

# TİP IV İMMUN YANIT VE ÖZELLİKLERİ

Prof. Dr. Ali Kokuludağ  
Ege Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD,  
İmmünoloji - Alerji BD

# AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

Tip	Mediatör	İnflamatuvar cevap	Başlama süresi	Tanısal test
<b>I. Alerjik</b>	IgE, mast hücresi, bazofil	mast hücre degranülasyonu, eosinofiller,	5-10 dak	RAST, deri testi
<b>II. Sitotoksik antikor</b>	Ig G , Ig M, komplemanlar	Dolaşan hücrelerin lizis ve fagositozu, dokuda hasar, akut inflamasyon	6-36 saat	Coombs , immunofluoresan
<b>III. İmmun kompleksler</b>	Ig G, Ig M, Ig A komplemanlar	PMNL ve makrofaj akümülyasyonu, vaskülit	4-12 saat	İmmun kompleksler
<b>IV. Gecikmiş hipersensitivite</b>	T lenfositler makrofajler sitokinler	Perivasküler inflamasyon MNL, fibrin, granüloom	48-72 saat	Deri testi

# Tip IV İmmun Yanıt

---

- Bu inflamatuvar reaksiyon ilk olarak 1882 yılında Robert Koch tarafından tarif edildi.
- *M tuberculosis ile enfekte olmuş kobaylara canlı tbc basillerini intradermal olarak enjekte ettiğinde 24 saat sonra enjeksiyon yerinde şişlik ve kızarıklık saptadı.*
- 1940'lı yıllarda Landsteiner, reaksiyonun humoral immün sistemin rolü olmadan hücresele immün sistem ile oluştuğunu ve sadece hücreler aracılığı ile transfer edildiğini gösterdi.

# Tip IV İmmun Yanıt

---

- Bu reaksiyon yavaş gelişir. (gecikmiş tip)
  - Antijene maruz kaldıktan sonra 48-72 saat içinde ortaya çıkar.
- Hücreler aracılığı ile oluşur. (hücre aracılı)  
Antikorlar ile oluşmaz.
  - Agammaglobulinemide de görülür.
  - İmmünize kişilerden, immünize olmamış alıcılara serum ile değil lökositler ile transfer edilir.
  - **Monositler ve T lenfositlerce** oluşturulur.

# Tip IV İmmun Yanıt

---

- Antijen spesifiktir.
- Hücre olarak T lenfositler, monosit ve makrofajlar yer alır. Fibrin birikimi vardır.
- Antijen spesifik Th1 hücrelerince oluşturulur.
- Koruyucu **hücresel immünitinin** bir göstergesidir.
- Bazen doku ve organ hasarına yol açarak hastalık oluşumuna neden olur.

# Tip IV İmmun Yanıt

---

## ■ Koruyucu

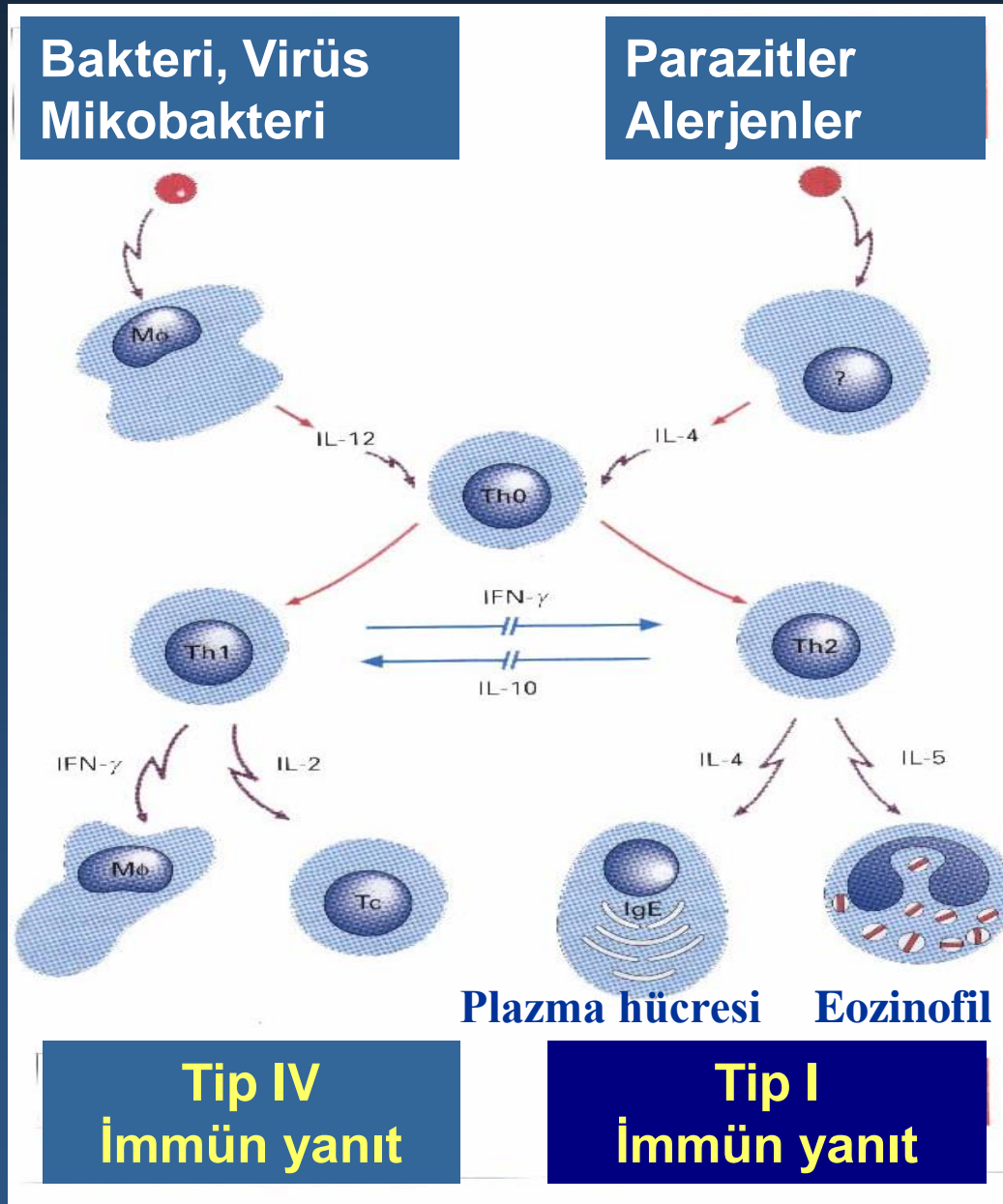
(makrofajlar aracılığı ile anti mikrobial savunmayı sağlar.)

- Tüberküloz, lepra, funguslar ve bazı parazitler gibi intrasellüler patojenlere karşı savunmada esas mekanizmadır.
- tümör immünotesinde rol oynar.

## ■ Zarar verici (istenmeyen) olabilir.

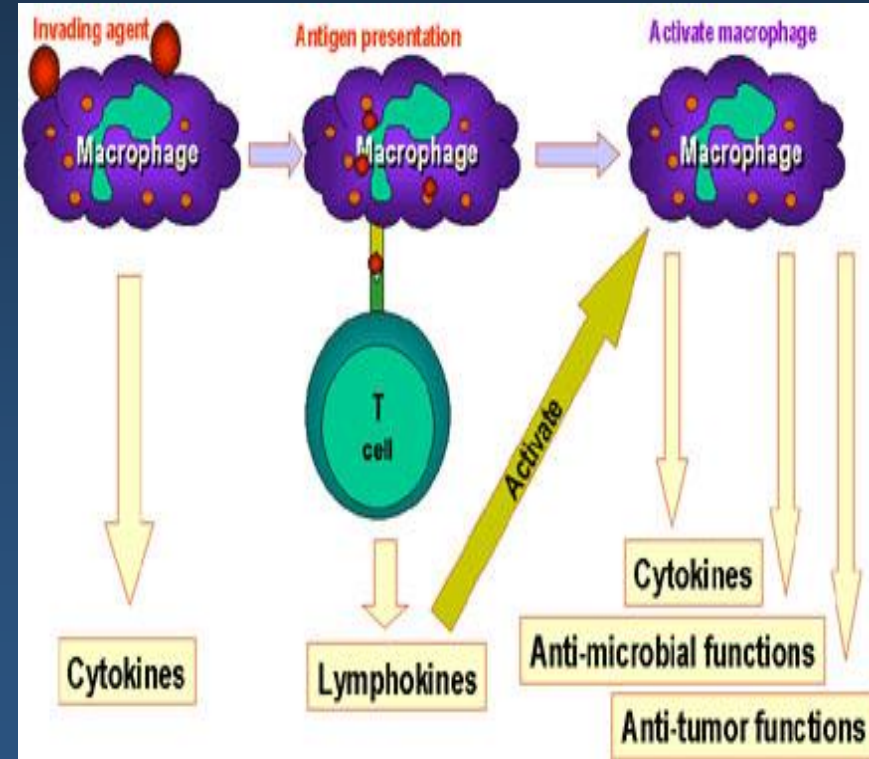
- Kontakt dermatit
- Otoimmün hastalıklar (tiroidit, tip I DM, multiple skleroz)
- Bazı ilaç reaksiyonları
- Granulomatöz hastalıklar (sarkoidoz, Crohn hast. ülseratif kolit)
- Kronik transplant rejeksiyonu

# Th1 ve Th2 Lenfositler



# Tip IV İmmun Yanıt

- CD4<sup>+</sup> T lenfositler, MHC class II eşliğinde sunulan antijeni tanıdıklarında aktif hale gelirler, proliferere ve diferensiye olurlar.
- Diferensiye olan **Th1 hücreler** IL-2, makrofaj kemotaktik faktör (MCF), IFN- $\gamma$ , and TNF- $\beta$  salgılar.
- **IL-2** diğer lenfositleri uyarır iken, **MCF ve IFN- $\gamma$**  makrofajları çeker ve aktive eder.
- Makrofajların motilitesi, fagositik aktivitesi ve öldürme aktivitesi artar, patojenleri veya konak hücrelerini öldürme potansiyeli kazanır.



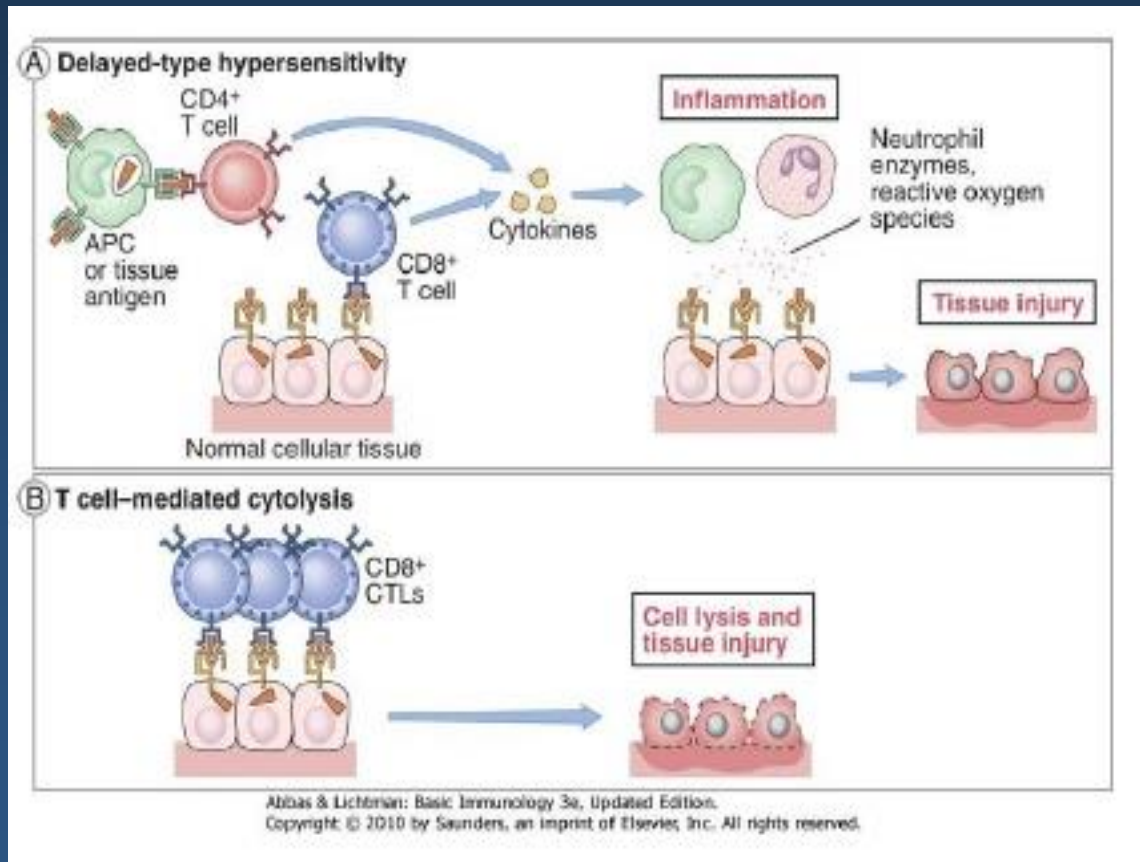


# Tip IV İmmun Yanıt

Doku hasarı iki mekanizma ile oluşur

A- Aktif makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücreler

B- CD8+ CTL ile hedef hücrenin öldürülmesi

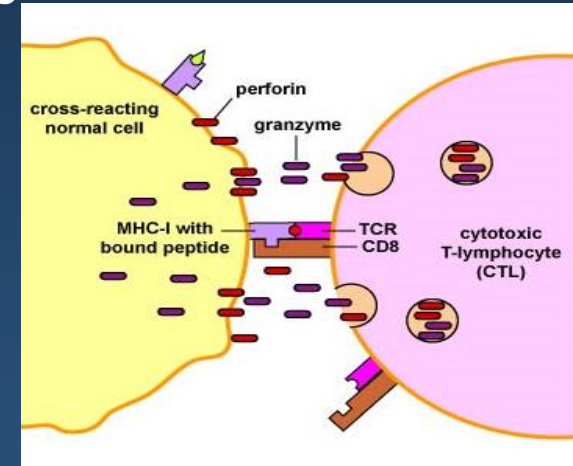


# Sitotoksik T lenfositler

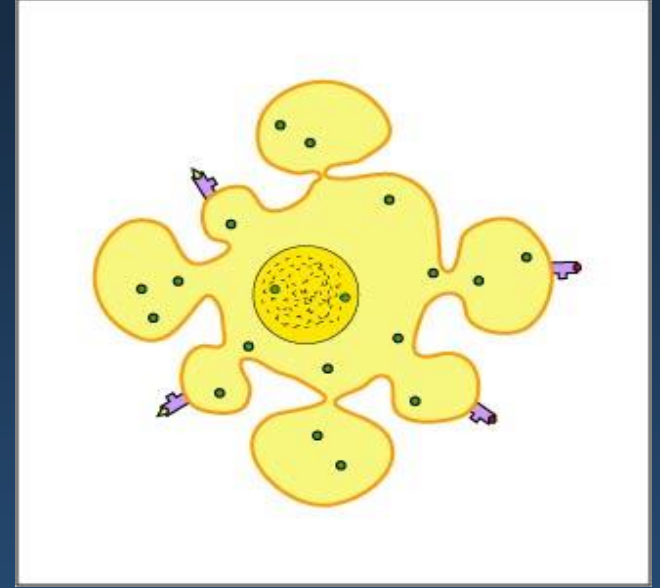
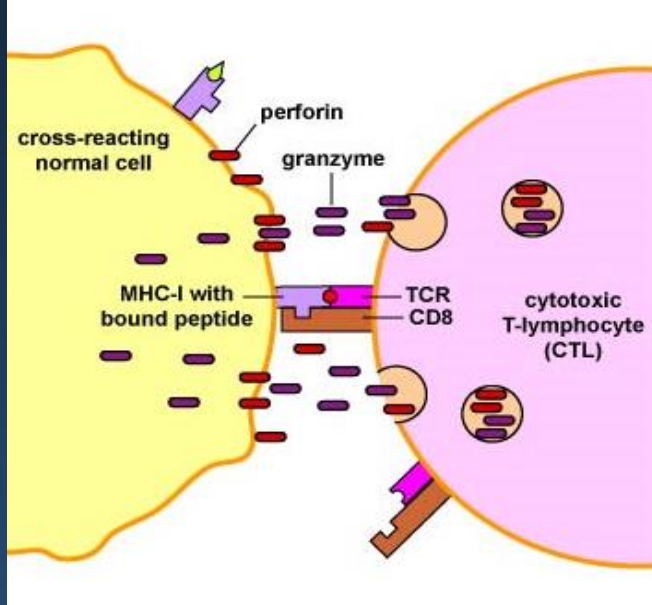
- Sitotoksik T tarafından hedef hücrenin öldürülmesi antijen spesifiktir. Hedef hücre MHC class I eşliğinde antijeni taşır.

- Sitotoksik T tarafından hedef hücrenin öldürülmesi hücre temasını gerektirir.

- Sitotoksik T lenfositler hedef hücreyi öldürdüğünde kendisi etkilenmez. Birçok hücreyi öldürebilir.



# Sitotoksik T lenfositler



Sitotoksik T lenfositler hedef hücrede apoptozise neden olur.

Sitotoksik T lenfositler, hedef hücrede delik oluşturan proteinleri (perforinler), proteolitik enzimler (granzimler) ve kemokinleri salar.

Deliklerden geçen granzimler apoptozisi tetikleyen enzimleri aktive eder. Hücre iskelet proteinlerinin yıkılması ve kromozomal parçalanma ile hücre fragmanlara ayrılır ve fagositlerce uzaklaştırılır..

# Tip IV İmmun Yanıtın Alt sınıfları

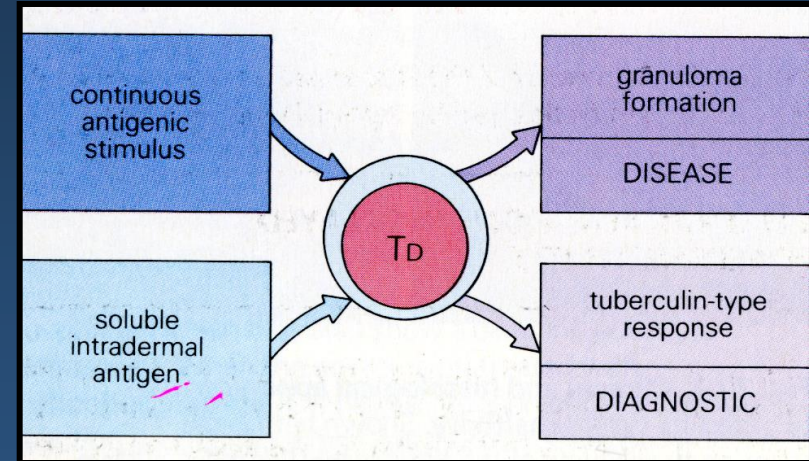
---

## 1. Tuberkülin reaksiyonu

- Jones-Mote Hipersensitivitesi

## 2. Kontakt Hipersensitivite

## 3. Granuloma oluşumu



# Tüberkülin Reaksiyonu

---

- İlk tarif edilen tip IV immün yanıt tipidir.
- Daha önce antijen ile karşılaşmış kişilerde antijenin intradermal olarak enjeksiyonu, enjeksiyon yerinde şişlik ve endurasyon ile sonuçlanır.
- Pürifiye *M tuberculosis* protein derivesi (PPD) kullanılır. (Montoux)

# Tüberkülin Reaksiyonu

---

Antijenin enjeksiyonundan 4 saat sonra enjeksiyon yerinde önce **nötrofiller** post kapiller venüllerin etrafında birikir.

Nötrofil birikimi azalır iken 12 saat içinde T hücreleri, monositler ve az sayıda bazofiller birikir. Fibrinojen damar dışına sızar ve orada fibrine dönüşür. **Fibrin ve T hücrelerinin, monositlerin** birikimi o bölgede şişmeye ve endurasyona neden olur.

Endurasyon Tip IV immun yanıtın göstergesidir ve insanlarda 48-72 saatte maksimuma ulaşır. İnflamasyon daha sonra azalmaya başlar.

Tüm türlerde bu reaksiyon hem CD4+ hem de CD8+ hücrelerce oluşturulur.

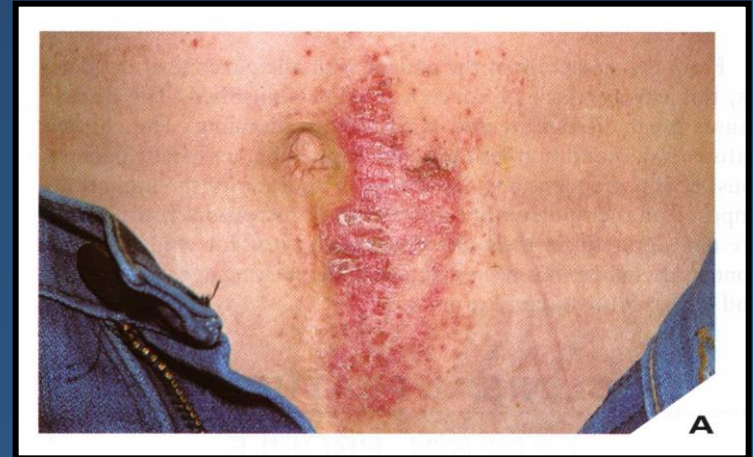
# Jones-Mote hipersensitivitesi

---

- Tüberkülin reaksiyonuna benzer. Ancak bazofil birikimi daha fazladır. Bu nedenle kutanöz bazofil hipersensitivitesi de denilir.
- Adjuvan ile birlikte protein veya haptten ile konjuge protein enjeksiyonu ile oluşan tip IV immun yanıt reaksiyonudur.
- CD4+ T hücreleri aracılık eder.

# Kontakt hipersensitivite

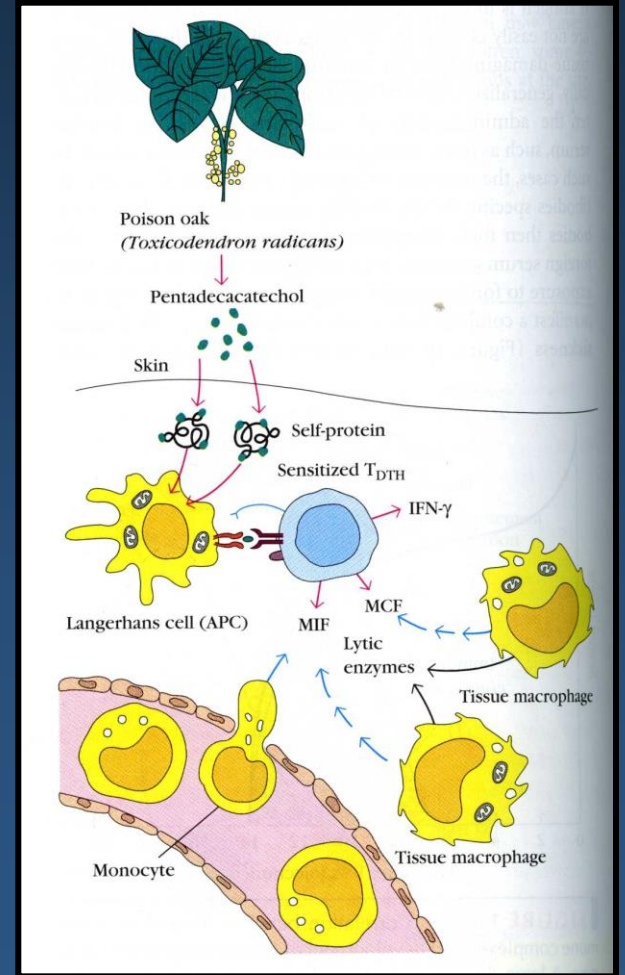
- Cilt ile temas eden değişik ilaçlar, kimyasal maddeler, lateks, zehirli sarmaşık gibi antijenler ile olur.
- Reaksiyon yavaş gelişir. 3-6 günde maksimuma erişir. Deride egzamatöz veya veziküler görüntü oluşur.





# Kontakt hipersensitivite

- Duyarlılaşma safhasında deri yoluyla haptten ile temas edilir.
- Bu haptten ekstrasellüler proteinlere veya hücrenel proteinlere baęlanır. Antijen sunan hücrelerce T lenfositlere sunulur. Deride **Langerhans hücreleri** esas antijen sunan hücrelerdir.
- Antijen ile karşılaşmada Th1 lenfositler aktive olur. Salınan sitokinler ile makrofajlar çekilir ve uyarılır.



# Granulomatöz Reaksiyon

Granulom oluşumu Tip IV immün yanıtın önemli bulgusudur.

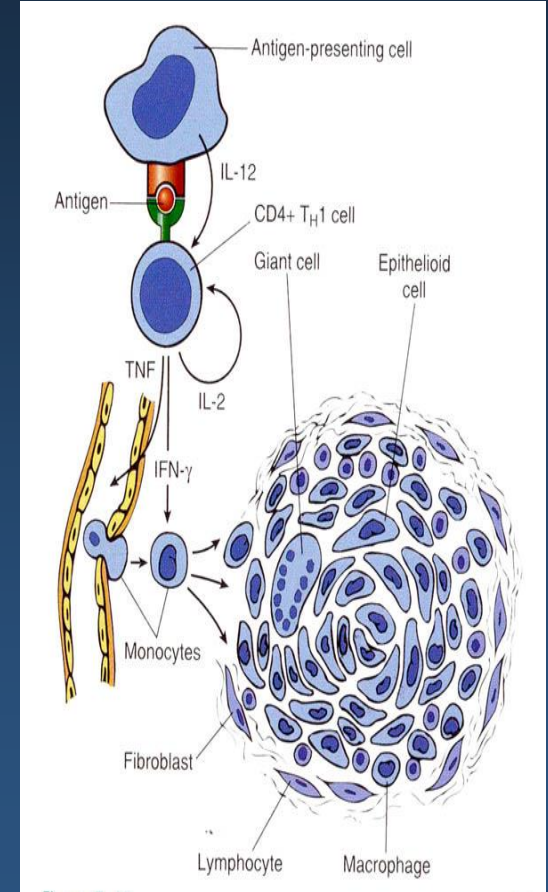
Makrofajların içindeki mikroorganizmlerin yok edilememesi **persistan antijenik (*M. tuberculosis*) uyarı** sonucu oluşur.

Antijen elimine edilemediğinden çok sayıda lenfosit ve makrofaj birikir .

Makrofajlar epiteloid hücrelere dönüşür. Bunlar da birleşerek **çok çekirdekli dev hücreleri** haline gelirler.

Epiteloid hücreler, çok çekirdekli dev hücreler, dokuda **nekroz ve fibrozis** görülür.

Genellikle CD4+ hücreler aracılık eder. Sitokin olarak TNF-alfa ve IFN –gamma rol oynar.



# Granulomatöz Reaksiyon

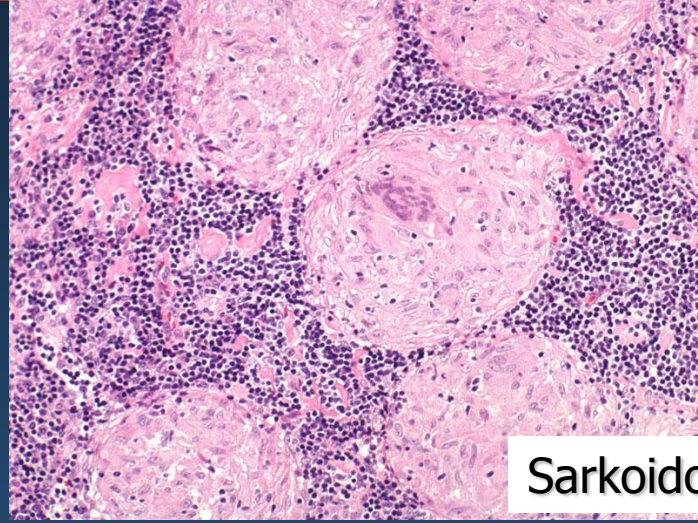
Granulomatöz reaksiyon

Tüberküloid lepra

Tüberküloz

Sarkoidoz

Schistosomiasis



Sarkoidoz- lenf düğümü

gibi hastalıklarda esas patofizyolojik mekanizmayı oluşturur.

Etkenin elimine edilemediği durumlarda mikroorganizmanın yayılmasını sınırlayan koruyucu immün yanıtıdır.

# Granulomatöz Reaksiyon

---

## Klinik Örnekler

- Koruyucu
  - Mycobacterial infeksiyonlar (tuberküloz ve lepra)
  - Parazitik infeksiyonlar (Wucheria bancrofti (filariasis) → elephantiasis)
- İmmunopatolojik
  - Sarkoidoz: Antijeni bilinmeyen granulom oluşumu
  - Crohn's hastalığı : bağırsakta granulomatöz reaksiyon

# Tip IV İmmun Yanıtın Alt sınıfları

Tip	Reaksiyon zamanı	Klinik görünüm	Histoloji	Antijen ve yeri
<b>Tüberkülin</b>	48-72 saat	Lokal endürasyon	Lenfosit monosit makrofaj	intradermal
<b>Kontakt</b>	48-72 saat	egzama	Lenfosit makrofaj ödem	epidermal
<b>Granuloma</b>	21-28 gün	sertleşme	Makrofaj epiteloid hüc. Dev hücreleri	Persistan antijen Yabancı cisim

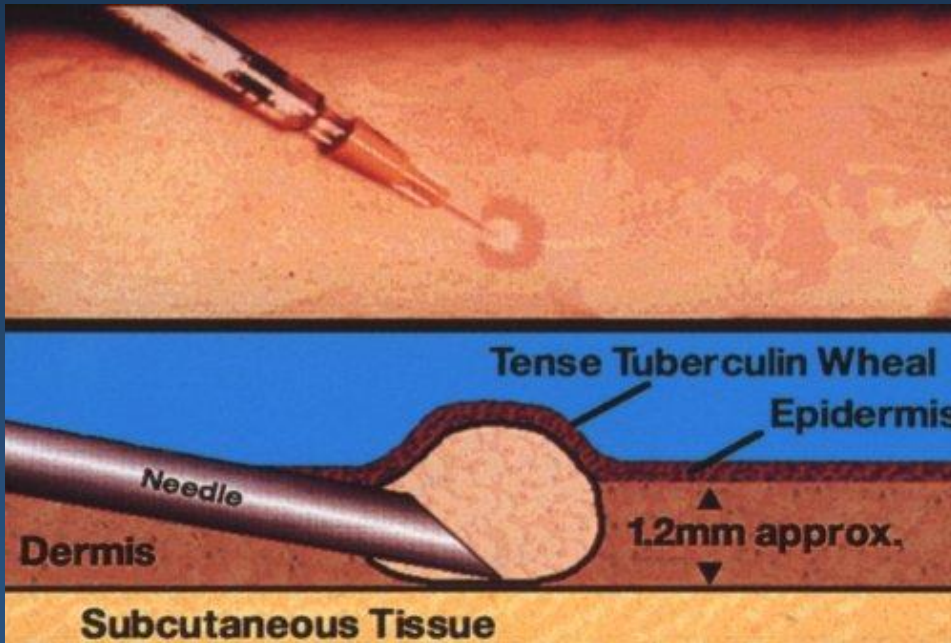
# Tip IV İmmun Yanıtın Değerlendirilmesi

---

- 1- Geç hipersensitivite deri testleri  
2- patch deri testi  
DTH reaksiyonunu için kullanılan metotlardır.
- Geç hipersensitivite deri testleri :
  - Kullanılan antijenler: candidin, trichophylin, kabakulak deri testi antijeni ve tetanoz toksoidi. 4'den az antijen kullanılırsa yalancı negatif sonuç olasılığı artar.
  - 0.1 mL intradermal olarak enjekte edilir. 24, 48, 72. saatlerde maksimum endurasyon çapı belirlenir.
  - 20 dakikada oluşan kızarıklık ve kabarıklık yanlış negatif sonuca neden olabilir.

# Mantoux intradermal tuberculin deri testi

---



# ANERJİ NEDENLERİ

---

## Teknik nedenler

Derine enjeksiyon  
Bozulmuş antijen

## Enfeksiyonlar

Kızamık, kızıl, kabakulak, milier tbc, lepramatöz lepra

## İmmün eksiklik

Kongenital Di George sendromu  
Mukokutanöz kandidiasis  
Kombine immün eksiklikler

Akkiz AIDS  
Hodgkin hastalığı  
Sarkoidoz  
İmmunosupressif tedavi



# Tip IV İmmun Yanıtın Değerlendirilmesi

- Patch testi (kontakt dermatit için)



# Tip I Ve IV İmmun Yanıtlarda Cilt Testleri

---

Tip I immün yanıt

prick

intradermal erken ve geç okuma

Tip IV

intradermal

patch