



AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİ
TİBBİ MİKROBİOLOGİYA və İMMUNOLOGİYA KAFEDRASI

Məşğələ 21.

İmmunpatologiya. İmmunçatışmazlıq. Yüksək həssaslıq reaksiyaları və onların növləri. Autoimmun xəstəliklər. Dəri-allergik reaksiyaları, onların mikrobioloji diaqnostikada tətbiqi

FAKÜLTƏ: *Müalicə-profilaktika*

FƏNN: *Tibbi-mikrobiologiya - 1*

Müzakirə olunan suallar:

- İmmun sistemin patologiyası haqqında məlumat: hiperhəssaslıq və immunçatışmazlıq.
- İmmun çatışmazlıqlar: anadangəlmə (birincili) və qazanılmış (ikincili).
- Anadangəlmə çatışmazlıqlar:
- T-limfositlərin çatışmazlığı.
- B-limfositlərin çatışmazlığı.
- T- və B-limfositlərin çatışmazlığı.
- Komplement sisteminin çatışmazlığı.
- Faqositlərin çatışmazlığı.
- Qazanılmış immün çatışmazlıqlar:
- B-limfositlərin çatışmazlığı.
- T-limfositlərin çatışmazlığı (qazanılmış immün çatışmazlıq sindromu).
- Autoimmün xəstəliklər.
- Yüksək həssaslıq reaksiyaları:
- I tip yüksək həssaslıq reaksiyası və onun mexanizmi
- I tip (anafilaktik tipli): anafilaksiya, atopiya, dərman allergiyası.
- II tip (sitotoksik) yüksək həssaslıq reaksiyaları.
- III tip (immün kompleks) yüksək həssaslıq reaksiyaları. Artyus fenomeni, zərdab xəstəliyi.
- IV tip (ləng) yüksək həssaslıq reaksiyaları. İnfeksion allergiya, təmas (kontakt) allergiya, dərman allergiyası.
- *In vivo* və *in vitro* allergik testlər və onların tətbiqi.

Məşğələnin məqsədi:

- Tələbələrə immunpatologiyalar, birincili və ikincili immun çatışmazlıqlar, yüksək həssaslıq reaksiyaları (allergik reaksiyalar), onların mikrobioloji diaqnostikada tətbiqi haqqında məlumat vermək. Tələbələrə autoimmun xəstəlikləri izah etmək.

İmmunpatologiya

- **Autoimmun xəstəliklər**
- **İmmun çatışmazlıqlar**
- **Yüksək həssaslıq reaksiyaları**

İmmun çatışmazlıqlar

İmmun çatışmazlıqlar *anadangəlmə və qazanılmış* ola bilər

- İmmun çatışmazlıq immun sistemi təşkil edən 4 əsas komponentlərdən hər hansı birində:

1. B-limfositlər sistemi (anticisimlər),

2. T-limfositlər sistemi,

3. komplement sistemi,

4. faqositlərdə baş verən pozğunluqlar nəticəsində inkişaf edə bilər.

Klinik baxımdan bu zaman opportunist, yaxud təkrarlanan infeksiyalar daha səciyyəvidir.

- Piogen bakteriyalar mənşəli təkrarlanan infeksiyalar başlıca olaraq B-limfositlərin çatışmazlığı,
- Təkrarlanan göbələk, virus, yaxud protozoa mənşəli infeksiyalar isə T-hüceyrələrin çatışmazlığı üçün səciyyəvidir.

Autoimmun xəstəliklər

- Yaşlılarda toxuma antigenlərinə tolerantlıq adətən embrional dövrdə təmasda olmuş və «doğma» kimi tanınmış antigenlərə qarşı müşahidə edilir.
- Bəzi hallarda tolerantlıq itirilir və immun sistem tərəfindən orqanizmin öz antigenlərinə qarşı immun cavab əmələ gəlir, başqa sözlə **autoimmun xəstəlik** formalaşır.
- Autoimmun xəstəliklərin patogenezinə immun sistemin komponentlərinin öz sağlam hüceyrə və toxumaları ilə qarşılıqlı təsiri dayanır. Autoimmun xəstəliklərə bəzən **immun kompleks xəstəlikləri** də aid edilir. Patogenezinin əsasında autoimmun proseslər duran çoxsaylı xəstəliklər məlumdur (*autoimmun tiroidit, qlomerulonefrit, revmatoid artrit, sistemli qırmızı qurdeşənəyi və s.*)

Yüksək həssaslıq reaksiyaları

- İmmun cavab qeyri-adi, orqanizm üçün təhlükəli reaksiyalarla nəticələndikdə yüksək həssaslıq (ingiliscə, *hypersensitivity*), yaxud **allergiya** (latınca, *allos-özgə, ergon-təsir*) terminləri işlədilir.
- Bu reaksiyaların klinik təzahürü ayrı-ayrı fərdlərdə tipik, səciyyəvi olur və spesifik antigenlə təmas nəticəsində məhz bu antigenlərə yüksək həssaslığı olan fərdlərdə baş verir.
- Fərdin antigenlə ilk təması nəticəsində **sensibilizasiya** baş verir, sonra isə eyni antigenlə təkrar təmaslar allergik reaksiyaların əmələ gəlməsinə səbəb olur.

Yüksək həssaslıq reaksiyaları

Yüksək həssaslıq reaksiyaları 4 tipə bölünür.

- I, II və III tiplər anticisimlər (B-limfositlər) vasitəsilə həyata keçirilir. I tip reaksiyalar IgE, II və III tip reaksiyalar isə IgG ilə əlaqəlidir.
- IV tip reaksiyalar isə sensibilizasiya olunmuş T-limfositlər vasitəsilə həyata keçirilir.

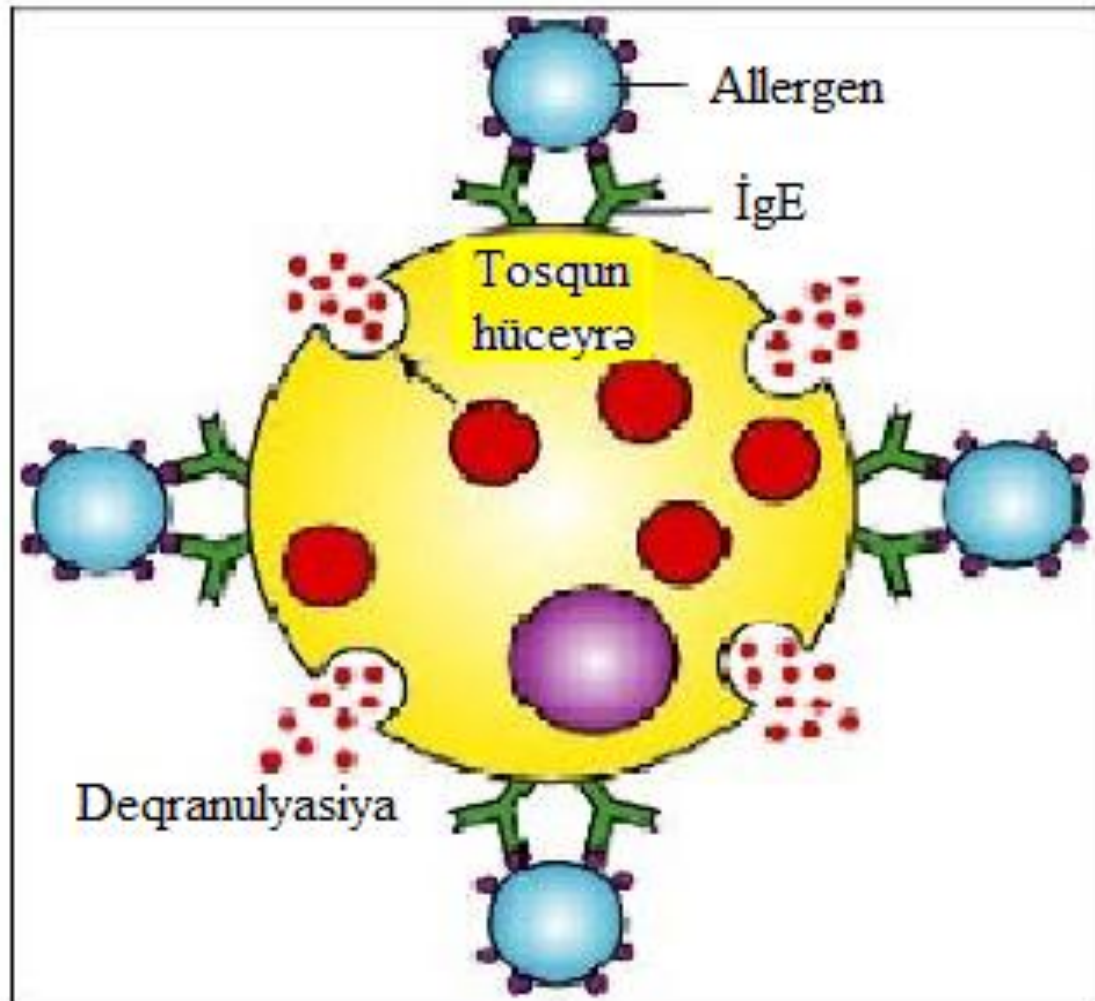
Yüksək həssaslıq reaksiyalarının tipləri

Mediator	Tip	Reaksiya
Anticisim (IgE)	I (ani, yaxud anafilaktik)	IgE anticisimlər allergen tərəfindən induksiya olunur, tosqun hüceyrələrə və bazofillərə birləşir. Eyni allergenlə təkrari təmasda o, IgE ilə birləşərək deqranulyasiya və mediatorların (məsələn, histaminin) xaric olunmasına səbəb olur
Anticisim (IgG)	II (sitotoksik)	Antigenlər hüceyrə səthində anticisimlərlə birləşir və komplementdən asılı lizis törədir, məsələn, autoimmun hemolitik anemiya
Anticisim (IgG)	III (immun kompleks)	Antigen-anticisim kompleksləri toxumalarda toplanır, komplement aktivləşir və polimorf nüvəli leykositlər bu hissələrə miqrasiya edirlər. Onlar lizosomal fermentlər hasil edərək toxumaların zədələnməsinə səbəb olur
Hüceyrə	IV (ləng)	Antigenlə sensibilizə olunmuş Th-limfositlər eyni antigenlə təkrari təmas nəticəsində limfokinlər hasil edirlər. Limfokinlər iltihab reaksiyalarını induksiya edir və makrofaqları aktivləşdirir, sonuncular isə öz növbəsində müxtəlif mediatorlar hasil edir.

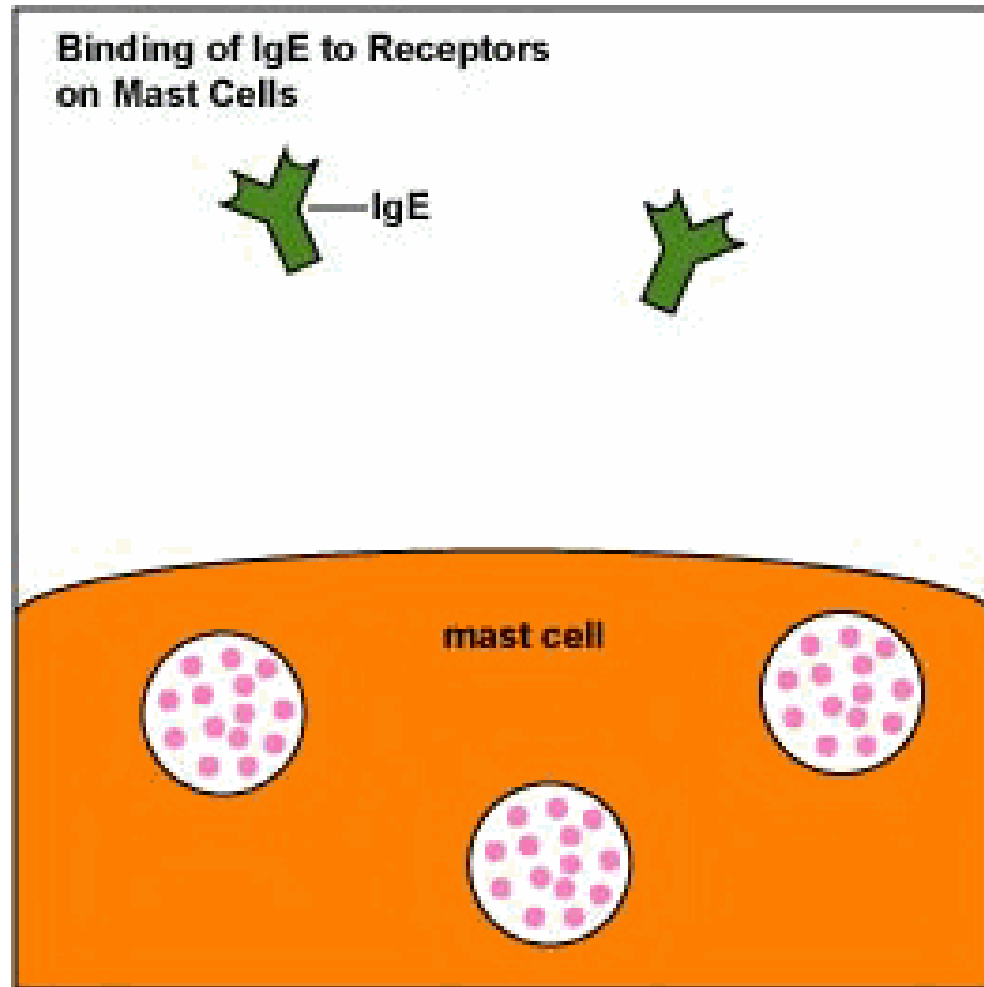
I tip (anafilaktik tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları

- Ani tipli yüksək həssaslıq reaksiyası antigenin hüceyrələr səthində IgE ilə birləşməsi nəticəsində xaric olan bir sıra mediatorların təsirilə baş verir.
- Proses ilkin olaraq antigenin IgE anticisimləri induksiya etməsi və onların Fc fraqmenti vasitəsilə bazofillərin və tosqun hüceyrələrin səthinə birləşməsi nəticəsində formalaşır. Bu vəziyyət *sensibilizasiya* adlanır.
- Eyni antigenlə təkrari təmas onun bazofil, yaxud tosqun hüceyrə səthində IgE ilə birləşməsi bu hüceyrələrdən 1 dəqiqə müddətində (ani reaksiya) bioloji-aktiv mediatorların xaric olması ilə nəticələnir

I tip (anafilaktik tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları



I tip (anafilaktik tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları



I tip həssaslığın klinik əlamətləri

- I tip həssaslığın klinik əlamətləri müxtəlif formalarda, məsələn, atopiya, allergik məxmərək, yaxud Kvinke ödemi, allergik ekzema, allergik rinit, allergik konyuktivit, yaxud ot qızdırması, allergik astma və s. kimi təzahür edə bilər.
- Bununla belə, ani tipli yüksək həssaslığın ən ağır forması *anafilaksiya* kimi təzahür edir. Bu zaman ağır bronxospazm və hipotenziya (şok) həyat üçün təhlükəli ola bilər.

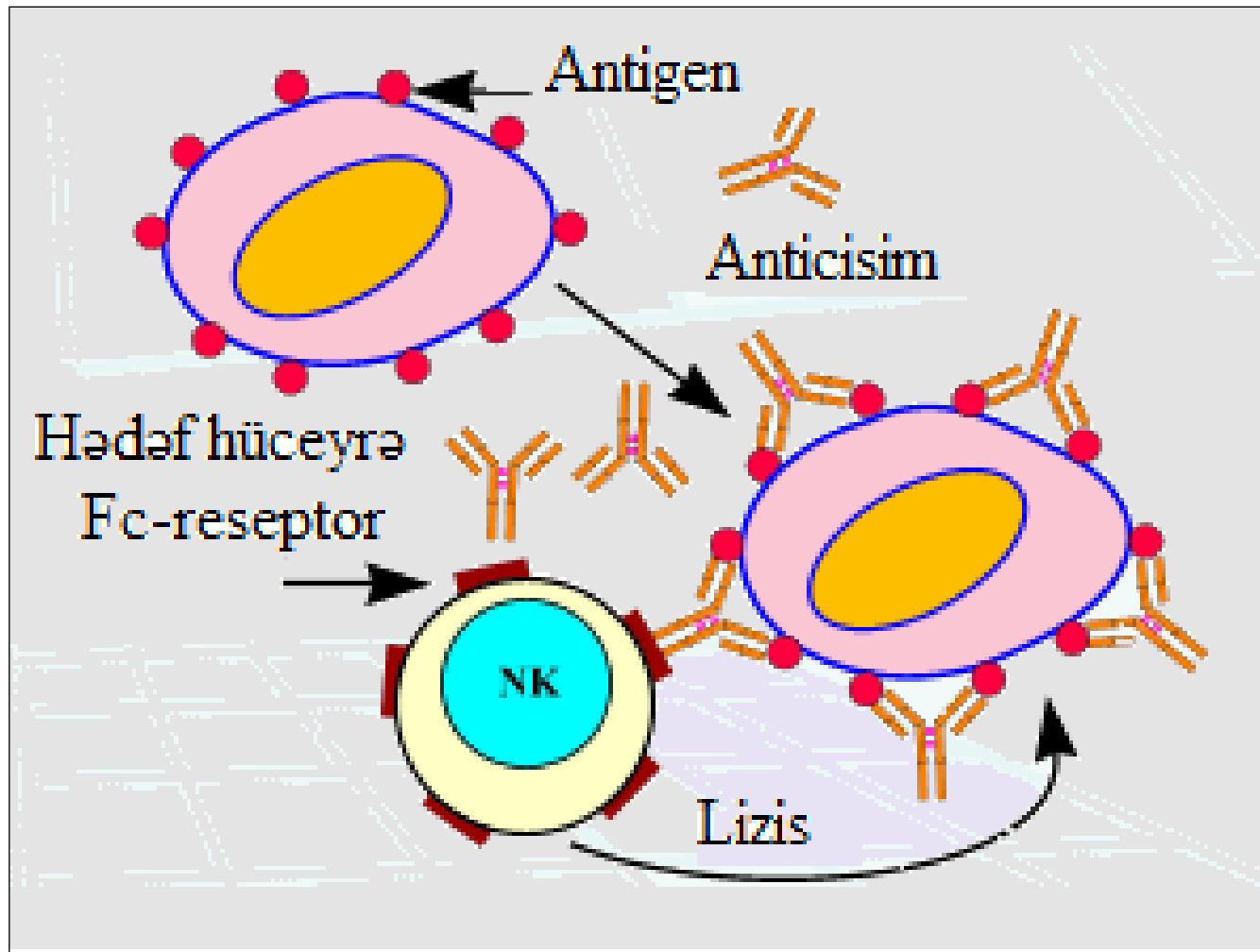
Desensibilizasiya

- Müəyyən edilmişdir ki, allergenlərin kiçik dozalarının orqanizmə yeridilməsi yüksək həssaslıq halının zəifləməsi, yaxud itirilməsi ilə nəticələnir.
- Bu zaman antigen-IgE kompleksi az miqdarda əmələ gəldiyindən güclü allergiya reaksiyalarının formalaşması üçün kifayət qədər mediator hasil olmur. Sensibilizasiyanın əksinə olan bu vəziyyət **desensibilizasiya** adlanır. Onun vasitəsilə sistem xarakterli anafilaksiyanın qarşısını almaq mümkündür.
- Bu metod (Bezredko üsulu) bəzi dərman preparatlarının, xüsusilə immun zərdabların istifadəsi zamanı allergik reaksiyaların qarşısını almağa imkan verir.

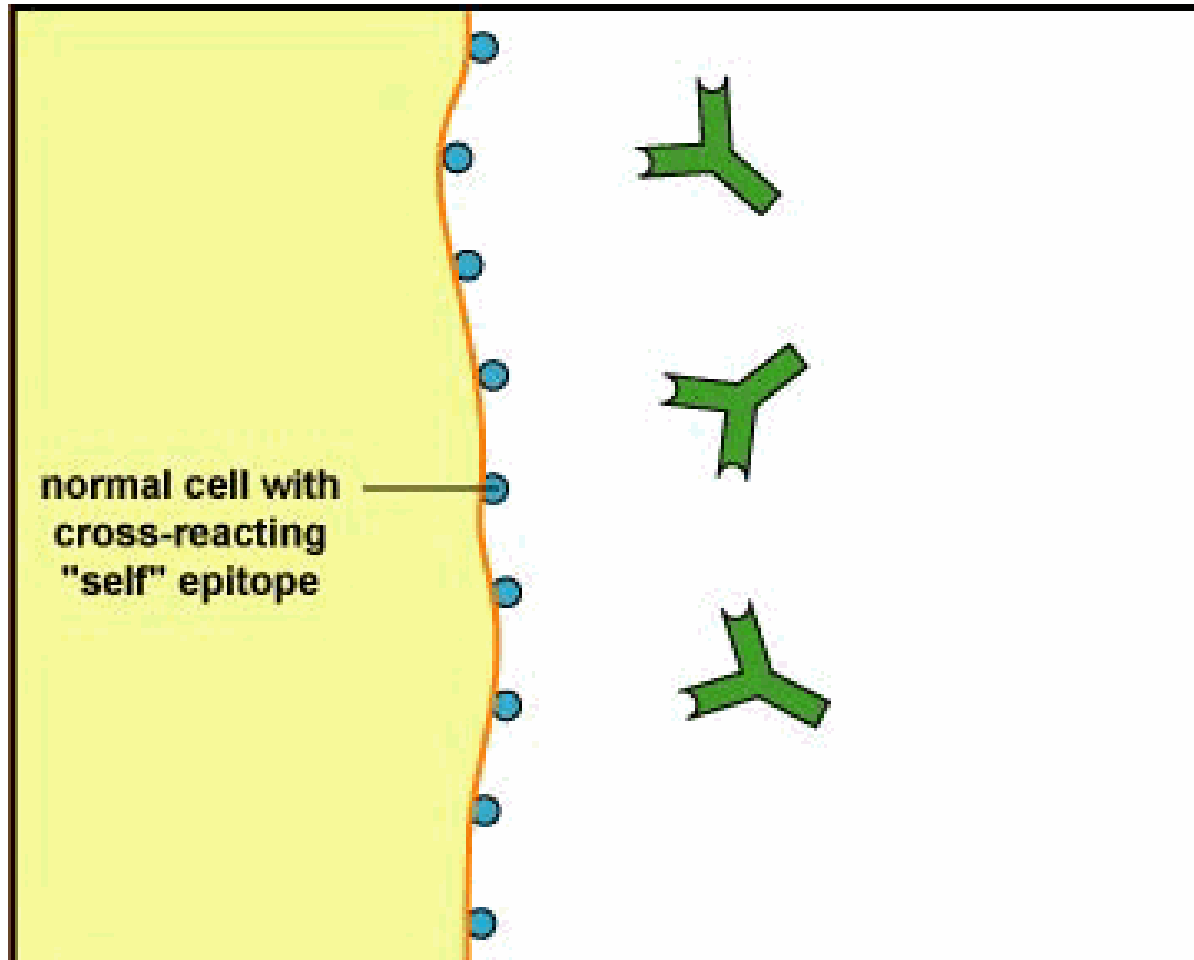
II tip (sitotoksik tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları

- Sitotoksik tipli yüksək həssaslıq hüceyrə membranı antigeninə qarşı əmələ gəlmiş anticisimlərin bu antigenlə birləşməsi və komplementin aktivləşməsi nəticəsində baş verir.
- Anticisim (IgG) Fab-fraqment vasitəsilə antigenlə, Fc-fraqment vasitəsilə isə komplementə birləşir. Bu, komplementin membrana həmləedici kompleksinin hasil olmasına və hüceyrə membranının zədələnməsinə səbəb olur.
- Nəticədə ABO sisteminə, yaxud Rezus amilinə görə uyuşmayan qanköçürmə reaksiyalarında olduğu kimi hemolitik anemiya tipli komplement-vasitəli lizis baş verir.

II tip (sitotoksik tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları



II tip (sitotoksik tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları



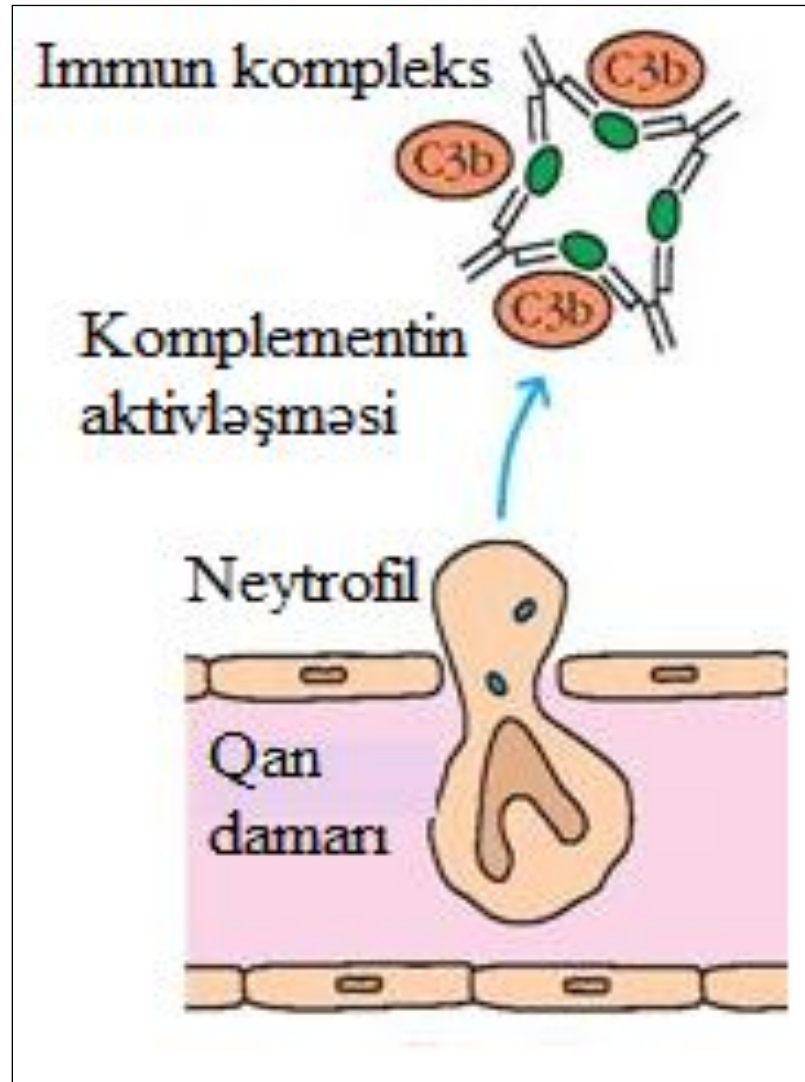
III tip (immun kompleks tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları

- İmmun kompleks tipli yüksək həssaslıq antigen-anticisim komplekslərinin toxumalarda iltihabi proseslər törətməsilə xarakterizə olunur.
- Normada immun komplekslər retikuloendotelial sistem vasitəsilə orqanizmdən kənarlaşdırılır, lakin bəzən onlar orqanizmdə saxlanır və toxumalarda bir sıra xəstəliklərin baş verməsinə səbəb olur.
- Persistensiya edən bakterial və virus mənşəli infeksiyalarda immun komplekslər orqanlarda, məsələn böyrək yumaqcıqlarında çökərək onun zədələnməsinə səbəb ola bilər. Autoimmun pozğunluqlarda «doğma» antigenlər (autoantigenlər) autoanticisimlərin sintezini induksiya edə bilər.

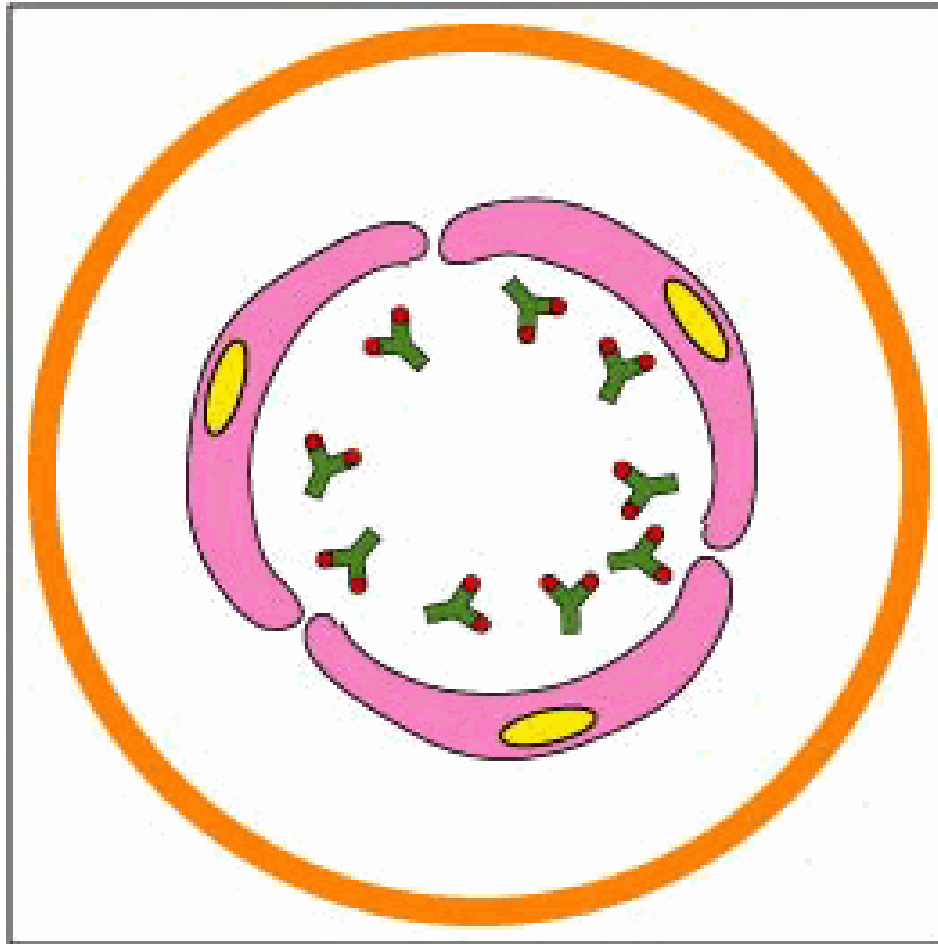
III tip (immun kompleks tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları

- Sonuncuların isə müvafiq antigenlərlə birləşməsi, yaxud komplekslər kimi orqanlarda, xüsusilə də oynaqalarda (artrit), böyrəklərdə (nefrit) və ya qan damarlarında (vaskulit) çöküntü əmələ gətirirməsi müşahidə olunur.
- İmmun komplekslərin toxumalarda, məsələn, qan damarlarının divarında çökməsi komplement sisteminin aktivləşməsi və neytrofillərin bu hissələrə xemotaksisi iltihabın baş verməsilə və toxumanın zədələnməsilə (məsələn, vaskulitlə) müşayiət olunur
- III tip yüksək həssaslıq reaksiyalarına **Artyus fenomeni və zərdab xəstəliyi** aiddir.

III tip (immun kompleks tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları



III tip (immun kompleks tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları



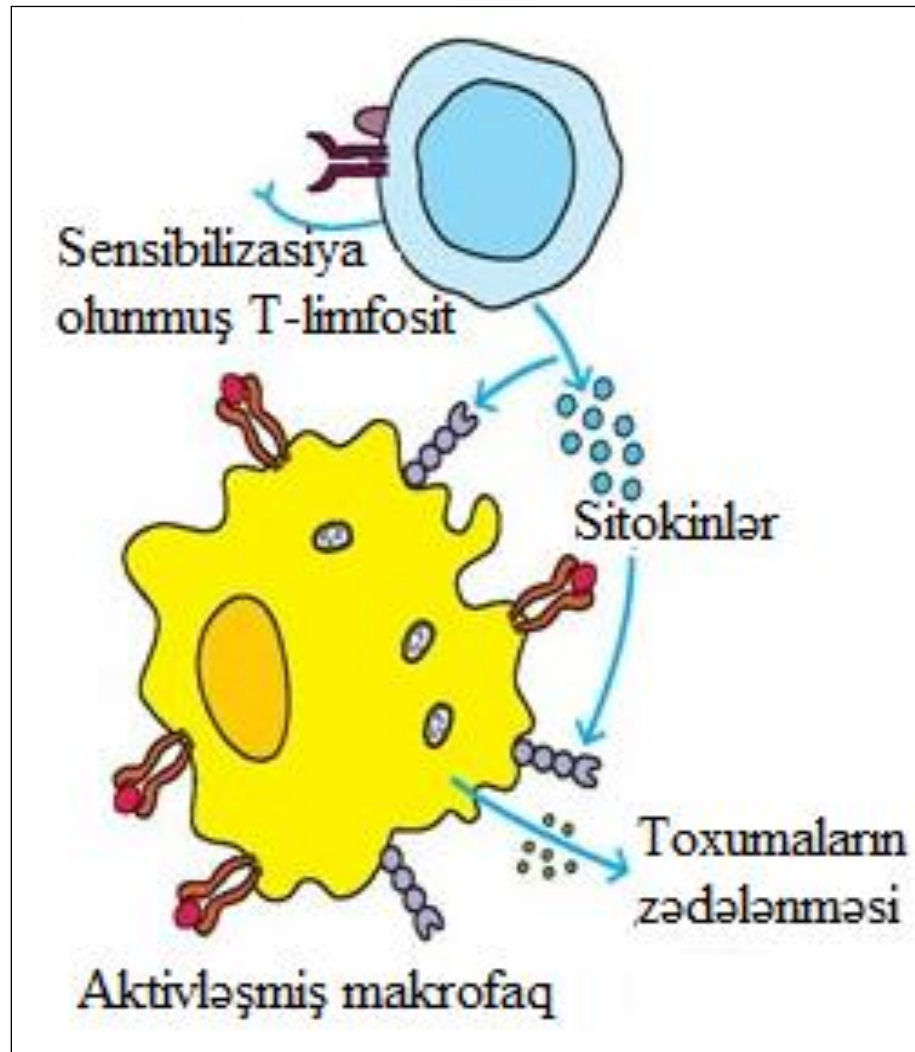
IV tip (ləng tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları

- Ləng tipli yüksək həssaslıq (LTYH) reaksiyaları T-helperlərlə (CD4) və sitotoksik T-limfositlərlə əlaqəlidir . LTYH limfoid-makrofaqal reaksiya olub, allergenlə sensibilizasiya olunmuş limfositlərin təsiri ilə makrofaqların immun aktivləşməsi nəticəsində inkişaf edir.
- LTYH əsasında immun iltihab mexanizmləri dayanır: antigen orqanizmə daxil olur, makrofaqlarla fagositə məruz qalır, kiçik hissələrə parçalanır və onun fragmentləri II sinif MHC ilə assosiasiyada makrofaqların səthində təzahür edir. Antigen-II sinif MHC kompleksi Th-limfositlərin səthində antigen-spesifik reseptorlarla qarşılıqlı təsirdə olur. Makrofaqların hasil etdiyi IL1 və limfositlərin sintez etdiyi IL2 təsirindən Th-limfositlərin aktivləşməsi və klonal proliferasiyası baş verir.

IV tip (ləng tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları

- **Sensibilizasiya** – orqanizmdə allergenə qarşı sensibilizasiya olunmuş T-limfositlər əmələ gəlir
- Allergen təkrar daxil olduqda sensibilizasiya olunmuş T-limfositlər tərəfindən tanınır.
- Bu, sensibilizasiya olunmuş T-limfositlər tərəfindən sitokinlərin sintezinə səbəb olur.
- Sitokinlərin təsirindən makrofaqların fəallaşması və antigen yerləşən nahiyyəyə miqrasiyası baş verir .
- Allergenin makrofaqlar tərəfindən destruksiyası və eliminasiyası.
- Allergen yerləşən nahiyyədə limfosit və makrofaqlardan ibarət infiltrasiya və qranuloma formalaşır.

IV tip (ləng tipli) yüksək həssaslıq reaksiyaları



Allerqoloji diaqnostika üsulları

- Bir-çox infeksiyon xəstəliklərdə hüceyrəvi immunitetin aktivləşməsi hesabına törədicilərə və onların toksinlərinə qarşı yüksək həssaslıq halı inkişaf edir. Infekson xəstəliklərin diaqnostikasında istifadə edilən allergik sınaqlar bu fenomenə əsaslanmışdır.
- Allergik sınaqlar orqanizmdə yüksək həssaslıq halını aşkar etməyə imkan verir.
- Bu məqsədlə ***allergenlərdən*** istifadə edilir. Infeksiyon xəstəliklərin diaqnostikasında istifadə edilən allergenlər müvafiq mikroorqanizmlərin təmizlənmiş bulyon kulturasının filtratından, bəzən isə öldürülmüş mikroorqanizmlərdən, yaxud onlardan hazırlanmış antigenlərdən ibarət olur.

Allergik sınaqlar

- Allergik sınaqlar spesifikdir, lakin bu reaksiyalar xəstəliyi keçirmiş, yaxud peyvənd olunmuş şəxslərdə də müsbət nəticə verir.
- Immunodiagnostikada istifadə edilən allergik sınaqlar ***in vivo*** və ***in vitro*** olmaqla iki qrupa bölünür.
- ***In vivo*** allergik sınaqlara dəri-allergik sınaqlar aiddir. Bu sınaqlar bilavasitə müayinə edilən pasientlər üzərində aparılır, ani və ləng tipli yüksək həssaslığı (ATYH və LTYH) aşkar etməyə imkan verir.

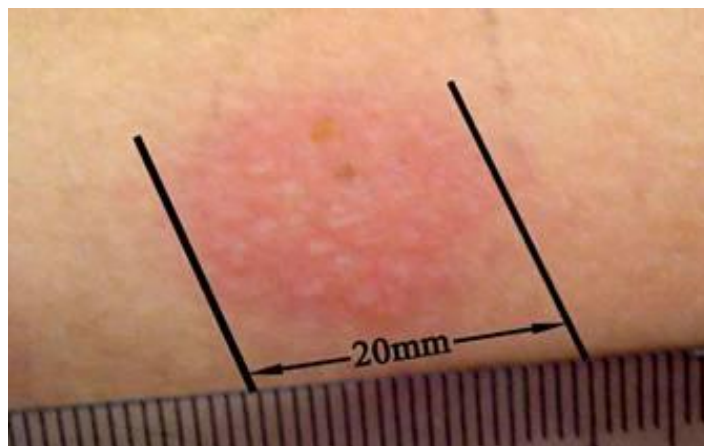
Dəri-allergik sınaqlar

- Allergenlər bir qayda olaraq dəridaxili yeridilir, yaxud skarifikasiya olunmuş dəri səthinə sürtülür.
- ***Dəridaxili üsulda*** allergenin 0,1ml miqdarı xüsusi iynə vasitəsilə saidin ön səthinin dərisi içərisinə yeridilir. Reaksiya müsbət olduqda 24-48 saatdan sonra allergen yeridilmiş yerdə papula (qızartı və şişkinlik) əmələ gəlir (LTYH).
- Papulanın diametrini ölçməklə reaksiyanın intensivliyi haqqında nəticə çıxarılır.

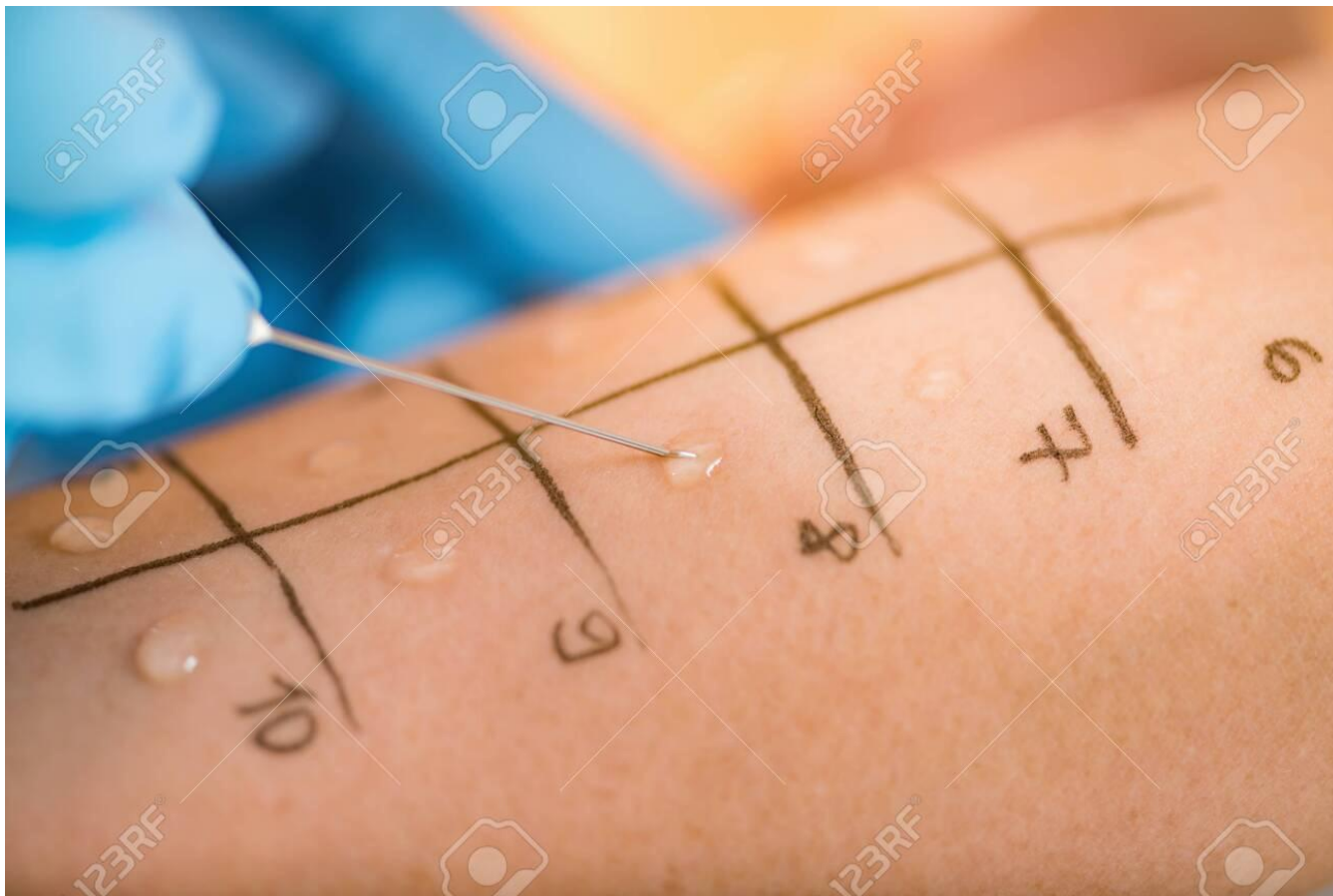
Dəri-allergik sınaqlar

- Qeyri-mikrob mənşəli allergenlər (bitki tozcuğu, məişət tozu və s.) əsasən skarifikasiya olunmuş dəri səthinə sürtməklə, yaxud dəridaxili, eləcə də dəri səthinə qoyulmuş allergen damlasından keçən inyeksiya (prik-test) vasitəsilə yeridilir. Reaksiyanın nəticəsi 20 dəq (ATYH) və 24-48 saatdan (LTYH) sonra qiymətləndirilir.
- Dəri-allergik sınaq vasitəsilə LTYH-in təyini vərəmin (Mantu sınağı), brusellozun (Bürne sınağı), cüzamın (Mitsuda sınağı), tulyaremiyanın, aktinomikozun və s. xəstəliklərin diaqnostikasında istifadə edilir.

Dəri-allergik sınaq



Dəri-allergik sınaq (prik test)

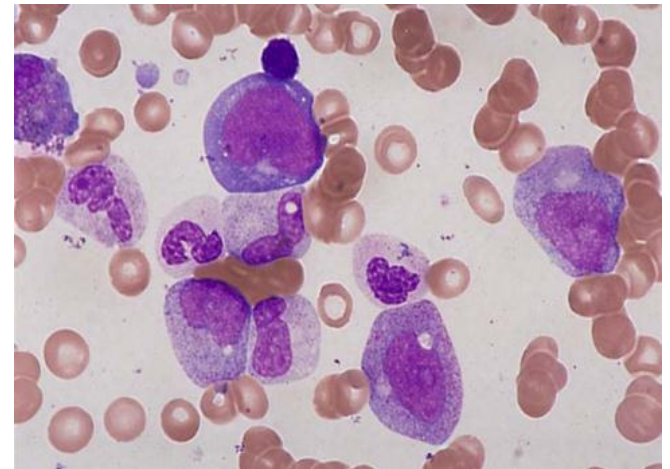


In vitro allergik testlər

- *In vitro* testlər kifayət qədər həssas olmaqla, xəstələr üçün təhlükəsizdir və orqanizmin allergizasiya səviyyəsini kəmiyyətcə qiymətləndirməyə imkan verir.
- Hazırda orqanizmin sensibilizasiyasını qiymətləndirmək üçün müxtəlif testlər mövcuddur.
- Bu testlər T- və B-limfositlərin, toxuma bazofillərinin reaksiyasına, qan zərdabında spesifik IgE-nin aşkar edilməsinə əsaslanır.

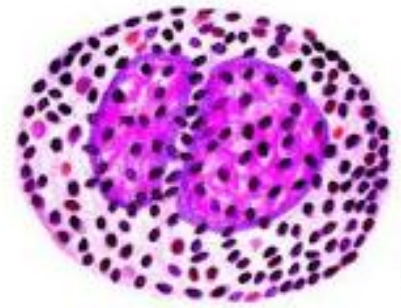
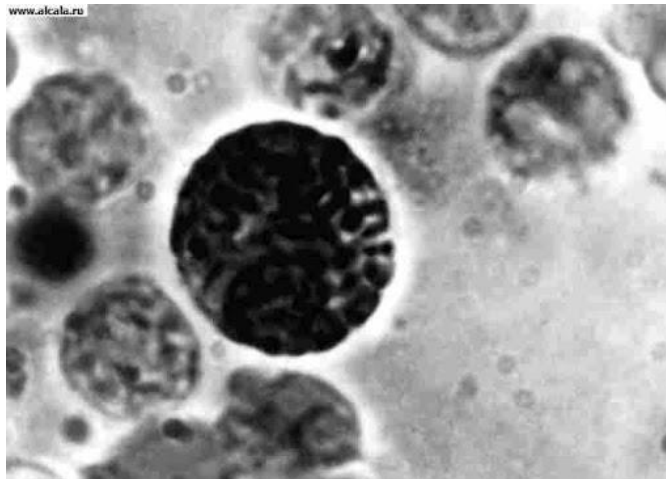
Limfositlərin blasttransformasiya reaksiyası

- **Limfositlərin blasttransformasiya reaksiyası** spesifik və qeyri-spesifik mitogenlərin təsirindən periferik qan limfositlərinin blast (bölünməkdə olan) hüceyrələrə çevrilməsinə əsaslanır.
- Limfositlərin blasttransformasiyasına səbəb olan amillər – mitogenlər spesifik və qeyri-spesifik ola bilər. Spesifik mitogenlərə orqanizmi əvvəlcədən sensibilizasiya edən allergenlər, qeyri-spesifik mitogenlərə isə fitohemaqqlütinin, konkanavalin A, lipopolisaxirdlər və s. aiddir.
- Reaksiyanı aparmaq üçün müayinə edilən şəxsin periferik qan limfositləri mitogenlərin iştirakı ilə 24-48 saat müddətində 37°C-də inkubasiya edilir.
- Sonra bu qarışıqdan hazırlanmış və Gimza üsulu ilə boyadılmış yaxmalarda **blast hüceyrələrin faizi** mikroskopik qiymətləndirilir.



Bazofillərin deqranulyasiya testi

- Xəstənin qan zərdabındakı sitofil anticisimlər (IgE) ilə qabaqcadan sensibilizasiya olunmuş siçovul bazofillərinin allergenin təsiri ilə deqranulyasiyasına əsaslanır.
- Reaksiyanı aparmaq üçün siçovulun periton bazofilləri, xəstənin qan zərdabı və allergen birlikdə inkubasiya edilir.
- Sonra bu qarışıqdan hazırlanmış və neytral qırmızısı ilə boyadılmış preparatlarda deqranulyasiyaya uğramış bazofillərin sayı mikroskopik olaraq faizlə hesablanır və kontrolla müqayisə edilir.



IgE anticisimlərin *in vitro* təyini

- Qan zərdabında spesifik IgE-nin təyini ani tipli yüksək həssaslıq reaksiyalarının diaqnostikasında istifadə edilir. IgE-nin təyini nişanlanmış anticisimlərdən istifadə etməklə aparılır.
- RIM istifadə edildiyi təqdirdə bu reaksiya **radioallerqosorbent test (RAST)** adlanır.
- Lakin bu məqsədlə daha çox IFA, yaxud IFR-dən istifadə edilir. IFA-dan istifadə etməklə aparılan reaksiya **enzimallerqosorbent test (EAST)** adlanır: bərk fazada sorbsiya olunmuş allergen xəstənin qan zərdabı ilə müəyyən müddət inkubasiya edilir, yuyulduqdan sonra üzərinə fermentlə nişanlanmış anti-IgE zərdab əlavə edilir. Xəstənin qan zərdabında olan spesifik IgE allergenlə birləşərək bərk fazada saxlanılır və fermentlə nişanlanmış anti-IgE anticisimlərini də birləşdirir. Reaksiyanın nəticəsi IFA-da olduğu kimi qiymətləndirilir.

