

Alerji ve Bağışıklık

Alerjik hastalıkların tümünde -astım, saman nezlesi (alerjik rinit), sinüzit veya alerjiye bağlı şok (anafilaksi)- en az bir şey ortakdır: Hemen hepsi bağışıklık sisteminin vücuda girmiş bir yabancı maddeye karşı savaş açmasının sonucudur. Son 20 yılda araştırmacılar bu hastalıkların nasıl oluştuğunu anlamaya çalışıyor. Rahatsızlık, hastalık yapabilen ve hatta ölüme yol açan bu olayların ayrıntılarını daha yeni yeni anlamaya başlıyoruz.

Alerjide ilk olay, kişinin vücuduna yabancı bir maddenin girmesi ve bunun ardından bağışıklık sisteminin harekete geçmesidir. Örneğin ABD'de açık havadaki alerjinin en sık görülen nedeni kanarya otu (Ambrosia) polenleridir. Kalıtsal olarak alerjiye eğilimli bir insan, solunum yoluyla polenlerden etkilendiği zaman, polenlerde bulunan proteinlere -bunlara allergen denir- karşı immünooglobulin E (IgE) denilen antikorlar yapar. Bu antikorların yapısı allergene göre değişir; bir başka deyişle, bu antikorlar allergene özeldirler.

Evrim sırasında IgE antikorları, insanları asalaklardan korumak için ortaya çıkmıştır. Her insan IgE yapar; fakat "alerjik" dediğimiz insanlar çok daha fazla IgE yapar. Örneğin kanarya otu alerjisinde, hasta, bu otun polenlerine karşı asalakmışlar gibi davranır ve böylece yanlış hedefe yöneltilmiş bir bağışıklık tepkimesi başlatır. Alerjik olmayan insanlarda polenler IgE değil, immünooglobulin G (IgG) ya da immünooglobulin M (IgM) gibi başka antikorlar yaptırır. IgG vey IgM insanlardaki alerjik tepkimelerde rol oynamazlar; aksine alerjiden koruyucu olabilirler.

Kalıtım, alerjide büyük rol oynar. Bir insanın çevresinde her gün rastladığı şeylere karşı IgE yapıp yapmayacağını kalıtım belirler. Araştırmalar alerjiye yol açabilecek birçok gen ortaya koymuştur. Bütün alerjileri tek bir gene bağlamak olası gözükmemektedir.

Eğer kan akrabalarınızda alerjisi olan birisi ya da birileri varsa, sizde de alerji olması olasılığı fazladır. Alerjik bir hastalığa yakalanmanızda başka etkenler de -virüs enfeksiyonları, sigara içmek ve hormonlar- rol oynayabilir. Fa-

kat hâlâ aynı aileden gelen ve ailelerinde alerji bulunduğu için alerjik hastalığa aynı kalıtsal eğilimi taşıyan insanların, neden birinde alerji oluyor da ötekinde olmayabiliyor, bunu bilmiyoruz, ya da aynı allergenden etkilenmesine karşın neden birinde astım oluyor da ötekinde kurdeşen (ürtiker, kaşıntılı deri döküntüleri) oluyor, bunu da bilmiyoruz.

Bütün immünooglobulinleri (ki hepsi beş tanedir; IgE, IgG, IgA, IgM, IgD) B lenfosit denilen özel akyuvar hücreleri yapar. B lenfositlerinin antikor yapısına, yardımcı T lenfositleri denilen akyuvarlar yardım eder. Ayrıca B lenfositlerine makrofaj hücreleri de yardımcı olur. Makrofajlar yabancı



Alerjik bir insanda, alerjik olduğu maddeden 0,1 cc deri içine enjekte edilmesiyle oluşan kabartı ve kızartı tepkimesi (kızartı-eritem ile birlikte şişlik-ödem).

maddeleri (allergen) içlerine alarak etkisizleştirir (fagositoz veya hücre yeme olayı) ve sonra onları T lenfositlerine sunarlar. Böylece T lenfositlerini etkisizleştirirler. T lenfositleri de B lenfositlerine, IgE yaptırır. Bir kişi, belli bir allergenle ilk karşılaştığında, yalnız o allergene bağlanan, yani allergene özel olan bir IgE antikorunu yapar.

Buna ek olarak dokularda bulunan mast hücrelerinde ve kanda bulunan bazofillerde IgE bağlayıcı almaçlar (reseptör) vardır. Bir mast hücresinde veya bir bazofilde 100 000' den fazla almaç bulunur. Antijene (allergen) özel IgE, bu hücrelerin yüzeyindeki bu almaçlarla bağlanır. Hastanın antijenle ikinci ve daha sonraki karşılaşmasında, IgE molekülleri bu hücrelerin yüzeyin-

de, siperdeki askerler gibi, hazır beklemektedir. Antijen sözü geçen hücrelerin yüzeyindeki IgE moleküllerine bağlanınca bu hücreler (mast hücreleri ve bazofiller) etkinleşir ve bir seri kimyasal madde salgılar. Bu maddeler de ergeç bir alerjik tepkimeye yol açar.

Her mast hücresi veya bazofil içinde, alerjiye yol açıcı otuzdan fazla madde taşıyan 500-1500 tanecik (granül) vardır. Bu maddelerin döküldüğü yer, alerjik tepkimenin yerini belli eder. Örneğin mast hücreler akciğerlerde etkinleşmişse, serbest kalan maddeler bronşları daraltarak nefes darlığı, hırıltı ve öksürük gibi astım belirtilerine yol açar. Bu maddelerin en iyi bilinenlerinden biri histamindir. Histamin deride açığa çıkarsa kaşıntı (kurdeşen), akciğerlerde açığa çıkarsa bronş daralması (astım) ve bütün vücutta açığa çıkarsa alerji şoku (anafilaksi) yapar. Mast hücreleri ve bazofillerin yaptığı ikinci grup maddeler lökötrienlerdir. Bunlar da histamin gibi etki yapar. Mast hücreleri ve bazofillerin yaptığı üçüncü grup maddeler sitokinlerdir. Bazofillerin yaptığı sitokinlerden biri interlökin-4 adını taşır; vücutta daha fazla IgE yaptıran bu maddedir.

Bütün "oyuncular" (IgE, histamin, lökötrienler ve sitokinler) yerini alınca "maç" başlar. Çok büyük bir hızla alerjik tepkime oluşur. Örneğin kanarya otuna alerjik bir insan, bu otla karşılaştıktan birkaç dakika sonra aksırmaya ve hırıltılı soluk almaya başlar. Burnu kaşınır ve burnundan çeşme gibi su akar; gözleri kızarır, yaşarır ve kaşınır. Bir astım krizi geçirebilir. Bazen bu kadar hızlı gelişen alerjiye ani aşırı duyarlılık (hipersensitivite) denmektedir.

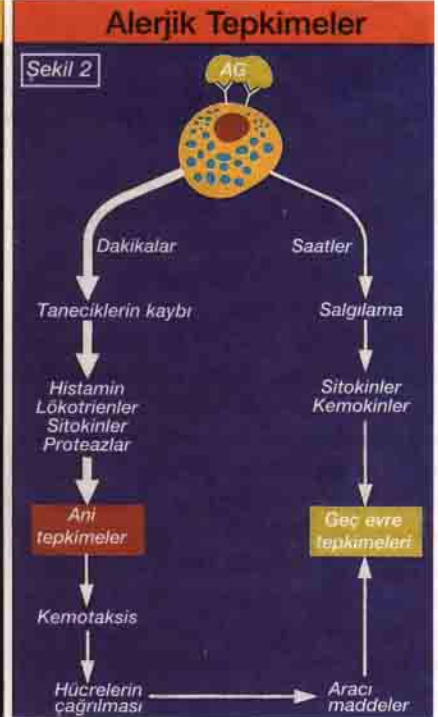
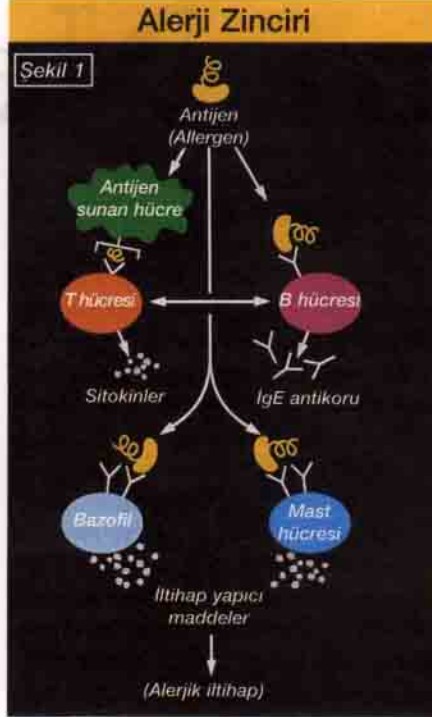
Bazı insanlara "alerjinin geç evresi" denilen dönemde alerji belirtileri gösterir. Mast hücrelerinin içlerindeki maddeleri salgıladıkları yerler, saatlerce sıcak, duyarlı, şiş ve kızarıklık kalır. Bu geç tepkimenin nedeni, mast hücrelerinin salgıladıkları maddelerle olay yerine özinofil, nötrofil ve lenfosit denilen diğer akyuvar hücrelerini çağırmasıdır. Bu hücre çağırıcı maddelere kemo-taktik etkenler denir. Örneğin interlökin-5 özinofil hücrelerini, interlökin-16

lenfositleri çağırır. Olay yerine erişen bu yeni akyuvarlar alerjinin geç tepkimesini başlatırlar. Eozinofiller alerjik olmayan kişilerde kan hücrelerinin % 2-5'ini oluştururken alerjik olanlarda 2-3 kat artar. Eozinofillerin görevi vücuda giren asalakları öldürmektir. Bu hücreler hastalık yapıcı mikropları öldürebilir. Eozinofiller olay yerine geldikten sonra mast hücrelerinin yaptığı maddelere benzer maddeler -lökotrienler dahil- yaparlar. Ayrıca daha genel olarak toksik maddeler, örneğin "temel (major) bazik protein" denilen maddeyi salgırlar. Bu madde dokulardaki tahribatı artırarak geç evre tepkimesinde rol oynar.

Nötrofil denilen akyuvarlar vücuda mikroplara -bakteriler dahil- karşı korumakla görevlidir. Fakat alerjik bir tepkimeye karıştıkları zaman, protein parçalayıcı enzimler dahil, birçok kimyasal madde salgırlar; bunlar da doku tahribatını artırır. Geç evre alerji tepkimelerinin baş oyuncularını lenfositler olabilir. Örneğin Th-2 lenfositleri, interlökin-4 ve interlökin-5 yapar ve böylece alerji yanıtını kuvvetlendirir. Th-1 lenfositleri ise, özellikle tüberküloz gibi hastalıklarda, geç alerjik yanıt oluşturur. Th-1 hücreleri ayrıca interferon-gama yapar; bu aslında alerjik yanıtı baskılayan bir sitokindir.

Erken ve geç alerjik tepkimeler birçok hastalık belirtisine yol açar. Alerjik deri belirtilerini ele alalım. Alerjik bir insanın derisi içine alerjik olduğu madde enjekte edilirse, o noktada sivrisinek ısırığına benzer bir tepkime oluşur: Soluk bir merkez etrafında kırmızılık (eritem) ve şişlik (ödem) vardır. Buna "kabartı-kızartı" yanıtı denir. Ani alerjik tepkimelerde bu tür bir yanıt 15 dakika içinde başlar ve 30-90 dakika sürer. Fakat bazen ani tepkime yerine geç tepkime olur. Bu da 6-8 saat sonra başlar ve 24 saate kadar sürebilir.

Burundaki ani alerjik tepkime, akıntı, burun içinde kaşıntı ve akıntı biçiminde görülür. Burunda geç alerjik tepkime, burun iç zarının (mukoza) şişerek burnu tıkamasına ve bol bol sümük (mukus) gelmesine neden olur. Tedavi edilmezse bunlar bir süre sonra kısa süren (akut) veya süregelen (kronik) sinüzit (alın, kalbur ve üst çene kemiklerinin ve kaması kemiğinin içindeki burna açılan boşluklardaki zarın iltihabı) yapabilir.



ABD'de astım sıklığı ve ağırlığı artmakta olduğundan, alerji konusundaki araştırmaların çoğu akciğerle ilgilidir. Akciğerde ani alerjik tepkime, kendini hırıltılı solunum, nefes darlığı ve öksürükle belli eder. Bu belirtiler hasta alergenle karıştıktan birkaç saniye veya dakika sonra ortaya çıkar ve bir saat içinde kaybolur. Fakat 3-4 saat sonra geç evre alerjisi olarak nefes darlığı ve öksürük başlar ve 24 saate kadar sürebilir. Geç evre tepkimeleri, astımı ağırlaştırıcı nedenlerden biridir. Geç evrede eozinofiller, nötrofiller, lenfositler, monositler, bazofiller ve mast hücreleri baş rolleri oynamaktadır.

Alerji tedavisinde ilk adım, hastayı alerjik olduğu maddelerden uzak tutmaktır. Polen alerjisi olanlar, polenlerin havada arttığı saatlerde evden dışarı çıkmamalı ve evdeki polenleri azaltmak için iklimlendirici (air conditioner) kullanılmalıdır. Besinlere karşı alerjide bazı besinleri yememek gerekir.

Fakat alergenlerin hepsinden uzak durmak olanaksızdır. Bu nedenle tıp alerjik tepkimelere karşı bir çok ilaç kullanır. Örneğin antihistaminikler, mast hücreleri ve bazofillerce yapılan histamini bloke eder ve bu yolla kaşıntı ve şişliği azaltır. Fakat ağır alerjik tepkimelerde antihistaminikler yeterli olmayabilir. En yeni ilaçlardan bir bölümü lökotrienlerin etkisini gidermeye yöneliktir. Diğerleri belli bir maddeye değil, organa yöneliktir. Örneğin sempatik

sinirlerin beta liflerini uyaran ilaçlar, alerjik bir tepkimeden sonra bronşların daralmasını önler. Ağızdan tablet olarak verilen veya aerosol olarak solunan steroidler (böbrek üstü bezi hormonlarının -kortizonun- sentetik şekilleri), alerjinin değişik evrelerini etkiler. Bunlar özellikle ağır alerji olgularının tedavisinde kullanılmaktadır. Başka tedavilere yanıt vermeyen astım olgularında da etkilidirler. Epinefrin (adrenalin), mast hücrelerinden salgılanan kimyasal maddelerin etkisine karşı koyar ve mast hücrelerinin etkinliğini azaltır. Alerjiye bağlı şokta, ki çok ivedi bir durumdur, verilecek ilk ilaç epinefrindir.

En iyi ilaçlar bile alerjiyi yatıştırmasa, doktorlar alerji iğneleri yaparak bağışıklık yanıtını değiştirmeyi dener (bağışıklık tedavisi veya immünoterapi). Bu tedavide hastaya, alerjik olduğu maddeler az miktarlarda tekrar tekrar enjekte edilerek bağışıklık sistemi o maddeye karşı duyarsızlaştırılır (desensitizasyon). Bu tedaviyle vücutta allergene özgü IgE ve mast hücre yanıtı azalır.

Alerji ve onun tedavisi hakkında çok şey biliyorsak da daha öğreneceğimiz çok şey vardır. Alerji hastalarının sayısı durmadan arttığından bu hastalıkların tedavisi için yeni ve daha etkili ilaçlar bulunması için araştırmalar yapılması şarttır.

Discover, Allergy and Immunity, Mart 1998
Çeviri: Selçuk Alsan