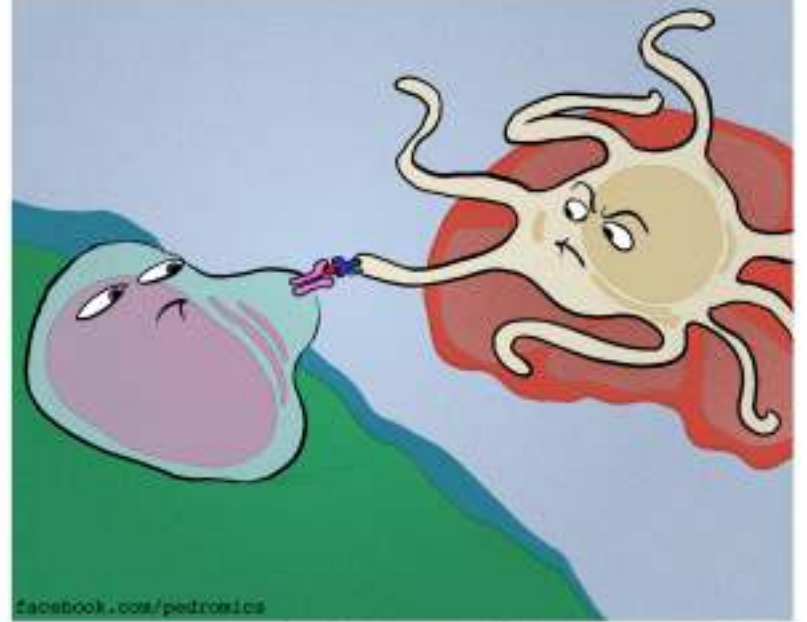
DOĞAL-EDİNSEL BAĞIŞIKLIK



Doğal Bağışıklık

- Monosit-makrofaj ve Dendritik Hücreseler eksprese ettikleri reseptörlerle mikroorganizmaları tanıyabilir, antijenleri işleyip **antijen sunucu** özellikleriyle lenfositlere sunar.

PRESENTATION OF THE ANTIGEN

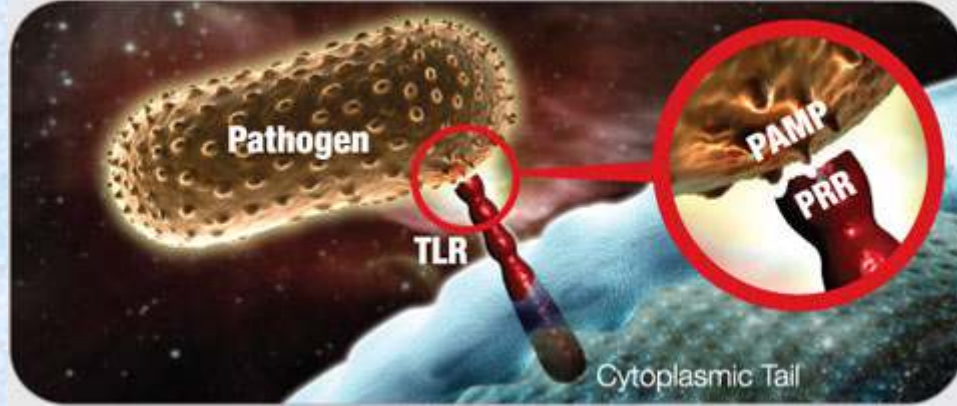


THE CYSTEINE CHAPEL



Doğal Bağışıklık

- Mikroorganizmalarda eksprese edilen **PAMP** (pathogen-associated molecular pattern), Makrofaj ve DH'lerde eksprese edilen çeşitli tanıma reseptörleri **PRR** (pattern recognition receptor) ile bağlanır.



- Bu basamak immün yanıtın ilerletilmesinde veya bu noktada sonlandırılmasında önemli bir yer tutar.










Doğal Bağışıklık

- Doğal ve edinsel immünite arasında köprü görevi gören ve edinsel yanıtların indüklenmesinde antijen sunucu hücre olarak işlev gören,



- **Dendritik Hücreler** başta olmak üzere doğal immüntenin hücresel elemanlarıdır.

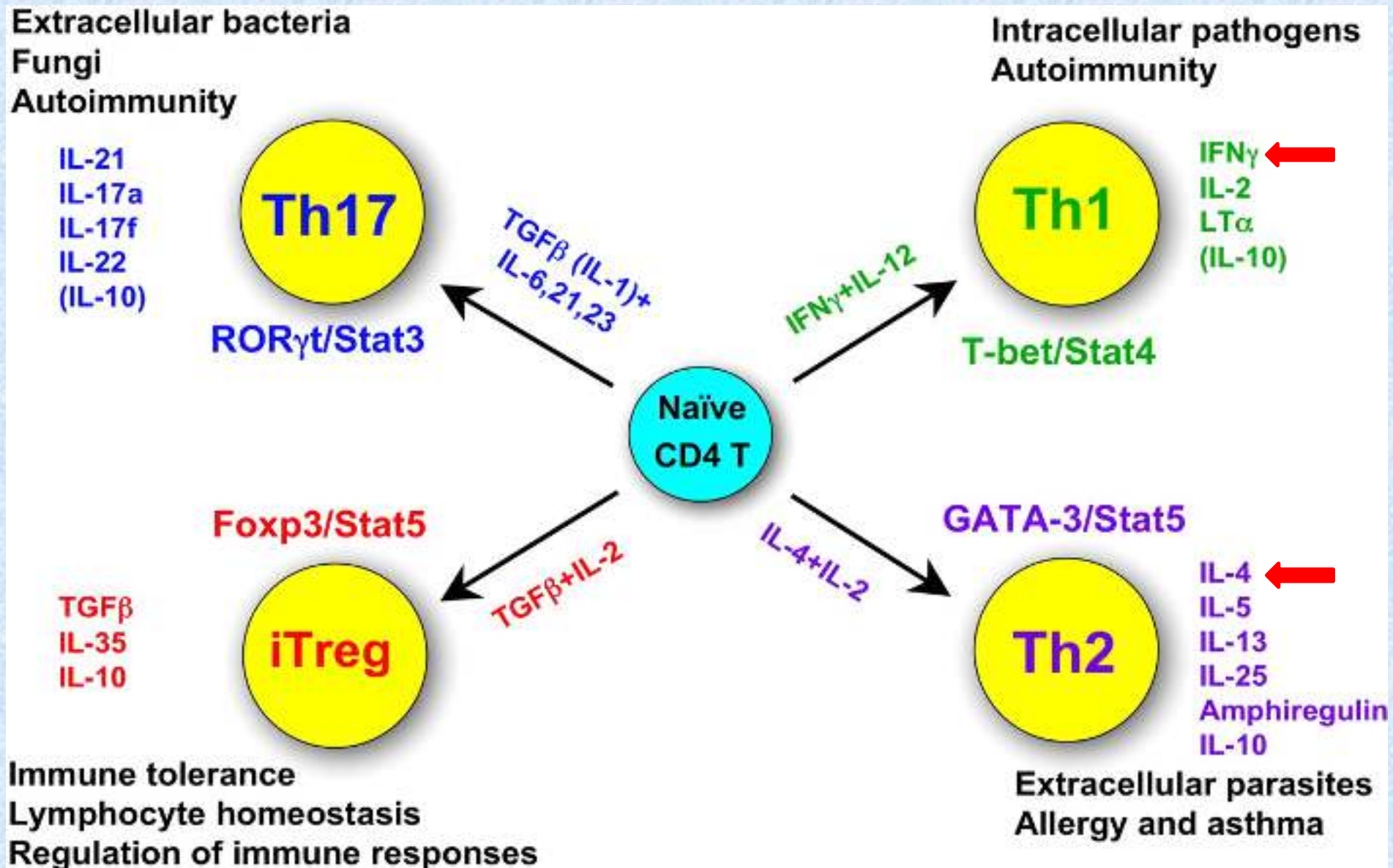
Edinsel Bağışıklık

	Hümmoral immünite	Hücreyel immünite	
Mikrop	 <p>Hücre dışı mikroplar</p>	 <p>Makrofaj içinde yutulmuş mikroplar</p>  <p>Enfekte hücre içinde çoğalan hücre içi mikroplar (örneğin virüsler)</p>	
Yanıt veren lenfositler	 <p>B lenfosit</p>	 <p>Yardımcı T lenfositleri</p>  <p>Sitotoksik T Lenfositleri</p>	
Efektör mekanizma	 <p>Salgılanan antikorlar</p>	 	
İşlevleri	Enfeksiyonları durdurur ve hücre dışı mikropları uzaklaştırır	Yutulan mikropları öldürmek üzere makrofajları aktif hale getirir	Enfekte hücreleri öldürür ve enfeksiyon için kaynak oluşturanları uzaklaştırır

Dendritik Hücreler

- İndüksiyon ve aktivasyona verdikleri yanıt belirli bir "inflamatuvar ortam" oluşturur.
- Bu "inflamatuvar ortam"ın biçimi edinsel yanıtlar üzerinde bir etki yaparak gelişecek edinsel immün yanıtın
- **Hücreesel** (CD4+ T lenfositlerinin Th1 polarizasyonu)
veya
- **Hümmoral** (CD4+ T lenfositlerin Th2 polarizasyonu)
olması üzerinde belirleyici etkiye sahip olabilir.

Th farklılaşması



Th farklılaşması

- Farklılaşmada, Th'ların "salt bir yön"e farklılaşması ve "diğer yön"ün tamamen baskılanması söz konusu değildir.
- Bir yönün diğerine göre rölatif ağır basmasıdır.



Th farklılaşması

- Hücre içi yaşam döngüsü olan bir mikroorganizma karşısında normal savunma yanıtları ağırlıklı olarak **Th1** yani **hücreesel** immünite yönünde,
- Hücre dışı mikroorganizmalar için ağırlıklı olarak **Th2** yani **hümorale** immünite yönündedir.

Th0 cells

```
graph TD; Th0(Th0 cells) --> Th1(Th1 cells); Th0 --> Th2(Th2 cells);
```

Th1 cells

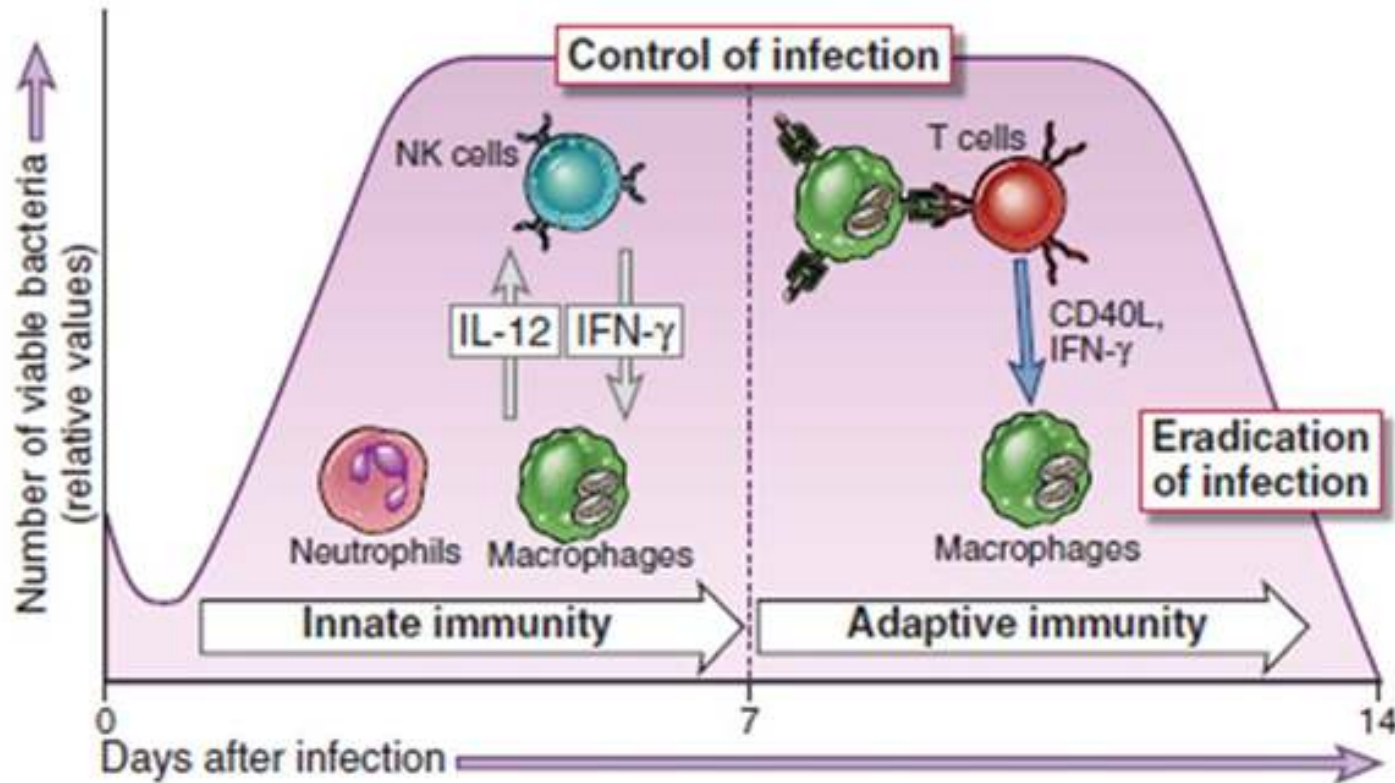
Th1 cells fight:

- ▶ Viruses
- ▶ Cancer
- ▶ Yeast
- ▶ Intracellular pneumonia

Th2 cells

Th2 cells fight:

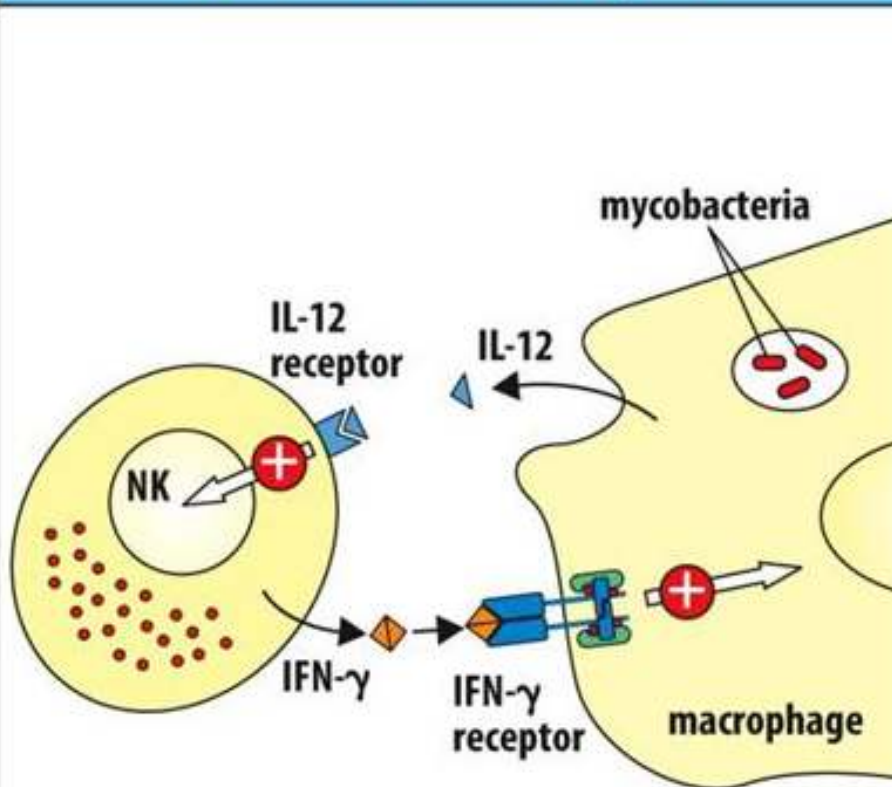
- ▶ Normal Bacteria
- ▶ Parasites
- ▶ Toxins
- ▶ Allergens



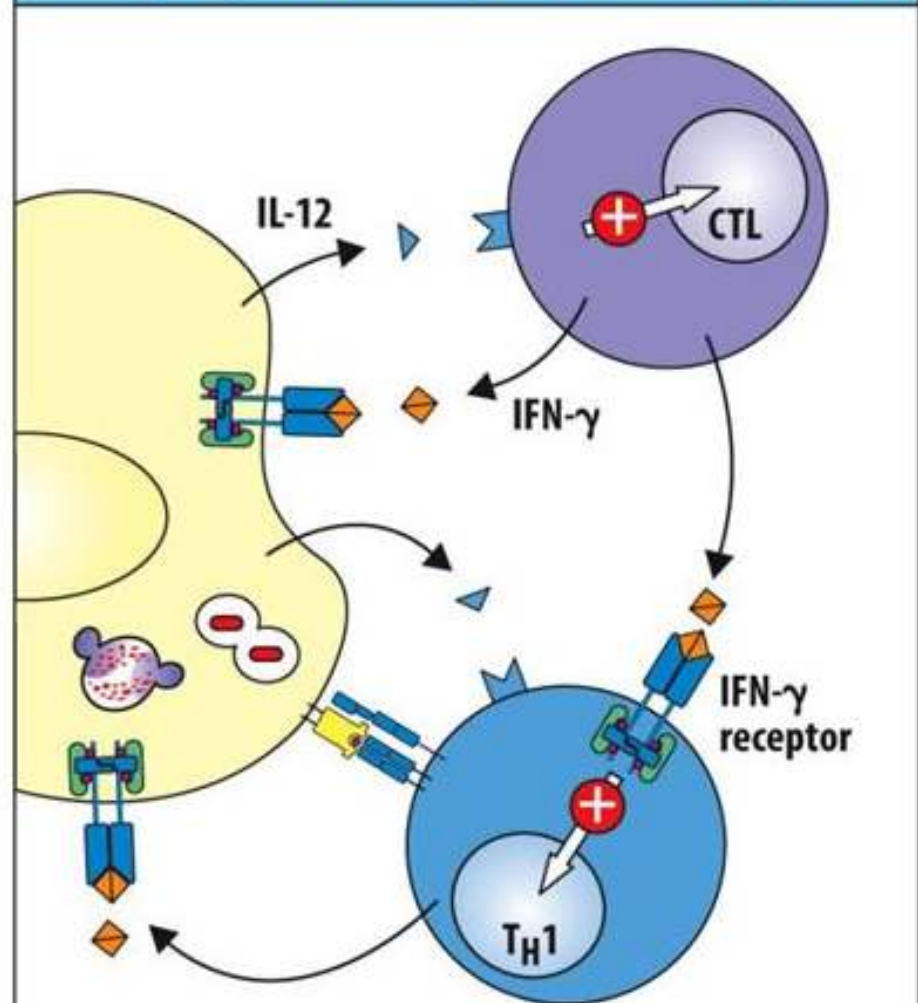
- İntراسلüler yerleşimli mikroorganizmalara:
 - 1-Erken immün yanıt: NK ve makrofajların,
 - 2-İlerleyen süreçte: Spesifik T lenfositlerin etkileşimini gerekli kılar.

Intrasellüler Mo. İmmün Yanıt

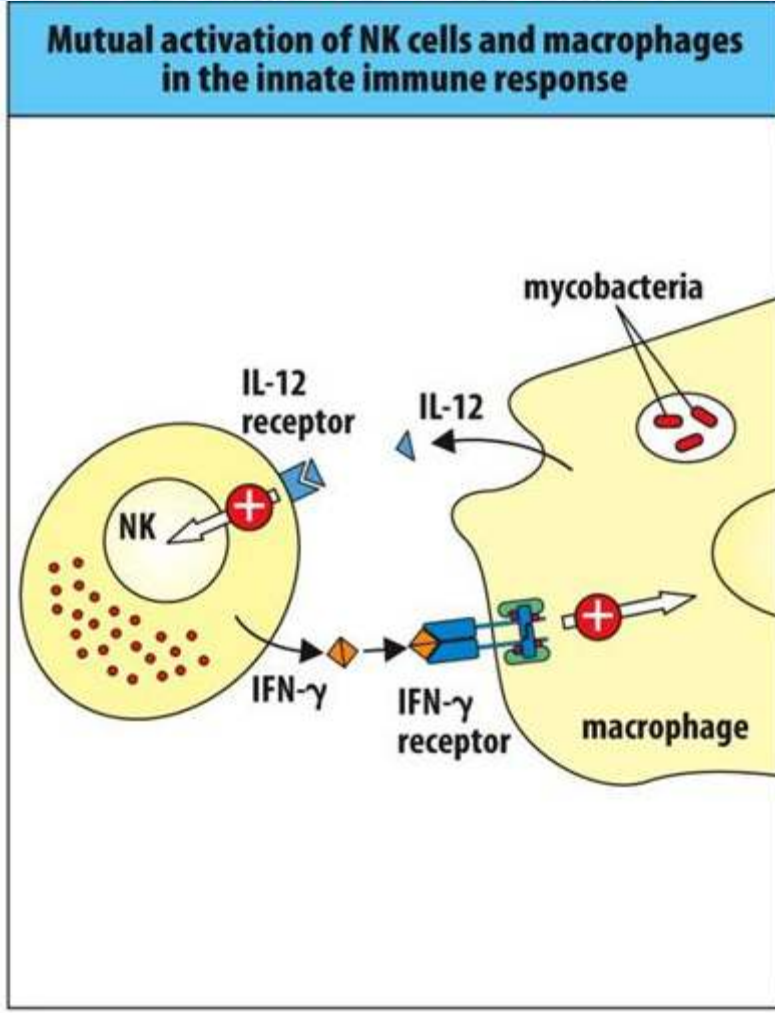
Mutual activation of NK cells and macrophages in the innate immune response



Mutual activation of effector T cells and macrophages in the adaptive immune response



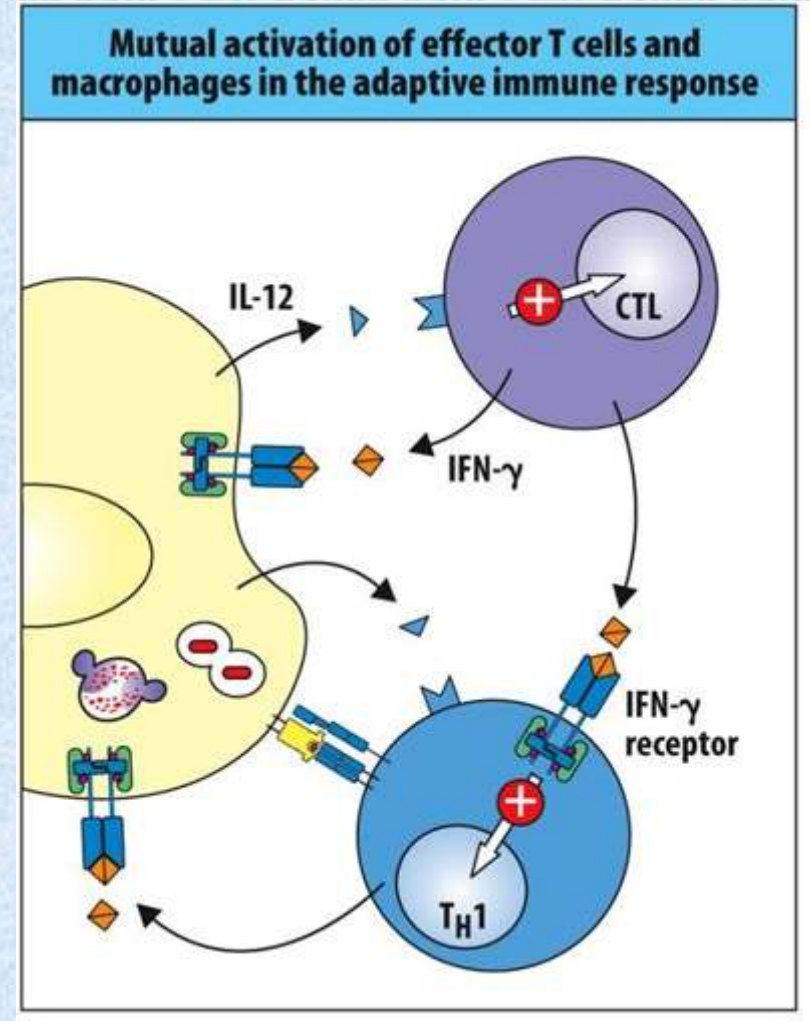
Doğal İmmun Yanıt:



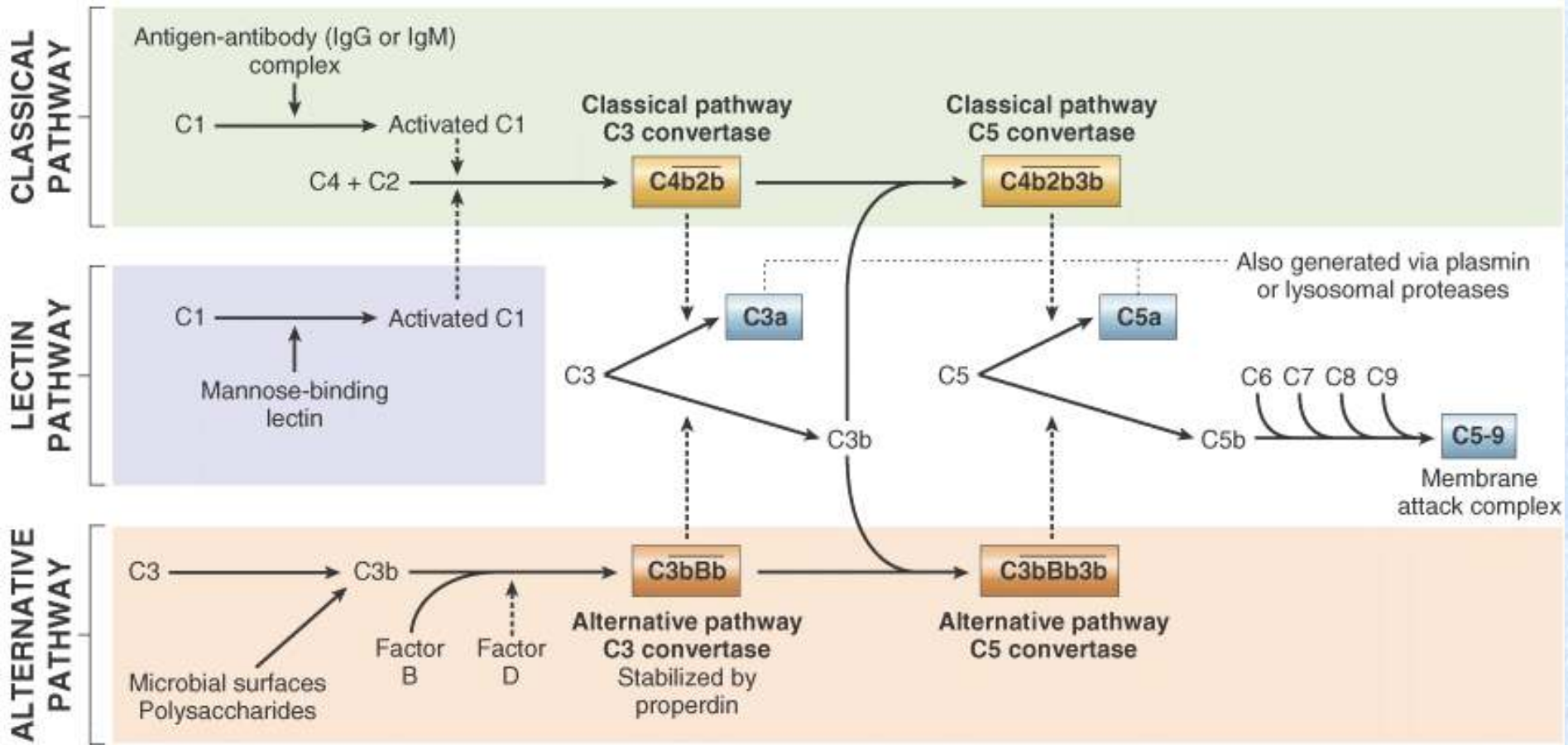
- Mfajlardan sekrete edilen **IL-1, IL-12** ve **IL-18** gibi sitokinler NK'lardan **IFN- γ** sekresyonunu uyarır.
- **IFN- γ** makrofajların reaktif oksijen ve/veya nitrojen ara ürünleri sentezleyerek hücre içi mikroorganizmanın öldürülmesini destekler.

Edinsel İmmun Yanıt

- Spesifik T lenfosit yanıtları **IFN- γ** etkisi ile Th'lerin **Th1** yönünde polarizasyonunu sağlar.
- Th1 lenfositler infekte hücreleri etkenin ortadan kaldırılması yönünde aktive eder, bu sağlanamıyor ise infekte hücrenin kendisinin ortadan kaldırılmasını destekler.



Kompleman Sistemi

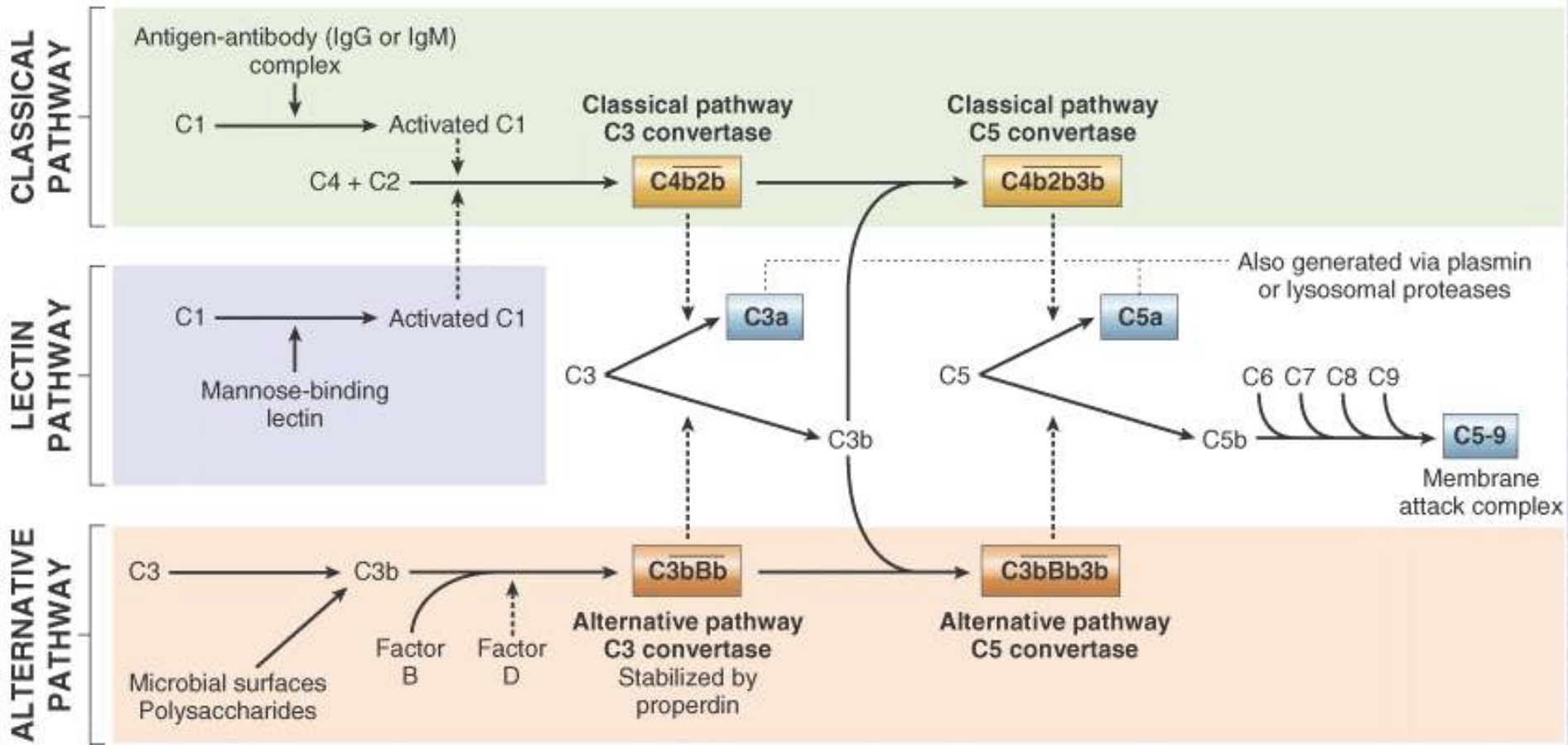


Kompleman Sistemi

1- Klasik yol

- Ön planda antijen-antikor kompleksleri üzerinden komplemanın aktifleşmesini tanımlar.
- Bu aktivasyonu en fazla uyaran Ig'ler IgM (en fazla) ve IgG'dir.

Kompleman Sistemi

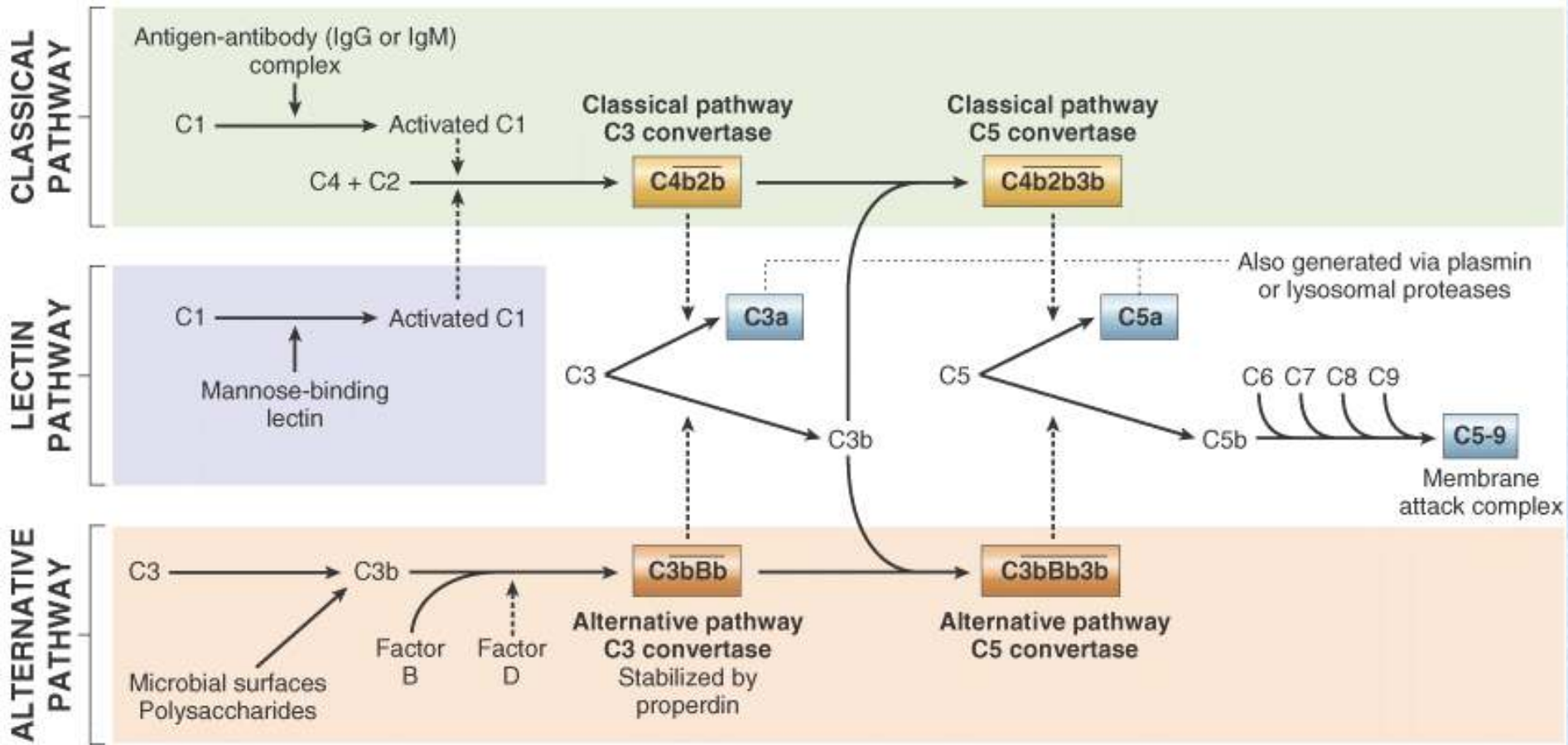


Kompleman Sistemi

2- Alternatif yol

- C3'ün, ön planda mikrobiyal yüzey polisakkaridleri (endotoksinler) ile aktifleşmesini tanımlar.
- Alternatif yolu başlatabilen diğer etkenler parazitler, mantarlar, virüsler, zimosan (mantar hücre duvarı kaynaklı), yılan zehiri ve polisakkaridlerdir.

Kompleman Sistemi



Kompleman Sistemi

3- Lektin yolu

- Opsonizasyon görevi olan lektin ve kollektinler (bakteri ve virüslerin yüzeyinde karbonhidrat taşıyan proteinler) klasik yolun erken komponentlerini aktive ederler.

Kompleman Sisteminin Fonksiyonları

→ Konak Savunması

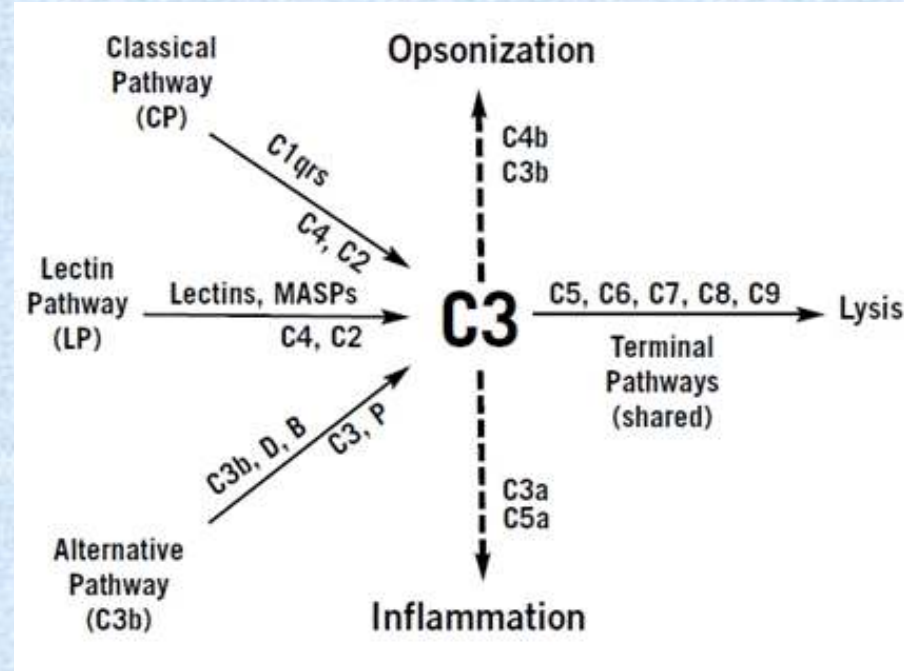
- Oponizasyon
- Kemotaksis
- Fagositoz
- Lizis

→ İnflamasyon

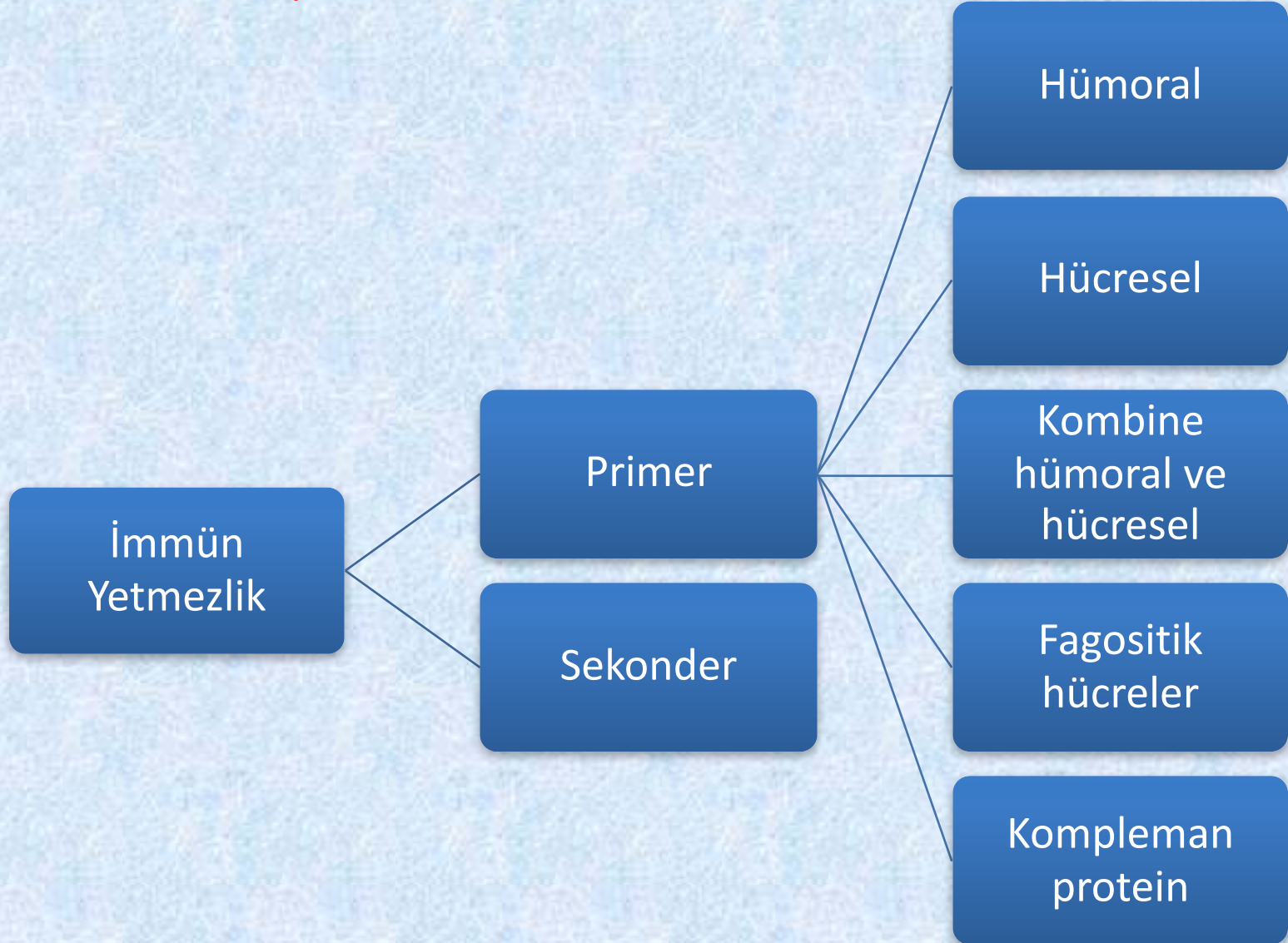
→ Edinsel immün yanıtta katkı

→ Apoptotik hücrelerin temizlenmesi

→ İmmün komplekslerin kaldırılması



İmmün yetmezlikler



Primer İmmün yetmezlikler

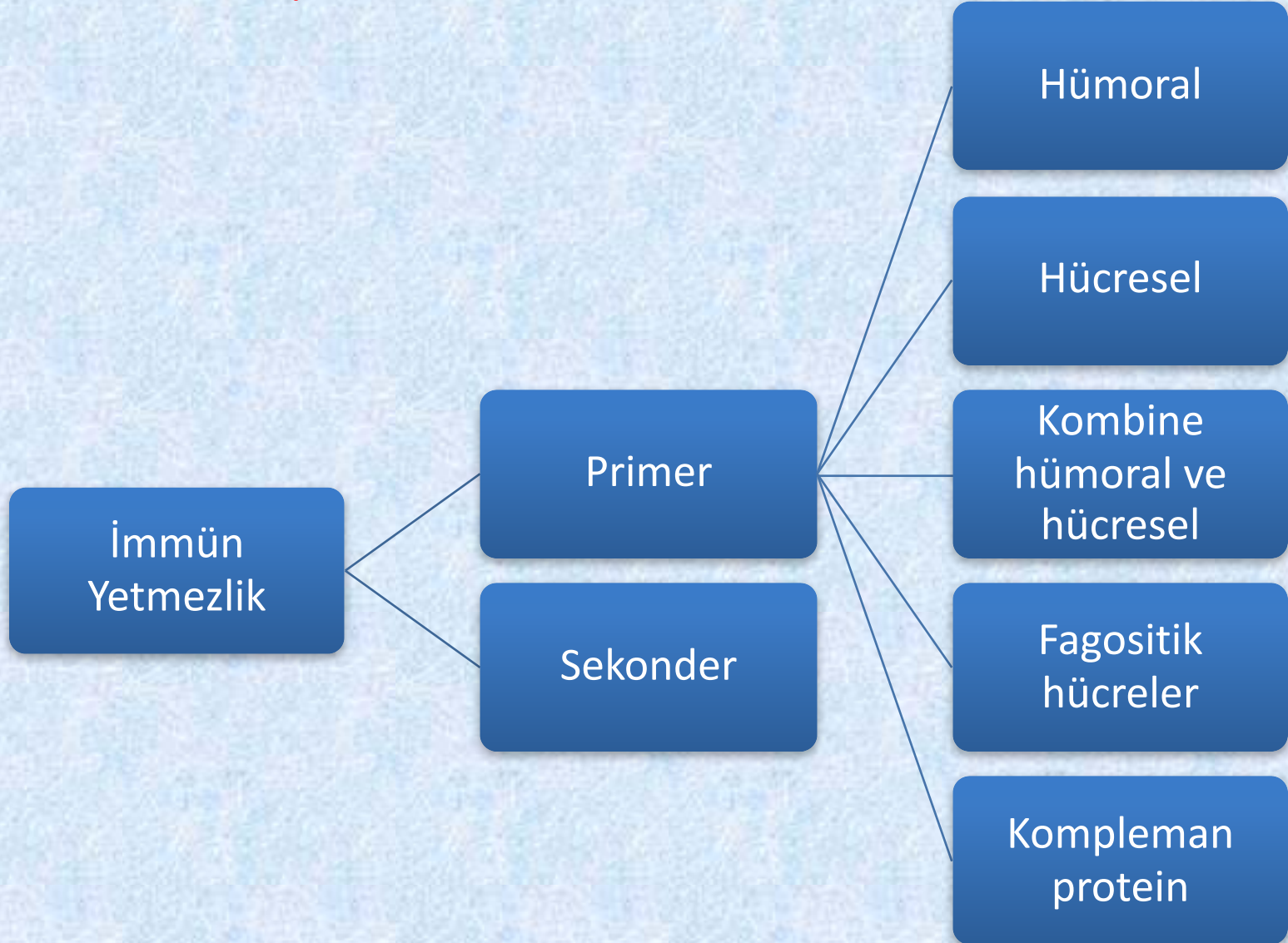
- Genetik olarak ortaya çıkan defektler,
- Sıklıkla çocukluk çağında,
- Ne kadar erken yaşta ortaya çıkarsa o kadar ciddi immün yetmezlik tablosu,
- İmmün defekt dışında, hastalarda bulunan non-immün manifestasyonların tanınması daha kolay,

Primer İmmün yetmezlikler

→ Rekürren enfeksiyonların başlama yaşı önemli:

- 6 ay öncesi başlangıç → T hücre defekti. Çünkü ilk 6-9 ay maternal antikolar koruyucu.
- 6-12. ayda başlangıç → Kombine B ve T veya B hücre defekti. Maternal antikolar kayboluyor.
- 12. aydan sonra başlangıç → Sıklıkla B hücre defekti veya sekonder immünyetmezlik.

İmmün yetmezlikler



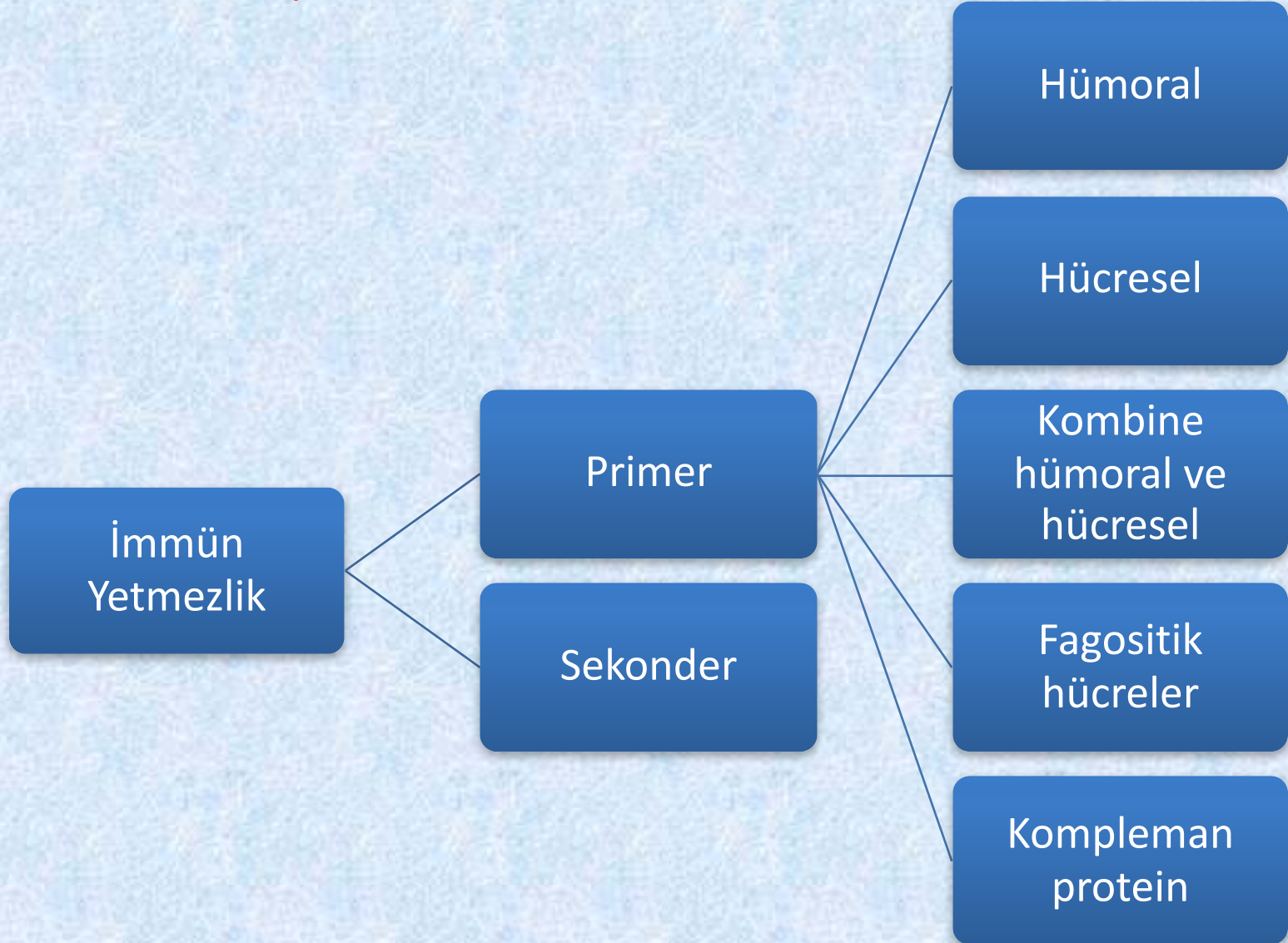
1-Hümmoral İmmün yetmezlikler

- B hücre defekti→ Serum antikor miktarlarında düşüklük.
- Primer immün yetmezliklerin %50-60'ı,
- En sık görülen→ Selektif IgA eksikliği.
- Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar.

1-Hümmoral İmmün yetmezlikler

Common variable immün yetmezlik	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar , giardiazis, otoimmün hastalıklar. Sıklıkla 20-40 yaş arası tanı konulur.
Selektif IgA eksikliği	Sıklıkla asemptomatik. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar , ishal, otoimmün hastalıklar, SLE, inflamatuvar barsak hastalığı
X'e bağı agammaglobulinemi	Tekrarlayan sinopulmoner ve cilt enfeksiyonları , geçici nötropeni, lenfoid hipoplazi. Canlı atenüe oral polio aşısı, Echovirus veya Coxsackie virus lara bağı perzistan SSS enfeksiyonu. Enfeksiyöz artrit, bronşektazi ve bazı kanser risklerinde artış

İmmün yetmezlikler



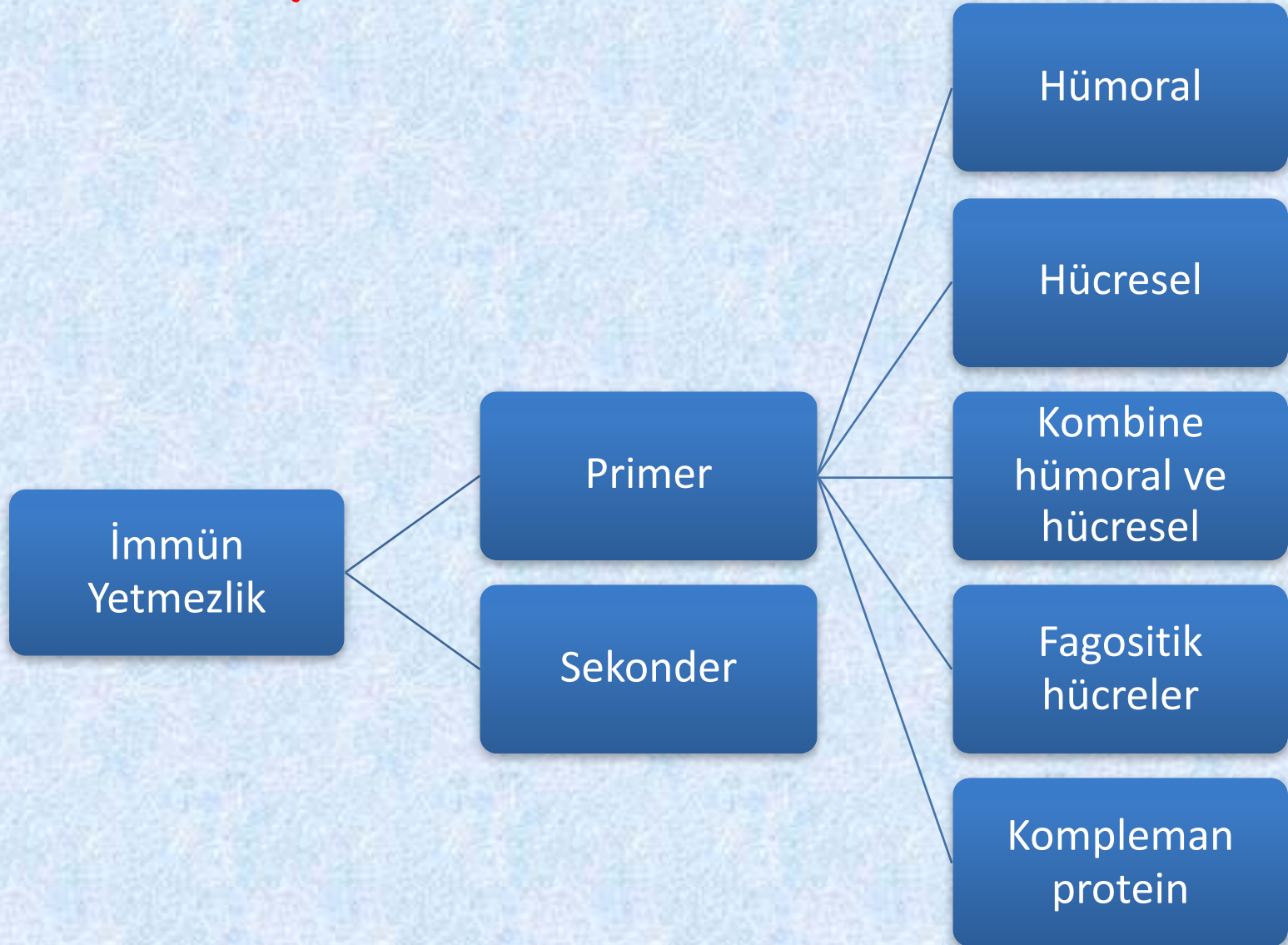
2-Hücreesel İmmün yetmezlikler

- T hücre defekti, primer İY'lerin %5-10'u.
- *Viruslar, Pneumocystis jirovecii, mantarlar*, diğer oportunistik mikroorganizmaların enfeksiyonlarına yatkınlık.
- B ve T hücreesel immünite arasındaki karşılıklı ilişki nedeniyle T hücreesel defekt Ig eksikliğine de yol açmakta.
- Primer NK hücre defekti, çok nadirdir viral enfeksiyonlara ve tümörlere yatkınlık vardır.

2-Hücreesel İmmün yetmezlikler

Kronik Mukokütanöz Kandidiyaz	Persistan veya rekürren kandida enfeksiyonları, onikomikoz,
Di George Sendromu	Tekrarlayan enfeksiyonlar
X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom	EBV ile karşılaşana kadar asemptomatik, fulminan karaciğer yetmezliği-fatal Enfeksiyöz mononükleoz, B hücre lenfoması
Zeta ilişkili protein 70 (ZAP-70) eksikliği	Sık oportünistik enfeksiyonlar

İmmün yetmezlikler



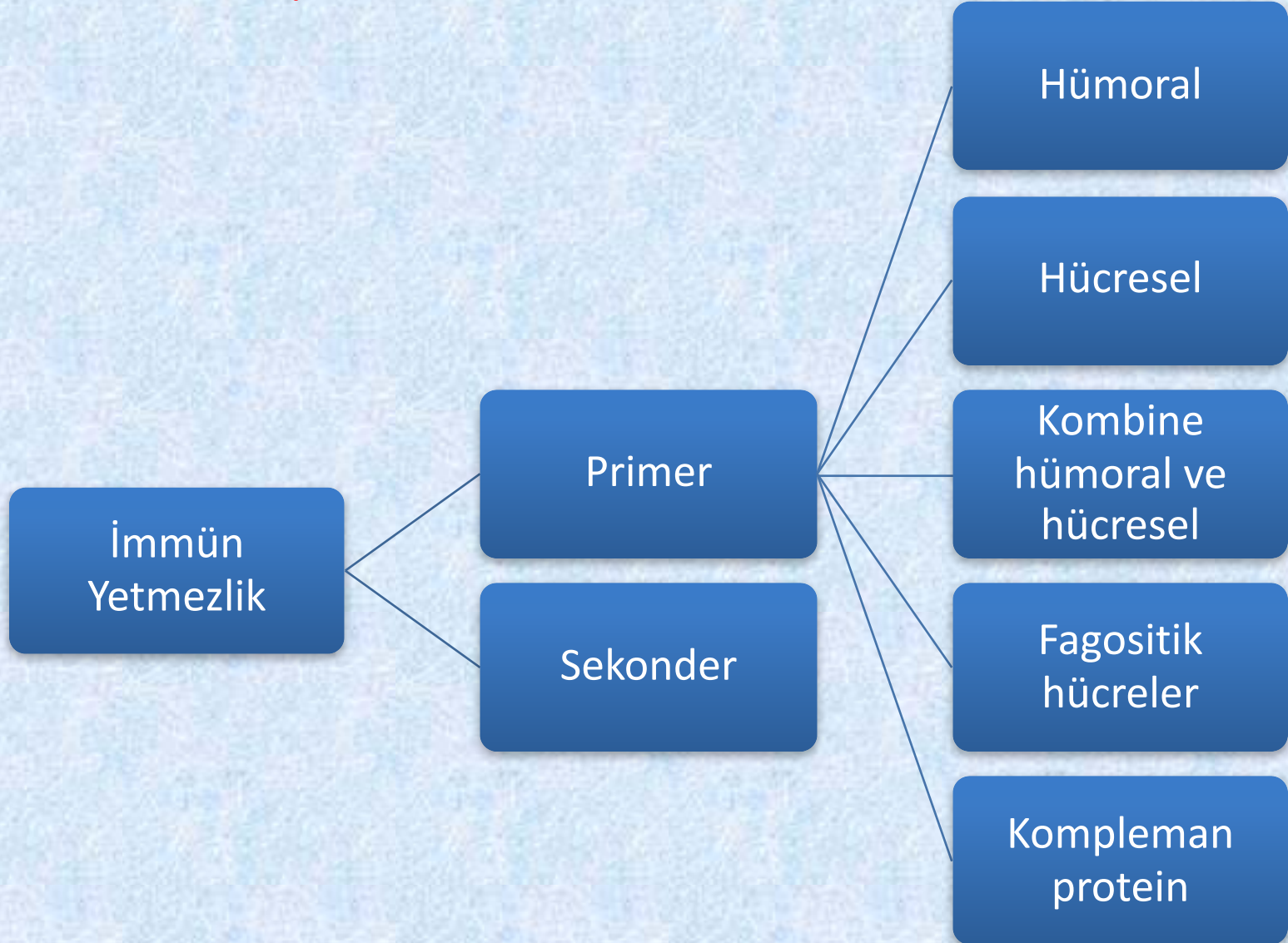
3-Kombine Hümmoral ve Hücreşel İmmün yetmezlikler

- B ve T hücre defekti,
- Primer immünyetmezliklerin %20 si,
- En önemlisi Ciddi Kombine İmmün yetmezlik,

3-Kombine Hümmoral ve Hüçresel İmmün yetmezlikler

Ataksi-telenjektazi	Rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar
Hiper IgE sendromu	Sinopulmoner enfeksiyonlar. Cilt, akciğer, eklemler ve organların stafilokokal apseleri
Ciddi Kombine immün yetmezlik	Oral kandidiyaz , <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi
Wiskott-Aldrich Sendromu	Tipik olarak pyojenik ve oportunistik enfeksiyonlar

İmmün yetmezlikler



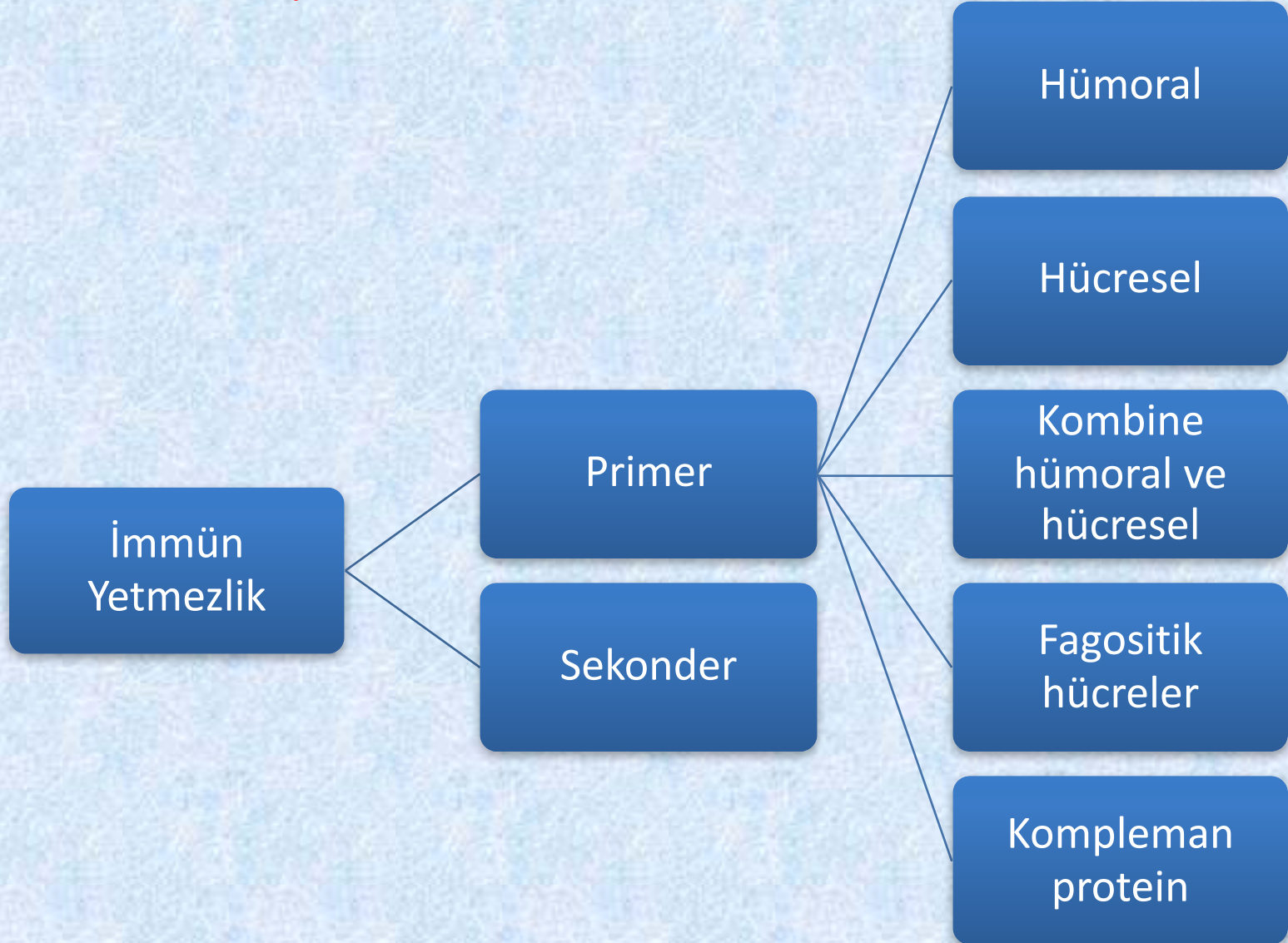
3-Fagositik hücre defektleri

- Primer immün yetmezliklerin %5-10'u,
- **Monosit, makrofaj, nötrofil ve eozinofil** gibi Fagositik hücrelerin patojenleri öldürmesinde defekt,
- Kütanöz **stafilokokal** ve **gram negatif** enfeksiyonlar karakteristik.

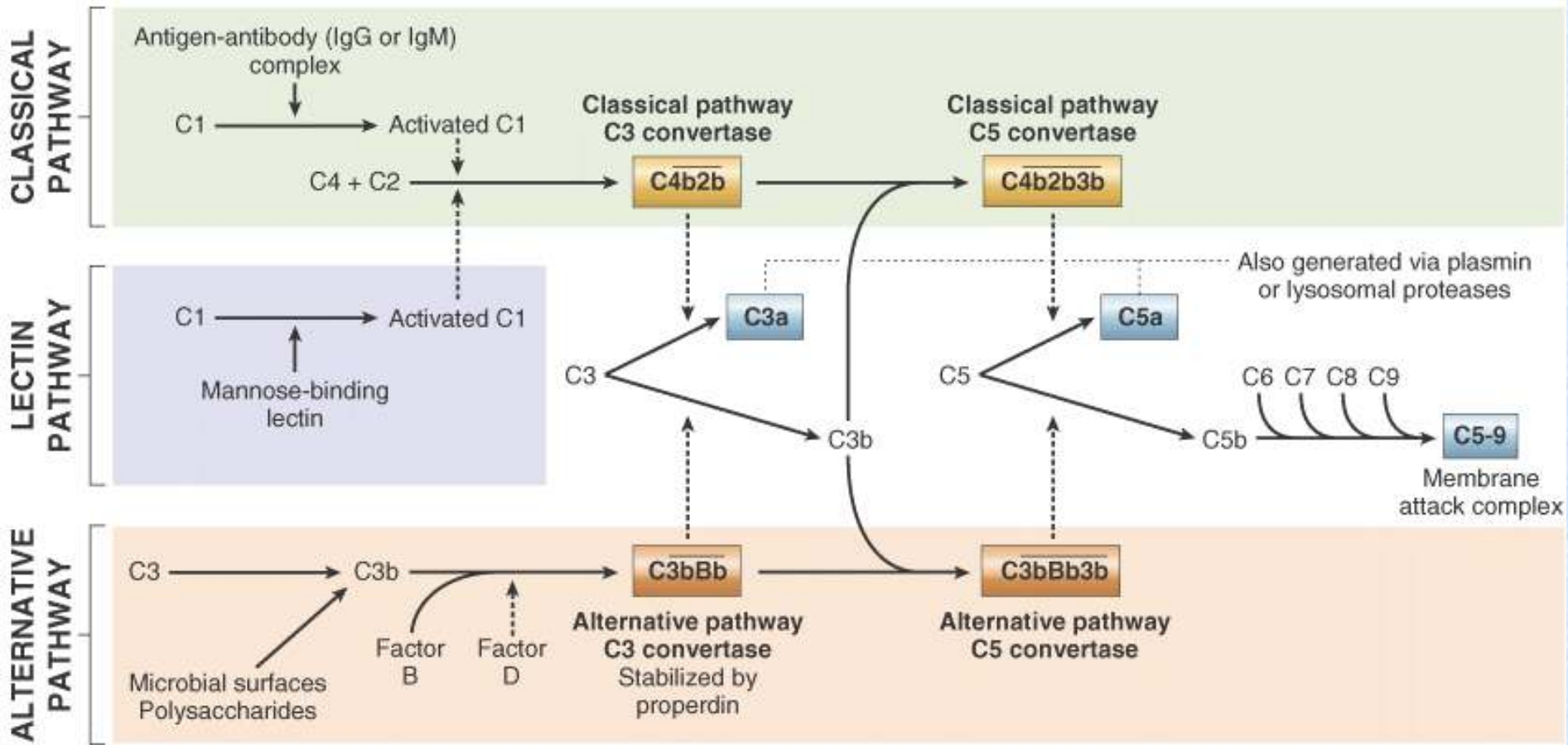
3-Fagositik hücre defektleri

Chediak-Higashi Sendromu	Rekürren enfeksiyonlar
Kronik granüloamatöz hastalık	Cilt, lenf nodu, akciğer, karaciğer ve perianal apseler ; osteomyelit; pnömoni; stafilokokal, gram negatif ve aspergillus enfeksiyonları
Lökosit adezyon defekti	Yumuşak doku enfeksiyonları, periodontit.
Siklik nötropeni	Rekürren nötropeni dönemlerinde pyojenik bakteriyel enfeksiyonlar.

İmmün yetmezlikler



Kompleman Sistemi



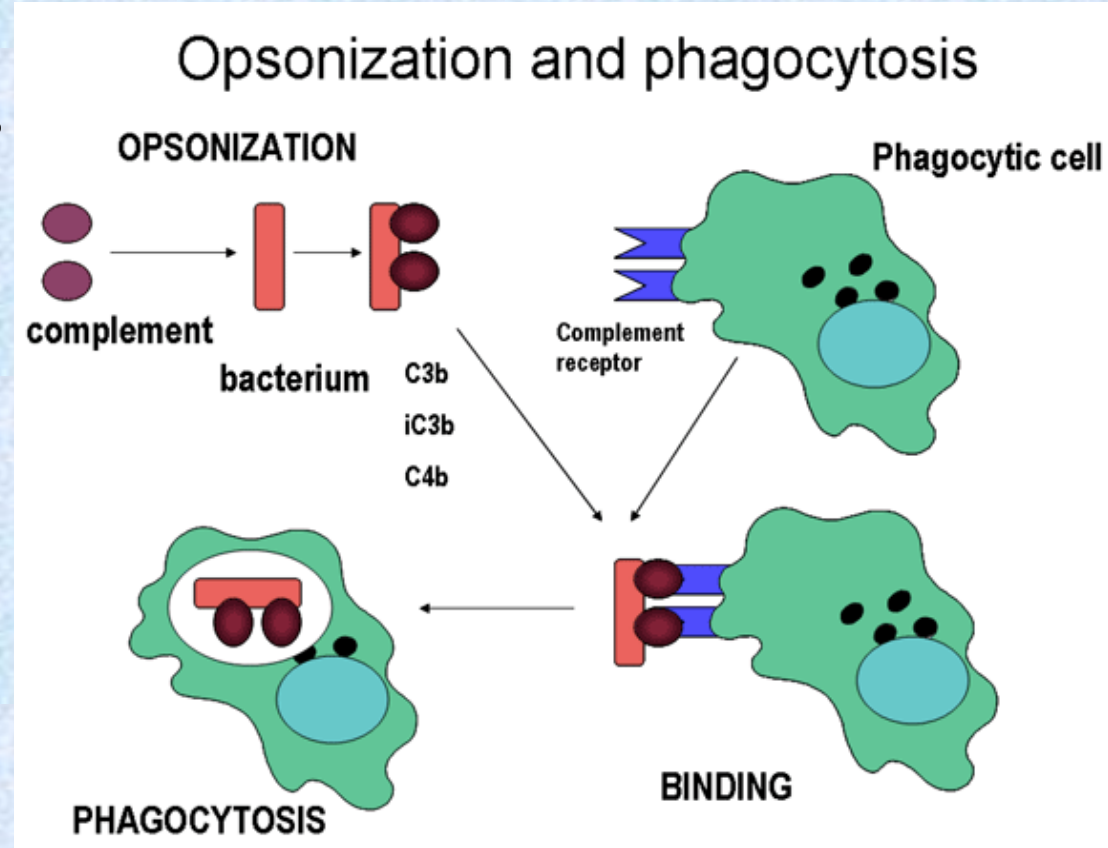
4-Kompleman yetmezlikleri

→ Çok nadirdir (<2%).

→ Kompleman eksikliği ile,

Defektif

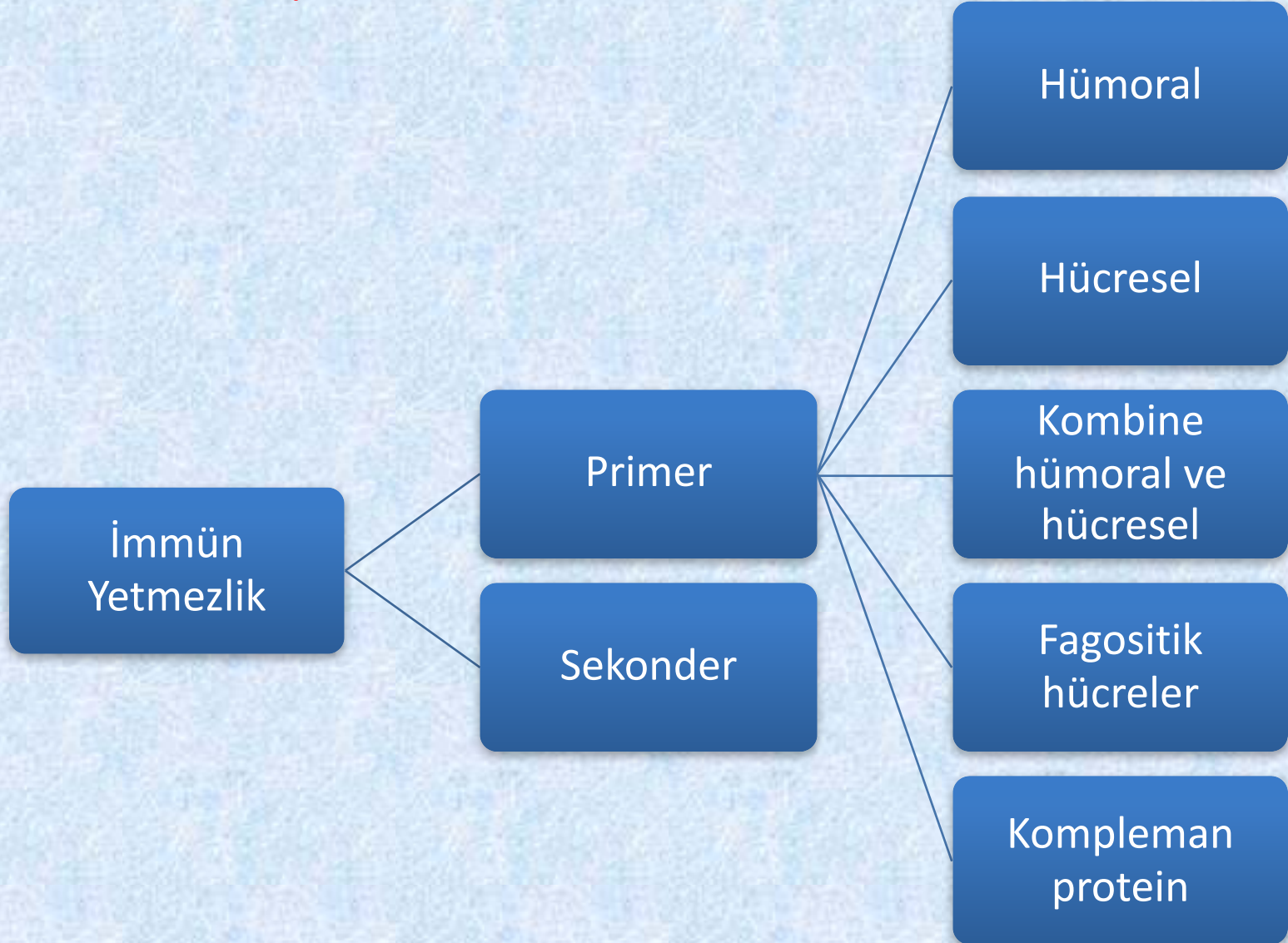
- Opsonizasyon,
- Fagositoz,
- Patojenlerin lizisi,
- Antijen-antikor komplekslerin klerensi



4-Kompleman yetmezlikleri

C1	SLE
C2	SLE, kapsüllü bakterilerin (pnömokok) neden olduğu rekürren pyojenik enfeksiyonlar.
C3	Kapsüllü bakterilerin neden olduğu rekürren pyojenik enfeksiyonlar
C4	SLE, diğer otoimmün hast.
C5,C6,C7,C8,C9 (MAC)	Rekürren <i>Neisseria meningitidis</i> ve dissemine <i>N. gonorrhoeae</i> enfeksiyonları.

İmmün yetmezlikler



Sekonder İmmün yetmezlikler

Endokrin	Diyabet
GIS	Hepatik yetmezlik, protein kaybettirici enteropati
Hematolojik	Aplastik anemi, Kanserler (KLL, MM,HL), GVHD vb
iyatrojenik	Bazı ilaçlar (Kemoterapotikler, immunsüpresifler, kortikosterodiler)
Enfeksiyöz	Viral enf (Kızamık, CMV, EBV, HIV,), nadir bakteriyel enf,
Nutrisyonel	Alkolizm, beslenme yetersizliği
Fizyolojik	Gebelik, infant dönemde immatür immun sistem
Renal	Nefrotik sendrom, renal yetmezlik, üremi
Romatolojik	SLE
Diğer	Yanık, kanserler, kritik-kronik hastalık, sarkoidoz

Sekonder İmmün yetmezlikler

→ Sekonder İmmün yetmezlik şu durumlarda bazı serum proteinlerinin kaybıyla ortaya çıkar:

- Nefrotik sendromda böbreklerden,
- Ciddi yanık ve dermatitlerde deriden,
- Enteropatide GIS'den

Sekonder İmmün yetmezlikler

→Enteropati, ek olarak lenfosit kaybına bağlı lenfopeniye de yol açabilir.

→Bütün bu hastalıklar, B ve T hücre defektlerini taklit edebilir.

→Tedavi altta yatan hastalıkların düzeltilmesine odaklanmalıdır.

Diabetes Mellitus

- Nötrofil Disfonksiyonu → **Bakteriyel, fungal** enfeksiyonlara yatkınlık.
- Periferel dolaşım bozukluğu cilt ülserlerine ve nötrofillerin mikroorganizmaların giriş yerine ulaşamamasına neden olur.

Diabetes Mellitus

- Dissemine kandidiyaz
- Mukormikoz
- Malign otitis eksterna → *Pseudomonas aeruginosa*

→ Bakteriyel cerrahi alan enfeksiyonlarında artış,

- *Hipergliseminin* kemotaksis, fagositoz ve granülosit adherensi üzerine geciktirici etkisi

Diyaliz ve Üremi

- Azalmış T hücre fonksiyonu (kütanöz anerji),
- Antikor üretiminde azalma,
- Nötrofil ve dendritik hücre fonksiyonlarında bozulma.
- Biyolojik olarak uyumsuz diyaliz membranlarının nütrofillerde fagositik uyarılara karşı azalmış adherense ve zayıf yanıtlara yol açabileceği belirtilmektedir.

Siroz

→ İmmun disfonksiyon

- Azalmış hepatik metabolizmaya bağlı endojen glukokortikoidlerde artış,
 - Portal şant oluşumuna bağlı, Kupffer hücrelerinin opsonize edilmiş partikülleri temizleme yeteneğini kaybetmesi,
 - Kompleman eksikliğine bağlı opsonik aktivitede azalma.
-
- En sık → Sepsis ve Bakteriyel Peritonit

Malnutrisyon

Doğal bağışıklık defekti

- GIS ve cilt epitel bariyerinde bozulma,
- Azalmış granülositi mikrobisidal aktivitesi,
- Dolaşımda azalan dendritik hücreler
- Azalmış kompleman proteinleri

Edinilmiş bağışıklık defekti

- Tükürük ve göz yaşında azalmış soluble IgA,
- Lenfoid organ atrofisi,
- Azalmış gecikmiş tip hipersensitivite,
- Sirkülasyonda azalmış hücreler,
- Th1→Th2 ilişkili sitokinlere kayma,
- Mitojenlere lenfosit yanıtında azalma.

Protein Kaybına Bağlı Hastalıklar

- Nefrotik sendrom,
- Protein kaybettiren enteropati,
- Periton diyalizi,
- Ciddi dermatit,



- Hipogamaglobulinemi

Protein Kaybına Bağlı Hastalıklar

- Düşük IgG ve IgA; neredeyse normal IgM seviyeleri,
- Nefrotik sendromda ek olarak D vit eksikliğine bağlı hücresel immünitede azalma.

Diğer

- HIV
- Travma,
- Yanık,
- Çevresel Etkenler (radyasyon vb)
- İlaçlar,
- Toksik kimyasallar,
- Bazı viral enfeksiyonlar (Kızamık, Herpes vb.)

Enfeksiyon	Defekt
Otitis Media, rekürren mastoidit	B-lenfosit
Sinüzit	B-lenfosit
Pnömoni, bronşiektazi	B-lenfosit
Menenjit	B-lenfosit
Sepsis	B-lenfosit Nötrofil/Fagosit defekti
Cilt Enfeksiyonu	B-lenfosit Nötrofil/Fagosit defekti
Stomatit/ gingivitis	Nötrofil/Fagosit defekti
Organ apseleri	Nötrofil/Fagosit defekti
Lenfadenit	Nötrofil/Fagosit defekti

Mikroorganizma	Defekt
Mycobacteria	T lenfosit NK IL-12
Kapsüllü mo.lar (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Neisseria</i>)	B lenfosit veya Kompleman sistemi
Katalaz (+) mo.lar (<i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i>)	Nötrofil/Fagosit

Mikroorganizma	Defekt
Viruslar (Herpes, varisella,CMV)	T lenfosit IL-12/ NK hücreleri
Viruslar (Echovirus, Coxsackie)	B lenfosit
Funguslar Candida Aspergillus	T lenfosit T lenfosit veya fagosit
Parazitler Giardia lamblia Toxoplasma gondii	B lenfosit T lenfosit

TEŞEKKÜRLER...