

Alerjik Rinitte İmmunolojik Mekanizmalar

Immunological Mechanisms of Allergic Rhinitis

Alper Köycü^{1,2}, Ayşegül Atak Yücel^{2,3}

¹Kulak Burun Boğaz Uzmanı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara.

²Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Alerjik rinit solunum yolu alerjenlerine karşı geliştirilen özgül (spesifik) immünoglobülin (Ig)E aracılı bir reaksiyondur. Alerjik rinitte ana semptomlar hapşırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burunda, gözde ve damakta kaşıntıdır. Yıllar içinde alerjene maruz bırakılan insan ve hayvan modellerinde nazal biyopsi ve lavajların ardışık alınması ile hastalığın tüm aşamalarında bulunan hücreler, sitokinler, yüzey markerleri, transkripsiyon faktörleri ve diğer mediatörler ortaya konulmuş ve konulmaktadır. Solunum alerjeni, interlökin (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13 sitokin kombinasyonu ile birlikte Th2 lenfosit proliferasyonunu uyarır. Bu moleküller alerjen spesifik IgE, mast hücresi, bazofil, eozinofil, adezyon molekülleri ve kemokinleri uyarılmaktadır. Bu derlemede alerjik rinitteki immünolojik mekanizmalar, güncel literatür taranarak yeniden incelenmiştir.

Ahahtar sözcükler: Alerjik rinit; burun; immunolojik mekanizmalar

Geliş Tarihi: 29.09.2020

Kabul Tarihi: 03.11.2020

ABSTRACT

Allergic rhinitis is a specific immunoglobulin (Ig)E-mediated reaction developed against respiratory allergens. The main symptoms of allergic rhinitis; sneezing, runny nose, nasal congestion, itching in the nose, eyes and palate. Cells, cytokines, surface markers, transcription factors and other mediators have been revealed with the sequential removal of nasal biopsy and lavages in human and animal models exposed to allergens over the years. Respiratory allergen induces Th2 lymphocyte proliferation with a combination of cytokines including interleukin (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, and IL-13. These molecules promote allergen specific IgE, mast cells, basophils, eosinophils, adhesion molecules and chemokines. In this review, immunological mechanisms in allergic rhinitis re-examined by reviewing the current literature.

Keywords: Allergic rhinitis; nose; immunological mechanisms

Received: 09.29.2020

Accepted: 11.03.2020

ORCID IDs: A.K. 0000-0003-1290-3509, A.A.Y. 0000-0001-5639-1096

Yazışma Adresi /Address for Correspondence: Dr. Alper Köycü Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı 5. Sokak No: 48, Bahçelievler, 06490, Ankara, Türkiye E-posta: alperkoycu@gmail.com

©Telif Hakkı 2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2021.78>

GİRİŞ

Kronik rinit küresel olarak sık görülen ve ekonomik maliyeti yüksek olan hastalıklardan birisidir (1). Kronik rinitler genel olarak alerjik rinit ve non-alerjik (alerjik olmayan) rinit olarak iki alt-gruba ayrılmaktadır (2). Non-alerjik rinit nörojenik ve immün mekanizmaların aracılık ettiği heterojen bir gruptur. Alerjik rinit ise tip 2 yardımcı T hücre (Th2) aracılı enflamasyonla yönetilen, solunan alerjene karşı geliştirilen özgül (spesifik) IgE aracılı bir reaksiyondur (3). Alerjik rinitte ana semptomlar; hapşırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burunda, gözde ve damakta kaşıntıdır. Daha az sıklıkta geniz akıntısı, öksürük ve yorgunluk görülebilir (4,5). Klinik semptom ve bulgular tanı koymak için yeterlidir. Ancak eşlik eden deri çizme (*prick*) testi pozitifliği ve/veya serumda spesifik immünglobülin E (IgE) gösterilmesi alerjen tespiti için kullanılabilir. Nazal provokasyon testinin ise klinikte kullanımı çok yaygın değildir. Ancak deri *prick* testi ve serumda spesifik IgE testi negatif olan hastalarda nazal provokasyon testi pozitif saptanırsa, hastalık lokal alerjik rinit olarak tanımlanmaktadır (6).

İmmunolojik mekanizma

Hastalığın major etki faktörü immün mekanizmaları tarihte ilk olarak Gell ve Coombs tarafından 1960'larda tanımlanmıştır. Yıllar içinde alerjene maruz bırakılan insan ve hayvan modellerinde nazal biyopsi ve lavajların ardışık alınması ile hastalığın tüm aşamalarında bulunan; hücreler, sitokinler, yüzey markerleri, transkripsiyon faktörleri ve diğer mediatörler ortaya konulmaktadır (7,8). Üst havayolu alerjik hastalıkları inkomplet penetranslı otozomal dominant hastalıklardır. Bu kalıtım, solunan alerjene karşı geliştirilen spesifik IgE üretme yetkinliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu IgE cevabı genleri, 6. kromozom üzerindeki Ana Doku Uygunluğu - MHC (*major histocompatibility complex*) genleri içinde yer almaktadır. Ayrıca multigenetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörler de alerjik enflamasyonda etkin rol oynayan T lenfositlerin Th1 ya da Th2 yönünde gelişmesine etki etmektedirler (9).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veri tabanında Şubat 2020 itibarıyla 975 adet alerjenik protein listelenmiştir ve bunların 462 tanesi havayolu kaynaklı alerjenlerdir (10). Bu alerjenlere karşı alerjik rinit cevabı görülebilmesi için kişinin daha önce aynı inhaler alerjenle karşılaşmış ve buna karşı spesifik IgE yanıtı üretmiş (sensitizasyon) olması gerekir. Sensitize kişinin serumunda serbest halde, ayrıca çoğunlukla bazofil ve mast hücrelerinin yüzeyinde spesifik IgE'ler bulunur. Bu hücrelerin yüzeyinde bulunan spesifik IgE'ler, yüksek afinite ile IgE bağlayan FcεRI reseptörüne bağlı haldedir. Aynı alerjenin ikinci karşılaşmada en az iki spesifik IgE'ye çapraz bağlanması ile bulgular ortaya çıkacaktır. Bu temel alerjik yanıt, tüm alerjik hastalıklar (Th2 immün yanıt) için ortaktır.

Alerjik rinite neden olan alerjen, havayolu ile girmek zorundadır. İnhalasyonla vücuda giren alerjen, antijen sunucu hücreler-ASH (makrofajlar, CD1⁺ dentritik hücreler, B lenfositler, bazı epitel hücreleri) tarafından alınır; antijen işlenerek alerjenik peptid parçaları açığa çıkarılır ve MHC Sınıf II molekülleri aracılığı ile CD4⁺ T lenfositlere sunulur (11). Bu aşamada gerçekleşecek olan Th1 ya da Th2 fenotipindeki gelişim alerjik enflamasyondaki anahtar basamaktır. Yardımcı T (Th) hücrelerin/lenfositlerin farklılaşmasında temelde etkili 3 faktör vardır; alerjenin çeşidi, maruz kalınan alerjen miktarı ve antijen sunucu hücreden salınan sitokin tipi. Bakteriyel antijene veya yüksek doz alerjene maruz kalınmış ise antijen sunucu hücrelerden (ASH) IL-12 salınır ve yardımcı T (Th) hücreler tip 1 yardımcı T (Th1) hücresi yönünde farklılaşırlar. Th1 hücreler, interferon-gama (IFN-γ) ve interlökin (IL)-2 salgılayarak otokrin etki ile yine Th1 yönünde gelişimi destekler. Ortamda IL-12 ve IFN-γ bulunuyor ise Th lenfositlerin tip 2 yardımcı T (Th2) hücresi yönünde gelişmesini baskılayacak ve IgE üretimini engelleyecektir. Ancak düşük dozda alerjen (polen vb..) ya da adjuvansız düşük doz antijen maruziyeti söz konusu ise Th lenfositler Th2 yönünde gelişecektir. Yapılan *in situ* hibridizasyon ve/veya antikor çalışmaları göstermiştir ki; alerjen ile provoke edilen nazal mukozada, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve eotaksin ekspresyonları için gerekli olan mRNA miktarları artarken, IL-12, IL-18 ve IFN-γ için gerekli olan mRNA ise ortamda bulunmamaktadır (7, 12). Th2 lenfositlerden üretilen IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 alerjik enflamasyonun ana mediatörleri olarak rol alırlar (13). IL-4, otokrin etki ile Th2 hücreler için büyüme faktörü olarak fonksiyon görür. Bunun yanında IL-4 ve IL-13 *naive* B lenfositlerde IgE izotip sınıf dönüşümünü başlatarak spesifik IgE üretimine neden olan temel sitokinlerdir. IL-4 ve IL-13 *naive* B lenfositlerde IgE ağır zincirin sabit bölgesi için transkripsiyonu başlatır (14). T lenfosit üzerinde bulunan CD40L ile *naive* B lenfosit üzerindeki CD40 bağlantı yapar; IgE ağır zincir değişken bölgesi için gerekli olan genetik kodun transkripsiyonunu uyararak "IgE izotip sınıf dönüşümü"ne neden olur (15).

Böylece en az iki sinyal alan B lenfosit aktive olur ve izotip sınıf dönüşümünü IL-4 etkisiyle spesifik IgE üretecek şekilde gerçekleştirir.

IL-4, *naive* B lenfositlerin IgE izotip sınıf değişimi haricinde; düz kaslarda kasılma, goblet hücrelerinden mukus sekresyonu artışı, epitel bariyer regülasyonu (geçirgenlik artışı), hücre göçü (vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) üretimi ile) gibi fonksiyonları da vardır. IL-4'ün tüm bu fonksiyonlarına IL-13 de destek olmaktadır. IL-3 ise yine T lenfositlerden salınan ve alerjik enflamasyonda önemli olan bir sitokindir; en potent ve en geniş etki alanı olan büyüme faktörüdür: mast hücreleri ve eozinofiller üzerine büyüme etkisi vardır, bunun yanında makrofaj ve granülosit proliferasyonunu da arttırmaktadır. IL-5 ise temelde eozinofil üretimi, aktivasyonu ve kemotaksisinde rol alarak alerjik mukozada eozinofiliyi sağlamaktadır. Eozinofili aracılığı ile yine doku hasarından sorumlu sitokin IL-5'tir. T hücre kaynaklı IL-9 ise mukus üretiminde artış (goblet hücre metaplazisi), mast hücrelerinin IL-3'e cevabını arttırmak (mast hücre proliferasyonu), düz kas hücrelerine etki ederek IL-4 ve -13 üretimini arttırmak gibi etkilerle alerjik enflamasyona katkıda bulunur (16). IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β) ise Treg (regülatuar T hücre) ve Breg (regülatuar B hücre) kaynaklı, alerjik enflamasyonda düzenleyici rol oynayan sitokinlerdir. Arı venomuna karşı anafilaksi geliştiren hastalara uygulanan immünoterapi ile T lenfositlerden IL-10 salınımı olduğu ve IgE miktarı azalırken IgG₄'ün artmakta olduğu gösterilmiştir (13). Ayrıca son yayınlarda kedi bulunan bir evde yetişen çocuklarda IgG₄ yanıtının geliştiği ve alerji görülmediği bildirilmiştir. Böylece modifiye Th2 yanıtı (yüksek IgG₄, düşük IgE) ile alerjik enflamasyon bulgularının kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir. Immünglobulin ağır zinciri üretimi için gerekli genler kromozom 14 üzerinde bulunmaktadır. IgE üretimi için kullanılan ε gen bölgesi, IgG₄ için kullanılan γ4 gen bölgesinden hemen sonra yer almaktadır (13). IL-4 her ikisi için de ortak uyarıcı sitokindir. Ancak ortamda IL-10'un da bulunmasının transkripsiyonu ε gen bölgesinden bir önceki gen dizisinde bulunan γ4 gen bölgesine kaydırıldığı anlaşılmaktadır.

Tip 2 doğal (innate) lenfoid hücreler (ILC2)

Doğal (innate) lenfoid hücreler (ILC) son yıllarda keşfedilmiş ve doğal immün sistem içinde sınıflandırılmış heterojen bir grup hücreden meydana gelirler. ILC1, ILC2 ve ILC3 olarak 3 tipi var. Her biri farklı bölgelerde bulunurlar. ILC2 solunum yolu epiteli ve ciltte daha fazla bulunmaktadır. Bazı özellikleri CD4⁺ T hücrelere benzemektedir. ILC2 hücreleri antijenlerin doğrudan T hücre reseptörü (TCR) veya B hücre reseptörü (BCR) ile sunulmasıyla ya da antikor aracılı aktivasyon ile uyarılmazlar. Hasarlı veya uyarılmış epitel hücrelerinden salınan timik stromal lenfopoeitin (TSLP), IL-25 ve IL-33 tarafından aktive edilmektedirler. Aktivasyon sonucunda da bazı Th2 sitokinleri (IL-5 ve IL-13) üreterek eozinofilik enflamasyon ve mukus artışına, doku iyileşmesi ve fibrozise neden olurlar. B hücrelerde sınıf değişimini uyarmadığı için spesifik IgE üretimine katkıda bulunmaz ve doğrudan alerjik riniti başlatmaz. Ancak IL-5 ve IL-13 ile alerjik enflamasyona yardımcı olur. Zhong ve ark. (17) ev tozu akarı ile uyarılan hasta grubunda kontrol grubuna göre dolayımındaki ILC2 hücre sayısının fazla olduğunu, bu durumun IL-13 ve semptom skorları ile de korele olduğunu göstermişlerdir. Temelde ise non-alerjik eozinofilik havayolu enflamasyonuna neden olmaktadır (18,19).

Mast hücresi ve bazofil

Antijenin ASH hücreler tarafından *naive* Th lenfositlere sunulması ve Th2 yönünde farklılaşma ile T lenfositlerden salınan sitokinlerin etkilerinin yanı sıra alerjik enflamasyonda asıl etkili olan yolak, antijen spesifik IgE ile devam etmektedir. Bahsedilen basamaklardan sonra B lenfositlerden üretilmeye başlanılan antijen spesifik IgE'lerin büyük bir kısmı dolaşıma verilmekte ve yüksek afinite ile IgE bağlayan FcεRI reseptörlerine bağlanmaktadır. FcεRI reseptörleri ve histamin insan vücudunda yoğun olarak bazofil ve mast hücresinde bulunmaktadır. Ancak çok düşük oranlarda olsa da eozinofil, monosit, trombositlerde FcεRI reseptörleri taşırlar (13). FcεRI reseptörleri çok yüksek afinite ile IgE bağladığı için eser miktarlardaki IgE'yi bile bağlayabilir. Serbest dolaşımdaki IgE'nin yarı ömrü 2-3 gün iken FcεRI reseptörlerine bağlı olanlar bir kaç hafta yarılanma ömrüne sahiptir. Bunun dışında B hücre yüzeyinde IgE regülasyonunda görev alan ve düşük afinite ile IgE bağlayan FcεRII reseptörü (CD23) de mevcuttur (20). Bazofiller dolaşımda olup normal dokuda bulunmayan bir hücrelerdir; ancak alerjik enflamasyon başladığı zaman, sitokin ve kemokinlerin etkisiyle o bölgeye göç ederler. Mast hücreleri ise bağ doku ve mukozal alanlarda bulunmakta olup dolaşımda bulunmazlar. Mukozada bulunan birinci tip mast hücrelerinde triptaz enzimi bulunurken, bağ dokusunda olan ikinci tip mast hücrelerinde ise hem triptaz hem de kimaz bulunur. Bazofillerde ise her iki enzimden de az miktarda bulunur (13).

Alerjik rinitli kişilerin burun mukozasına yoğun miktarda bazofil, eozinofil ve mukozal mast hücre göçü olmaktadır. Normal insana göre alerjik rinitli hastaların burun mukozası yüzey epitelinde 50 kat daha fazla bazofil ve mast hücresi bulunmaktadır. Nazal mukozadaki mast hücrelerinin çoğu lamina propria da bulunur ve postkapiller venül (vasküler geçirgenlik artışı yapmak), duyu siniri komşuluğu (hapşırığı uyarmak) ve salgı bezleri (burun akıntısını arttırmak) komşuluklarında yoğunlaşmıştır (9). Bazofil ve mast hücresi yüzeyinde bulunan FcεRI reseptörü çok yüksek afinite ile IgE'yi bağlar ve hücre bağladığı spesifik IgE aracılığıyla ilgili antijene duyarlı hale gelir.

FcεRI reseptörü tetramerik yapıda olup 1 alfa, 1 beta ve 2 gama alt-ünitesi bulunmaktadır. Alfa alt-ünitesinin D1 ve D2 kısımları vardır; D2 kısmı 2 adet IgE'yi Fc kısımlarından bağlar. İlgili antijenin 2 adet spesifik IgE molekülü ile çapraz bağlanmasında aktivasyon başlar. Beta alt-ünitesi sinyali amplifiye ederek gama alt-ünitesine iletir. Gama alt-ünitesi ise ITAM motifleri ile hücre içi sinyal yolağını aktive eder. Hücre içine Ca²⁺ iyon girişi gerçekleşir, degranülasyon ve mediatörlerin sentezi başlar (9). Bu yolağın dışında FcεRI reseptörü deneysel olarak fitohemagglütinin (*phytohemagglutinin: PHA*), konkanavalin A (*concanavalin A: Con A*) veya alfa reseptör antikorları gibi bazı moleküller tarafından aktive edilebilir. Ayrıca bazı ilaçlar (kodein, morfin, vankomisin) ve görüntüleme için kullanılan kontrast maddeler de mast hücrelerini degranüle edebilir. Eğer bu ilaçlara karşı akut bir reaksiyon geliyorsa ise bu IgE aracılı olarak düşülemez. Bu reaksiyon anafilaksi olarak kabul edilir (13).

Mast hücresi ve bazofil granüllerinde depo halinde bulunan, degranülasyon aşamasında sentezlenip salınan ve sonradan transkripsiyon ile üretilip salınan olmak üzere farklı mediatörleri vardır. Histamin, serotonin, proteoglikanlar (heparin, kondroitin sülfat), proteazlar (triptaz, kimaz, katepsin G, renin, mast hücre spesifik karboksipeptidaz A) granüllerde depo edilip uyarı ile saniyeler içerisinde salınan mediatörlerdir (21). Histidin aminoasitinin dekarboksilasyonu ile oluşan "histamin", alerjik rinitin depo halde hazır bulunan en önemli mediatördür. Granül ağırlığının yaklaşık %10'unu oluşturur. Burun içine verildiği zaman alerjik rinitin akut bulgularının hepsini tek başına oluşturur (9). Histamin etkilerini yaklaşık 30. saniyede göstermeye başlamaktadır. Alerjik rinitte histamin ile aktive olan hücreler birinci tip histamin reseptörü (H₁ reseptörü) aracılığı ile aktive olurlar (vasküler geçirgenlik artışı, düz kas kontraksiyonu, mukus üretim artışı, kemotaksis vb...). Mast hücresi ve bazofil yüzeyinde bulunan H₂ reseptörü ise negatif geri besleme ile histamin salınımını azaltmaktadır (20). Vücudun farklı yerlerinde bulunan diğer histamin reseptörlerinin (H₂, H₃, H₄) alerjik rinit ile bağlantısı yoktur. Serotonin, histamin ile benzer etkilerde bulunarak vasküler geçirgenlikte artış ve düz kas hücrelerinde kasılmaya neden olmaktadır. Triptaz ise mast hücre proteinlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Anafilaksi ve ilaç reaksiyonlarında kanda triptaz ölçümü mast hücre aktivatörü olarak da kullanılabilir. Mukus sekresyonu, kan damarı bazal membranında incelleme, kompleman parçalanma ürünlerinin oluşmasına katkıda bulunur.

Lipid yapılı mediatörler (prostoglandin D₂ (PGD₂), lökotrien B₄ (LTB₄), LTC₄, LTD₄, LTE₄), trombosit aktive edici faktör (PAF), sitokinler (IL-4, IL-5, tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF-α), TGF-β) ve kemokinler (makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1), IL-1β, IL-3, IL-8, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)) ise uyarı sonrasında sentezlenmeye başlanırlar. Lipid yapılı mediatörler membran fosfolipidlerinden enzimatik kesme ile oluşturulmaktadır. Etkileri 15. dakikada başlayıp saatlerce devam edebilir ve bronkokonstrüktör etkileri histaminden 1000 kat daha fazladır. Ayrıca mukus üretimi ve vasküler geçirgenlikteki etkileri de histaminden daha fazladır (20, 21). TNF-α ise anafilakside şoka yol açar. IL-8 nötrofil, bazofil ve bazı T hücreler için kemokin görevi görür. Nitrik oksit (NO) ise yine mast hücresi, nötrofil ve endotel hücrelerinden üretilerek vazodilatasyon ve burunda tıkanıklık yapmaktadır.

Hücrese infiltrasyon ve eozinofili

Alerjik reaksiyon bir kez başladığı zaman, mast hücresi enflamasyonu çoğaltır. Sadece granül içinden salgılandığı mediatörler ile değil aynı zamanda sitokinlerle (GM-CSF, TNF-α, TGF-β, IL-1, IL-6, IL-13) de etki eder (22,23). Eozinofili ise alerjik rinitteki doku karakteristiğidir. Mast hücresi kaynaklı sitokinler daha fazla IgE üretimini, mast hücre ve eozinofil büyümesini, kemotaksisini ve hayatta kalmalarını uyarmaktadır. Örneğin IL-1, IL-5 ve TNF-α endotel üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu çoğaltarak eozinofil kemotaksisini artırır. Bölgeye gelen eozinofiller ise IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF gibi sitokinler salgılayarak parakrin etki ile Th2 proliferasyonu ve mast hücre büyümesini uyarır. IL-3, IL-5 ve GM-CSF ise ek olarak eozinofiller üzerine otokrin etkiyle bulunarak proliferasyonlarını ve hayatta kalmalarını artırır (24).

Yani alerjik enflamasyondaki hücreler salgıladıkları sitokinler sayesinde otokrin ve parakrin olarak birbirleriyle etkileşirler ve alerjik enflamasyona aditif etkiye bulunurlar. Eozinofiller salgıladıkları sitokinlerin dışında oksijen radikalleri ve monosit kemoatraktan protein (MCP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil peroksidaz (EP) gibi bazı proteinler de salgılar. Bu proteinlerin nazal epitel hasarı ve dezkuamasyon, subepitelial fibroz ve aşırı duyarlılıkla ilişkili olduğu bilinmektedir (25). Tüm bunların sonucunda; vasküler endotelde adezyon moleküllerinde artış, lökositlerin adezyonu ve transendotelial migrasyon gerçekleşir.

Nörotransmitterler

Antijen teması sonrasında nazal mukozada *substance P*, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) gibi nörotransmitterler saptanmıştır. Bu moleküller kan akımını ve bezlerin sekresyonlarını etkilemektedirler. Ayrıca *substance P* sinir uçlarının uyarımı ile hapşırığı tetiklemektedir (26).

Nasal mukozada erken ve geç faz yanıtlar

Erken faz nazal yanıtlar saniyeler içinde başlayıp 30. dakika da pik yapmaktadır. Mast hücrelerinden salınan histamin, lökotrienler (LT) ve prostaglandinler (PG) sorumludur. Geç faz nazal yanıtlar ise mevsimsel alerjik rinitli hastaların %50'sinde gelişir ve 6-12 saat civarında pik yapar. Geç faz yanıtta daha çok mast hücrelerinden salınan IL-1, TNF-α gibi sitokinler etkilidir. Bunlar, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu çoğaltarak damar geçirgenliğini artırır ve daha fazla eozinofil, nötrofil ve Th2 hücre birikimine neden olurlar. Geç faz reaksiyonlarda birinci derecede önemli etkiyi eozinofiller yapar. Geç faz nasal yanıtta doku hasarı tipiktir (9,19). Enflamasyon alanına gelen nötrofiller de yine PAF, lökotrienler ve litik enzimler salgılayarak doku hasarına katkıda bulunurlar.

SONUÇ

Alerjik rinitin immünolojik mekanizmasında bir çok hücre tipi ve molekül yer almaktadır. Sitokinler, hücre haberleşmesi ve yönetilmesinde en önemli moleküller olarak karşımıza çıkmaktadır. Yıllardır etkileri bilinen moleküller ve hücrelerin yanısıra her geçen gün yenileri keşfedilen sitokinler, ICL'ler, Treg'ler ve Breg'ler ile alerji cevaplarının da modifiye edilebildiği görülmektedir. Böylece alerjik rinitin tedavi modaliteleri, çevresel etkilere olan ilişkisi ve korunma yöntemleri hızla değişmekte ve gelişmektedir. Bu derlemede alerjik rinitin hem iyi bilinen immünolojik mekanizmaları anlatılarak hem de güncel literatür bilgileri taranarak hastalığın immünoopatofizyolojisi yeniden gözden geçirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Zuberbier T, Lotvall J, Simoons S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy*. 2014;69(10):1275-79.
2. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALLreport. *Allergy*. 2015;70:474-94.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:147-334
4. Ng ML, Warlow RS, Chrisanthan N, Ellis C, Walls R. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (I). *Clin Exp Allergy*. 2000;30(9):1314-31.
5. Ng ML, Warlow RS, Chrisanthan N, Ellis C, Walls R. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (II). *Clin Exp Allergy*. 2000;30(10):1417-22.
6. Eguluz-Gracia I, Tay T R, Hew M et al. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2018;73(12):2290-305.
7. Christodoulou P, Cameron L, Durham S, Hamid Q. Molecular pathology of allergic disease. II: Upper airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:211.

8. Braunstahl GJ. The unified immune system: respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:142.
9. Deshazo RD, Kemp SF. Pathogenesis of allergic rhinitis (rhinosinusitis). UpToDate 2019 Apr. Available from: <http://www.uptodate.com>.
10. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. <http://www.allergen.org/>; accessed 02/2020.
11. Fokkens WJ. Antigen-presenting cells in nasal allergy. *Allergy* 1999; 54:1130.
12. Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:1021.
13. Thomas A E Platts-Mills. Immediate Hypersensitivity. In: Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I, editors. *Immunology*. Seventh ed. Canada: Mosby; 2007. p. 423-48.
14. Chomarat P, Banchereau J. Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies. *Int Rev Immunol* 1998; 17:1.
15. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest* 1999; 104:829.
16. Dembic Z. The cytokines of the immune system. The role of cytokines in disease related to immune response. New York: Elsevier; 2015
17. Zhong H, Fan XL, Yu QN, et al. Increased innate type 2 immuneresponse in house dust mite-allergic patients with allergic rhinitis. *Clin Immunol*. 2017;183:293-9.
18. Halim TY. Group 2 innate lymphoid cells in disease. *Int Immunol*. 2016;28(1):13-22.
19. Yaman M, Karakuş R. İntestinal İmmün Sistemde Doğal Lenfoid Hücreler ve İzole Lenfoid Odakların Oluşumu. Karakuş R, editör. *Mikrobiyota İmmünolojisi*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.83-8.
20. Allergy, Hypersensitivities, and Chronic Inflammation. In: Owen JA, Punt J, Stranford SA, editors. *Kuby immunology*. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2013. p. 485-501.
21. Castells CM. Mast cell-derived mediators. UpToDate 2017 Aug. Available from: <http://www.uptodate.com>.
22. Cates EC, Gajewska BU, Goncharova S, et al. Effect of GM-CSF on immune, inflammatory, and clinical responses to ragweed in a novel mouse model of mucosal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1076.
23. Salib RJ, Kumar S, Wilson SJ, Howarth PH. Nasal mucosal immunoexpression of the mast cell chemoattractants TGF-beta, eotaxin, and stem cell factor and their receptors in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:799
24. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:S763.
25. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:362.
26. Broide DH, Paine MM, Firestein GS. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics. *J Clin Invest* 1992; 90:1414.