İmmün Reaksiyonlarda Otofarmakolojik Mediyatörlerin Yeri

Dr. Z. S. Ercan* / Dr. R. K. Türker**

Hipersensitivite reaksiyonları başlıca temel immunolojik yönlerine bağlı olarak iki gruba ayrılırlar: (1) Birincisi hümoral antikorla hüsule gelen reaksiyonlar, (2) ikincisi lenfoid hücrelerle husule gelen reaksiyonlardır.

Serumdaki antikorlarla husule gelen doku harabiyetleri çok ani olarak başlar ve bu özellikleri dolayısiyle "çabuk tipteki reaksiyonlar" ismi ile anılırlar. Bunun aksine olarak birçok allerjik fenomenler ancak hücre aracılığı ile husule gelir ve ilk belirtiler ancak 6-8 saat sonra ortaya çıkar ki bu özelliği dolayısiyle bu tip reaksiyonlara "geç reaksiyonlar" denmektedir.

Hipersensitivite reaksiyonları genel olarak 4 grupta toplanmıştır:

1. Tip I: Bu grupta tecrübi ve klinik anaflaktik reksiyonlar toplanmaktadır. Bu grubun temel mekanizması, plazmada mevcut bulunan bir antikor ve bu antikorun fikse olabileceği muayyen bazı özel hücrelerdir. Bu tip antikorlar "sitotropik antikor" diye isimlendirilmektedir. Bu sitotropik antikor hücreye tamamen fiks olmuş sitotropik antijenle birleşmek suretiyle kuvvetli bir harabiyet husule getirir ve böylece farmakolojik bakımdan son derece aktif pek çok mediyatörün açığa çıkıp dolaşıma karışmasına sebebiyet verir. Bu mediyatörler arasında histamine, serotonin, SRS-A, keza kininler zikredilebilir.

2. Tip II: Bu tip reaksiyonda antijen target hücrede lokalizedir. Ya hücre sathına bağlı olarak bulunur veya hücrenin tabii bir parçasıdır. Antikor ise kan dolaşımında bulunur ve antijenle birleşip aglutinasyon husule getirmesi için mutlaka komplemana ihtiyaç vardır. Aglütinasyon

* A. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi.

** Aynı Fakülte Farmakoloji Profesörü.

sonucu target hücre harabiyeti ortaya çıkar. Belli başlı target hücreler arasında Eritrosit, Lökosit ve trombositler sayılabilir.

3. Tip III: Bu tip reaksiyonların başında arthus fenomeni, serum hastalığı, poliartiritis ve glomerulonefritis gelir. Bunlardan Arthus fenomeni, dolaşımda mevcut bulunan artikorlar antijenle birleşip özellikle damar cidarı veya interstisiyel ortamda immün bir kompleksin teşekkülü ile ortaya çıkar. Dokuda husule gelen harabiyet özellikle polimorf nüveli lökosit ve trombositlerden açığa çıkan proteolitik enzimlerle husule gelir. Bu enzimlerin aktivasyonu damar cıdalarının harabiyeti, hemoraji, ödem ve hücrevi infiltrasyona yol açar. Bu reaksiyonun teşekülünde de kompleman önemli rol oynar.

Serum hastalığı veya glomerülo nefritiste antijen çok uzun bir süre sirkülasyonda bulunur. Bu süre zarfında antijene karşı çok ufak miktarda antikor teşekkül eder. Antijen-antikor kompleksi solübl olup özellikle çok ufak kan damarlarında lokalize olur. Ortaya çıkacak reaksiyonlar Arthus fenomeninkine çok benzer.

4. Tip IV: Bu tip reaksiyonlar genellikle geç ortaya çıkan bir immünolojik temele dayanır. Ekseriye "Tüberkülin" tipi hipersensitivite reaksiyonları bu gruba örnek sayılabilir. Genel olarak bu tip reaksiyonlarda antikorların rolü kabul edilmemektedir. Burada doku harabiyetine sebebiyet veren hadise, antijenin hassaslaşmış lenfositik hücrelerle etkileşmesinin bir sonucudur. Bu etkileşme sonucu pekçok sirküle eden mediyatör ortaya çıkar.

Yukarıda değişik tipleri belirtilmiş olan hipersensitivite reaksiyonlarının, aktif farmakolojik mediyatörler yönünden incelenmesi yapıldığında iki önemli husus ortaya çıkmaktadır:

1. Özel bazı hücrelerde mevcut bulunan veya depo edilmiş mediyatörlerin bu hücrelerin dışına çıkması ve dolaşıma karışması keyfiyeti.

2. Target hücrelerin lizisi sonucu ortaya çıkan özellikle proteaz tabiatındaki enzimlerin aktive ettiği mediyatörlerin seviyesindeki artma keyfiyeti.

Hipersensitivite reaksiyonlarında rolü olan aktif mediyatörleri kimyasal yapıları bakımından değişik gruplarda toplayabiliriz. Bunlar içinde en önemli olanlar ya basit amin veya polipeptid yapıdadırlar.

Amin yapıdaki hipersensitivite reaksiyonları mediyatörlerinin başında histamin ve serotonin gelmektedir. Genellikle mast hücrelerinin meta kromatik granüllerini teşkil eden histamin-heparin kompleksi bu hücrenin tahribi ile ya rejyonal olarak açığa çıkan veya çok kuvvetli ve bütün

organizma mast hücrelerinin tahribi ile sistemik sirkülasyona bol miktarda karışır ve böylece ilginç klinik tabloların ortaya çıkmasına sebebiyet verir. Lokal mast hücresi tahribi bulunmuş olduğu bölgeye göre değişik semptomların ortaya çıkmasına sebebiyet verir. Örneğin bronkial sistemde bu şekilde bir olay açığa çıkan histaminin şiddetli bronkokonstriksiyonu sonucu astma tablosunun ortaya çıkmasına sebebiyet verir. Keza lokal mast hücreleri tahribi ciltte ürtikeria teşekkülüne yol açar. Sistemik olarak çok büyük miktarda mast hücresi tahribi ile sirkülasyona yüksek miktarda histamin karışması bu aminin tipik hemodinamik etkisinin ortaya çıkmasına sebebiyet verirki bu tablo anafilaktik şokta görülenin aynıdır. Nitekim anafilaktik şoklarda kanda çok yüksek seviyede histamin tespit edilebilir. İmmünolojik reaksiyonlar sonucu tahrip olan mast hücrelerinin yüksek seviyede histamin salıvermesininin, teşekkül edecek klinik tablodaki rolü, bu şekildeki mekanizmaların hücre seviyesinde mediyatörün çıkışını bloke etmekle önlenebileceği düşünülmüştür. Nitekim disodyum kromoglikat mast hücrelerinin tahribini önlemek suretiyle histamin salıverilmesini durdurur. Bu özelliğine istinaden ismi geçen madde tedavide astma gibi immünolojik hastalıkların tedavisinde kullanıl maktadır.

Aminler arasında, özellikle trombositler içinde bulunan serotonin'in bu hücrelerin lizisi sonucu serbest hale geçmesi, immünolojik reaksiyonların önemli bir mediyatörü olarak rol oynar. Tıpkı histamin gibi, pekçok vasküler lezyonların teşekkülünde önemli bir aracı olarak rol oynar. Önemli olan diğer bir hususta immün reaksiyonlar seyrinde bu iki aminin sentezinde artma veya yıkılmasında bir azalma olmaması artmış kan seviyesinin sadece depolardan boşalmaya bağlı olmasıdır.

İmmün reaksiyonlarda son derece önemli mediyatör rolü olan diğer bir sistem polipeptid yapıda "kinin" sistemidir. Kinin sisteminin immün reaksiyonlardaki rolü bir bakıma histamin ve serotonin'den farklıdır. Önemli olan ilk husus bu maddelerin seviyesindeki artmanın, sentezlerinin artmasına bağlı olduğudur. Başka bir değimle kinin'ler depo olan maddeler değillerdir. Böylece kininlerin seviyesindeki artma bu sistemi aktive eden enzim seviyesindeki artmanın ve böylece kinin sentezinin yükselmesinin sonucu ortaya çıkar. Bunun yanında aktif kininlerin parçalanmasını temin eden enzimlerin azalmasıda yükselmenin bir sebebi olabilir. İmmün reaksiyonların sonucu dokuda proteaz aktivitesi artması, özellikle kalikrein aktivitesindeki yükselme kininlerin aktif hale geçmesinde önemli bir başlangıçtır. Keza lokal olarak teşekkül etmiş koagulasyon hadiselerinde Hageman faktörünün aktivasyonu yine kininlerin aktivasyonunda önemli bir başlangıç teşkil eder. Fibrinolizis olayında plasmin aktivasyonuda kininlerin serbest hale geçmesinde

başka bir stimülasyon kaynağıdır. Yukarıda tarif edilen bütün hipersensitivite olaylarında bu seviyelerinde artma ve dolayısile kininlerin serbest halde bol miktarda dolaşıma karışmaları mümkündür. Bunun yanı sıra kinin sistemi aktivasyonunda diğer aracı aminlerin, örneğin histamin, serotonin ve SRS-A nında rolü gösterilmiştir. Keza bu aracıların sebebiyet verecekleri doku iskemisi veya doku anoksisi yine proteaz aktivasyonunu sağlayan önemli etkenlerdir.

Kinin sistemi aktivasyonundaki artma in vitro deneylerlede gösterilmiştir. Örneğin antijenle temasa gelmiş bir kobay akciğeri vücüt haricine çıkarılıp aynı antijenle tekrar temasa getirilirse bol miktarda kinin açığa çıkar. Yalnız kinin değil diğer hallerde histamin, serotonin ve SRS-A'nında perfuzata geçtiği gözlenmiştir. Önemli olan bir husus bu ortama EDTA ilave edildiğinde kinin sisteminde bir değişme olmamasına rağmen histamin, serotonin ve SRS-A salınmasının bloke olmasıdır. Son yıllarda immünolojik reaksiyonlarda önemli bir aracı daha keşfedilmiştir. Bu aracı RCS'dir. Spesifik bir antijene karşı hassaslaştırılmış bir kobay akciğeri bu antijenle temasa gelince tavşan aortunu şiddetle kasan bir maddenin açığa çıkmasına sebebiyet veriyor. Bu madde son derece labildir ve ısıya karşı hassastır. Muhtemelen prostağlandinlerin teşekküün den önceki ara maddelerden biridir. Fakat şu ana kadar kimyasal yapısı henüz bilinmemektedir.

Bütün bu mediyatörlerle henüz daha tarifi yapılmamış pekçok kimyasal aracılar allerjik fenomenlerde nihaî cevabın ortaya çıkmasında sorumludurlar. Böyle bir yaklaşımla bu maddelerin teşekkülünü önlemek veya periferik etkilerini bloke etmek teşekkül edecek klinik tablonun düzelmesi için uygun bir yol olarak düşünülebelir.