

Erken tip alerjik reaksiyonların etki mekanizmasında lenfatik sistemin rolü

Hakani Sabiroğlu^a Orhan Yılmaz^b Asmagül Sabiroğlu^c

^aYüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

^bYüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

^cYüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Uzmanı, Van, TÜRKİYE

Özet: Erken tip alerjik reaksiyonlarda bazı biyolojik aktif maddelerin rolünün incelenmesinin amaçlandığı bu çalışmada, deney hayvanı olarak 24 adet köpek kullanılmıştır. Sensibilizasyondan önce ve sonra, anaflaktik şoktan önce ve sonraki 5., 30., 60. ve 180. dakikalarda alınan kan ve lenf örneklerinde histamin, serotonin, bradikinin, kallikrein, kininojen ve kininaz düzeyleri ölçülmüştür. Kan ve lenfteki histamin ve serotonin düzeyi anaflaktik şokun 5. dakikasında yükseliş göstermiş; Kallikrein-Kinin Sistemi komponentlerindeki maksimum değişiklik ise ilk 30 dakikada saptanmıştır. Köpeklerdeki anaflaktik şok durumunda biyolojik aminler, kana oranla lenfte daha yüksek bulunmuştur. Erken tip alerjik reaksiyonların saptanmasında lenfatik sistemin çok önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anaflaktik şok, Serotonin, Histamin, Kallikrein-kinin.

The role of lymphatic system on action mechanism of early type allergic reactions

Abstract: The examination of the roles of some biological active substances in early type allergic reactions was aimed in this study. 24 dogs were used as experimental animals. Levels of histamine, serotonin, bradykinin, kallikrein, kininogen and kininase were measured in blood and lymph samples collected at times before and after sensitization; and at times before and after 5th, 30th, 60th, 180th minutes of anaphylactic shock. It was found that histamine and serotonin levels in the blood and lymph increased at the 5th minute of anaphylactic shock; but the maximum changes in the components of Kallikrein-Kinin System were detected at the 30th minute. The levels of biological amines in the lymph of dogs with anaphylactic shock were higher than which of in the blood. It was concluded that lymphatic system was very important for determining early type allergic reactions.

Keywords: Anaphylactic shock, Serotonin, Histamine, Kallikrein-kinin.

GİRİŞ

Bireylerin çevresinde pek çok immunojen olmasına rağmen, bunlara karşı çeşitli şekillerde direnç gösterdiği ve hastalanmadıkları görülmüştür. Organizma bu immunojenlere karşı lokal, sistemik, spesifik/nonspesifik, humoral/hücresele tipte direnç göstermektedir. Doğal direnç, genetik faktörler, fizyolojik engeller, dokularda olan koruyucu maddeler ve hücresele faktörlerden oluşup; yaş ve cinsiyet, hormonal denge, beslenme, psikolojik durum, fiziksel ve kimyasal etkenlerle değişkenlik göstermektedir.

Canlı, ev tozları, hayvan kıl ve tüyleri, polenler, bazı parazitler, çeşitli yiyecekler, penisilin, streptomisin gibi kimi ilaçlar, güneş, rüzgar, soğuk kirli hava gibi çeşitli alerjenlere karşı hassasiyet göstermekte ve alerjinin görülme sıklığı giderek artmaktadır.

Alerjik hastalıkların nedeni spesifik değildir ve bazı hastalıklarda olduğu gibi nadir görülen özel sebepler gerektirmemektedir. Vücudun savunma hücreleri akyuvarların depo yeri olan lenfatik sistem, alerjik reaksiyonların oluşmasında ve alerjik reaksiyonların patojenezinde immunolojik bakımdan önemli rol oynar. Hücrelerarası ortamdan dolaşıma erken tip alerjik mediyatörlerin taşınmasında ve emiliminde de lenfatik sistemin önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir (1).

Erken tip aşırı duyarlılık tepkimelerinde İgE ve bazı İgG alt sınıfları, Fc kısımları ile bazofiller ve mast hücrelerinin yüzeylerine bağlanabilirler. Eğer bu antikorlar antijenle birleşirlerse, mast hücreler ve bazofiller, granülleri içinde bulunan histamin, serotonin gibi vazoaktif maddeleri hücre dışına salarlar (2). Bu biyolojik aktif maddeler çok kısa sürede genel anlamda alerji olarak bilinen lokal akut yangıya neden olurlar.

Tip I reaksiyonlara daha çok İgE oluşumuna neden olan antijenler yol açar ve mekanizması tam olarak bilinmese de bu tip antijenler arasında bitki polenleri ve zehirleri, parazit antijenleri, gıdasal proteinler ve hayvansal zehirler sayılabilir (1-6).

Bu çalışmada sensibilizasyon ve anafilaktik şok durumunda erken alerji mediyatörlerinin rolü, lenf ve kanda Kallikrein-Kinin Sistemi (KKS) komponentleri, biyojen aminlerden histamin ve serotoninin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada deney hayvanı olarak 24 köpek kullanıldı. Köpekler kontrol, sensibilizasyon ve anafilaktik şok grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kontrol grubuna yalnızca serum fizyolojik enjekte edildi. Sensibilizasyon, 6.4 mg/kg dozda at serumunun üçer gün arayla 4 kez SC uygulamasıyla sağlandı. Anafilaktik şok ise, son sensibilizasyon uygulamasından 20 gün sonra tiyopental anestezisi altında 30 mg/kg dozda antijenin İV enjeksiyonu ile akut olarak oluşturuldu.

Torakal lenf damarlarından alınan lenf sıvısı ile femoral arterden alınan kan örnekleri Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Goldberg ve Spooner (7)' in bildirdiği metodlara göre histamin, serotonin, kallikrein, kininojen ve serbest kininler yönünden incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar *Student t* testi yöntemiyle incelendi. Anlamlık sınırı olarak $p < 0.05$ alındı.

BULGULAR

Kontrol gruplarında yer alan deney hayvanlarının lenf sıvılarındaki biyojen aminler, KKS komponentleri ve serbest kininlerin düzeylerinin, periferik kandan 2-4 kat az olduğu saptandı. Kallikrein ve kininazın kan ve lenfte olan düzeylerinin karşılaştırılmasında önemli bir fark belirlenmedi.

Protein ile sensibilizasyonun, lenfte kininojen ve kallikreinin düzeyinin artmasına, buna karşın serotonin düzeyinin azalmasına neden olduğu görüldü. Kandaki serotoninin düzeyindeki düşme ise kininojen düzeyindeki düşme ile paralel bir şekilde devam etmiştir. Histamin, bradikinin ve kininazın lenf ve kandaki düzeylerinde bir değişiklik belirlenmemiştir. (Tablo 2).

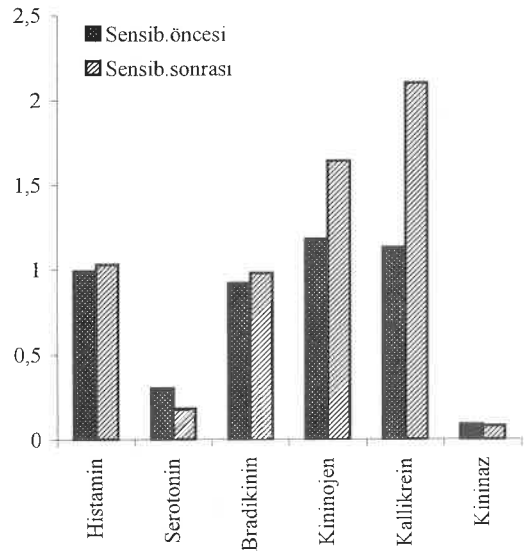
Anafilaktik şok oluşturulan denemede biyolojik aktif maddelerin salgılanmasının ani ve yüksek düzeyde 'patlama' şeklinde seyrettiği belirlendi. Histamin, serotonin, kallikrein, kinin ve kininaz düzeyleri artmış; kininojenlerin düzeyi ise azalmıştır. Lenfte oluşan bu değişiklikler, periferik kanda oluşan değişikliklerden farklı olarak hızlı erken ve uzun süre devam etmiştir.

Anafilaktik şokun ilk beş dakikasında lenfte biyolojik aktif maddelerin düzeyi 3 kat artarken, kanda bu değişiklikler sadece 1-1.5 kat artmaktadır (Tablo 3).

Histaminin kan ve lenfde miktarının yükselmesi, anafilaktik şokun ilk 5-30 dakikasında gözlenmiştir. Serotoninin lenf düzeyinin, kandaki düzeyine oranla daha düşük olduğu gözlenmişse de, bu biyolojik aktif maddenin kanda 5-60. dakikalar arasında, lenfte ise 3 saatlik deney süresince yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca serotoninin kanda yükselişinin anafaksi öncesi değerlere göre artış 1-1.5 kat olduğu halde, lenfte bu artışın yaklaşık 4 kat olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 1 Kontrol hayvanlarının lenf ve kanında biyolojik aktif maddelerin (B.A.M.) düzeyi.

B.A.M.	Lenf	Kan
Histamin (mkmol/l)	0.90 ± 0.09	1.80 ± 0.10
Serotonin (mkmol/l)	0.40 ± 0.02	0.70 ± 0.06
Bradikinin (nmol/l)	0.98 ± 0.06	3.0 ± 0.20
Kininojen (mg/l)	1.50 ± 0.10	4.30 ± 0.10
Kallikrein (mg/l)	0.95 ± 0.01	1.10 ± 0.01
Kininaz (mg/l/dk)	0.090 ± 0.001	0.105 ± 0.008



Şekil 1. Sensibilizasyonda lenfdeki biyolojik aktif madde düzeyleri.

Bradikinin kanda olan düzeyinin sadece 30-60 dakikaları arasında, lenfte olan düzeyinin ise tüm deney süresince yüksek olduğu görülmüştür. Ancak bradikinin lenfte artışı 3-3.5 kat olduğu halde, kandaki artışın 1-1.5 kat olduğu gözlenmiştir. Kininojenlerin

kandaki düzeyi tüm deney süresince, diğer yandan lenfteki düzeyi ise sadece 5-30 dakikalar arasında azalmıştır. Kininojenlerin kan ve lenfte yükselişi

kininaz enziminin artışı ile birlikte seyretmiştir. Kallikrein düzeyinin kanda ve lenfte tüm deney süresince yüksek düzeyde olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Sensibilizasyon öncesi ve sonrasında köpeklerin lenf ve kanında biyolojik aktif maddelerin (B.A.M.) düzeyleri.

B.A.M.	Lenf		Kan	
	Sensib. öncesi	Sensib. sonrası	Sensib. öncesi	Sensib. sonrası
Histamin (mkmol/l)	0.99 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.71 ± 0.12	1.65 ± 0.02
Serotonin (mkmol/l)	0.30 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.54 ± 0.03	0.35 ± 0.12
Bradikinin (nmol/l)	0.92 ± 0.04	0.98 ± 0.01	3.01 ± 0.04	2.90 ± 0.03
Kininojen (mg/l)	1.18 ± 0.09	1.64 ± 0.01	1.96 ± 0.11	0.65 ± 0.10
Kallikrein (mg/l)	1.13 ± 0.03	2.10 ± 0.06	0.88 ± 0.02	1.36 ± 0.01
Kininaz (mg/l/dk)	0.087 ± 0.006	0.080 ± 0.004	0.104 ± 0.012	0.102 ± 0.012

Tablo 3. Anafilaktik şok durumunda köpeklerin kan ve lenflerinde biyolojik aktif maddelerin (B.A.M.) düzeyleri.

B.A.M.	Ant.öncesi	5.dk	30.dk	60.dk	180.dk
Histamin (mkmol/l)					
Lenf	0.90±0.02	3.40±0.35*	1.70±0.20***	0.92±0.10	0.85±0.10
Kan	1.72±0.11	3.60±0.30*	2.36±0.14***	1.70±0.10	1.50±0.16
Serotonin(mkmol/l)					
Lenf	0.24±0.02	0.80±0.05*	0.80±0.06*	0.85±0.04*	0.50±0.02*
Kan	0.40±0.03	0.55±0.04***	0.56±0.01**	0.65±0.02**	0.45±0.03
Bradikinin (nmol/l)					
Lenf	0.95±0.12	2.15±0.01***	3.60±0.19*	2.68±0.25*	1.80±0.10
Kan	3.28±0.45	3.95±0.40	5.00±0.42***	4.20±0.06**	0.90±0.10*
Kininojen (mg/l)					
Lenf	1.95±0.17	1.14±0.14*	1.13±0.19*	1.92±0.09	1.80±0.10
Kan	1.80±0.14	1.25±0.11*	0.65±0.08*	0.70±0.10*	0.90±0.10*
Kallikrein (mg/l)					
Lenf	1.35±0.10	1.68±0.10**	2.20±0.18*	1.85±0.20**	1.60±0.14
Kan	1.40±0.12	1.85±0.20**	2.70±0.20**	2.35±0.25***	2.00±0.24**
Kininaz (mg/l/dk)					
Lenf	0.076±0.02	0.140±0.01**	0.147±0.005*	0.127±0.021*	0.104±0.026
Kan	0.96±0.001	0.129±0.001**	0.144±0.006*	0.126±0.007*	0.105±0.006

*p<0.001 **p<0.05 ***p<0.01

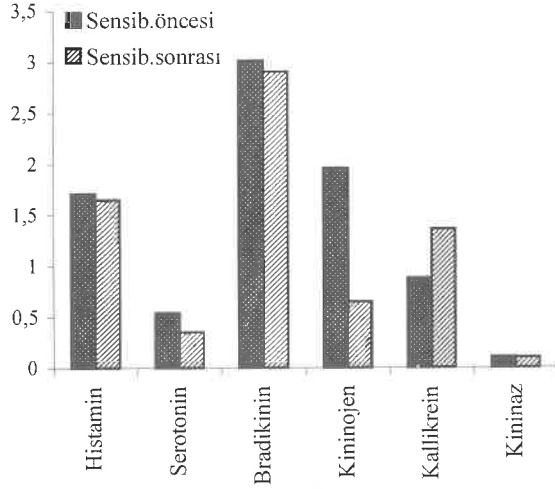
TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonunda rol oynayan maddelerden histamin mast hücreleri içinde bulunur ve hücre dışına çıktığında başta bronşlar, barsak, uterus ve sidik kesesi olmak üzere düz kas kontraksiyonuna, damar permeabilitesinin artmasına ve ekzokrin sekresyonuna neden olur. Histamin 1-2 dakika içinde ortaya çıkar ve etki süresi 10 dakika sürebilir ve sonra hızla yıkımlanır. Bir vazoaaktif amin olan serotoninin insanlarda ortaya çıkan anafilaktik reaksiyonlarda hiç etkisinin olmadığı bildirilmektedir (2). Fizyolojik olarak kapiller geçirgenliğinde artma, düz kas kasılması

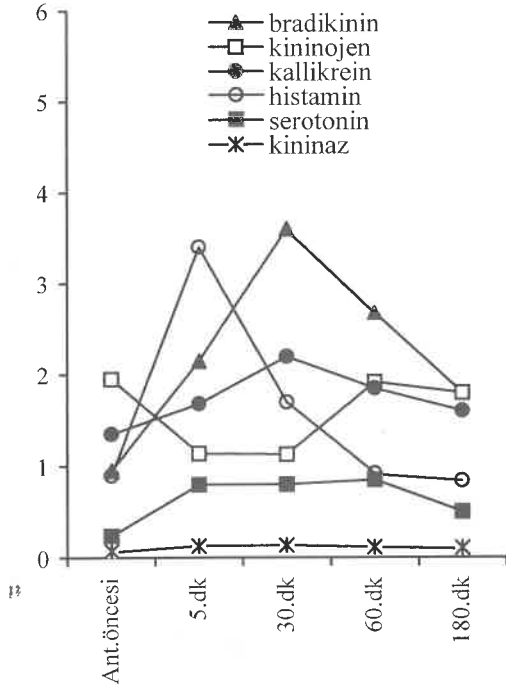
ve kapiller daralması rol oynar. Peptid yapısında olan bradikinin, mast hücreleri tarafından salınan histamin benzeri bir maddedir. Düz kaslarda meydana getirdiği kasılma yavaş fakat uzun sürelidir. Ayrıca kapiller geçirgenliği ve mukoza salgı bezlerinde salgılama aktivitesinin artmasına neden olur (2,8).

Plazma kallikreini karaciğerde sentezlenir ve endojen substratı olan kininojenlerden kininlerin serbest bırakılmasına neden olurlar. Plazma kallikreini, kandaki yüksek molekül ağırlıklı bir proteinden (H-kininojen) bradikinin bölerek ayırır. Şekillenen kininlerin, venüllerin daralması ve arteriollerin

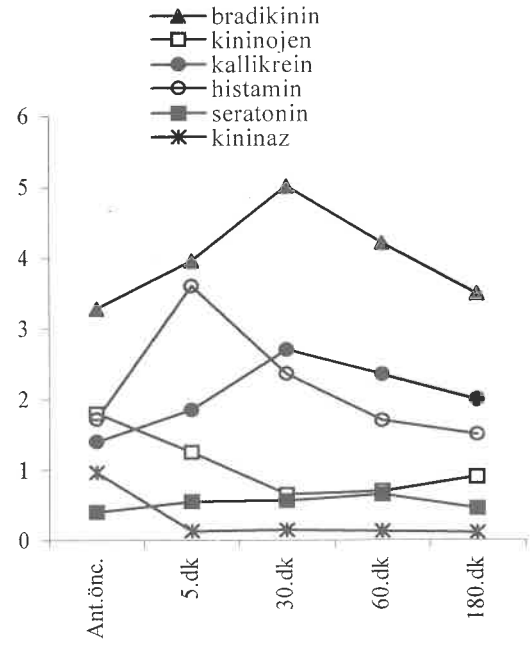
genişlemesine ve membran permeabilitesinin artışına neden olur. Ayrıca duyuşsal sinir ucu transmitterleri ile etkileşerek ağrının oluşmasında ve inflamasyonda önemli rol oynadığı düşünölmektedir (9). Kininler, sinir uçlarında bulunan transmitterleri (P maddesi gibi) salıverme kapasitesine sahip, sitokinlerin (interlöykin-1, tümör nekroz faktörü) sentezini sitümüle edebilme,



Şekil 2. Sensibilizasyonda kandaki biyolojik aktif madde düzeyleri.



Şekil 3. Anafilaktik şokta lenfte belirlenen biyolojik aktif maddelerin düzeyleri.



Şekil 4. Anafilaktik şokta kanda belirlenen biyolojik aktif maddelerin düzeyleri.

endotelial hücrelerden EDRF (nitrik oksit) salıverme ve aktive olan fosfolipaz A aracılığıyla prostaglandinler ile lökotrienlerin şekillenmesine aracılık etmeleri nedeniyle önemli mediatörlerdir (9-11). Alerjik olaylar sırasında mast hücrelerinden diğer otokoidlerle birlikte kallikrein de salıverilir. Salıverilen kallikrein ve onun oluşturduğu plazma kininleri alerjinin belirtilerine katkıda bulunur (12).

Bu çalışmanın sonucu, kallikrein-kinin sistem komponentlerinin maksimum değışikliğı antijen uygulamasından sonraki 30 dakikada gözleendiğı halde, histamin ve serotonin düzeyinin yükselişü anafilaktik şoktan 5-8 dakika sonra tesbit edilmiştir. Köpeklerde anafilaktik şok durumunda etkilenen organların karaciğer ve diğeri iç organlar olması nedeni ile lenfte biyolojik aminlerin düzeyinin kandaki düzeyine göre yüksek çıkması, iç organlardan biyolojik aminlerin lenfatik kapillere geçişü ile ilişkili olabilir. Ayrıca lenfin biyokimyasal bileşimi, gastro-intestinal sistemin fonksiyonel durumunun, hücre membranının geçirgenliğinin, hücre hasarının derecesinin en iyi göstergesidir (1,7,13). Bu çalışmada biyolojik aktif maddelerin düzeyinin bradikinin ve biyojen aminlerin etkisi ile lenf ve kanda artması, lenf dolaşımının hızlanması gibi literatür verileri ile de uyumlu olmaktadır (3,8,14). Anafilaktik şokta biyojen aminlerin işleyiş mekanizması şu şekilde açıklanabilir; histamin ve serotoninin çok yüksek düzeyde salgılanması, plazmojen proteinlerin ekstrasvasküler alana geçmesine, sonuçta doku kininlerinin aktive olmasına ve proteolitik enzimlerin aktivitesinin artmasına neden olmaktadır.

Proteolitik enzimlerin aktivitesinin artması sonucunda kinin sisteminin aktivitesi artmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma sistemik alerjik reaksiyonlarda erken tip alerjik mediyatörlerinin değişimi açısından lenfatik sistemin çok önemli olduğunu göstermektedir

KAYNAKLAR

1. Howell WM: Hla Immunogenetics and specific IgE responses to allergens, Clin Exp Allergy 24: 401-404, (1994).
2. Aydın N: Aşırı duyarlılık Reaksiyonları (hipersensitivite). M Arda, A Minbay, N Aydın, Ö Akay, M İzgür ve S Diker (eds) : İmmunoloji, Medisan Yayınevi, Ankara, (1994).
3. Kelly KJ, Kurup V, Zacharisen et al: Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy, J Allergy Clin Immunol 91: 1140-1145, (1993).
4. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P et al: Activation by histamine of bronshial epitelial cells from normal subjects, Am J Resp Cell Mol Biol 9: 411-417, (1993).
5. Certner J, DeWeck A: Atlas of Immuno-allergology , Horefe-Huber Publications, (1995).
6. Arm PJ: Chemical mediators.Leukotriens and eicosanoids. Bronchial asthma. Weiss Earl B.Stein Myron, (1985).
7. Goldberg DM, Spooner RJ: Metods of Enzymatic Analysis, pp.258-265, (1983).

8. Borish L: Cytokines and Allergy, Mosby-Year book, (1991).
9. Bhoola KD: Kallikrein, kinins, cytokines. S African J Sci 93: 57-58, (1997).
10. Frank MM: Complement and Kinin, Lange Medical Book, (1991).
11. Stephen C: Interferons and cytokines, Colwood House Medical Publications, U.K, (1992).
12. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji II.Cilt, 9.baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. Ankara, (2000).
13. Isaac M: Where are we going with SSRIs. European Neuropsychopharmacology 3: 101-106, (1999).
14. Proud D, Togias A, Naclerio RM, et al.: Kinins are generated in vivo following nasal airway challenge of allergic individuals with allergen. J Clin Invest 72: 1678-1675, (1989).

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Hakani Sabiroğlu
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Van, TÜRKİYE

e-mail: xagani@hotmail.com