

ATOPIK BRONŞİAL ASTMALI HASTALARDA SPESİFİK IgE, ERKEN VE GEÇ KUTANÖZ REAKSİYONLAR ARASINDA İLİŞKİ

İpek Türктаş*

Sadık Demirsoy**

Reha Cengizliler***

Allerjik geç faz reaksiyonları allerjik rinit, konjonktivit ve bronşial astmalı hastalarda, duyarlı oldukları antijenle temasdan 3-12 saat sonra gelişen, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize, akciğerlerde hava yolu obstrüksiyonu, burunda tıkanıklık ve kaşıntı, konjonktivada ödem ve kaşıntı, deride eritem ve ödem ile ortaya çıkıp, 24 saat içinde gerileyen reaksiyonlardır (8). Antijenin dozu, inflamatuvar bir doku cevabı olan geç reaksiyonların ortaya çıkışını etkilemektedir (13). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar geç reaksiyonların spesifik IgE düzeyi ve erken reaksiyonların büyüklüğü ile korele olmadığını göstermekte (9) ve bu da geç reaksiyonların patogenezinde yeni tartışmalara yol açmaktadır.

Bu çalışma Dermatophagoides pteronyssinus (DP)'a duyarlı bronşial astmalı hastalarda spesifik IgE düzeyleri, erken ve geç kutanöz reaksiyonların (EKR, GKR) büyüklüğü arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız polikliniğimize yeni baş vurmuş, yaşları 9-26 arasında değişen, 5 kız, 11 erkek bronşial astmalı 16 hastada yapılmıştır. Vakalar, immünoterapi, antihistaminik ya da anti-inflamatuvar ilaç tedavisi başlanmamış olan ve DP (Hall B.V. Lab. Netherlands) ile yapılan epidermal testlerde negatif kontrolden 3 mm daha büyük ödem reaksiyonu saptanan hastalar arasından rastgele seçilmiştir. İntra-

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji Bilim Dalı, Yardımcı Doçent Dr.

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji Bilim Dalı, Doçent Dr.

*** SSK Ankara Hastanesi Pediatrik Allerji Kliniği, Uzman Dr.

Geliş Tarihi : Aralık 6, 1993

Kabul Tarihi : Ekim 5, 1994

dermal testler, kolun dış yüzünde farklı yerlere 0,02 ml dozunda DP (1/100 AÜ), Histamin (1/10000), eşit miktarda DP+Histamin karışımı ve kontrol solüsyonu (% 5 fenol) ile yapılmıştır. Testlerden sonra ortaya çıkan ödem alanları 15 inci dakika ile 6 ncı saatlerde birbiri ile kesişen en büyük 2 çapın ortalaması alınarak değerlendirilmiştir (9). Altıncı saatteki değerlendirmede 6 mm'den daha büyük çapı olan palpabl endürasyon reaksiyonları GKR olarak kabul edilmiş, bundan daha küçük reaksiyon gelişen hastalar bu çalışmaya alınmamıştır. Hastaların serum spesifik IgE düzeyleri skora yöntemi ile (RAST Pharmacia A.B., Sweden) saptanmıştır.

Çalışma tamamlandıktan sonra hastalar, DP ile ortaya çıkan EKR'lerinin 10 mm'den daha büyük ya da küçük olmasına göre 2 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

İstatistiki değerlendirmede, EKR ve GKR büyüklüğü arasındaki ilişki «iki eş arası farkın önemlilik testi» ile, spesifik IgE skorlamalarının erken ve geç reaksiyonlarla ilişkisi «lineer regresyon analizi» ile yapılmıştır.

BULGULAR

Araştırmamız yaşları 9-26 arasında değişen (ort. 172 ± 2.4), 5 (% 31)'i kız, 11 (% 68)'i erkek, bronşial astmalı 16 vakayı kapsamaktadır. Hastaların erken ve geç kutanöz reaksiyonları ile RAST sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I : Hastaların Erken ve Geç Kutanoz Reaksiyonları ile RAST Sonuçları

Intradermal Testler	Erken Kutanoz Reaksiyon			Geç Kutanoz Reaksiyon			Rast	
	Toplam (mm)	Ortalama (mm)	(n)	Toplam (mm)	Ortalama (mm)	(n)	Ort.	(n)
DP ile >10 mm EKR	133.1	16.6	8	96.4	12	8	+++	8
DP ile <10 mm EKR	65.5	8.1	8	94.8	11.4	8	+	8
Histamin	237.12	14.8	16	0	0	16		
Histamin + DP	258.5	16.1	16	167	10.4	16		

Çalışma kapsamına giren tüm hastalarda DP ve DP+Histamin karışımı ile yapılan testlerde EKR hiç kaybolmadan 5-6 ncı saatlerde en büyük GKR ortaya çıkmış, hastaların hiçbirinde bifazik reaksiyon gözlenmemiştir. DP ile yapılan testlerde EKR'nu 10 mm'den küçük (ort. 8.1 mm) 8 hastanın toplam GKR'nu 91.8 mm (ort. 11,4 mm) bu-

lunmuş, EKR'nu 10 mm'den daha büyük (ort. 16.6 mm) olan 8 hastada ise GKR toplamı 96.4 (ort. 12.0 mm) olarak saptanmıştır. EKR büyüklüğünün, 6 saatte değerlendirilen GKR büyüklüğünü etkilemediği anlaşılmıştır ($p>0.05$).

Histamin+DP karıştırılarak yapılan intradermal testlerde ortaya çıkan EKR'lar (258.5 mm), tek başına DP ile gelişen EKR'lar (198.6 mm) ile karşılaştırıldığında % 30 oranında bir artma saptanmış, buna rağmen EKR'ları büyüyen hastaların hiçbirinde GKR'larda herhangi bir artış olmamıştır ($p>0.05$).

Tüm hastalarda tek başına histamin ile yapılan deri testlerinde toplam 237.12 mm (ort. 14.82 mm) EKR saptanmış, hiçbir hastada histamin ile GKR ortaya çıkmamıştır. Histamin reaksiyonu hastaların hepsinde 2 saat içinde tedricen azalarak kaybolmuştur.

Serum spesifik IgE skorlamaları EKR büyüklüğü ile ilişkili bulunurken (<0.01), GKR'larla IgE skorlamaları arasında önemli bir korelasyon olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Geç kutanöz reaksiyonlar deriye antijen verildikten hemen sonra gelişen eritem-ödem reaksiyonunu takiben yanma, kaşınma, eritem, endurasyon ve ısı artımı şeklinde ortaya çıkan, 6-8 saatte zirveye ulaşan ve 24 saat içinde düzelen reaksiyonlardır (1). Aeroallerjenlerle ortaya çıkan GKR'lara ilk defa 100 yıl önce Blackley (9) tarafından dikkat çekilmiştir. Buna rağmen 1959 yılında Coombs ve Gell'in (3) hipersensitivite reaksiyonlarını sınıflandırdıklarında geç faiz allerjik reaksiyonlara yer vermedikleri görülmektedir. Bunun nedeni, kısmen IgE'nin 1966'ya kadar izole edilememesi, kısmen de geç reaksiyonların o dönemde tam olarak tanınmamasıdır.

Geç kutanöz reaksiyonların ilk histolojik incelemesi bir grup allerjik bronkopulmoner aspergillozisli hastada yapıldığından ve bu hastalarda yüksek titrede antijen spesifik IgG ve IgE antikorları bulunduğundan, alınan deri biyopsilerinde immün kompleks depolanması olduğu görülmüştür. Bu nedenle başlangıçta makroskopik olarak zaman ve seyri de benzerlik gösterdiğinden, GKR'ların patogenezinin Tip III hipersensitivite reaksiyonları ile aynı olduğu düşünülmüştür (7). Ancak daha sonra yapılan tüm biyopsi çalışmalarında GKR'lar sırasında intravasküler trombus, damar nekrozu IgG ve kompleman depolanmasının kesinlikle olmaması, fibrin birikimine de bazı durum-

larda rastlanması (10) üzerine bu görüş terk edilmiştir. Daha sonraki yıllarda EKR'lar sırasında IgE aracılığı ile mast hücrelerinden eozinofil kemotaktik faktör, nötrofil kemotaktik faktör, lökötrien B4 gibi kemotaktik aktiviteli mediatör salınımının GKR'lardaki inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olduğu düşünülmüştür (12). Ancak geç reaksiyonların patogeneze yönelik çalışmaların hızla artması bu teoriyi de giderek çürütmektedir. Bunun en önemli nedeni, IgE'den başka mast hücre degranülasyonuna neden olan nonspesifik faktörlerin de GKR'na yol açabilmesidir (8,10). Ayrıca çok potent mast hücre stabilizatörü olan beta adrenerjik ajanlar, bu hücrelerden kemotaktik mediatörlerin salınımını önledikleri halde GKR'ları inhibe edemezler (11). Bu bilgilerin ışığında günümüzde, IgE aracılığı ile mast hücrelerinden mediatör salınımının geç reaksiyondaki olaylara tek başına neden olamayacağı, ancak bu olayların amplifikasyonundan sorumlu olabileceği üzerinde daha çok durulmaktadır. Bizim çalışmamızda da EKR büyüklüğünün, GKR'ların alanını etkilemediği görülmüştür ($p > 0.05$). EKG'ne kadar büyük olursa olsun - ki bu daha fazla histamin ve diğer mediatörlerin açığa çıkması demektir - GKR gelişmesi etkilenmemiştir. Literatürde erken ve geç reaksiyonlar arasında az da olsa ilişki olduğunu gösteren (4,14) çalışmalar olduğu gibi, arada korelasyon bulunamayan (2,4) araştırmalar da vardır. Aynı antijene duyarlı olan ve benzer IgE düzeyi ile EKR saptanan atopik bünyeli kişilerin, GKR büyüklükleri arasındaki kişisel farklılıkların nedeni hala tam olarak anlaşılammıştır. Bu nedenle IgE'nin geç reaksiyonların patogenezindeki rolü tartışılmaya devam etmektedir. Aynı şekilde, DP+Histamin karışımı ile yapılan testler sonucu EKR'lar % 30 oranında büyüdüğü halde, hiç bir hastamızın GKR'nunda aynı şekilde bir artma olmaması, GKR'ların histamine özel bir vasküler cevap olmadığını kanıtlar.

Uzun süreden beri allerjik cevapların T lenfosit kontrolü altında olduğu bilinmektedir (8). Deri testi yoluyla verilen antijen sadece mast hücreleri ile etkileşmez. Duyarlı kişilerde mevcut olan sensitize T lenfosit klonları antijen presentasyonundan sonra aktive olarak interlökin 3, 5, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi lenfokinler salgırlar. Bu lenfokinler mast hücreleri yanısıra eozinofillerin de büyüme ve farklılaşmasını sağlarlar (8,11). Ayrıca makrofaj ve lenfositlerden salınan lökötrien B4, PAF gibi diğer kemotaktik aktiviteli mediatörler geç reaksiyonlardan sorumlu olan hücrelerin adezyon, diapedes ve migrasyonunu regüle ederler (13). Son yıl-

larda, yüksek dozda antijen ile deri testi yapılan her atopik bünyeli kişide GKR'nun ortaya çıktığı gösterilmiştir (14). Alınan biyopsiler, GKR'lar sırasında başta lenfosit ve eozinofiller olmak üzere çok yoğun bir perivasküler ve interstisiyel miks hücre infiltrasyonu olduğunu ortaya çıkarmıştır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, bu lenfositlerin CD4 grubundan olduğu ve GKR'lardaki olayların orkestrasyonundan bu grubun sorumlu olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, bu lenfositlerin IL-2 reseptörü ve HLA-DR antijeni gibi aktivasyon markörlerini taşıdıkları belirlenmiştir (9,10). Atopik bünyeli kişilerin aeroallerjenlere verdikleri inflamatuvar cevapta T lenfosit ve eozinofiller arasındaki ilişkinin giderek önem kazandığı görülmektedir. Frew ve Kay (9), çayır ve DP duyarlılığı olan atopik bünyeli kişilerde, 6. 24 ve 48'ci saatlerde GKR'lardan biyopsi alarak yaptıkları bir çalışmada, 6'cı saatde ölçülen GKR çapı ile aktive durumdaki eozinofil sayısı arasında önemli bir korelasyon bulmuşlar, 24'cü saatde ise CD 4 lenfosit ve eozinofil sayısı arasında çok önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Tüm bu bilgilerin ışığı altında mast hücrelerin geç faz allerjik inflamasyondaki rolünün sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Geç reaksiyonlar bir dereceye kadar IgE bağımlı olsa bile, olay T lenfosit kontrolü altında gelişen miks hücre inflamasyonundan ibarettir ve ancak anti-inflamatuvar ilaçlar bu reaksiyonu baskılayabilmektedir (5).

Erken kutanöz reaksiyonlar hem tamamen IgE aracılığı ile ortaya çıkmakta, hem de reaksiyonlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunmamaktadır. Olay GKR'nun aksine, vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinde artmadan ibaret olup, serum spesifik IgE düzeyi ile de yakın korelasyon göstermektedir (2). Bizim araştırmamızda da, RAST skorlamaları ile EKR büyüklüğü arasında önemli bir korelasyon saptanırken ($p < 0.01$), GKR larla arada önemli ilişki olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Allerjik geç faz reaksiyonlarının kronik allerjik hastalıkları çok iyi yansıtan bir model olduğu bilinmektedir (6). Allerjen provokasyonunun burun ya da bronş yerine deride yapılması hem daha kolay olmakta hem de etik kurallara uymaktadır. Bu çalışmalar sonucu geç reaksiyonları regüle eden faktörler açığa çıkmakta, bu da atopik bünyeli kişilerin allerjenlere verdikleri cevaplardaki bireysel farklılıkların anlaşılmasına yardımcı olmaktadır.

ÖZET

Bu çalışma, *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) a duyarlı, 16 (ortalama yaş 17.2 ± 2.4 , 5 kız, 11 erkek) bronşial astmalı hastada spesifik IgE, erken ve geç kutanöz reaksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmıştır. DP ile intradermal test yapıldıktan sonra 15 dakika içinde ortaya çıkan eritem ve ödem reaksiyonunun, altıncı saatde ölçülen geç kutanöz reaksiyon (GKR) büyüklüğünü etkilemediği ($p > 0.05$) saptanmıştır. DP antijeni ile eşit miktarda histamin karıştırılarak tekrarlanan intradermal testlerde erken kutanöz reaksiyon (EKR) lar % 30 oranında büyüdüğü halde hastaların hiçbirinde GKR'larda değişiklik olmamıştır ($p > 0.05$). Hastaların spesifik IgE skorlamaları EKR'alrın büyüklüğü ile korele bulunurken ($p < 0.01$), GKR'larla arada önemli ilişki olmadığı görülmüştür (> 0.05).

Anahtar Kelimeler : Erken Kutanöz Reaksiyon, Geç Kutanöz Reaksiyon, IgE.

SUMMARY**The Relation Between The Specific IgE Immediate and Late Cutaneous Reaction in Atopic Bronchial Asthmatic Patients**

This study is held to determine the relation between the specific IgE, immediate cutaneous reaction (ICR), and late cutaneous reaction (LCR) in 16 (mean age 17.2 ± 2.4 , 11 girls, 5 boys) bronchial asthmatic patients sensitive to *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP). It was shown that the size of the wheal and flare response developed at the 15 minutes of the intradermal test did not influence ($p > 0.05$) the LCR that appeared at the 6th hour. The test was redone with a mixture of equal amounts of DP and histamine. Although the ICR measured were nearly 30 % larger, LCR showed no change in any patient ($p > 0.05$). Although there was a significant correlation ($p < 0.01$) between the specific IgE scores of the patients and the size of the ICR, this relation was not valid for the LCR ($p > 0.05$).

Key Words : Immediate cutaneous reaction, IgE, Late cutaneous reaction.

KAYNAKLAR

1. Blackley J : Experimental researches on the causes of catarrhus aestivus Paris : Bailliere Tindal Cox 1873.
2. Boulet LP et al : Prediction of late asthmatic responses to inhaled allergen *Clin Allergy* 14 : 379, 1984.
3. Coombs RRA Gell PGH : Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and diseases In : Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, *Clinical Aspects of Immunology*, Oxford, Blackwell Publications 1959, pp : 761.
4. Deshazo RD et al : The late phase skin reaction : Evidence for activation of the coagulation system in an IgE dependent reaction in man *J Immunol* 122 : 692, 1979.
5. Durham SR : Late onset reactions In : Morley J *Preventive Therapy in Asthma* London, Academic press 1991, pp : 131.
6. Durham SR et al: Immunologic studies in allergen induced late phase asthmatic reactions *J Allergy Clin Immunol* 74 : 49, 1984.
7. Forman SR et al : Humoral and cellular immun responses in *Aspergillus fumigatus* pulmonary disease, *J Allergy Clin Immunol* 62 : 131, 1978.
8. Frew AJ Kay AB : Eosinophils and T lymphocytes in late phase allergic reactions, *J Allergy Clin Immunol* 85 : 533, 1990
9. Frew AJ Kay AB : The pattern of human late phase skin reactions to extracts of aeroallergens, *J Allergy Clin Immunol* 81 : 1117, 1988.
10. Frew AJ Kay AB : Failure to detect deposition of complement and immunoglobulin in allergen induced late phase skin reaction in atopic subject, *Clin Exp Immunol* 85 : 70, 1991.
11. Frew AJ Kay AB : The relationship between infiltrating CD 4 lymphocytes, activated eosinophils, and the magnitude of the allergen induced late phase cutaneous reaction in man, *J Immunol* 141 : 4158, 1988.
12. Kohler PF : Immune complexes and allergic diseases In : Middleton E, Reed CE, Ellis EF. *Allergy Principles and Practice* St. Louis, CV Mosby, 1978, pp : 155
13. Lemanske RF Kaliner MA : Late phase allergic reactions In : Middleton E, et al. *Allergy Principles and Practice*. St. Louis, CV Mosby, 1988, pp : 224.
14. Umemeto L et al : Factors which influence late cutaneous allergic responses *J Allergy Clin Immunol* 58 : 60, 1976.