

Allerjik Reaksiyonun Nöroregülasyonu

Tomris KABAKÇI*

* Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji BD, Öğr.Üy., İZMİR

Allerjik reaksiyonun oluşmasında nörolojik mekanizmanın önemli bir yeri vardır. Burun, farinks, larinks, trakea, bronşlar ve derinin çeşitli faktörlerden (inhale maddeler, iritanlar, mikrobial ajanlar) korunması, epitelyal, vasküler, glandüler ve düz kas fonksiyonlarının regülasyonu bu sistem ile sağlanır (6, 7). Sempatik, parasempatik ve sensorial sinir dokusu bu regülasyonda rol oynar. Sensorial sinirler mukoza çevresinin stimülasyonunu alır, parasempatik ve sempatik refleksi, lokal parasempatik yanıt ve lokal nöropeptidlerle nörojenik inflamasyona neden olur (4). Sensorial, parasempatik ve sempatik sinirlerin her biri, klasik nöropeptidler içerirler (asetilkolin, norepinefrin v.b.) (Tablo 1).

Sensorial nöronlarda substans P (SP), nörokinin A (NKA), kalsitonin gen-related peptid (CGRP) bulunur. Parasempatik nöronlar başlıca asetilkolin (Ach), vasoaktif intestinal peptid (VIP) iktiva eder. Sempatik nöronlarda ise norepinefrin, nöropeptid Y (NPY) vardır. Bir tek nöronun depolarizasyonu tüm periferik ve santral nöropeptidlerin kombinasyonunun sekresyonunu sağlar. Çünkü bu mediatörler sinerjistik, antagonist veya otoregülatör etki göstereceklerdir.

Farmakolojik çalışmalar nöral fonksiyonları şöyle sınıflandırmıştır:

- Adrenerjik (bronkodilatatör)
- Kolinerjik (bronkokonstriktör)
- Nonadrenerjik, nonkolinerjik inhibitör (i-NANC)

- Nonadrenerjik, nonkolinerjik eksitator (e-NANC)

NANC aktivasyonu yeni bir sinir sistemi olarak tanımlanmıştır (8). Aşağıda bu sistemlerin allerjik reaksiyonlara etkisini ve sistemlerdeki bozuklukların neticelerini inceleyeceğiz.

Sensorial Sinirler

Nazal sensorial sinirler trigeminal gangliyonundan çıkar ve burnun etmoidal ve posterior nazal sinirleri (damarlar, gland ve epiteli) inerve eder (16). Trigeminal yolun nukleusunun afferent internöronları ile nukleus ambiguus bağlantısı hapsirme, öksürük, bulantı ve kusmaya sebep olur. Bu bağlantı aynı zamanda burnun ve bronşların glandular sekresyonunu ve düz adale kontraksiyonunu regüle eder.

İki tip sensorial sinir lifleri fonksiyon yapar. A lifleri, C lifleri. Bu nöronlar inflamatuvar mediatörler, histamin, bradikinin, serotonin, potasyum ve hidrojen ile stimüle edilir (6). Prostaglandin ve lökotrienler eşiği düşürerek stimülasyonu kolaylaştırır, SO₂, nikotin ve kapsaisin bu sinirleri stimüle ederek allerjik reaksiyonu kolaylaştırır.

Bu sinirlerin depolarizasyonu ile çeşitli nöropeptid kombinasyonu açığa çıkar. CGRP, gastrin releasing peptid (GRP), takikininler SP ve NKA ve diğerleri gibi. Nöropeptidler hedef hücreler üzerindeki reseptörler aracılığı ile lezyone uğramış mukozada inflamatuvar reaksiyonu başlatır. Deride ödem, kızarma, kaşıntı, bronş mukozasında vazodilatasyon oluşur, lökosit adezyonu artar.

Inflamatuvar reaksiyonda SP çok önemli rol üstlenir. SP, NK 1 reseptörüne bağlanarak etkisini

Yazışma Adresi: Dr.Tomris KABAKÇI
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmunoloji BD, İZMİR

Tablo 1. Nöromediatörler

❖ Trigeminal sinirler	
-Takikininler	
- Substans P	SP
- Nörokinin A	NKA
- Nöropeptid K	
- Nörokinin B	NKB
- Calcitonin gene-related peptid	CGRP
- Gastrin-releasing peptid	GRP
❖ Postganglionik parasempatik sinirler	
- Asetilkolin	Ach
- Vasoaktif intestinal peptid	VIP
❖ Postganglionik sempatik sinirler	
- Norepinefrin	
- Nöropeptid tirozin (Y)	NPY

gösterir. NK₁ reseptörleri, epitel, damarlar, glandlar ve düz kas hücreleri üzerinde bulunur ve vazodilatasyon, permeabilite artışı, glandüler sekresyon, düz kas kontraksiyonuna neden olur (1,13). SP ayrıca postganglionik parasempatik aktiviteyi stimüle eder, kolinerjik nöral yanıtı artırır. SP ile nazal provokasyon allerjik rinitte albumin sekresyonu ve burun tıkanıklığına yol açarken, normal kişilerde bu etki görülmez.

SP doğrudan doğruya çeşitli hücrelerin fonksiyonunu modüle eder. T lenfositlerin proliferasyonunu sağlarken, makrofajları aktive eder. Nötrofillerin ve makrofajların fagositozu ve kemotaksisi artar, immunoglobulin M ve A sentezi fazlalaşır. Endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder, monositlerden çeşitli sitokinlerin sentezini artırır (IL-1, IL-6, TNF α), böylece allerjik reaksiyonda önemli rol oynar (15).

NKA bir diğer önemli takikininidir ve düz kas kontraksiyonunda etkisi dominanttır. Takikininlerin sentezini acı biberin baharatı olan kapsaisin ve sigara içimi artırır, yanma hissi ve ağrıya neden olur (10).

Takikinin antagonistleri bir çok kinetik çalışma ile gösterilmiştir. CP 96345 bir reseptör antagonistidir. NK₁ reseptörünü bloke ederek SP'nin bağlanmasını önler (19). Aynı zamanda kalsiyum kanal antagonisti olarak da görev yapar. Reseptör antagonistlerinin araştırılması ve bu maddelerin çeşitli hastalıklar ve allerjik reaksiyonlarda kullanılması bugün üzerinde en çok yoğunlaşılan konulardan

biridir. Bu alandaki gelişmeler kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde de etkili olduğu için insan beynine ait bir çok soruları da çözecektir.

CGRP sensorial afferent sinirlerde takikininlerle beraber bulunur. CGRP-1 (CGRP- α) ve CGRP-II (CGRP- β) olmak üzere iki şekilde bulunur ve her iki şekilde de vazodilatatördür. Kalsitonin ile aynı gen tarafından sentezi kontrol edilir. Kalsitonin ile beraber, trakea-bronşial nöroendokrin hücrelerden sentez edilir. CGRP bağlayan reseptörler mukozanın arteriollerinde lokalize olmuştur. Uzun etkili vazodilatasyona ve SP, NKA ile birlikte allerjik reaksiyonda uzun süren ödeme neden olurlar. Aeroallerjenler ve kronik sigara içimi CGRP düzeyini artırır (6, 7).

CGRP ve metabolitleri eozinofillere kemotaktiktir. CGRP aynı zamanda antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Hidrojen peroksit oluşumunu ve makrofajların antijen sunumunu inhibe eder.

GRP, 27 amino asitli bir peptid olup GRP 10 veya nöromedin C ve bir amfibiyan peptid olan bombesin ile aynı strükture sahiptir (3, 9). İnsan nazal mukozasında, ven duvarlarında, glandüler sinüs etrafında GRP sinir lifleri bulunur. GRP seröz ve müköz sekresyonu stimüle eder. Bu peptidi sentezleyen nörohormonal hücreler normalde çok azdır. Allerjik reaksiyonlarda ve sigara içenlerde, küçük hücreli tümörlerde artar. Astım ve bronkopulmoner dizplazilerde nonneoplastik hücre proliferasyonunu artırır. GRP aynı zamanda düz kas kontraksiyonuna ve mukoza hücrelerinde proliferasyona neden olur.

Nöropeptid aktivitesi her fizyolojik olayda olduğu gibi sınırlıdır. Nötral endopeptidaz (NEP) ve anjiotensin konverting enzim (ACE) gibi enzimlerle aktivite kontrol edilir. Nöropeptidler NEP ile parçalanır. Nöropeptid reseptörü taşıyan bütün hücreler NEP eksprese ederler (5, 17, 18). NEP aktivitesinin az olması uzun süren bir inflamatuvar reaksiyona ve hiperreaktiviteye yol açar. Viral enfeksiyonlar, sigara içimi, ozon bu aktiviteyi azaltır.

Glikokortikoidler NEP enzim aktivitesini artırarak yararlı etki gösterir. IL-1, TNF- α , transforming growth factor, IL-6 ve GM-CSF, NEP ekspresyonunu artırır (17, 18).

ACE inhibitörlerinin antihipertansif kullanımında öksürük oluşur. Bu reaksiyonun kinin

Tablo 2. Asetilkolin açığa çıkmasını etkileyen faktörler

Arttıran etkenler	İnhibe eden etkenler
❖ Serotonin	❖ Histamin H ₃ reseptörü
❖ SP	❖ β_2 agonist
❖ TxA ₂	❖ NPY
❖ PAF	❖ M ₂ muskarinik etki

sistemi ile ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. ACE inhibitörleri bronşlar ve deride antijen ile histamin açığa çıkmasını provoke eder. Bu olay ACE'nin nörolojik inflamasyonda rol oynadığını düşündürmektedir (7, 15).

Kolinerjik Parasempatik Sistem

Sensorial sinir stimülasyonunun en önemli fonksiyonu parasempatik refleksi arttırmasıdır. Glossofaringeal, vagal ve spinal yardımcı motor nöronlar, farinks, larinks ve üst özefagus çizgili kas refleksini kontrol eder. Preganglionik parasempatik stimülasyon ile Ach açığa çıkar. Postganglionik parasempatik nöronlardan Ach, VIP ve VIP ile alakalı peptidler senteze edilir. SP ve diğer takininler, prostoglandin ve diğer lökotrienler artan bir depolarizasyona, NPY, histamin H₃, muskarinik M₂, adrenerjik α_2 ve β_2 reseptörleri (Tablo 2) depolarizasyonunun azalmasına neden olur (6, 7).

Invivo muskarinik reseptörler Ach aktivitesi gösterirler. Bilinen beş muskarinik reseptörden üçü (M₁ - M₃) farmakolojik olarak aktiftir (14).

VIP, Ach ile beraber bronş ve burun mukozasında, deride parasempatik nöronlarda bulunur. Gland, epitel ve damar hücrelerinde VIP bağlayan reseptörler bulunur (2). VIP çok güçlü bir düz kas gevşeticisidir ve bu etkisi isoproterolden 50 kez fazladır (11). VIP fizyolojik olarak Ach'nin düz kas kontraksiyonunu antagonize eder. VIP mukus sekresyonunu da inhibe eder, fakat bu etki daha zayıftır. VIP aynı zamanda antiinflamatuvar aktivite de gösterir. NK aktivitesini, lenfosit trafik ve proliferasyonunu, IL-2 sekresyonunu ve mast hücre degranülasyonunu inhibe eder (6,7,15). Aksine mast hücre mediatörleri triptaz, kinaz, VIP'i parçalar. Bu parçalanma ne kadar çoksa VIP aktivitesi o kadar azalır.

VIP'deki bozukluklar allerjik reaksiyona, bronşlarda hiperreaktiviteye neden olabilir. Bunun için inhibitör nöron dansitesi veya reseptörlerde azlık ileri sürülmüştür.

Solunum yolu fizyolojisinde nitrik oksit (NO) önemli bir rol oynar. NANC inhibisyonunda NO, VIP ile beraber nöral geçişi suprese ederek çok kuvvetli bir bronkodilatatör etki yapar. NO'in inhibisyonu kolinerjik aktiviteyi arttırır (6, 7, 12).

Muskarinik reseptörlerden M₁-M₃ düz kas kontraksiyonu ve müküs sekresyonundan sorumludur. M₂ ise inhibitör etki gösterir. M₁-M₃ fazlalığı veya M₂ azlığının allerjik reaksiyon ve astma patogeneziinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (14).

Adrenerjik Sempatik Sistem

Sempatik sistem, normal deri ve mukozanın egzersiz ve diğer streslere sağlıklı yanıt vermesini kontrol eder. Preganglionik sempatik sinir lifleri, üst, orta, alt servikal ganglionun post ganglionik hücreleri ile sinaps yapar. Sempatik refleks vazokonstriksiyona neden olur. Sempatik sinirler norepinefrin ve nöropeptid tirozin Y sentezlerler. Her ikisi de çok güçlü damar spazmına yol açar. Adrenerjik etki alfa ve beta reseptörler aracılığı ile gelişir. Alfa reseptörlerin α_1 , α_2 , beta reseptörlerin β_1 , β_2 , β_3 , subgrupları bulunur. Solunum sisteminde, düz kas, epitel, mast hücrelerinde β reseptörler daha çoktur. β_2 reseptör yoğunluğu, β_1 'e göre üç misli daha fazladır. Bu yoğunluk allerjik reaksiyonlarda β_2 reseptörlerinin selektif olumlu etkisine yol açar. Norepinefrinin yanında sürrenal medullasından salgılanan adrenalin de fizyolojik dengede önemli rol oynar. Fizyolojik olarak epinefrin kuvvetli bir düz kas gevşeticisidir. Astım patogeneziinde β reseptör, α reseptör ve katekolamin sekresyonunda bozukluklar rol oynar (6,7).

β reseptörler bronkodilatasyona, mast hücrelerinin degranülasyonunun inhibe olmasına, müküs ve su sekresyonuna yol açar.

Kaliner ve arkadaşları isoproterenole yanıtta c-AMP'yi ölçerek astımlı kişilerde intrinsik β adrenerjik hiporeaktivitenin olabileceğini ileri sürdüler (7). Spina ve arkadaşları ise (6,20) post mortem çalışmalarda artmış bir yanıt saptadılar. Canlılarda bu çalışmaların yapılması zorluklar gösterir. Astımlı hastalarda lenfositlerde β reseptör

Tablo 3. Nöropeptidlerin etkileri

Sistem	Mediatör	Etki
Sensorial	SP	-arterial dilatasyon -permeabilite artışı -mukus sekresyonu
	NKA	-düz kas kontraksiyonu
	CGRP	-arterial dilatasyon
	GRP	-seröz, müköz sekresyon, growth faktör
Parasempatik	Ach	-glandular sekresyon -vasodilatasyon -düz kas kontraksiyonu -gland sekresyonu
Sempatik	norepinefrin	-vasokonstriksiyon -düz kas kasılması
	epinefrin	-vasodilatasyon -düz kas gevşemesi
	NPY	-vasokonstriksiyon

yoğunluğu az bulunmuştur (6,7,20) ve β agonist kullanıldığında da c-AMP düzeyi düşük tespit edilmiştir. Tabii ki bu bulgular tam olarak patogenezi izah edemez. Nöropeptidlerin etkileri tam olarak Tablo 3'de topluca gösterilmiştir.

Solunum yolu inflamasyonu β reseptör disfonksiyonuna yol açar (6,7). Viral solunum yolu enfeksiyonlarında, inflamasyon ve solunum yolu hiperreaktivitesi ile birlikte nötrofil β adrenerjik reseptör hipoaktivitesi saptanmıştır. Platelet aktive edici faktör (PAF) hem bu reseptörün hipoaktivitesine hem de sayıca azalmasına yol açar (6,7,20). Astımlı kişilerde %10-15 kadar β reseptörlere karşı otoantikolar tespit edilmiştir. Normal kişilerde de bu antikoların bulunabileceği, bu yüzden patogenezdaki rollerinin şüpheli olduğu ileri sürülmüştür.

Alfa adrenerjik bozuklukların da allerjik reaksiyonlarda rol oynadığı bilinmektedir. Akciğerlerde α reseptörler azdır. Alfa reseptör aktivasyonu ile düz kas kontraksiyonu, artmış müküs sekresyonu ve artmış mast hücre degranülasyonu oluşur. İlk çalışmalar Kaliner ve arkadaşlarından geldi (6,7,20) ve astımlı kişilerde α adrenerjik hiperreaktivite olabileceğini çalışmaları ile ileri sürdüler. Barnes ve ark. koyalarda kronik ovalbümin aerosolleri ile sensitizasyondan sonra α reseptör sayısının arttığını, β reseptörlerin azaldığını tespit ettiler. Çeşitli çalışmalar solunum yolu inflamasyonlarında alfa reseptörlerin hiperaktivasyonunun rol oynadığını göstermiştir.

Nonadrenerjik nonkolinerjik stimülatör etki takikinin ve CGRP'nin artmış sentezi ile ortaya çıkar. Azalmış inhibitör aktivitesi ve azalmış reseptör yanıtı yine bu olayda rol oynar.

Nonadrenerjik nonkolinerjik inhibitör sistem ise VIP, VIP ile ilgili peptidler ve NO aracılığı ile gelişir. Bu sistemde, direkt sempatik innervasyonda eksiklik söz konusu olabilir. İnhibitör NANC nöronlarda azlık, reseptör eksikliği, postreseptör yanıtta yetersizlik gibi teoriler, allerjik reaksiyonun oluşmasında ileri sürülmüştür (7).

Sonuç olarak sensorial, parasempatik ve sempatik sinirler fizyolojik homeostazda koordine rol oynarlar. Allerjik reaksiyonlarda bu homeostazın bozulması hastalık tablolarının (rinit, astma, atopik dermatit, akut ürtiker) ortaya çıkmasına neden olur. Nöropeptidlere yönelik, β adrenerjik agonistler, antikolinerjik ilaçlar bu alanda başarı ile kullanılmaktadır. İleri çalışmalar nöropeptid analoglarının, takikinin antagonistleri gibi, hastalık ve sağlıkta rollerini daha çok açıklığa kavuşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Astalji M, Meini S, Treggiara S. Characterization of the NK-2 receptor which mediates the motor response to tachykinins in human isolated bronchi. *Neuropeptides* 1993; 24 : 189 A.
2. Baraniuk JN, et al. Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest* 1990; 86 : 825.
3. Baraniuk JN, et al. Bombesin stimulates human nasal mucous and serous cell secretion in vivo. *Am J Physiol* 1992; 262 : 148.
4. Belvisi MG, Patacchini R, Barnes PJ. Facilitory effects of selective agonists for tachykinin receptors on cholinergic neurotransmission. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 103.
5. Borson DB. Roles of endopeptidase in airways. *Am J Physiol* 1991; 260: 1212.
6. Casale TB. Neurogenic control of inflammation and airway function. Middleton et al. (eds). *Allergy: Principles and Practice*, 4th edition, Mosby, 1993:650.
7. Casale TB, Baraniuk JN. The autonomic nervous system, neuropeptides and allergy. Kaplan (edit), *Allergy*, 2nd edition, Saunders, 1997:298.
8. Fisher JT, et al. Nonadrenergic noncholinergic neurotransmitter of feline trachelis. *J Appl Physiol* 1993; 74: 31.
9. Gawin A, Baraniuk JN, et al. Effects of gastrin-releasing peptide and analogues on guinea pig nasal mucosal secretion. *Am J Physiol* 1993; 264: 1345.
10. Holzer P. Capsaicin: *Pharmacol Rev* 1991; 43: 143.
11. Ishiara T, et al. Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for vasoactive intestinal polypeptide. *Neuron* 1992; 8: 811.

- 12.Kobzik L, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung. *Am J Respir* 1993; 9: 371.
- 13.Lundgren JD, Shelhamer JH. Pathogenesis of airway mucus hipersecretion. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 85: 399.
- 14.Mac JC, Branuik JN, Barnes PJ. Localization of muscarinic receptor subtype mRNAs in human lung. *A J Res Cell Mol Biol* 1992; 7: 344.
- 15.Mosimann BL, et al. Substance P, calcitonin gene related peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 95.
- 16.Raphael GD, Baranuik JN, Kaliner MA. How and why the nose runs. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 457.
- 17.Roisman GL, et al. Neutral endopeptidase and kininase II activities in bronchiole mucosa in asthmatic and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A956.
- 18.Roques BP, et al. Neutral endopeptidase. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 87.
- 19.Sachais BS, et al. Molecular basis for the species selectivity of the substance P antagonist CP-96345. *J Biol Chem* 1993; 268: 23199.
- 20.Schellenberg RR et al. Evidence for smooth muscle dysfunction in asthma. *Asthma and rhinitis*. Blackwell Scientific Publications, 1995: 1153.