



Allerji Tanımı ve İmmünopatogenezi

Prof. Dr. Bilun Gemicioğlu

'Allerji' kelimesi Yunanca'da diğer anlamına gelen 'allos' sözcüğünden köken alır. Yirminci yüzyılın başlarında herhangi bir değişmiş reaksiyonu tanımlamak üzere ilk defa allerji terimi kullanıldı¹. Ancak günümüzde 'allerji' çoğu kişinin sorunsuzca kabul edebileceği bir maddeye karşı olan anormal duyarlılık olarak tanımlanmaktadır. Bugünkü bilgilerimiz ile 1921'de Prausnitz ve Küstner, balık allerjisi olan bir kişiye intradermal balık ekstresi enjekte ettiklerinde ani bir kızarıklık ve ödem gözleyip, ilk allerjik reaksiyonun tanımını yapmışlardır.² 1923'de Cooke, allerjik reaksiyon görülen saman nezlesi, astım, allerjik ekzema gibi hastalıkları belirtmek üzere, Yunanca'da yerinde olmayan anlamına gelen 'atopi' terimini kullanmıştır.⁵ 1967'de Ishizaka allerjik reaksiyonları oluşturan IgE antikorunu saman nezleli hastaların serumunda bularak, temel allerji kavramında önemli gelişmeleri başlatmıştır.² 'Allerjen' genetik olarak yatkın kişilerde, yüksek spesifik immunglobülin E (sIg E) düzeyleri oluşturan antijene verilen addır.³

Kişide varolan bir genetik yatkınlığa, çevresel faktörlerin de katkısıyla ortaya çıkan bozulmuş immünoregülasyon ve/veya dengesiz nöral kontrol ve/veya uyarılmış non immünolojik non nöral yol ile meydana gelen inflamasyon allerji patogenezi oluşmaktadır.^{4,5} Bu inflamasyonun akut ve kronik döneminde farklı değişiklikler söz konusudur. Kronik değişiklikler dokularda kalıcı hasarlar ve fakılaştırmanın ortaya çıkmasına neden olur.

Burada esas olarak astım örnek alınarak allerjik immünopatogenez aktarılmıştır.

GENETİK YATKINLIK

Genetik yatkınlıkta mültifaktöryel poligenik kontrol söz konusudur.^{6,7} Bu nedenle pek çok farklı genetik kod olabilmektedir. Ailesel olarak atopik hasta-

lıklara yatkınlık söz konusudur. Halen geçerli olan tahminlere göre bir allerjik ebeveyni olan çocuğun allerji geliştirme şansı %30-50 iken, ebeveynlerinden her ikisi de allerjikse bu oran %60-80'e yükselmektedir. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici rol oynadığı öne sürülmüştür. Ancak bunda hangi mekanizmanın rol oynadığı bilinmemekle birlikte, genetik olmayan faktörler üzerinde de durulmaktadır. Atopik hastalıklarla IgE düzeyi arasında da doğrusal bir ilişki saptanmıştır.¹ Bu dengenin bozulmasından supresor T lenfositlerin yetersizliği, T helper 2 (Th₂) görevli lenfositlerin fonksiyonlarının artmış olması ve bazı sitokinlerin salınımında anormallikler sorumlu tutulmaktadır.^{6,7} IgE düzeyi genetik faktörlerle olduğu gibi genetik olmayan faktörlerle de oluşur. Örneğin sigara içimi IgE düzeyini arttırıcı rol oynayabilir.⁶ Histamin gibi bazı mediatörlerin salınımının ve düzeyinin IgE'den bağımsız, bir genetik kontrolle oluştuğu da gösterilmiştir.⁶⁻⁸ Bir diğer dengesizlik ise β_2 reseptörlerin azalmış olmasına dayandırılmıştır.⁶ Allerjik enflamasyonda önemli rolleri olan nörokininler ve özellikle eozinofillerin akümülyasyonuna neden olan adezyon molekülleri salınımındaki dengesizlikte tüm bunlara eklenmektedir.⁹

Özellikle sorumlu gösterilen kromozomlar şunlardır:⁶⁻⁹

5. *Kromozom:* Atopik hastalıklarla ilgili sitokinlerin; IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IL-6, IL-9, IL-12 ve beta adrenerjik ve steroid reseptörlerinin sentezini kodlayan genlerin yer aldığı 5q31-q33 bölgesinde pek çok anomaliye rastlanmıştır. Bu nedenle bir çok aile çalışmalarında linkage'in gösterildiği en önemli kromozom olarak göze çarpmaktadır

6. *Kromozom:* HLA'ya bağlı allerjene spesifik cevaplar ortaya konmuştur. Herhangi bir deri testi pozitifliği ile HLA B8 Dw3 kodu arasında, Amb aV allerjeni ile HLA B7, SC3l, DR2 kodu arasında, Amb aVI ile DR5 arasında ev tozu akarları ile HLA-DRB1, DRB3, DRB5 ve DPB1 arasında gibi ilişkiler; çeşitli allerjenler ile 6. Kromozom kısa kolundaki belirtilen genler arasında saptanmıştır.

11. *Kromozom:* Atopi geni olarak ilk ortaya atılmıştır. Dominant geçişli; IgE cevabı ile llq kromozomunda Dll S97 bağıntısı arasında ilişki gösterilmiştir. 11q13 bölgesinde yüksek afiniteli IgE ϵ RI- β genini kodlayan bölge de sorumlu tutulmuştur.

12. *Kromozom:* Nitrik oksit (NO) ve interferon gama (IFN- γ)'nun loküsünün bulunduğu genle ilgili anomaliler yine astımlı ve normal popülyasyon ayrımında sorumlu genlerden olarak görülmüştür.

13. *Kromozom:* Total serum IgE düzeyi ile ilgili ilk linkage'in bildirildiği kromozomdur. Yine beyaz ırkta astım fenotipi oluşması için 13q21.3 bölgesinde linkage olduğu bildirilmiştir.

14. *Kromozom:* TCR α loküsünün IgE cevabını düzenleyici rolü olduğu ileri sürülmüştür. 14q'daki linkage'in bu nedenle yabancı antijenlerin allerjen olarak algılanmasında ana rolü olduğu savunulmuştur. Yine inflamatuvar cevapta önemli rolü olan NFkB'nde loküsü burada yer almaktadır.

Bu kromozomların dışında çeşitli etnik çalışmalarda 2., 4., 7., 16., 17., 19. ve 21. kromozomlarda da anomaliler gösterilmiştir.^{6,7,8,9}

ÇEVRESEL ETKENLER

Kalıtıma ek olarak çevreninde allerji gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Tek yumurta ikizleri ile ilgili çalışmalar bu genetik olmayan faktörlerin güçlü rolünü ortaya koymaktadır. Genetik yapılarının aynı olmasına rağmen tek yumurta ikizlerinin sadece %25-50'si aynı allerjiler göstermektedir. Bu farkların esas olarak değişik çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Belli bir zaman süresince, belli bir allerjenle yüksek düzeyde karşılaşan kişinin o allerjene karşı duyarlılık kazanma şansı daha az karşılaşan kişiye göre daha fazladır.^{7,9}

Çevresel etkenler hastalığın ortaya çıkmasında primer olarak rol oynayabilir veya bu nedensel etkenlerle karşılaşan kişilerde sensitizasyonu kolaylaştırabilen yardımcı faktörlerdir veya hava yolu gelişmiş astımlılarda ataklara neden olan tetiği çeken faktör olarak ortaya çıkarlar. Bunlara özellikle yaşamın ilk yıllarında maruziyet allerji gelişimini artırmaktadır. Çevresel etkenler arasında; inhale edilen aeroallerjenler (ev tozu akarları, ot ve ağaç pollenleri, küf mantarları sporları, hayvan deri tüy ve döküntüleri), besinsel allerjenler, viral bakteriel fungal enfeksiyonlar, sigara, hava kirliliği, mesleki ekspozisyonlar, egzersiz, soğuk hava, ilaçlar, böcek zehirleri sayılabilir. Bu etkenler IgE artışına, epitel hasarı ve permeabilite artışına neden olmakta allerjen girişi ile başlayan zincirleme olaylar sonucu allerjik inflamasyon meydana gelmektedir.^{7,9}

Çevresel etkenlerden atopiye neden olan antijenlerin (allerjen) çeşitli immünoşimik özellikleri vardır. Çevresel kaynaklarda mevcut antijenlere, enjeksiyon, dijestiyon, inhalasyon yoluyla hepimiz maruz kalmamıza rağmen, sadece genetik yatkınlığı bulunanlarda bunlar allerjen olmaktadır. Atopik allerjik bu kişilerde cevap genellikle allerjene spesifik IgE antikorları ile bazı yazılara göre ise IgG₄ antikorları ile de olabilmektedir. Ancak IgE ve IgG₄ olsun IL-4 ile stimule edilip, IFN- γ ile inhibe olmaktadır. İnsana allerjik maddeler hay-

vanlarda aynı etkiyi göstermeyebilir. Etkinin görüldüğü dozda farklı olup, kişiden kişiye değişebilir. Bir allerjen çeşitli kişilerde farklı epitoplari nedeni ile allerji meydana getirebilir.^{3,10} Farklı iki madde benzer allerjik epitoplari nedeni ile krosreaktivite gösterebilir.³

Modern biyolojik teknikler, son yıllarda rekombinan allerjen sentezine ve T ve B lenfositleri epitoplari belirlenebilmesine olanak sağlamıştır.³ Bu yöntem tanı ve tedavide yeni metodların geliştirilmesine olanak verecektir. Allerjenler majör ve minör olarak ayrılabilir. Majörler allerjik kişilerin çoğunda yüksek allerji verir. Minörler düşük allerjiktir. Majörlerin moleküler ağırlığı 20000-40000 iken, minörlerin 3000-70000 dalton arasındır.¹⁰

ALLERJİK İMMÜN CEVAP

Allerjik reaksiyon, organizmanın çeşitli yerlerinde lokal (astım) veya kombine (astım ve allerjik rinit) veya genel (anafilaksi) görülebilir. Genelde akut ve kronik iki fazı vardır. Akut dönemin tipik hücresi mast hücresi, kronik döneminde eozinofillerdir. T lenfositler, allerjik reaksiyonun orkestra şefi olup, artmış IgE salınımı karakteristik özelliğidir.^{4,11}

Allerjen, giriş yoluna ve duyarlı organa göre değişen antijeni sunacak hürece alınır. Bu dendritik hücre, alveoler makrofaj, Peyer plağında M hücresi, deride langerhans hücresi veya B lenfosit olabilir. Allerjen bu hücrede işlenerek, antijeni sunacak hücre yüzeyinde MHC Klas II molekülleri yanında, IL-1 salgılayarak ve diğer kosignallerin yardımı ile, helper/inducer CD4 + T lenfositlerine sunulur, bunlarda CD3/TCR kompleksi ile tanırken IL-2 reseptöründe stimüle olur ve IL-2 salgılanır. Helper T lenfositleri (T_h) çoğalırken 3 ayrı grup fonksiyonu saptanmıştır. Th₀'lar dengelerin sağlanması, Th₁'ler hücrel sitotoksiste, Th₂'ler IgE sentezinin yönetiminden sorumludur. Allerjik kişilerde Th₂ yönünde farklılaşma baskındır. Bunda genetik olarak IL-12 den fakir ve IL-4'den zengin bir ortam olması sorumlu tutılmaktadır. Th₂'ler yine IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 ile IgE sentezini arttırıp, Th₁'ler IFN- γ ve IL-2 ile inhibitör etki yapmaya çalışır.^{7,11,12} IL-3, GM-CSF, TNF α her üç T hücre alt grubunda da yapılırlar. IL-3, CSF ve IL-10 mast hücre matürasyonunda rol alırken, IL-3, IL-5, GM-CSF eozinofillerin diferansiyasyon ve matürasyonunda, IL-6 eozinofil ve mast hücrelerin aktivasyonunda önemlidir. IL-4 ve IL-13 B lenfositinden IgE oluşumunu aktive ederler.⁷ Bronş astımlı olgularda Th₁'ler IL-4-5-6 sentezlerinin bronkoalveoler lavajda ve bronş mukozasında arttığı T supresorların ise azaldığı saptanmıştır. B lenfositince oluşturulan IgE, plazma hücresine dönüşen B lenfositinden sentezlenir. Normalde plazma konsantrasyonu çok dü-

şüktür, ancak antijenle immünizasyonu ile 3-12 kat artar. Yarı ömrü 2.5 gün olduğundan antijenle temastan kısa süre sonra da düşer. Fc reseptörü taşıyan tüm hücrelerde yapışık olarak sensitizasyon evresinden sonra bağlı bulunabilir. Bu hücrelerde 2 tip hücre reseptörü ayırt edilir. Fc εRI (yüksek afiniteli IgE reseptörü) ve Fc εRII (düşük afiniteli) veya CD23 reseptörüdür. Fc εRI reseptörleri mast hücresi ve bazofillerde esas bulunur. Son çalışmalarda epitel hücresi ve eozinofillerde de bulunduğu gösterilmiştir. Fc εRII reseptörlerinin Fc εRIIa grubu sadece B lenfositinde, Fc εRII b grubu B lenfosit, T lenfosit, makrofaj, trombosit, eozinofiller, endotel ve epitel hücrelerinde bulunur. Bu sellüler membran reseptörleri dışında pek çok IgE bağlayan proteinde bulunmuştur. Atopik bronş astımlı olgularda tedavisiz ve kriz dönemlerinde artmış CD23 ekspresyonu saptanmıştır. T lenfositlerinde normalde Fc εRII reseptörü bulunmaz. Sitokin tedavisi, viral veya allerjenle aktivasyon sonucu belirir. Buna karşın periferik B lenfositlerinin %8-10'unda Fc εRII reseptörü bulunur. Bu oran dalak için %50 civarındadır. B hücrelerinin Fc εRII reseptör artışı IL-4 ile artıp, IFN-γ ile inhibe olur görünmektedir. Kortikosteroidlerde B hücrelerinde Fc εRII ekspresyonunu azaltmaktadır. Sodyum kromoglikatın da makrofaj eozinofil ve trombositte bağlı IgE aktivasyonunu önlediği, mast hücresi için çok hafif etkin olduğu saptanmıştır.^{4,7,12,13}

Allerjen, sensitize olmuş organizmaya ikinci kez girdiğinde, özellikle mast hücrelerinin Fc εRI, alveoler makrofajların, lenfositlerin, eozinofillerin üstünde FcεRII reseptörlerine bağlanmış olarak bulunan en az 2 IgE'nin Fab bölümü ile birleşerek immünkompleks oluşturur. Bunu takiben hücre yüzeyinde bulunan reseptöre bağımlı kalsiyum kanaldan içeri girer, kalmodulin ile birleşerek, daha önceden hücre içinde yapılmış hazır mediyatörlerin, histamin, bradikinin, serotoninin salınımına neden olur.^{14,15} Salınan bu mediyatörler epiteli daha da geçirgen hale getirirken düz kası da kasılma, salgı hücresinden mukus artışı, damarda geçirgenlik artışı ile ödeme neden olurlar. Bu erken reaksiyon 30 dakikada doruğa çıkarak, bir, bir buçuk saatte kaybolur. Antijenle karşılaşmayı takiben 6-8 saat sonra bazı araştırmacılara göre daha erken immünkompleksin teşekkül ettiği mast hücresi veya benzeri hücrelerin duvarında bulunan fosfatidil serinden, fosfatidil etanolamin oluşur. Metiltransferaz I ve II enzimleri ile metillenerek, fosfatidil koline dönüşür. Fosfalipaz A2 enzimi yardımıyla araşidonik asit oluşur. Araşidonik asit, lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri yardımı ile yıkılır. Heksoneikopentoneik asit grubu maddeleri lökotrienler, LTB₄, LTC₄-LTD₄-LTE₄ (SRS-A veya sisteinil lökotrienler), prostoglandinler, PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGI₂, tromboksan A₂ ve PAF (platelet activa-

ting factor) ortaya çıkar. LTB₄, PAF, mono HETE geç olarak ortaya çıkan mu-koza ve submukoza inflamasyonundan sorumludurlar. İnfamatuvar hcrele-
rin olay yerinde doplanmasından sorumludurlar. Diğer salınanlar ise düz kas
kontraksiyonu ya da gevşemesi, mukozada dem, mukus sekresyonunda ar-
tış yaparlar.^{14,15}

GMCSF, IL3, IL5 ile çağrılıp olgunlaşıp ortama çağrılan eozinofiller, deği-
şik uyarılarla aktive olup, salgıladıkları çeşitli maddelerle kronik inflamasyo-
nun gelişimindeki en önemli hücrelerdir. Aktive eozinofillerde major bazik
protein, eozinofilik katyonik protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin gibi granül
proteinleri salınır. Bunlar özellikle epitel hücresine toksik proteinlerdir. Epite-
lin uyarımını ve dökülmesini artırırlar. Salınan oksijen metabolitleride hücre-
lerde sitoliz, doku yıkımı, degranülasyon oluştururlar. Sentezlediği lipid me-
diyatrler, sitokinler, nöropeptidler inflamasyonu ve kronikleşmeyi daha da
arttırlar.^{4,7}

Mukoza ve submukozada bulunan makrofajlar aktive olduklarında mak-
rofaj kaynaklı büyüme ve değişim faktörleri salgırlar. Bu da astımda fibrob-
lastlarda kollagen yapımını hızlandırır. Kollagen bazal membranlarda birikir
ve onları kalınlaştırır.^{12,15}

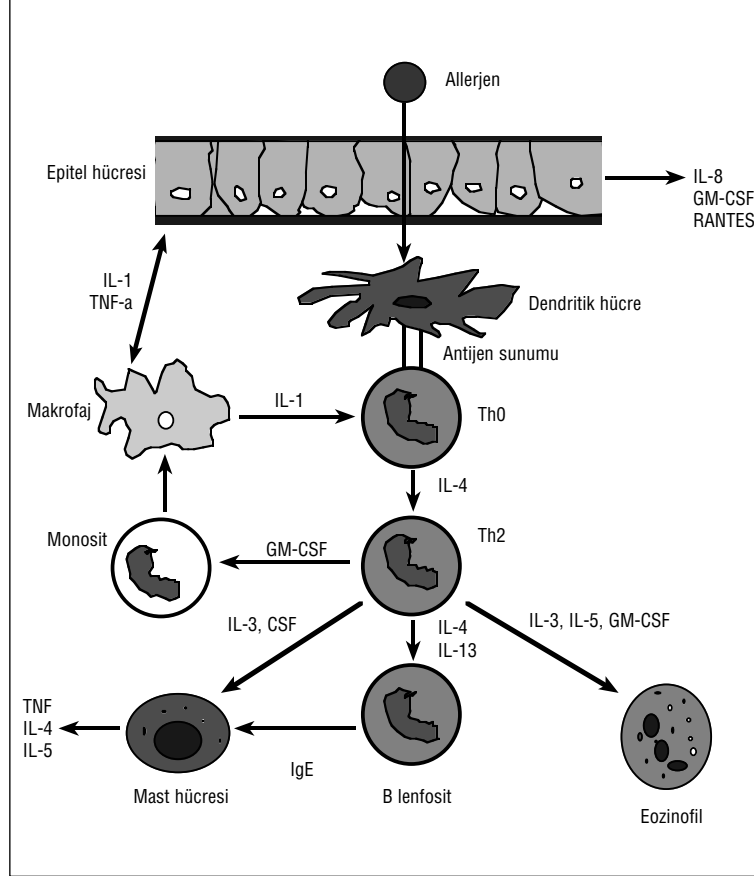
Allerjide bazı adezyon moleküllerinin endotel epitel lökosit yüzeylerinde
artmış ekspresyonları saptanmıştır. Bunlardan en iyi bilineni epitel, endotel ve
T lenfositlerinde ICAM-1 artışıdır. Bu da lümene eozinofil geçişini başlatarak,
inflamasyonu arttırır. Bunun dışında endotelde artmış E-selektin, VLA-1,
VLA-4 ekspresyonları da bildirilmiştir.^{16,17}

Astım patogenezinde bronş mukoza epitelinin de ayrı bir önemi söz konu-
sudur. Birincil mi yoksa sonradan oluşan olaylarla mı olduğu bilinmemekle
birlikte, epitel yapısal değişiklikler gösterip salgıladığı mediatör ve sitokinler
ve üzerinde bulundurduğu reseptörlerle immünoinflamatuvar bir rol oynaya-
bilmektedir.^{16,17}

Allerjik inflamasyondaki bu karışık sitokin döngüsü şekil 1'de gösterilmiş-
tir.

NÖRAL MEKANİZMALAR

Kolinerjik, adrenerjik ve non adrenerjik, non kolinerjik (NANC); nöral me-
kanizmaların dengeli çalışmasının bozulması da hiperreaktif cevabı arttırır.
Artmış bir eksitator nöral geçiş ve azalmış bir inhibitör nöral transmisyon, söz
konusudur. Asetil kolin (Ach), substans P (SP), nörokinin A (NK - A), NK - B,



Şekil 1. Allerjik inflamasyonda sitokin döngüsü

NK - K, kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP) gibi nörotransmitterler; kolinerjik ve non kolinerjik eksitatuvar nöral sistemi oluştururlar. Norepinefrin (NE), epinifrin (E), vazoaaktif intestinal polipeptid (VİP), peptihistidin metyonin (PHM), nitrik oksit (NO) ise inhibitör adrenerjik ve non adrenerjik nörotransmitterlerdir. Ancak aynı sinirde inhibitör ve eksitator nörotransmitterlerle birlikte yer almalarına rağmen, çeşitli uyarılanlarla ve dengesiz bir nöral kontrolde farklı salınımlar artmaktadır.

Adrenerjik Regölasyon

Noradrenalin (NE) salgılayan sempatik sinirler ve adrenalin (epinefrin=E) salgılayan böbrek üstü bezi ile sağlanır. Sempatik inervasyon solunum yollarında zengin sinir ağının aksine çok kısıtlıdır. Histokimyasal çalışmalar adrenerjik liflerin submukozal bezleri bronşial ve pulmoner damarları ve hava yolu ganglionlarını innerve ettiğini göstermiştir. Fakat hava yolu düz kaslarının ve alveollerinin direkt sempatik inervasyonu yoktur veya çok azdır. Anatomiik çalışmalar hava yollarında kolinerjik ganglionlara yakın sempatik sinirlerin, alfa ve beta adrenoreseptörler yoluyla kolinerjik ganglionik nörotransmisyonu modüle ettiğini düşündürmektedir. Bronkomotor tonüs daha önemli bir şekilde dolaşımında bulunan adrenalin ile etkilenmektedir. Havayolunun adrenerjik kontrolü beta reseptörler yoluyla bronkodilatasyon artmış kan akımı ve mukus sekresyonu, alfa reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon, artmış mukus sekresyonu şeklindedir.¹⁸

Kolinerjik Sistem Regölasyonu

Astımda solunum epitelinde yer alan iritan reseptörler veya sinir liflerinin uyarımı ile doğan impulsların merkezi sistemine gönderilmesi (nükleus ambiguus veya vagusun dorsal motor nükleusuna) ve buradan efferent motor uyarımın hava yolu duvarındaki periferik ganglionlara ve post sinaptik duvar içi gangliona aktarılıp post sinaptik nöronlardan asetikolin salgınımına bağlı olayları içerir.^{19,20}

Bir başka direkt refleks yolu da vardır; C lifleri uyarımı doğrudan akson refleksi ile postsinaptik gangliona aktarılıp, asetikolin salgınımına neden olur.²⁰

Asetil kolin salgınımı ile düz kasta bulunan M₃ muskarinik reseptörleri uyarılıp düz kas konstriksiyon meydana gelir.²⁰

Bu arada asetilkolinin etkileri diğer nöral ve nonnöral sistemlerce inhibe veya potansiyalize edilmeye çalışılır.

VİP - NO (NANC sistem inhibitör kotransmitleri) ve adrenerjik sistem uyarımı ile β_2 reseptör adenil siklaz uyarımları, inhibitör etki gösterir. Ancak astmatiklerde bu inhibitör mekanizmada azalma olduğu düşünölmektedir.²⁰

NANC eksitatör sistem uyarımı ise asetilkolin etkilerini benzer potansiyalize eden etkiler gösterir. Yine viral enfeksiyonlar ve immönolojik yol uyarımı bu yolu artırıcı etki göstermektedir.²⁰

NANC Sistem Regülasyonu

Bu mekanizmada yer alan nöropeptitler, sempatik ve parasempatik solunumsal yol sinirlerinde bulunurlar. Çok çeşitli etkileri geliştirilirse; a) bronkomotor tonus üzerine, b) hava yolu sekresyonuna, c) dolaşıma, d) inflamatuvar hücrelere etkileri söz konusudur. I- İnhibitör, II- eksitatör olarak ayrılıp incelenebilirler.^{19,21}

I. İNHİBİTÖR NANC sistemin solunum düz kasında gevşetici rolü vardır. Başlıca nörotransmitteri VIP ve NO'dur.

VIP; Postganglionik sinirlerden Ach salınmasını ve kolinerjik sinir stimülasyonuna bağlı düz kas kasılmasını inhibe edebilir.

Kendi reseptörlerine bağlanması adenil siklazı aktive ederek cAMP yapımını artırarak β aderenoreseptör agonisti gibi davranır. Bu reseptörler büyük hava yollarında, solunum yolu epiteli ve submukozal glandlarda yer alır.

Sonuçta salınımı ile düz kas gevşemesi, mukus sekresyonunda artma, pulmoner damarlarda genişleme oluşur.

Kronik bronşial astımlı olanlarda VIP taşıyıcı sinirlerin yok olduğu gözlenmiş. Bunun nedeni mast hücre ve diğer hücrelerden salınan triptazla VIP'in degrade olmasına bağlanmıştır.

VIP dışında benzer etkilere sahip Peptid histidin izolösün (PHT), peptid histidin valin (PHV), Helodermin, pituter adenil siklaz aktive eden peptid gibi maddelerde inhibitör nörokininler olarak saptanmıştır.

NO, NANC inhibitör nöronlarda yapılabildiği gibi, makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel ve epitel hücrelerinde de yapılır. Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentezlenir. NOS enziminin 2 izoformu bulunmaktadır, a) cNOS (constitutive NOS): hücrelerde yapısal olarak bazal düzeyde bulunur. Guanil siklazı aktive ederek fizyolojik olayları regüle eder (bronş ve damar düz kas relaksasyonu sağlaması). Kortikosteroidden etkilenmez. b) iNOS (inducible NOS): bazı uyarılardan (TNF α , IFN γ , IL-1, endotoksin gibi) sonra yapılar aktivasyon kazanır. Kortikosteroidlerle iNOS'a bağlı NO yapımı azaltılabilir. Astımlı hastada; inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler ile iNOS transkripsiyonu olur ve buna bağlı NO yüksek konsantrasyonda sentezlenir. Bu da, cNOS'un inhibisyonuna ve guanil siklazın desensitizasyonuna neden olup, bronkodilatatör yanıtı ortadan kaldırır.⁷

II. EKSİTATÖR NANC sistemin nörotransmitterleri taşıkininlerdir. Önemlileri substans P, nörokininin A ve B'dir. Substans P ve Nörokinin A düz kas kontraksiyonuna neden olurlar. Solunum yolu sekresyonunu arttırlar. Mukosilyer klirens artar. Vasküler permeabilityi arttırlarak ödem oluştururlar.^{19,21}

Substans P sağlamda Ep DRF ve PGE2'nin epitelden salınımını arttırır. Astımda ise bozulmuş bir epitel vardır. Bu etki görülmediği gibi, bu epitelden salınan NEP (nötral endopeptidaz) taşıkininlerin degradasyonuna neden olur.²¹

Substans P mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olur. Eozinofilleride degranüle eder. Makrofaj ve monositlerden inflamatuvar sitokinlerin (IL-6) salınımına nötrofillerin kemotaksisine yol açar.²¹

Aslında tüm mekanizmalar birbiriyle iç içe çalışır.¹² Mediyatör salan hücrelerden salınan histamin, serotonin, bradikinin, lökotrien ve prostoglandinler mukoza örtüsünün tahrip olduğu yerlerdeki C liflerini uyararak akson refleksini başlatabilir. Gerek akson refleksinin ortaya çıkışı ile, gerekse de NANC eksitator sinir uçlarından salınan nörokininlerle uyarılan bronş düz kası kasılarak mukus salgısı artışı perivasküler ve peribronşial ödem ortaya çıkar.

Mast hücresi immünolojik faktörlerle de uyarıldığı gibi non immünolojik olarak da uyarılır. İnflamasyonda biriken hücrelerin çok büyük bir bölümü, alveoler makrofajlar, mast hücreleri ve eozinofillerdir. İnflamatuvar hücrelerin salgıladığı histamin, bradikin prostoglandinler ve çevresinde mast hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu SP, NK-A ve NK-B gibi transmitterler mast hücrelerini aktive ederek daha fazla mediyatör salınımına sebep olurlar.²¹

NON İMMÜNOLOJİK, NON NÖRAL REGÜLASYON

Mast hücrelerinin çeşitli etkenlerle (güneş, çeşitli gazlar, egzersiz) direkt olarak hazır mediyatörleri deşarj söz konusudur. Bu mediyatörler immünolojik olaylarda olduğu gibi düz kas, sekretuar hücreler, damar yatağını etkileyerek ve afferent lifleri uyararak, düz kas hiperreaktivitesine sebep olurlar.¹²

Özetlenecek olursa genetik ve çevresel etkenlerle duyarlı hale gelmiş allerjik kişilerde, immünolojik mekanizmalar kadar nöral ve non nöral, non immünolojik yolda sorumlu olabilmektedir. Tetik hangi mekanizmayla çekilirse çekilsin hepsi birbirini tamamlayarak katkılarıyla bir bütünü oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kılıçturgay K. İmmünolojinin gelişimi. In; İmmünoloji. K Kılıçturgay (ed). Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, pp2, 1997.
2. Leung DYM, Allergic immune response. In; Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood. CW Bierman, DS Pearlman, CG Shapiro, WW Busse (Eds). 3th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, pp68, 1996.

3. Mohapatra SS, Lockey RF. Allergens. In; Current Review of allergic diseases. MA Kaliner (Ed). 1st. Ed, Current Med Inc., Philadelphia, pp52, 1999.
4. Barnes PJ. Patophysiology of allergic inflammation. In; Allergy.E Middleton, EF Ellis, JW Yunginer, CE Reed, NF Adkinson, WW Busse (Eds).5th. ed, Mosby –Year Book Inc., Missouri, 1. volume, pp356, 1998.
5. Centner J,Weck AL. Maladies allergiques courantes. In; Atlas immuno-allergologie. J Centner, AL Weck (eds). Hogrefe and Huber Publishers, Seattle, pp 99, 1995.
6. Gerard J.W., Blumenthal M.N: Genetic factors. In Bronchial Asthma. E.B.Weiss, M.Stein (eds) 3th ed. Little Brown Comp. Boston pp 26-31, 1993.
7. Godard P, Chanez P, Demoly P, Bousquet J, Pujol J L, Michel F B. Asthmologie 1. Ed, Masson S.A. Paris 1996.
8. Roitman-Johnson B, Blumenthal N.M.: Family analysis of histamine release. *J Allergy Clin Immunol* 81:232, 1988.
9. Marsh D.G. Genetic studies of Ig E responsiveness and asthma. In: From genetic to quality of life. P. Chanez, J. Bousquet, F.B. Michel, P. Godard (eds) 1st ed. Hogrefe and Huber Publishers. Seattle, pp 9-14, 1996.
10. King P.T.: Immunochemical properties of antigens that cause atopic diseases. In Bronchial Asthma. E.B.Weiss, M.Stein (eds) 3 th ed. Little Brown Comp. Boston pp 43-47, 1993.
11. Bellanti J.A., Kadlec J.V.: Overview of immune-mediated disease: Structure, function and regulation of the immune response. In Bronchial Asthma. E.B. Weiss, M.Stein (eds) 3 th ed. Little Brown Comp. Boston pp 50-56, 1993.
12. Yıldırım N: Bronş astmasının patogenezi. In: Bronş Astması. N.Yıldırım (ed) İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul pp 9-14, 1996.
13. Bukantz S.C., Lockey R.F.: IgE mediate hypensensitivity. In Bronchial Asthma. E.B. Weiss, M.Stein (eds) 3 th ed. Little Brown Comp. Boston pp 68-78, 1993.
14. Barnes J.B.: Inflammation. In Bronchial Asthma E.B.: Weiss, M.Stein (eds) 3 th ed. Little Brown Comp. Boston pp 80-94, 1993.
15. Busse W.W., Calhoun WF., Sedqwick JD: Mechanism of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 147: 520-524, 1993.
16. Roche W.P., Montefort S., Baker J., Holgate ST.: Adhesion molecules and bronchial epithelium. *Am Rev Respir Dis* 148: 579-582, 1993.
17. Laitinen LA, Laitinen A: Structural and cellular changes in asthma. *Eur Respir Rev* 4: 23, 348-351, 1994.
18. Szentivanyi A.: Adrenergic regulation. In Bronchial Asthma. E.B. Weissm, MStein (eds) 3 th ed. Little, Brown Comp. Boston pp 165-190, 1993.
19. Pueringer R.J., Casale T.B.: Functional activity of lower-airway nerves. In Asthma and Rhinitis, W.W. Busse, S.T. Holgate (eds) 1st ed. Blackwell Science Inc. Masachussets, pp 635-651, 1995.
20. Sorkness R.L., Calhoun W.J., Busse W.W.: Neural control of the airways and cholinergic mechanisms. In Bronchial Asthma. E.B.Weiss, M.Stein (eds) 3 th ed. Little Brown Comp Boston pp 217-229, 1993.
21. Barnes P.J., Nonadrenergic, non cholinergic nerves and neuropeptides. In Bronchial Asthma E.B. Weiss, M.Stein (eds) 3 th ed. Little Bronw Comp Boston pp. 232-249, 1993.