

Aeroallerjenler ve Bronş Astması

Sevim BAVBEK*

*Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

Yirminci yüzyılın başlarında Prausnitz and Kustner allerjik hastaların serumlarında cilt testi pozitifliğine yol açan ve bireyden bireye serum enjeksiyonları ile geçebilen bir aktif maddenin varlığını ispatladılar. Ancak serumdaki bu aktif maddenin IgE grubu antikolar olduğunun gösterilmesi için 1966'ya kadar beklemek gerekti. Ishizaka ve arkadaşları sadece IgE'yi değil aynı zamanda mast hücresi ve bazofiller üzerindeki yüksek affiniteli IgE reseptörlerini de ortaya çıkardılar (1). IgE'nin gösterilmesi, antiIgE üretimine ve radioallergosorbent test (RAST) geliştirilmesine neden oldu (2). Bu ölçüm yöntemlerinin daha da geliştirilmesi ile inhalasyon yoluyla tekrarlayan düşük doz allerjenle karşılaşmanın lokal IgA ve serumda IgG, IgE antikolarının yapımına yol açtığı saptandı. Daha sonraki dönemlerde ise polene karşı serum IgE antikoları ile saman nezlesi arasındaki çok güçlü birliktelik bu antikoların hastalıkta muhtemel bir rol oynuyor olması ihtimalini gündeme getirdi ve yapılan pekçok çalışma ile de bu ilişki kesinlik kazandı. Göz ve burun mukozasına ulaşan polenlerden açığa çıkan antijenik moleküller mukoza bariyerini geçip mast hücre yüzeyindeki IgE moleküllerine bağlanmakta ve bu hücreleri aktive edip mediatör salınımına yol açmaktadır. Polen sporları genelde 10mm'den büyüktür ve bu nedenle alt solunum yollarına ulaşması burun ve göz mukozasına göre güçtür (3). Öte yandan astma ve atopik dermatit gibi sürekli olma özelliğindeki diğer allerjik hastalıklarda bir allerjene maruziyetin hastalıktan özellikle sorumlu olduğu noktası bu kadar açık değildir. İnhal allerjenlerin astmadaki rolü ilk olarak 1873'de Charles Blakley'in allerjik rinit ve astma nedeninin çayır polenleri olduğunu gösteren araştırmasının yayınlanmasıyla gündeme gelmiştir. Ancak akar antijenleri, mantar sporları, hayvan epitel ve

tüy allerjenleri gibi küçük çaplı olmaları nedeniyle alt solunum yollarına kolaylıkla ulaşabilen allerjenlerle duyarlanmanın astma ile birlikte görülmesi daha sıktır. Etkenden uzaklaşma ve çevresel kontrol sonucunda bu grup hastalıklarda gözlenen iyileşmeler allerjenle karşılaşmanın önemli bir yeri olması olasılığını güçlendirmektedir (4).

Gerçekte allerjenlerin çoğu ev içi ve ev dışı yerleşimleri nedeniyle sürekli inhale etmek durumunda olduğumuz vücut sıvılarında çözünür özellikle proteinlerdir ve 2 ana grupta incelenir (4, 5).

1-Ev Dışı Allerjenler

2-Ev İçi Allerjenler

Ev Dışı Allerjenler

Bu grup allerjenlerin kaynağı ağaçlar, otlar yabancı otlar ve mantarlardır. Pek çoğu mevsimsel ve coğrafi dağılım farklılıkları gösterir.

Polenler

Allerjik hastalıkların %10-20'sinden sorumlu olarak en önemli aeroallerjen grubunu oluşturmaktadır. Bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır ve her bitki türü için şekli ve büyüklüğü farklıdır. Genelde büyüklüğü 5-200 mm arasında değişmekle birlikte özellikle rüzgarla polenleri dağılanlarının çapları 17-58mm arasındadır. Bu boyuttaki çok fazla sayıda polen tanecikleri ortama yayılmakta ve bunlar rüzgarla havada kilometrelerce taşınabilmektedirler. Havadaki polen sayısı, nem oranı ve günün uzunluğu gibi faktörlerle günden güne, hatta aynı gün içinde değişebilmektedir. Nemli havalarda hemen hiç bulunmazken, kuru ve sıcak havalarda, sabahın geç saatleri ve öğleden sonra bol miktarda ortama yayılırlar. Bir polen taneciğinden allerjenin ayrılması oldukça hızlıdır ve genelde büyük çaplı olan polenler burun mukozasında tutdukları için burun; polenden ayrılan allerjenik proteinlere maruz kalan ilk kapıyı oluşturur. Hastalık oluşturmak için gerekli

Geliş Tarihi: 15.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.Sevim BAVBEK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Allerjik Hastalıklar BD, Cebeci, ANKARA

polen sayısı kesin belli değildir ancak daha önceden polenle karşılaşmış olmak daha sonraki karşılaşmalarda daha düşük dozlarda semptom çıkmasına yol açarak kolaylaştırıcı rol oynamaktadır.

En önemli polen allerjisi olarak; çayır poleni (Rye grass: *Lolium perenne*, Timothy grass: *Phleum pratense*, June grass: *Poa pratensis*, Bermuda grass: *Dactylis glomerata*), yabancı ot poleni (*Artemisia vulgaris*, *Parietaria judaica*, *Ambrosia artemisiifolia*: short ragweed, *A. trifida*: giant ragweed), ağaç poleni (birch, oak, olive) ana grupları kabul edilir. Hububat polenleri (corn: *Zea mays*, rice, wheat: *Triticum turgidum*) ise genelde büyük çaplı oldukları için havada az oranda bulunurlar ve ancak direkt maruz kalma ile semptomlara yol açarlar. Çayır polenlerinden Timothy poleni İngiltere için önemli bir allerjen kaynağı iken, ragweed Kuzey Amerika'da allerjik hastalıkların önemli bir bölümünden sorumludur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Ankara'da çayır polenlerinden *Plantago*, *Artemisia*'nın Mart sonundan Eylül sonuna kadar; ağaç polenlerinden *Betula*, *Platanus* ve *Populus*'un özellikle Mart ve Nisan ayında atmosferde yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (6, 7, 8, 9).

Mantar sporları

Pek çok farklı mantar türünden salınırlar ve havada büyük miktarlarda bulunurlar (>1000/m³). Boyutları 2 mm çapından 20 mm uzunluğuna kadar değişebilmektedir. Ancak bu küçük mantar sporları kalitatif veya kantitatif olarak allerjik semptomlara neden olma bakımından polenlere eş tutulamaz. Sporlar genellikle allerjik proteinlerini ancak uygun koşullarda üremeye başladıktan sonra ortama salarlar. Üremeleri için %80'i geçen reaktif neme ihtiyaç vardır. *Alternaria* ve *Cladosporium* özellikle ev dışı mantarları, *Penicillium* ve *Aspergillus* ev içi mantarları oluşturmaktadır. Mantar allerjenlerinin özellikleri üzerinde çalışmak allerjenin özelliğinden dolayı oldukça güçtür.

Ev İçi Allerjenler

En önemli grubu ev tozu akar'ları oluşturmaktadır. Akarlar 8 bacaklı, ışıktan kaçan ve görme yetenekleri olmayan 0.3 mm uzunluğundaki artropodlardır. Dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir (10). İnsan deri döküntüleri ile beslenir ve en yaygın bulunan türlerinin daha çok rutubetli iklimleri seven *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) ve *Euroglyphus maynei* ile kuru geçen kış iklimlerinin olduğu ülkelerde görülen *D. farinea* ve tropikal, sub-tropikal alanlarda bulunan *Blomia tropicalis*'dir. Ortamın nemlilik derecesi akar sayısı bakımından en belirleyici faktördür ve 8g/kg

lık absolu nem optimal akar büyümesi için gereklidir. Fotofobileri ve su kaybetmeye karşı duyarlılıkları nedeniyle halı, yatak, yorgan, yastık, giyecekler ve döşemeli mobilyaların derinliklerinde yaşamayı tercih ederler. Akarların sindirim sisteminden salınan bazı digestive enzimlerin önemli allerjen kaynağı olduğu ve bu allerjenlerin akar feçeslerinde yoğunlaştığı gösterilmiştir. Akarların ürettiği 20'den fazla allerjen vardır ancak allerjenitenin önemli bir bölümü Grup I ve II allerjenlere aittir. 15-30mm çapında ve kolayca havaya karışabilen akar feçeslerinden bu allerjenler hızla ayrılabilen ve ulaştığı bireylerde genetik olarak da yatkınlık varsa IgE aracılı duyarlanmayı başlatabilmektedir (4, 11).

Kedi

Kedi kaynaklı allerjenlere duyarlanma sıklıkla görülmektedir. En önemli kedi allerjisi olan Fel d I (*Felis domesticus* allergen I) kedi allerjilerinin çoğundan sorumludur. Fel d I klonlanmış ve geninin kedi derisindeki sebace glandüler yapılarında olduğu gösterilmiştir. Kedinin düzenli yıkanması ile allerjenin miktarı önemli oranda azaltılabilir. Ayrıca kedi idrarında ve tükürüğünde az miktarda da olsa Fel d I mevcuttur. Allerjenin önemli bir bölümü 2.5mm'den küçük havada uzun süre asılı durabilen partiküller içindedir ve büyük bir kısmı da bu nedenle solunum yollarına kolayca penetre olabilmektedir. Kedi sahiplerinin ev tozlarında önemli oranda Fel d I bulunurken hiç kedi olmayan evlerde Fel d I saptanması kedi antijenlerinin giyeceklerle taşınımı yolu ile de olabileceğini düşündürmüştür. Kedi antijenleri çok yapışkandır ve kedi uzaklaştırılsa bile allerjen düzeyi haftalarca yüksek kalır (1, 11, 12).

Köpek

Köpekler de önemli inhaler allerjen kaynaklarıdır. Esas allerjen Can f I (*Canis familiaris* allergen I) dir ve türe özel bir allergen elde edilememiştir. Köpeğin cinsine özel bir klinik cevap da söz konusu değildir.

Hamam böcekleri

Bunlara karşı duyarlanma Amerika'nın özellikle büyük şehirlerinde siyah ırkta astma prevalansı ve morbiditesindeki artıştan sorumlu tutulmaktadır. Ev tozu akarlarının tersine yoksullukla birliktedir. Bla g I (*Blattella germanica* allergen I) ve Bla g II ve Per a I (*Periplaneta americana* allergen I) bu grubun tanımlanmış ve monoklonal antikorları üretilmiş en önemli allerjenlerini oluşturmaktadır (11, 13).

Çekirge, örümcek, sinek, bit ve benzeri pek çok böcek ile de çok seyrek olmakla birlikte duyarlanmalar olabilmektedir.

Tablo 1. Aeroallerjenler

Allergen	Örnek	Yoğun olduğu dönem
Polen		
Çayır poleni	<i>Timothy, rye, bermuda</i>	Mayıs-Haziran
Yabani ot poleni	<i>Ragweed, Artemisia, Pariearia</i>	Ağustos-Ekim
Ağaç poleni	<i>Birch, oak, olive</i>	Şubat-Mayıs
Mantarlar	<i>Alternaria, Aspergillus, Cladosporum</i>	Kasım-Şubat ve yıl boyu
Hayvan epitel ve döküntüleri	Kedi, köpek, hamam böceği, kemiriciler	Yıl boyu
Akarlar	<i>D. pteronyssinus, D. farinea</i>	Yıl boyu

Kemiriciler

Kemiricilerin hem laboratuvarında araştırma amaçlı hem de evcil hayvan olarak beslenmesi sonucu bilim adamları, öğrenciler, teknisyenler, çocuklar ve erişkinlerde IgE aracılı duyarlanmalar, pozitif deri testi reaksiyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. Kemiricilerde allergenin ana kaynağı idrardır (5, 11). Tablo 1'de aeroallerjenler ve havada en yoğun olduğu dönemler gösterilmiştir.

Allerjene Maruz Kalma İle Duyarlanma ve Astma Arasındaki İlişki

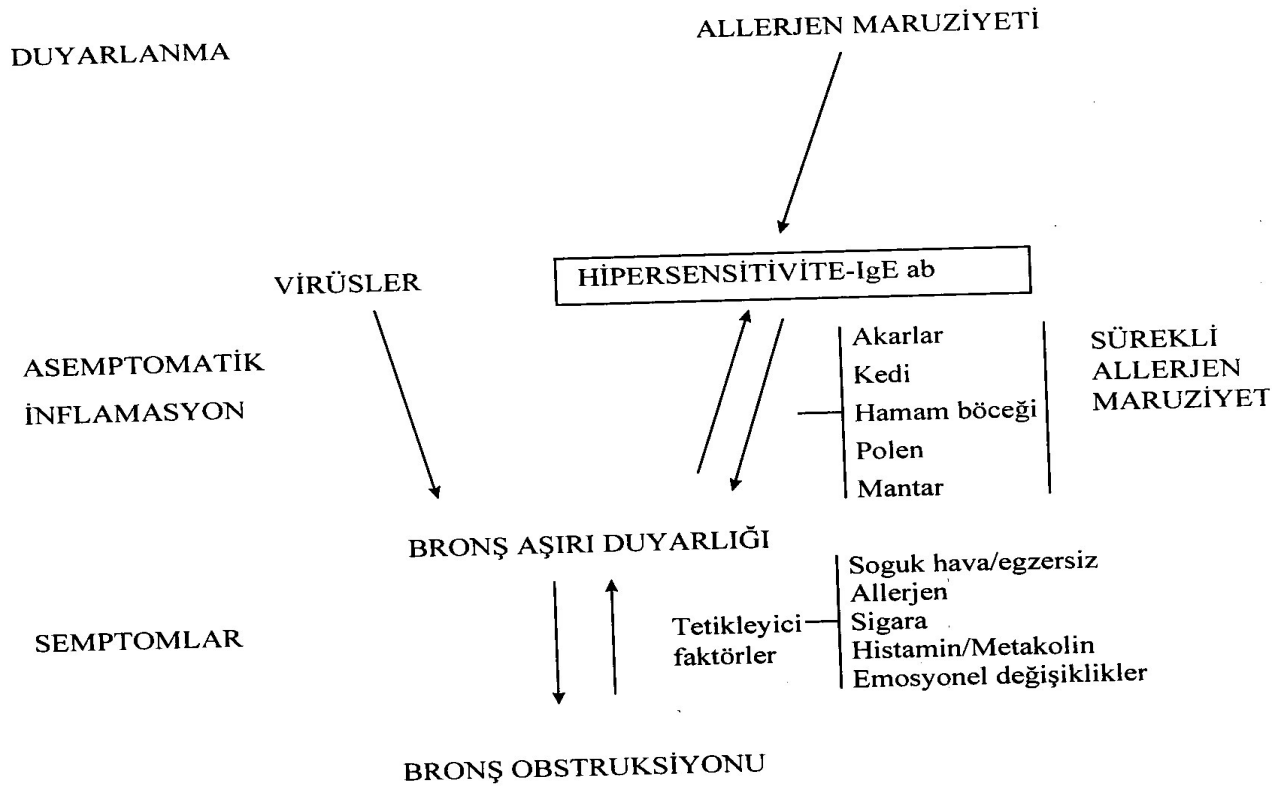
Astması olsun veya olmasın belli bir allerjene duyarlı olan bireylerin o allerjeni inhale etmesini takip eden 20 dakika içinde akut hava yolu tıkanıklığı geliştiği pek çok çalışmayla ortaya konmuştur. Allerjenin akut ataklar için bu tetikleyici özelliğine ek olarak kronik bronş aşırı duyarlılığı (BAD) olayına katıldığı da gösterilmiştir (14). Fiberoptik bronkoskobinin astmalılarda kullanıma girmesi ile de allerjenlerle sürekli karşılaşmanın BAD yol açmasının, bronş mukozasında enflamasyona yol açması yoluyla olduğunu açıklamak mümkün olmuştur. Hastanın duyarlı olduğu antijenle yapılan direkt bronş provokasyonunun doğal karşılaşımı ne kadar temsil ettiği tartışılmakla birlikte bu tür provokasyonun astma için karakteristik olan eozinofil ağırlıklı enflamasyona yol açtığı açıktır (15). Yaşamın ilk 2 yılında genetik yatkınlığa ek olarak allerjenle karşılaşma astma gelişimi açısından daha sonraki dönemlerde karşılaşmaya göre daha anlamlı bulunmuştur (16).

Pek çok çalışmada semptomatik veya akut astmada allerjenle karşılaşma ve duyarlanma riski ve semptom oluşumu arasındaki bağlantı ortaya konmuştur. Ayrıca ev içi allergen düzeylerini ölçerek duyarlanma ve bunu izleyen astma gelişiminin karşılaşılan allergen miktarıyla ilgili olduğu da gösterilmiştir. Allerjenle karşılaşmanın belli düzeyleri duyarlanmaya neden olurken, belli düzeyleri de duyarlanmış kişilerde astma gelişimine neden olabilmektedir. Fakat bu noktada bu allerjenlerin

genetik olarak yatkın olmayan kişiler için zararlı olmadığı gerçeğini hatırlamakta yarar vardır (17). Ev tozu akarları ile yapılan çalışmalarda 100 akar/gram toz olan ev ortamında yaşamının çocuklarda duyarlanma ve astmanın artmış riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir (18). Akarları ev tozlarında saymanın çok zaman alıcı bir işlem olmasını ve ev tozu akarının esas allerjenik kısmının akar feçesinde olduğu ve de akarların kendilerinin havada asılı olmadığı gerçeğini göz önüne alan araştırmacılar ev tozu içindeki akar antijenlerini ölçen bir dizi teknik geliştirmişlerdir (19, 20). Bu çalışmalar sonucu 100 akar/gram toz'un 2mg Grup I /gram toz'a eşdeğer olduğu ve bu değer evlerinde ev tozu akar allerjen düzeyinin bunun üzerinde olan toplumlarda, genetik olarak yatkın çocuklarda duyarlanmaya yol açan eşik değer olduğu ve bu duyarlanmanın astma ile beraber olabileceği bildirilmiştir (21). 1989 yılında yapılan International Workshop'da 10mg Grup I allergen /gram toz (= 500 akar/gram toz) astmalılarda akut atak gelişimi için gerekli eşik değer olarak saptanmıştır (22). Kedi allerjenleri için duyarlanmaya yol açan eşik değerler tam olarak bilinmemekte ancak 8mg Fel d I /gram tozun kedi duyarlı astmalılarda semptomlara yol açtığı ortaya çıkarılmıştır. Bu rakamlar hamam böcekleri için 2U/gram doz olarak bildirilmiştir (20).

Allerjenlerin astmadaki rolü için 3 basamaklı bir model geliştirilmiştir (Şekil 1). (5, 17).

İlk basamak genetik olarak yatkın kişilerde allerjenle uzun yıllar karşılaşmayı izleyen, IgE'nin katıldığı duyarlanma fazıdır ve semptomsuzdur. Bunu allerjenle karşılaşmanın sürmesi sonucu süregelen IgE yapımı ve T hücre cevaplarının yarattığı lokal mast hücre, T hücre ve eozinofillerden oluşan bronş inflamasyonu ve bunu izleyen bronş aşırı duyarlılığı takip eder. Allerjen taşıyan partiküllerin akciğere girişi her bireyde farklıdır ve bu partiküllerin temizlenmesi veya epitelin iyileşebilme kapasitesi allerjenin yarattığı etkiyi belirleyicidir. Süregelen allerjenle karşılaşma ile astma gelişen veya gelişmeyen gruptaki esas farkın allerjenin yol açtığı in-



Şekil 1. Allerjene maruziyetin astma oluşumundaki rolü.

flamasyonun derecesi olduğu sanılmaktadır. Bu aşamada öksürük veya wheezing gibi semptomlar olabilir veya tamamen kişi tarafından semptomsuz olarak tanımlanabilir. Son aşamada ise artık akut bronş daralması yakınmasının pek çok tetikleyici ile ortaya çıkabildiği dönemdir. Bu dönemde bazı perennial allerjenlerin (örn:ev tozu) tetikleyici olarak rolü çok az belirginken , bazı allerjenlerin (örn: kedi allerjeni) rolü hasta tarafından çok kolayca farkedilmektedir. Yine bu dönemde allerjenden başka pek çok nonspesifik faktörde hava yolu daralmasına yol açabilmektedir.

1920'lerden itibaren önemi farkedilen antijenlerle duyarlanma ile astma arasındaki ilişkinin diğer yönlerinin yani duyarlanmanın kendisinin antijenle karşılaşmaya bağlı olduğu ve semptomlarında bunu izleyen sürekli karşılaşmalarla ortaya çıktığı gerçeği allerjen miktarını ölçebilen tekniklerin uygulamaya girmesiyle tüm açıklığıyla gözler önüne serilmiştir. Bu noktadan yola çıkılarak allerjenden uzaklaşmanın çocuklarda duyarlanmayı önleme, astmalılarda da semptomları ve ilaç ihtiyacını azaltma noktasındaki etkinliği unutulmalıdır (4, 11).

KAYNAKLAR

1. Ishizaka K, Ishizaka I. Identification of IgE antibodies as a carrier of reaginic activity. J Immunol 1967, 99: 1187-97.
2. Wide L, Bennich H, Johansson SGO. Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. Lancet 1967, 2: 1105-09.
3. Patterson R, Grammer LC, Harris KE, Shaughnessy MA.. The role of allergens in airway disease. In: Busse WW, Holgate ST (eds). Asthma and Rhinitis. Blackwell Scientific Publication Inc 1995, 69, 895-7
4. Platts-Mills TAE. Allergens. In: Michael Frank et al (eds). Samter's Immunologic Diseases, 5th edition, Boston, Little Brown and Co. 1995, 1231-56.
5. Duff AL, Platts-Mills TAE. Allergens and Asthma. Pediatric Clin North Am 1992, 39(6): 1277-91.
6. Kaliner M, Lemanske R. Rhinitis and Asthma. JAMA 1992, 268 (20): 2807-29.
7. Doğan C, İnceoğlu Ö. Beytepe Kampüsü'nün (Ankara) Atmosferik Polenleri: II. Otsular. Hacettepe Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi 1995, 16: 69-98.
8. Doğan C, Erik S. Beytepe Kampüsü'nün (Ankara) Atmosferik Polenleri: I. Ağaç ve Çalılar. Hacettepe Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi 1995, 16: 33-67.
9. İnceoğlu Ö, Pınar NM, Şakıyan N, Sorkun K. Airborne pollen concentration in Ankara, Turkey 1990-1993. Grana 1994; 33: 158-61.

10. Acıcan T, Gürbüz L, Emekçi M, Mısırlıgil Z, Mungan D, Demirel Y. House dust mites in Ankara. *Doğa Tr J Med Scien* 1993 , 17: 167-75
11. Sporik RB, Heyman PW, Fernandez-Caldas E, Platts-Mills TAE. Indoor Allergens and Asthma. Childhood Asthma. Pathophysiology and Treatment. Second ed. In: Tinkelman DG, Naspitz CK (eds), Merce Dekker Inc, New York 1992, 497-535.
12. Hollander A, Doekes G, Heederik D. Cat and dog allergy and total IgE as risk factors of laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98(3):545-54.
13. Chapman MD. Cockroach Allergens: A common cause of asthma in North American Cities. *Insights in Allergy* 1993, 8(6): 1-9.
14. Platts-Mills TAE , Chapman M, Pollart SM, Sporik RB, Call RS, Heyman PW. The role of allergens. In: AB Kay, KF Austen, LM Lichtenstein (eds): Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment. Fourth International Symposium. London. Academic Press Ltd 1993, 27-39.
15. Sedgwick JB, Calhaun WJ, Glech GJ. Immediate and late allergic airway response to segmental antigen challenge: Characterization of eosinophils and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144: 1274-81.
16. Sporik RB, Holgate ST, Platts-Mills TAE,, Cogswell J.J. Exposure to house dust mite allergy (Der p I) and the development of asthma in childhood a prospective study. *N Eng J Med* 1990, 323:502-7.
17. Platts-Mills TAE. Mechanisms of bronchial reactivity: The role of immunoglobulin E. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145: 44-7.
18. Korsgaard J. Mite asthma and residency: A case control study on the impact of exposure to house dust mites in dwellings. *Am Rev Respir Dis* 1983, 128: 231-5.
19. Chapman MD, Heyman PW, Wilkins SR, Brown MJ, Platts-Mills TAE. Monoclonal immunoassays for the major dust mite (Dermatophogide) allergens, Der p I and Der f I and quantitative analysis of the allergen content of mite and house dust extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1987, 80: 184- 94.
20. Chapman MD. Analytical methods: Immunoassays in Bioaerosols. II. series. Harriet A Burge (eds), 1995, CRC Press, Boca Raton 235-48.
21. Sporik RB, Chapman MD, Platts-Mills TAE. House dust mite exposure as a cause of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992, 22: 897-906.
22. Platts-Mills TAE, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma: A world wide problem. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 83: 416-27.