

Allerji nedir?

Prof. Dr. Özdemir İlter

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

ÖZET

Bu yazıda modern allerji kavramı ve bu kavramın Hippocrates'den günümüze gelişimi anlatılmakta; allerji gelişimini etkileyen nedenler ve değişik ülkelerde görülme sıklığı tartışılmaktadır.

SUMMARY

In this article, the concept of allergy and the evolution of the concept from Hippocrates up to today is explained, reasons affecting the development of allergy and its prevalence in various countries are discussed.

Hippokrat çok eski yıllarda bazı gıdaların, bazı kişilere, bazen toksik etkisi olabileceğini yazıyordu. Dikkatli gözlemciler uzun süre bu tip etkiye dikkati çekmişlerdir. Büyük salgınlardan sonra, salgınlardan arta kalan kişilerin ikinci bir salgında hastalanmalarını bu kişilerin bağışık "immunis" sayılmalarına ve bu kişilerde koruyucu bir gücün oluştuğu kanısına yol açmıştır. Bu nedenle örneğin sütlü gıdalardan sonra bazen kişinin ölümü ile sonuçlanan olaylar "sütteki tehlikeli güç" olarak tanımlanmıştır. 20. yüzyılın başlangıcına kadar organizmada "bağışıklık" sağlayan gücün yalnızca konağın lehine çalıştığı kabul ediliyordu. 1890 yılında Emil A. von Behring ve Shibasaburo Kitasato'nun difteri antitoksisini bulmaları ve bunun pratikte başarılı olarak uygulanan nası bu inanın daha da güçlenmesine yol açmıştır.

Bundan sonraki bütün araştırmalar savunmayı sağlayan bu sistemin özelliklerini anlamaya yönelik olmuştur. Nitekim 1902 yılında "Monako Prensesi"ndeki çalışmalarını Charles R. Richet ve Paul J. Portier bu amaçla düzenlemişlerdi. Deniz hayvanları ekstreleri ile immunize ettikleri köpeklere aynı ekstreleri gliserin içinde ikinci kez uyguladıklarında daha güçlü bir profilaksi sağlayabileceklerine inanıyorlardı. Ancak, normal hayvanlarda hiçbir reaksiyona yol açmayan küçük dozlarda bile çoğu kez hayvanın ölümü ile sonuçlanan şiddetli bir reaksiyonla karşılaşmaları kuşkusuz onlar için de şaşırtıcı olmuştur. Profilaksinin aksine "korunmaya karşıt" olarak gelişen bu reaksiyonu Grekçeden aldıkları "Ana-phylaxis" sözcüğü ile anlatmak istediler.

C.P. von Pirquet (1906) tüberküloz immunitesi üzerinde çalışırken bazı kişilerde rastladığı "değişik reaksiyonu" aynı şekilde grekçeden aldığı allos-ergon sözcükleri ile allerji diye ilk kez isimlendirmiştir. İmmunizasyondan sonra aynı antijenle ikinci kez karşılaşan bazı kişilerin değişik reaksiyon göstermeleri bundan sonra araştırmaların ilgi çekici bir konusu olmakta devam etmiştir. Henry H. Dale (1910) immunize edilmiş hayvanların barsak parçaları üzerine aynı antijeninin yeniden konulmasının düz kaslarda kasılmalara yol açtığını göstermiştir. Aynı reaksiyon William Henry Schultz (1910) tarafından uterus kasında gösterilmiştir. Bu bulgular allerjinin immunize edilmiş canlılarda aynı antijenle yeniden karşılaşıldığında salgılanan bir madde nedeniyle ortaya çıktığını düşündürmüştür (Schultz-Dale testi).

Carl W. Prausnitz (1921), önce hastası sonra dostu ve çalışma arkadaşı olan ve deniz ürünlerine karşı duyarlılığı bulunan Heinz Küstner'in serumunu kendi derisi içerisine enjekte ettikten birkaç gün sonra aynı duyarlılığın kendi derisinin enjeksiyon bölgesinde de geliştiğini göstererek bugün P-K ya "PCA" (passive cutaneous anaphylaxis) testi diye bilinen testin gelişmesine yol açmıştır. Böylece duyarlılığın serumda bulunan ve pasif olarak nakledilebilen bir maddeden ileri geldiği anlaşılmış oldu.

Bazı kişilerde görülen bu değişik immun cevabın genellikle ailevi bir özellik gösterdiğini saptayan A.F. Coca ve R.A. Cooke (1923) bu

değişik reaksiyonu grekçe atopos acayıp-garip sözcüğünden esinlenerek atopi, böyle kişileri de atopik kişiler olarak isimlendirdiler.

R.R. Porter ve G.M. Edelman (1959)'ın antikör moleküllerinin yapısını ve biyolojik özelliklerini, bu özelliklerin ağır zincirlere kısıllı olmalarını göstermelerinden sonra atopiden sorumlu antikörlerin başlangıçta IgG daha sonraları IgA yapısında olabileceği varsayılmıştır. Gerçekten de IgA eksikliği gösteren kişilerde allerjinin çok daha sık görülmesi bu inanişaya uyar nitelikte idi. Ancak, K. Ishizaka ve T. Ishizaka (1966) atopik kişilerin serumlarında bulunan ve pasif olarak atopik özelliklerin taşınmasını sağlayan maddenin o zamana kadar bilinen IgG, IgA, IgM ve IgD antikörlerine karşı oluşturulan anti serumlarda nötralize edilemediğini buna karşılık 56°C üzerine ısıtılan serumlarda hemen kaybolduğunu ve diğer antikörlerin aksine pasif olarak nakledilen antikörlerin ve bunların yarattığı atopik özelliklerin dokularda uzun süre kaldığını göstermişlerdir. Bütün bunlara dayanarak Ishizaka, reajinik antikörlerin başka bir immunglobulin sınıfında yer alabileceğini, buna özelliğini sağlayan ağır zincirin grek alfabesinde sırası gelen epsilon harfiyle isimlendirilmesinin ve bu antikora da IgE denilmesinin uygun olacağını ileri sürmüştür.

S.G.O. Johansson (1967) bir hastada yapısı o güne kadar bilinen immunglobulinlere uymayan antikör yapımıyla seyreden myelom saptadı. Bu hastanın kanındaki artmış antikörleri hastanın isminin baş harfleriyle isimlendirdi (IgND). Bu antikörlerin fizikoşimik özelliklerinin incelenmesi gerçekten de Ishizaka'nın iki yıl önce ileri sürdüğü gibi yeni bir antikörün yapısını ortaya çıkardı (S.G.O. Johansson, H. Bennich 1968). Bütün diğer antikörler gibi bu antikör molekülü de iki hafif iki ağır zincirden oluşuyordu. Hafif zincirler diğer antikör moleküllerinde olduğu gibi kappa ve lambda tipinde idi. Buna karşılık epsilon zinciri olarak isimlendirilen ağır zincir diğer antikör moleküllerinin ağır zincirlerinden daha farklı olup, aminoterminalden itibaren bir değişken, dört değişmez bölge içermekte idi. Epsilon zincirinin molekül ağırlığı gama zincirinden büyük hemen hemen mü zinciri kadardı. Bugün biliyoruz ki IgE, yaklaşık olarak 510 aminoasit içermektedir. Pepsin ve Papain gibi protoilitik enzimlerle parçalandığında sırasıyla F(Ab')₂, Fab ve Fc fragmanlarına ayrılmaktadır. İlk iki fragman antijen bağlama özelliği göstermekte Fc fragmanı ise molekülün dokulara sıkıca ve uzun süreli bağlanmasını sağlamaktadır. IgE molekülünün fizikoşimik ve biyolojik özellikleri ve IgG ile karşılaştırılması Tablo 1'de görülmektedir.

TABLO 1

<i>İMMUNGLOBULİN SINIFI</i>	<i>IgE</i>	<i>IgG</i>
Prusnitz-Kustner testinde aktive (P-K)	Var	Yok
İnsan derisindeki devamlılığı (P-K)	6 haftaya kadar	2 güne kadar
Duyarlılık: Isıya (56°C, 4 saat)	Labil	Stabil
<i>Sulhidrillere</i> (M-2 Merkaptolanol)	Labil	Stabil
İnsan plasentasından geçiş	Yok	Var
İnvitro çalışmalarda saptanması	Radyoimmun yöntemler	Hemaglutinasyon ve diğerleri
Molekül ağırlığı	185.000	150.000
Sedimentasyon katsayısı	8.2	6.6
Karbonhidrat	% 12	% 3
Ağır zincir aminoasit sayısı	550	440
Ağır zincirler	ε	γ
Hafif zincirler	K λ	K λ

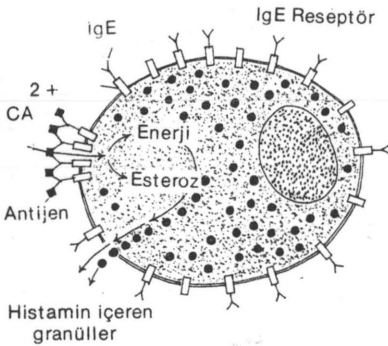
IgE de bütün diğer immunglobulinler gibi B lenfositleri tarafından yapılmaktadır. Tada'nın gösterdiği gibi IgE cevabının başlatılması ve sonlandırılmasından T lenfositleri sorumludur. Gerçekten de ancak timusa bağımlı antijenlerin IgE cevabını uyardığı, antijenin organizmaya girmesinden sonra antijene spesifik T lenfositlerinin (yardımcı T hücreleri) olduğu ve bunların IgE-B lenfositleri için spesifik olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. IgE cevabının başlatılması gibi sonlandırılmasının da T lenfositlerinin kontrolünde olduğu immunize sıçanlarda T lenfosit fonksiyonu subletal dozda ışınlandırılma ile ortadan kaldırıldığında yüksek IgE seviyeleri saptanmasıyla gösterilmiştir. Ancak bu sonlandırılmanın sıçanlarda gösterildiği gibi yardımcı IgE spesifik T lenfositleri tarafından mı, supressör T lenfositleri tarafından mı sağlandığı henüz kesinlik kazanmamıştır. Tablo 2'de görüldüğü gibi IgE içeren B lenfositleri özellikle tonsil, adenoid, bronkiyal, peritoneal ve gastroentestinal lenfoid dokuda yer almaktadır.

Tablo 2

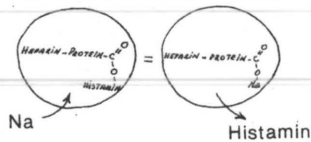
IgE-BL'NİN İNSAN DOKULARINDAKİ DAĞILIMI

LENFOİD DOKU	PLASMA HÜCRELERİ		GERMİNAL MERKEZ	
Tonsil	+	+++	+	++
Adenoid	+	+++	+	+++
Bronkiyal, Peritoneal		++		(+)
Subkutan lenf nodülleri	±	+		-
Dalak	±	+		-
Solunum mukozası		+		-
Gastroentestinal mukoza	+	++		-
Akciğer		-		-
Kan		-		-
Kemik iliği		-		-

En sık olarak mukoza yoluyla organizmaya giren timusa bağımlı antijenlerin IgE yapımı başlatması bu yerleşimle ilgili gibi görünmektedir. IgE organizmada doku mast hücrelerine ve kan bazofillerine sıkıca bağlanmaktadır. Gerek mast hücreleri gerek bazofiller IgE için spesifik yaklaşık 40 bin molekül ağırlığında, monomerik yapıda, integral membran proteininden oluşan reseptörler içerirler. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda normal ve atopik kişilerde reseptör sayısı bakımından bir fark gösterilememiştir. Ancak atopik kişilerde IgE reseptörleri afinitesinin daha yüksek olduğu ve aynı nitelikte ve aynı miktardaki antijene atopik hücrelerin daha fazla histamin salgılayarak cevap verdiği gösterilmiştir. IgE'nin hücre membranına bağlanması Fc fragmanı ile olmakta böylece iki antijen bağlama bölgesi açık kalmaktadır. Doku düzeyindeki IgE'nin allerjenle birleşmesinden sonra kimyasal mediatörlerin salgılanması oldukça kompleks enzimatik bir süreçle ilerler. Bu süreçte komplemanın yer almadığı bilinmektedir. Bu enzimatik sürecin başlaması için en az iki IgE antikorunun birleşmesi (bridging) gereklidir. Bu nedenle monovalan antijenler allerjik sürecin başlamasına yol açmamaktadır. Nitekim IgE'ye karşı oluşmuş intakt IgG molekülü ve F(ab')₂ fragmanı bazofillerden histamin salınımını sağladığı halde Fab monomeri inaktif kalmaktadır. Sitotropik reaksiyonu başlatmak için hücreye bağlı iki IgE molekülünün birleşmesi gereği, dokuların monovalan haptenlerle doyurularak allerjik reaksiyonların önlenmesi çalışmalarına yol açmıştır. Bugün bazı ilaçlara karşı gelişen allerjik reaksiyonların engellenmesinde en uygun yolun ünivalan antijenler kullanılarak dokuların doyurulması yani dokuya bağlanmış IgE molekülünün antijen bağlama uçlarının (Fab) doyurulması gibi gözükmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi Fc bölgesi ile mast hücresi ya da bazofille birleşen iki IgE molekülünün divalın ya da multivalan bir antijenle köprüleşmesinden sonra membranda oluşturduğu değişiklik serum esterez olduğu düşünülen bir enzimin aktivasyonuna ve kimyasal mediatörlerin salınması için gerekli enerjinin oluşmasına yol açmaktadır. Sinyalin yapısı ne olursa olsun kimyasal mediatörlerin salınması kalsiyum ve magnezyum iyonlarının varlığına bağımlıdır ve c-AMC'nin sellüler seviyesi ile ilgilidir. (Şekil: 1)



Granüllerden histamin salınması



Vazoaktif aminlerin salgılanması için aşağıdaki koşulların sağlanması gereklidir:

- 1- Divalan katyonlar (Ca-Mg)
- 2- Serin esteraz aktivasyonu
- 3- Metabolik enerji (37°-38°C)
- 4- PH 7.5 - 7.9

Mast hücrelerinden böylece atılan granüllerden kimyasal mediatörlerin serbestleşmesi ise katyon değişimi (exchange) ile olur. Böylece serbest kalan aktif maddeler özellikle düz kasların kontraksiyonuna ve damar endotelinin zarar görmesine yol açarlar. Oluşan etki kimyasal mediatörün cinsi ve reaksiyon yerine göre değişir. Bütün bu olayların, başka bir deyimle allerjinin, gelişimini etkileyen nedenlerin önemlileri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

Günümüz tıbbında allerji çok yaygın ve çözüm bekleyen, önemli bir sorundur. Hemen bütün ülkelerde her beş kişiden birinin allerjik sorunları olduğunu anımsatmak olayın yaygınlığını ve önemini anlatmak için yeterlidir. (Tablo 4)

TABLO 4
ALLERJİK HASTALIKLARIN SIKLIĞI

ABD		
Allerjik nezle	% 19.54	2000 aile ve 15 yaşın altındaki çocuklar (Rapaport, H.G., 1960)
Astma		
Ekzema		
İSVEÇ		
Astma	3.8	7000 ikizde (Edfors-Lubs, M.L., 1971)
Ekzema	2.0	
Ürtiker	2.6	
Allerjik nezle	14.8	
Kontakt dermatit	4.8	
İNGİLTERE		
Astma	4.9	3500 ailede (Kuzemko, 1978)
Allerjik nezle	8.2	
Ürtiker	5.7	
Gıda allerjisi	1.6	
Mide-barsak allerjisi	0.8	
Ekzema	1.2	
Diğerleri	0.6	

Çok değişik faktörler yukarıda da belirttiğimiz gibi allerji riskini arttırabilir. Bazı yazarlara göre cins ve doğum ayı bile bu riski arttırabilmektedir. Örneğin Pearson'a (1977) göre polen ve hayvan

TABLO 5
ALLERJİ RİSKİ

	% Risk
Allerji Öyküsü	
Anne-baba	(+) 30-40
Yalnız anne (baba)	(+) 20-30
Yakın akraba	(+) 10-15
Ailede	(-) 5-8
Ailede yok bir kardeşte majör allerji	(+) 20-25

(Jan A Kuzemko, 1978)

TABLO 3
ALLERJİ GELİŞİMİNİ
ETKİLEYEN NEDENLER

Genetik predispozisyon
Çevre koşulları
Beslenme şekli
Cins
Doğum ayı
IgA eksikliği
HLA AI
HLA B8
Antijenlerin niteliği

epitellerine karşı allerji Mart-Nisan, Eylül-Ekim aylarında doğarlarda ve özellikle erkek çocuklarda görülür. Aile yükü ise allerji riskini aşağıda görüldüğü gibi arttırmaktadır.

Çocukluk çağında değişik allerjik hastalıkların başlama yaşı gelişim ve prognozları da başkadır. Örneğin ekzema, astma gibi allerjik hastalıklarla gıdalara karşı oluşan allerji genellikle ilk 4 yaş içinde; buna karşılık polenozis ve ürtiker 4 yaştan sonra görülmektedir. (Tablo 6)

TABLO 6
BAŞLAMA YAŞI (%)

	4 yaş	5-10	11-15	
Astma	68.5	19.2	6.3	% 25'inde adolesansda spontan iyileşme görülür. Ekzema-Polenozis ile birlikte olan olguların prognozu daha kötüdür. Kraepelien, S., 1964 Kuzemko, J.A., 1976
Ekzema	90	8.8	1.2	% 30'u ilk üç yılda, % 15 5 yıl içinde iyileşir. Diğerleri remisyonekseserasyonlarda sürer. Astma da varsa gidiş kötüdür. (Musgrove, K., Morgan, J.K., 1976)
Polenozis	28.1	32.2	39.7	(Altı yıl süre ile izlenen olguların % 14'ünde yineleme görülmemiştir. Yumurta akı, balık ve fıstık duyarlılığı dışındakiler, 3 yıl içinde düzelirler.) (% 95'i akut, % 5'i kronik)
Gıda allerjisi	99	1		
Ürtiker	10	40	4 yaş 5-10 11-15 4 yaş 5-10 11-15	

(Kuzemko, 1978)

KAYNAKLAR

- 1- Austen, K.F.: *The atopic diseases: Definition and comment*, Immunological Diseases II, Talmage, D.W., Rose, B., Austen, K.F., Vaughan, J.H., Little, Brown and Company, 1978.
- 2- Coca, A.F. and Cooke, R.A.: *On the classification of the phenomena of hypersensitiveness*. J. Immunol., 8:163, 1923.
- 3- Edfors-Lubs, M.L.: *Allergy in 7000 twin pairs*. Acta Allerg., 26:249, 1971.
- 4- Foucard, T.: *A follow-up study of children with asthmatoïd bronchitis. Serum IgE and eosinophil counts in relation to cilinical*. Acta Paediatr. Scand., 63:129, 1974.
- 5- Godfrey, R.C. and Griffiths.: *The prevalence of immediate positive skin tests to Dermatophagoides pteronyssinus and grass pollen in scholl children*. Clin. Allergy, 6:79, 1976.
- 6- Ishizaka, K.: *Cellular events in the antibody response*. Advances in Immunol. 23:1, 1976.
- 7- Kjellman, N.I.: *Predictive value of high IgE levels in children*. Acta Paediatr. Scand. 65:129, 1976.
- 8- Kjellman, N.I., Synnerstad, B., and Hansson, L.O.: *Atopic allergy and immunoglobulins in children with adenoids and recurrent otitis media*. Acta Paediatr. Scnd. 65:593, 1976.
- 9- Kraepelien, S.: *Prognosis of asthma in childhood with special reference to pulmonary function and the value of specific hyposensitisation*. Acta Paediatr. Scand. Suppl., 140:87, 1964.
- 10- Koch, H.: *Allergy in the middle ear*. Progr. Allergy, 11:134, 1949.
- 11- Kuzemko, J.A.: *Asthma in Children*, p. =. Tunbridge Wells: Pitman Medical, 1978.
- 12- Lecks, H.I.: *Allergic aspects of serous otitis media in childhood*. N.Y.J. Med., 61: 2737, 1961.
- 13- Miglets, A.: *The experimental production of allergic middle ear effusions*. Laryngoscope, 83: 1355, 1973.
- 14- Musgrove, K. and Morgan, J.K.: *Infantile eczema*. Br. J. Dermatol., 95:365, 1976.
- 15- Pearson, D.J., Freed, D.L. and Taylor, G.: *Respiratory allergy and month of birth*. Clin. Allergy, 7:29, 1977.
- 16- Rapp, D.J. and Fahey, D.J.: *Allergy and chronic secretory otitis media*. Pediatr. Clin. N. Am., 22:259, 1975.
- 17- Rapaport, H.G., Appel, S.J. and Szarton, V.L.: *Incidence of allergy in a paediatric population: Pilot survey of 2169 children*. Annls Allergy, 18:45, 1960.
- 18- Studenikin, M., and Sokolova, T.: *Allergic Disorders in Children*. English translation, Mir Publishers, Moscow, 1977.
- 19- Von, Pirquet, C., and Schick, B.: *Die Serum Krankheit*. Leipzig: Denticke, 1905.