

Astmada Nöral Mekanizmalar

Gönül ADALIOĞLU*, Bülent Enis ŞEKEREL**

* Prof.Dr.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve Astma Ünitesi,

** Yrd.Doç.Dr.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve Astma Ünitesi, ANKARA

Otonom sinir sistemi; hava yolu düz kas tonusunu, sekresyon miktarını, kan akımını, mikrovasküler permeabiliteyi, inflamasyon hücrelerinin migrasyonunu ve inflamasyon medyatörlerinin salınımını etkileyerek solunum fonksiyonlarını birçok yönden düzenler. İnsan hava yolu nöral kontrolü kompleks bir yapıdadır ve astma patofizyolojisine nörolojik mekanizmaların katkısı henüz tam anlamıyla aydınlanmamıştır. Son on yıldaki araştırmalar inflamatuvar olayların astmada önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmalar aynı zamanda otonom sinir sisteminin sanıldığından daha karmaşık bir yapıya sahip olduğunu da göstermişlerdir.

Astmada otonomik kontrolün anormal olabileceği ilk kez 1921'de Alexander ve Paddock tarafından ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılar kolinerjik agonist pilokarpin injeksiyonunun normal kişilerde vizing oluşturmazken, astmatiklerde vizing oluşturduğunu ve bunun da bir adrenerjik agonist olan adrenalinin injeksiyonu ile düzeldiğini gözlemlemişlerdir.

Son yıllarda otonom sinir sisteminin uyarılması ile klasik olarak bilinen asetilkolin (Ach) ve noradrenalin (NA) dışında yeni transmitterlerin de salgılandığının gösterilmesi ile bu konu daha da karmaşık bir hale gelmiştir. Bronşial astma patogenezinde birçok otonomik kusur ileri sürülmüştür. Bunlar:

ARTMIŞ

Kolinerjik

Alfa adrenerjik

Uyarıcı non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC-e) mekanizmalar

AZALMIŞ

Beta adrenerjik

Baskılayıcı non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC-i) mekanizmalar

Astmada tarif edilen bu otonomik bozuklukların birincil kusur olmayıp, inflamasyona veya hastalığın tedavisine ikincil geliştiği ileri sürülmüştür. Fakat genelde nöral mekanizmaların astma semptomlarına katkıda bulunduğu kabul edilmektedir.

Akciğerin İnnervasyonu

Afferent sinir lifleri: Hava yolunda pek çok afferent sinir lifi bulunmaktadır. Gerilim reseptörleri iletilici hava yollarının düz kas lifleri üzerinde bulunan myelinli sinir uçlarıdır. Bunlar hava yolları çeperindeki basınç farklılıkları ile uyarılırlar (mekanik reseptörler). Ancak, CO₂ gibi uyarılara da yanıt verirler ve Hering Breuer refleksinden sorumludurlar. İrritan reseptörler epitel hücreleri arasında ya da üzerinde bulunan myelinli sinir uçlarıdır. Kimyasal uyarılar, zararlı gazlar ve hava yolu ile solunan partiküller tarafından uyarılırlar ve böylece bronkokonstriksiyon refleksi başlar. C lifleri, uçlarında nöropeptidler bulunan ve myelinsiz olan C liflerinin uç kısımlarıdır.

Efferent sinir lifleri: kolinerjik parasempatik innervasyon en önemli bronkokonstriktör sinir sistemidir. Parasempatik kolinerjik sinir lifleri bronş duvarında bulunan parasempatik ganglionlara kadar vagus sinirini izler. Postganglioner kısa lifler düz kasları ve submukozal bezleri innerve eder. Bu innervasyonun yoğunluğu trakeadan bronşiolle doğru gittikçe azalır. Bronş damarlarında, bronş epitelinde ve alveollerde kolinerjik innervasyon bulunmaz. Vazoaktif intestinal polipeptid'in (VIP) Ach ve nitrik oksit (NO) sentaz ile birlikte bu liflerde aynı bölgede bulunduğu sanılmaktadır.

Adrenerjik sistem: diğer hayvanların aksine insan akciğeri çok az sempatik lif içermektedir. Bronş damarlarında, submüköz bezlerde ve bazen de parasempatik ganglionlar ve postganglioner kolinerjik liflerde sempatik liflerin bulunabileceği gösterilmiştir. Oysa hava yolları düz kaslarında çok miktarda beta adrenerjik re-

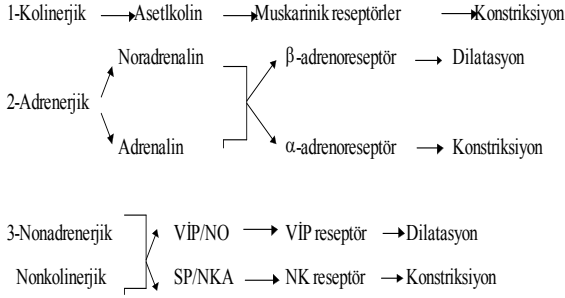
Geliş Tarihi: 30.05.1997

Yazışma Adresi: Dr.Gönül ADALIOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Allerji ve Astma Ünitesi, ANKARA

septör bulunur ve bunlar olasılıkla dolaşan kandaki adrenalin tarafından aktive olmaktadır. Noradrenalininden başka nöropeptid Y (NPY) de sempatik sinir uçlarında bulunur ve NA ile birlikte salgılanabilir. Hayvanlarda NPY kalp içi iletiyi azaltır ve arteriol düz kasları için güçlü bir vazokonstriktördür.

Hava Yolu Tonüsünün Otonomik Kontrolü

En az üç tip nöral mekanizma tarif edilmiştir:



Kolinerjik sinirler Ach salgılar, Achde muskarinik reseptörler üzerinden bronkokonstriksiyon oluşturur. Adrenerjik sinirlerde noradrenalin, adrenal medullada ise adrenalin salgılanır. Bunlar ise adrenoreseptörler üzerine etki ederek bronkodilatasyon veya bronkokonstriksiyona yol açarlar. NANC sinirlerin bazıları bronkodilatör, bazıları ise bronkokonstriktördür. Baskılayıcı NANC sistemin nörotransmitterlerinin VIP veya ilgili peptidler olduğunu gösteren bilgiler olmasına karşın, son çalışmalar nitrik oksit (NO) major nörotransmitter olduğunu göstermektedir. Diğer yandan uyarıcı NANC mekanizmalar duyu sinirlerinden substance p (SP), nörokinin (NK) gibi taşıyıcılar denenen nöropeptidlerin geri dönüşümlü (antidromik) olarak salınması ile oluşur.

Kolinerjik Mekanizma: Hava yolunun en önemli nöral bronkokonstriktör yolu kolinerjik sinirlerden oluşur. Pek çok uyarıcı, toz, prostaglandinler, histamin ve soğuk hava afferent reseptörleri uyararak REFLEKS BRONKOSPAZM'a yol açabilirler. Astmada vagal tonusun artmış olduğunu gösteren dolaylı belirtiler vardır. Vagal tonüsün gece arttığı bilindiğinden özellikle nokturnal astmada kolinerjik mekanizmalar önem kazanmaktadır. İritan reseptörler ve C-lifleri kolinerjik bronkokonstriksiyon için reseptör görevi görürler. Histamin, prostoglandinler ve bradikinin gibi pek çok medyatör hava yollarındaki duyu reseptörlerini uyartabilir. Astmada hava yolu epitelinde dökülme olabileceğinden ya da duyu uçları bradikinin, prostoglandin gibi inflamasyon medyatörleri tarafından duyarlılaştırılmış olduğundan astmada bu reseptörler daha kolay uyarılabilirler. Refleks bronkospazm, larenks, burun ve özofagusdaki duyu reseptörlerinden de başlaya-

bildiğinden rinit, özofageal asid reflü astmayı kolinerjik mekanizmalarla başlatabilir.

Muskarinik Kolinerjik Reseptörler: Postganglioner sinir liflerinden salınan Ach hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan muskarinik reseptörleri aktive eder. Farmakolojik olarak insan akciğerinde en az üç tip muskarinik reseptör tanımlanmıştır (M1, M2, M3).

M1 reseptörleri uyarıcıdır. Hava yollarında parasempatik ganglionları üzerinde ve aynı zamanda mukus salgılayan bezlerde bulunur. Vagal tonusun sağlanmasında önemli rol oynarlar. M1 reseptörleri kolinerjik refleksi kolaylaştırdıkları için, özellikle nokturnal astmada önemli olabilirler.

M2 reseptörleri otoreseptörlerdir. Hava yollarında postganglioner parasempatik lifler üzerinde bulunurlar. Bu reseptörler Ach salınımını baskılar ve bu nedenle vagal bronkokonstriksiyonun kontrol edebilirler. Astmada ve viral enfeksiyonlardan sonra kolinerjik uçlarda bulunan M2 reseptörleri, bir taraftan inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan oksijen radikalleri, diğer taraftan ise solunum yolu enfeksiyonları sırasında ortamda bulunan viral nörominidazlar tarafından bozulabilirler. M2'lerde ortaya çıkan bu bozukluk Ach salınımının baskılanmasında bir yetersizliğe yol açarak daha fazla miktarlarda Ach serbestleşmesine bu da bronkokonstriksiyona neden olur.

Bir kolinerjik agonist olan pilokarpin, selektif olarak M2 reseptörleri aktive ederek normal kişilerde sülfürdioksidin oluşturduğu kolinerjik refleks bronkokonstriksiyonu baskılar. Ancak, bu baskılanma astmatiklerde görülmediğinden, M2 otoreseptörlerinde bir fonksiyon bozukluğu bulunduğu görüşü ortaya atılmıştır. Buna göre astmada muskarinik otoreseptörlerde bulunan bozukluk nedeniyle Ach salınımının normal "feedback" baskılanması gerçekleşmeyeceğinden kolinerjik refleksin şiddetli bir biçimde ortaya çıktığı düşünülebilir.

M3 reseptörleri ise büyük hava yollarının düz kasları üzerinde bulunur. Yoğunlukları küçük hava yollarına doğru gittikçe azalır ve terminal bronşiolde hemen hiç bulunmazlar. M3 reseptörleri aynı zamanda bronş epitelinde, submukozal bezlerde, alveol duvarında ve bronş düz kasları üzerinde bulunur ama miktarları azdır. İnsanda bronş düz kasının in vitro olarak elektriksel akımla uyarılması sonucu gelişen kolinerjik konstriksiyon bronşiollerden ziyade bronşlarda önemlidir.

ARTMIŞ Ach SALGILANMASI: Astmada postganglioner sinir uçlarından Ach salgılanmasının kolaylaşmış olmasından, belki de başka nörotransmitterler veya medyatörler sorumlu olabilir. Örneğin, adrenerjik sinirler, beta veya alfa adrenoreseptörler yoluyla, Ach salınımını baskılayabildiğinden bu reseptörlerdeki bir

kusurun, kolinerjik tonusun artması ile kendini gösterme olasılığı vardır. Üstelik inflamasyon medyatörleri de parasempatik ganglionlarda sinir iletimini arttırabilirler. Diğer taraftan histaminin, spesifik H3 reseptörleri aracılığı ile, kobay ve insan hava yollarındaki ganglionlarda ve postganglionik sinirlerde iletimi baskıladığı gösterilmiştir. Düşük konsantrasyondaki histaminin H3 reseptörlerini aktive ederek refleks bronkokonstriksiyonu baskıladığı, ancak yüksek histamin konsantrasyonlarının H1 reseptörlerini aktive ederek bronkokonstriksiyon geliştirdiği gösterilmiştir.

Astmatik hastalar kolinerjik agonistlere aşırı bronkokonstriktör yanıt verirler. Fakat bu spesifik değildir. Benzer aşırı yanıt histamin, lökotrien, prostoglandinler gibi diğer spazmojenlere de gösterirler. Bu da kolinerjik aşırı cevaplılığın tek başına hava yollarında muskarinik reseptörlerin artmasıyla açıklanamayacağını gösterir.

Vagal tonus gece arttığından kolinerjik mekanizmalar nokturnal astmada önemli olabilirler. Diğer taraftan kolinerjik antagonistler çoğu kez bronkodilatör olarak beta agonistlerden daha az etkili olduğundan astmada kolinerjik mekanizmaların çok önemli olduğu düşünülmektedir. Buna karşın akut astma krizinde antikolinerjik verilmesi son derece etkin olduğundan, kolinerjik mekanizmalar akut astma atağında daha önemli olabilirler. Selektif antikolinerjiklerin özellikle de M3, ya da M1 ve M3 reseptörlerine yönelik olarak geliştirilen antikolinerjiklerin bronşial hiperreaktivite tedavisinde önemli bir gelecek sağlama olasılıkları oldukça yüksektir.

ADRENERJİK MEKANİZMALAR sempatik sinirleri, alfa ve beta adreno reseptörleri ve dolaşan katekolamini kapsar. Beta adreno reseptörler (BAR) NA ve adrenaline olan yanıt eşiklerine göre 2 alt tipe ayrılırlar: BAR1 ve BAR2. BAR2 trakeadan bronşiollelere kadar hava yolu düz kasları, epitel, mast, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, parasempatik ganglionlar, kolinerjik liflerde bulunurlar. BAR'ların uyarılması ile hava yolu düz kaslarında güçlü bir gevşeme olur. Aktif iyon transportu hızlanır, mukus sekresyon ve sürfaktan yapımı artar, mast hücrelerinden medyatör salınımı azalır. Kolinerjik ileti değişir. Adrenerjik sinirler hava yolu düz kasını doğrudan inerve etmediğinden, bronkomotor tonusun ayarlanmasında dolaşan katekolaminler önemlidir. NA, adrenalin ve dopamin dolaşımında bulunmasına karşın sadece adrenalinin fizyolojik etkisi vardır. Adrenalin, adrenal medulladan salınır. Astmada adrenalinin mobilizasyonunda bir bozukluk bulunabileceği düşünülmüş fakat bu bozulmuş sekresyon cevabının tabiatı henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Adrenerjik agonistler astmatik bronkokonstriksiyonu dramatik olarak geçirdiğinden astmada adrenerjik

kontrolde bir bozukluk bulunduğunu düşünmek son derece akılcıdır. Szentivanyi tarafından 1968'de öne sürülen bir teoride BAR'ların sayı ya da yanıtlarında meydana gelen bir anormalliğin astma nedeni olabileceği bildirilmekteydi. Astmada BAR'lerin anormal olma olasılığı çok araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar çok çelişkiliydi. Bazıları bu durumu beta agonistlerle tedavinin sonuçlarına ya da inflamasyona veya viral enfeksiyonlara bağlamışlardır. Gerçekten de agonistlerin varlığında BAR'ların duyarlı hale gelmesi sözkonusu olmaktadır. Böylece BAR'ların duyarlılığının azalması adrenerjik agonistlere olan yanıtı azaltabilmektedir. Kronik beta agonist kullanımının mast hücreleri üzerindeki rolü tam bilinmemektedir. Tedavi BAR'lerde duyarlılığın azalmasına ve inflamatuvar medyatörlerin serbestleşmesine yol açabilir. Bazı çalışmalar astmatik hastaların hava yollarının isoprenalin ile normal olarak gevşeyemediğini göstermiştir. Bu da hava yolu düz kaslarındaki BAR fonksiyonunda bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Bu bozukluğun BAR sayısındaki azalmadan mı, yoksa reseptöre bağlanmada bir kusurdan mı ya da gevşemeye götüren yollardaki bazı bozukluklardan mı kaynaklandığı henüz bilinmemektedir. Astmada esas kusurun beta reseptör fonksiyonunda olduğu orjinal görüşü bugün önemini kaybetmiştir. Bu kusurun hastalığa ikincil olduğu savunulmaya başlanmıştır.

Nonadrenerjik Nonkolinerjik Sinirler (NANC) ve Nöropeptidler

On yıl kadar önce Brunstock ve Costa tarafından gastrointestinal sistemde, sempatik ve parasempatik sinir sisteminden farklı, nörotransmitterleri ne noradrenalin ne de asetilkolin olan bir sinir sisteminin var olduğu ilk kez bildirilmiştir. Akciğerler ve gastrointestinal sistem embriolojik olarak aynı tüpten oluştuklarından bu sistemin akciğerlerde bulunduğunu düşünmek doğaldı. Yakın zamanlarda bu sistemin solunum yollarında da bulunduğu gösterilmiştir. Bu sinirler, nitrik oksit ve nöropeptid denilen yeni bir sınıf molekülleri üretmektedirler. Hava yollarında NANC nöral sistemin iki ayrımı vardır. İlki "klasik transmitterler" ile NANC transmitterlerin birlikte yer almasıdır. Örneğin adrenerjik sinirlerde noradrenalin ile birlikte nöropeptid tirozin'in, kolinerjik sinirlerde asetilkolin ile birlikte VIP ve NO'in bulunması gibi. İkinci ayırım ise, acı "capsicum" biberinden elde edilen kapsaisine duyarlı substans P (SP), nörokinin A (NKA), kalsitonin geninden türeyen peptid (CGRP) ve gastrin serbestleştirilen peptid (GRP), somastatin ve enkefalin gibi taşikininin (TK) denilen birçok duyu nöropeptidlerini üreten C-lifleri toplumdur. Bu nedenle duyu ve afferent işlevlerine katılırlar. C lifleri insan ve hayvanda nervus vagus içinde bulunmaktadır. Kapsaisin duyarlı primer afferent nöronların periferel uçları deri, eklemler,

solunum, gastrointestinal ve üriner yolların mukozalarını inerve ederek tüm vücuda geniş ölçüde dağılırlar. Kapsaisine duyarlı primer afferent nöronlardan TK'lerin salınımını oluşturabilen uygun uyarı son derecede heterojendir. Bu nöronların bir belirgin özelliği kemosenitivitesidir. Özellikle birçok inflamasyon medyatörü (serotonin, histamin, bradikinin, prostanoidler) keza doku zedelenmesi, inflamasyon sırasında oluşan maddeler (protonlar gibi) nöronları uyararak TK'leri serbestleştirebilirler. Taşikininer primer afferent nöronların hem santral hem de periferik uçlarından salınırlar. Bu sinirlerin uyarılması iki türlü sonuçlanmaktadır. İlk sonuç afferent yol boyunca duyunun iletilmesi ve kolinerjik orijinli santral reflekslerin başlaması. İkinci sonuç kollateral sinir uçlarının uyarılması ile uyarının geriye yönelerek genel akson refleksi ile duyu sinir uçlarından nöropeptidlerin salınması. Sonuçta bu sinirler hem motor hem de duyu işlevi yaparlar. Lokal efektör veya duyu-efferent sinirler olarak tanımlanırlar. Deneysel çalışmalarda nöropeptidlerin solunum yolu epiteli, bronşial ve pulmoner damarların adventisiasını innerve eden duyu liflerinde, bronş düz kas liflerinde submukoza bezlerinde, parasempatik ganglionlarda yer aldığı gösterilmiştir. Nöropeptidlerin kalp dolaşım sistemi üzerine güçlü yan etkileri olduğundan çalışmalar hayvanlar üzerine yoğunlaşmakta bu nedenle insanlar üzerine etkileri tam belirlenememektedir. Taşikininer en az iki çeşit enzimle yıkılırlar. Biri vasküler endotelial hücrelerde bulunan anjiotensin-konverting enzimidir ki intravasküler peptidleri yıkar, diğeri ise nötral endopeptidazlardır (NEP), hava yolları dokusunda TK'leri metabolize ederler.

Nonadrenerjik Nonkolinerjik İnhibitör Sistem (NANC-i)

İnsanda yegane bronkodilatör yolu oluşturmaktadır. NANC-i sistemin ve medyatörleri olan VIP ve NO'nin tanımlanması bronşial astma patogeneğinde önümüzde yeni ufuklar açmıştır. NANC-i sistemin yokluğunun veya iyi çalışmamasının ayrıca VIP'in yıkımının artması gibi ikincil bozuklukların bronşial astmanın kökeninde rol oynayabileceğini öne sürmek akla yatkın gibi gelmektedir. NANC-i sisteminin sadece sağlıklı kişilerde değil astmalılarda bulunduğu gösterilmesine karşın bazı astmatik hava yollarında VIP sinirlerinin yokluğu da tarif edilmiştir. Diğer taraftan VIP çeşitli enzimlerin enzimatik yıkımına da çok duyarlıdır. Astmatik dokudaki inflamasyon hücreleri pek çok peptidaz salarlar. Mast hücrelerinden kaynaklanan triptaz VIP'in daha çabuk yıkımına neden olabilir. Güçlü bir bronkodilatör olan VIP solunum yolu kolinerjik sinirlerinde asetil kolin ile birlikte bir "kotrasmmitter" olarak salınır. Yani aynı uyarı ile hem VIP hem de asetilkolin birlikte salınmaktadır. VIP asetilkolinin hava yolu düz kasında oluşturduğu

kontraksiyona fonksiyonel antogonist olarak tesir ettiğinden, VIP kolinerjik bronkokonstriksiyona bir fren mekanizması göstermektedir. Eğer astmada bulunan inflamasyon hücrelerinden kaynaklanan peptidazlarla VIP hızla yıkılırsa kolinerjik bronkokonstriksiyon artabilir. Diğer taraftan bazı gözlemler VIP'in NANCi sistemin tek nörotransmitteri olamayacağını düşündürmüş ve kısa bir süre önce olası bir nörotransmitter nitrik oksit (NO) tanımlanmıştır.

Pek çok araştırmacı santral ve periferik sinir sisteminin uçlarından NO oluştuğunu veya serbestleştirdiğini göstermişlerdir. Serbest bir radikal olan NO birçok hücrede bir aminoasid olan L-arginin'den nitrik oksit sentaz enzimi ile üretilir. NO ortaya çıktıktan sonra 3-5 saniyelik yarı ömrü vardır. Biolojik olarak aktif olan en küçük moleküllerden biridir. Nitrik oksit bugüne kadar bilinenlerden çok farklı bir nörotransmitterdir. Normalde bir nöronun aktif hale gelmesi ile özel depo veziküllerinden bir nörotransmitter sinaps aralığına dökülür ve alıcı hücrede bir uyarıya neden olur. NO ise bu anlamda ne özel depolama olanakları ne de özel salınım mekanizmaları gösterebilmiş değildir. Nitrik oksit gerektiği yerde ve gerektiği zaman sentezlenip üretildiği hücreden basitçe dışarıya diffüze olmaktadır. Diğer bir farkı da şudur: nörotransmitterlerin çoğu aminoasidler ya da bir takım peptidlerden oluşur. Bunlarda alıcı hücre yüzeylerindeki özel reseptörlerle bağlantılı olarak işlev görürler. NO'nin ise özel reseptörleri yoktur. Görünmez bir hayalet gibi membranlardan geçer ve çevrede bulunan ulaşabileceği her türlü hücreye girerek sitoplazmanın derinliklerindeki enzimleri uyararak mesajını iletir. NO akciğerler ve barsaklarda nörotransmitter olarak görev yapar. Mide barsak sisteminin peristaltizmi, yani dalga şeklindeki kasılması ve gevşemesi işlevinin gevşeme komponentinde NO'nin rol aldığı gösterilmiştir. İnfantil hipertrofik pilor stenozunda NO yoksunluğu olduğu da gösterilmiştir. İnsan trakeası üzerinde yapılan çalışmalar NO'nin elektriksel alan uyarısı sırasında serbestleştirdiğini ortaya koymuştur. NO'nin bir yandan bronş düz kasları üzerine etki ederken, diğer taraftan da kolinerjik sinir uçlarında Ach salınımını inhibe ettiği düşünülmektedir.

Nonadrenerjik Nonkolinerjik Eksitatör Sistem (NANC-e)

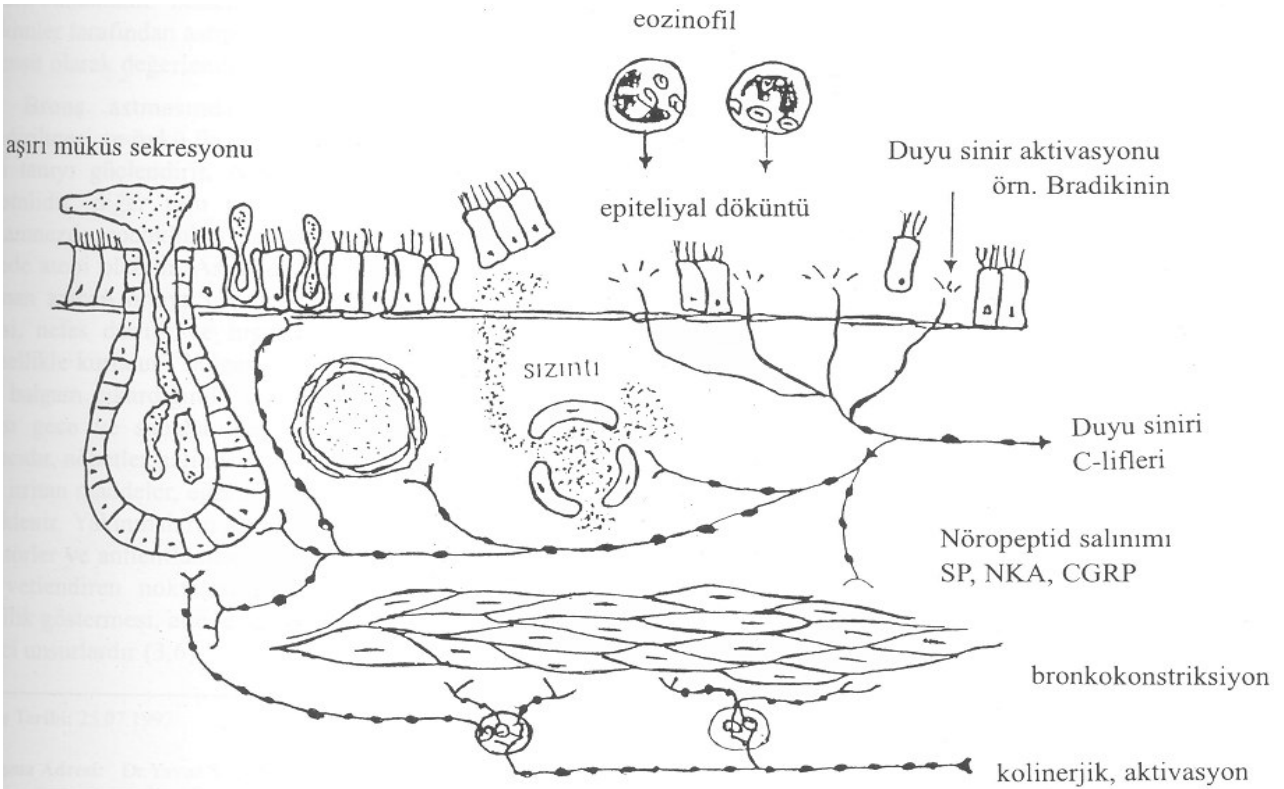
Taşikininer, Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂ peptid dizisine sahip bir peptid ailesidir. Bunlar hızlı düz kas kasılması oluşturdukları için taşikininer olarak adlandırılırlar. Bu salınan peptidlerin etkileri periferik sinir sistemi, düz kas, endotelial hücreler, fibroblastlar ve T ve B lenfositleri gibi hedef hücreler üzerinde bulunan spesifik NK1, NK2, NK3 reseptörlerin aktivasyonu yolu ile oluşur. Her taşikininin farklı bir tip reseptörü tercihen aktive eder. NK1 reseptörleri SP ile aktive edilirken, NK2

reseptörleri NKA ile aktive edilirler. Taşikininler vazodilatasyon, plazma proteinlerine artmış vasküler permeabiliteyi artırarak güçlü düz kas kontraksiyonu, transmitter salınımının kolaylaşması (örneğin asetilkolin), immünoisitlerin toplanması ve uyarılması, endotelial hücreler ve fibroblastların proliferasyonu oluşturarak astma ve allerjik rinitin karakteristik semptomlarını meydana getirebilirler.

Diğer taraftan immün cevap hücrelerinin de komşu nöronlarda cevap başlatabilecek ilişkileri vardır. Solunum yolu mukozal mast hücrelerinin antijen ile aktivasyonu araşidonik asit metabolizma ürünlerinin (prostaglandinler ve lökotrienler) oluşması ve önceden yapılmış granül ürünlerinin (histamin, mast hücre kininojenazları olan TAME-esterazların) salınımı ile sonuçlanır. Kininojenazlar kininojenin bradikinine çevrilmesini sağlar. Bradikinin, histamin ve PAF gibi inflamasyon mediatörleri duyu efferent sinirlerini uyarır ve nörotransmisyonu artırır. IL-1, TNF, interferon gamma, IL-6 özellikle IL-3'ün kolinerjik sinirlerin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Akson refleksi hipotezine göre astmada epitel hücrelerinin dökülmesiyle duyu sinir uçları C lifleri açığa çıkar ve bunlar mekanik, kimyasal ve allerjik olay sırasında salınan bradikinin, prostaglandin gibi medyatörlerle kolayca uyarılarak akson refleksi tetiklenebilir. Yani uyarı akson kollaterallerinden geriye yönelerek (antidromik) perife-

ral sinir uçlarından nöropeptidlerin salınımına neden olur. Nöropeptidler de inflamasyona yol açar. Bu refleksi teorisi bugün aşağı yukarı geniş ölçüde kabul görmektedir.

Nörolojik inflamasyonda TK'leri yıkan esas enzim olan nötral endopeptidaz (NEP) anahtar rol oynar. NEP endojen olarak salınan TK'lerin etkisini sınırlar. Deneysel veriler NEP aktivitesinin çeşitli uyarılar sonucu azaldığını göstermektedir. Bu da nörolojik inflamasyon cevabını arttırmaktadır. NEP'ler başlıca hava yolu epitel hücrelerinde, düz kas, sinir, submukozal bezler ve postkapiller endotelde yer alırlar. Üstelik astmada bronş epitel dökülmüş olduğundan taşikininler etkin olarak yıkılamaz. Böylece epitel tabakasının dökülmesi ne kadar fazla olursa akson refleksi de o kadar şiddetli olacaktır. Akson refleksi mekanizmaları astmatik hava yolunda inflamasyon yanıtının şiddetlenmesine ve inflamasyonun epitel harabiyeti olan alandan uzağa yayılmasına sebep olurlar (Şekil 1). Diğer taraftan endotel hücrelerinde ise NEP'in fonksiyonu tam anlaşılammıştır. Bilindiği kadar NEP, nöropeptidlerden başka anjiyotensin ve bradikininide yıkar ve vasküler tonusun regülasyonunda önemli rol oynar. Araştırmalarda NEP konsantrasyonları ile Ach ve histamin cevabı ile ölçülen hava yolu hiperereaktivitesinin derecesi arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur. Allerjen provokasyon işlemleri sırasında, astmatiklerin serum NEP'inde bir düşme



Şekil 1. Astmada akson refleksi mekanizmaları

görülmüştür. İlaç endüstrisinde nörokinin antogonistleri geliştirilmektedir. Son bir araştırmada bir nörokinin antogonistinin, bradikinin tarafından başlatılan bronkokonstriksiyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu da nörokinin antagonistlerinin inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceğini göstermektedir. C liflerinde nöropeptid miktarını azaltan kapsaisin buruna tekrar tekrar uygulanması allerjik olmayan rinitli hastaların semptomlarında düzelmeye sağlamaktadır. Bu alandaki gelişmeler yakın gelecekte hava yollarının inflamasyonunda ve allerjik hastalıklarda NANC sistemin gerçek rolünü ortaya koyabilecektir.

Sonuç olarak araştırmaların hepsi astmalıların adrenerjik ve kolinerjik sistemlerinde anormallikler bulunduğunu ortaya koymuştur. Yine de bu anormallikler tek başlarına astmayı oluşturamaz, onun şiddetlenmesine neden olurlar. Uyarıcı ve baskılayıcı NANC sistemin medyatörlerinin ortaya koyulması önümüzde yeni ufuklar açmıştır. Antagonistlerinin geliştirilmesi ile astmada yeni tedavi yaklaşımları ortaya çıkabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Kungel G et al. Neuropeptides in asthma and rhinitis. In: Basomba A, Sastre J (eds) Proceeding I of XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology ECACI 95. Bologna, Monduzzi Editore. 1995; 169-77.
2. Rogers DF. Reflexly runny noses: neurogenic inflammation in the nasal mucosa. Clin Exp Allergy, 1996;26:365-7.
3. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. Lancet 1994;343:1199-206.
4. Çakmakçı M. Gündemdeki molekül: nitrik oksit. Hacettepe Tıp Der 1996;27:79-84.
5. Maggi CA. Tachykinin receptor antagonists in allergy and inflammation. In: Basomba A, Sastre J (eds) Proceeding I of XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology ECACI 95. Bologna, Monduzzi Editore. 1995; 179-81.
6. Heaney LG, Cross FM, Stanford CF, Ennis M. Substance P induces histamine release from human pulmonary mast cells. Clin Exp Allergy 1995;25:179-86.
7. Chung KF. Airway neuropeptides and neutral endopeptidase in asthma. Clin Exp Allergy 1996; 26:49193.
8. Barnes PJ. Asthma as an axon reflex. Lancet 1986;1:242-5.
9. Frossard N. Bronchial hyperreactivity: neurogenic factors. Rev Mal Respir 1994;11:131-40.
10. Adalıoğlu G. Astmada nöral mekanizmalar. In: Yurdakök M, Çoşkun T (eds). Peditride yeni bilgiler, yeni görüşler. Ankara: Güneş Kitapevi, 1995, 62-9.
11. Holgate ST. Asthma: Pathophysiology. In Holgate ST, Church MK, Austen KF (eds). Allergy. London: Gowers Med Pub, 1993, 13.1-13.12.
12. Busse WW, Reed CE. Asthma Definition and Pathogenesis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al (eds). Allergy Principles and Practice volume 2(4th edition). St Louis: Mosby, 1993, 1173-203.
13. Barnes PJ. Neural mechanisms in asthma. In Clark TJH, Godfrey S, Lee TH (eds). Asthma (3rd edition). London: Chapman & Hall, 1992: 133-61.
14. Szentivanyi A: The beta adrenerjik theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J Allergy 1968;42:203-32.