

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI

**ASTIM HASTALARINDA TH-17 İLİŞKİLİ
SİTOKİNLER ve HASTALIK ŞİDDETİ İLE
İLİŞKİSİ**

DOKTORA TEZİ

GAMZE KIRKIL

2013, Elazığ

ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. H. Hande Akbulut

İmmünoloji..... Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. H. Hande Akbulut

Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Vedat Bulut

Prof. Dr. Fulya KILAN

Prof. Dr. H. Hande Akbulut

Prof. Dr. Seyhan Bursalı

Prof. Dr. Mehmet Özden

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde ve tezimin yazım aşamasında katkıları olan başta tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Handan AKBULUT olmak üzere, Prof. Dr. Vedat BULUT'a ve Doç. Dr. Fulya İLHAN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1.Genel Bilgiler	7
3.1.1. Astım	7
3.1.1.1.Tanım	7
3.1.1.2. Epidemiyoloji	8
3.1.1.3. Risk faktörleri	10
3.1.1.3.1. Kişisel faktörler	10
3.1.1.3.1.1.Genetik	10
3.1.1.3.1.2. Cinsiyet	11
3.1.1.3.1.3. Obezite	11
3.1.1.3.2. Çevresel faktörler	11
3.1.1.3.2.1. Hava kirliliği	12
3.1.1.3.2.2. Allerjenler	12
3.1.1.3.2.3. Sigara	12
3.1.1.3.2.4. Enfeksiyonlar	13
3.1.1.3.2.5. İntrauterin beslenme	14
3.1.1.3.2.6. Mesleksel ajanlar	14
3.1.1.4. Diyet	14

3.1.1.5. Patogenez	15
3.1.1.6. Tanı	17
3.1.1.6.1. Anamnez	18
3.1.1.6.2. Fizik muayene	19
3.1.1.6.3. Solunum fonksiyon testleri	20
3.1.1.6.4. PEF takibi	20
3.1.1.6.5. Bronş provokasyon testi	20
3.1.1.6.6. Akciğer grafisi	21
3.1.1.7. Tedavi	21
3.1.1.8. Korunma	23
3.1.1. Astıma karşı oluşan immün yanıt	24
3.1.2.1. Doğal immün yanıt	24
3.1.2.1.1. Doğal immünitenin reseptörleri	25
3.1.2.1.1.1. Toll benzeri reseptörler	25
3.1.2.1.1.2. NOD proteinleri	29
3.1.2.1.2. Doğal immünitenin hücreleri	29
3.1.2.1.2.1. Bronşiyal epitelyum hücreleri	29
3.1.2.1.2.2. Dendritik hücreler	30
3.1.2.1.2.3. Mast hücreleri ve bazofiller	31
3.1.2.1.2.4. Eozinofiller	33
3.1.2.1.2.5. Monosit ve makrofajlar	35
3.1.2.1.2.6. Trombositler	35
3.1.2.1.3. Doğal immünitede rol oynayan diğer moleküller	35
3.1.2.2. Edinsel immün yanıt	35
3.1.2.2.1. Hücresel immün yanıt	35
3.1.2.2.1.1. CD8 ⁺ T hücreler (sitotoksik T hücreler)	35

3.1.2.2.1.2. CD4 ⁺ T hücreler (yardımcı T hücreler)	37
3.1.2.2.1.2.1. Yardımcı T hücre tip 1 alt grubu (Th1)	37
3.1.2.2.1.2.2. Yardımcı T hücre tip 2 alt grubu (Th2)	39
3.1.2.2.1.2.3. Yardımcı T hücre tip 9 alt grubu (Th9)	39
3.1.2.2.1.2.4. Yardımcı T hücre tip 22 alt grubu (Th22)	41
3.1.2.2.1.2.5. Yardımcı T hücre tip 25 alt grubu (Th25)	42
3.1.2.2.1.2.6. Folliküler yardımcı T hücre (T _{FH})	42
3.1.2.2.1.2.7. Regülatör T hücre (Treg)	44
3.1.2.2.1.2.8. Yardımcı T hücre tip 17 alt grubu (Th17)	46
3.1.2.2.1.3. İnvariant naturel killer T hücre	51
3.1.2.2.1.4. γδ T hücre	52
3.1.2.2.2. Hümorale immün yanıt	52
4. GEREÇ VE YÖNTEM	54
4.1. İstatistiksel analiz	55
5. BULGULAR	56
6. TARTIŞMA	68
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZGEÇMİŞ	89

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Astım kontrol düzeyleri	23
Tablo-2: Astım hastalarının ve kontrol grubunun demografik verileri ve solunum fonksiyon testi sonuçları	57
Tablo-3: Astım hastalarının ve kontrol grubunun sitokin düzeyleri	58
Tablo-4: AKT skorları ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki	63
Tablo-5: FEV ₁ değerleri ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling)	16
Şekil 2. Hijyen hipotezi	25
Şekil 3. TLR'lerin ligandları ve hücresel lokalizasyonları	26
Şekil 4. Th17 hücre regülasyonunda rol alan sitokinler	49
Şekil 5. Astım hastalarının ve kontrol grubunun sitokin düzeyleri A. TNF- α düzeyleri, B. TGF- β düzeyleri, C. IL-6 düzeyleri, D. IL-17 düzeyleri, E. IL-17F düzeyleri, F. IL-21 düzeyleri, G. IL-22 düzeyleri, H. IL-23 düzeyleri	59-62
Şekil 6. AKT skoru ile IL-6 düzeyi arasındaki ilişki	64
Şekil 7. AKT skoru ile IL-21 düzeyi arasındaki ilişki	64
Şekil 8. AKT skoru ile IL-23 düzeyi arasındaki ilişki	65
Şekil 9. AKT skoru ile FEV ₁ değeri arasındaki ilişki	66
Şekil 10. FEV ₁ değeri ile IL-6 düzeyi arasındaki ilişki	67
Şekil 11. FEV ₁ değeri ile IL-21 düzeyi arasındaki ilişki	67

KISALTMALAR LİSTESİ

AKT	: Astım kontrol testi
IL	: İnterlökin
TNF-α	: Tümör nekrotizan faktör-alfa
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni sitimülan faktör
NO	: Nitrik oksit
PGD₂	: Prostoglandin D ₂
Th hücre	: Yardımcı T hücre
CD	: Cluster of differantiation
G-CSF	: Granülosit-koloni sitimülan faktör
PARFAIT	: Prevalence and risk factors of allergies in Turkey
ISAAC	: International study of asthma and allergies in childhood
VKİ	: Vücut kitle indeksi
FEV₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
PEF	: Tepe ekspiratuar akımı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
TLR	: Toll benzeri reseptör
NOD	: Nucleotide Oligomerization Domain
NLR	: NOD benzeri reseptörleri
TIR	: Toll-interlökin 1 reseptör domaini
PRR	: Patern tanıma reseptörleri
MyD	: Myeloid differentiation primary response gene
Mal/Tirap	: MyD88 adaptör benzeri
Trif/Ticam	: TIR-içeren adaptör molekül-1
IFN-γ	: İnterferon- γ
IRF-4	: IFN-serbestleştirici faktör-4
NOS	: Nitrik oksit sentetaz

LPS	: Lipopolisakkarid
MHC	: Doku uygunluk antijeni
CARD	: Kaspaz aktivasyonu ve tanıma domaini
İE-DAP	: Doğal bakteriyel diaminopimelik asid
APC	: Antijen sunan hücre
ICAM	: Hücre içi adezyon molekülü
TSLP	: Timik stromal lenfopoetin
CCL	: CC ligand
CCR	: CC-kemokin reseptörü
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
PGDF	: Platelet kökenli büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
TGF-β	: Transforming growth factor- β
DC	: Dendritik hücre
ICOS	: İndüklenebilir T hücre ko-stimülatör
FcϵRI	: Yüksek afiniteli IgE reseptörleri
LT	: Lökotrien
SCF	: Kök hücre faktörü
TxA2	: Tromboksan A2
MBP	: Major basic protein
EPO	: Eozinofil peroksidaz
ECP	: Eozinofil katyonik protein
PAF	: Platelet aktivatör faktör
MIP	: Makrofaj inflamatuvar protein
RANTES	: Regulated on Activation, normal T cell expressed and secreted
MCP	: Makrofaj kemotaktik faktör
FcϵRII	: Düşük afiniteli IgE reseptörleri
CTLA-4	: Sitotoksik T-lenfosit antijen-4
Treg	: Regülatör T hücre

SP	: Sürfaktan protein
TCR	: T hücre reseptörü
NK hücre	: Doğal öldürücü hücre
OVA	: Ovalbumin
AICD	: Activation-Induced Cytidine Deaminase
EAE	: Deneysel otoimmün ensefalit
iNKT	: İnvariant natural killer T hücre
VCAM	: Vasküler hücre endotel adhezyon molekülü
NF-κB	: Nükleer faktör- kappaB
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription
LTD4	: Lökotrien D4
GATA 3	: Trans-acting T cell-specific transcription factor
LT	: Lenfotoksin
AHR	: Aril hidrokarbon reseptör
ROR γt	: RAR-related orphan receptor γ t
Bcl-6	: B cell lymphoma 6
FoxP3	: Forkhead box P3
HSV	: Herpes simpleks virüs
PKMH	: Periferik kan mononükleer hücre

1. ÖZET

Astımın temel özelliklerinden biri hava yolu inflamasyonudur ancak hastalık şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki net olarak tanımlanmamıştır. Bu çalışmada astım hastalarında inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen Th17 ilişkili sitokin düzeylerini belirlemeyi ve bu sitokinlerin astım kontrol test (AKT) skorları ve solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 60 astım hastası, 20 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. Astım hastaları kontrol durumuna göre 3 gruba ayrıldı; “tam kontrol”, “kısmi kontrol” ve “kontrolsüz”. Tüm olguların serum TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 ve IL-23 konsantrasyonları ölçüldü ve solunum fonksiyon testleri yapıldı.

Astım hastalarının sitokin düzeyleri, IL-23 hariç, kontrol grubundan belirgin yüksekti (TNF- α için $p=0.004$, TGF- β için $p=0.01$, IL-6 için $p=0.000$, IL-17 için $p=0.000$, IL-17F için $p=0.008$, IL-21 için $p=0.000$, IL-22 için $p=0.015$). IL-6, IL-21 ve IL-23 düzeylerinin AKT skorları ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği (sırasıyla $r=-0.364$, $p=0.004$, $r=-0.295$, $p=0.022$, $r=-0.546$, $p=0.000$), AKT skorları ile FEV₁ değeri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0.520$, $p=0.000$). Sitokin düzeyleri ile FEV₁ değeri arasındaki ilişki araştırıldığında; IL-6 ve IL-21 düzeyleri ile FEV₁ değeri arasında negatif korelasyon varlığı tespit edildi (sırasıyla $r=-0.30$, $p=0.017$, $r=-0.36$, $p=0.004$).

Sonuç olarak, özellikle hastalığı kontrol altında olmayan astım hastalarında Th17 ilişkili sitokin düzeylerinin belirgin yüksek olduğunu saptadık. Bu hastalarda, Th17 sitokinlerini hedefleyen bir tedavinin, nötrofilik inflamasyon

ve steroid direncinin ön planda olduğu ağır astımlı hastalarda faydalı olabileceğini düşünüyöruz.

Anahtar kelimeler: Astım, Th17 hücre, astım kontrol testi

2. ABSTRACT

TH-17 CYTOKINE LEVELS in ASTHMA PATIENTS and RELATION BETWEEN DISEASE SEVERITY

Airway inflammation is one of the basic characteristics of asthma but the relation between intensity of inflammation and disease severity has not clearly defined. We aimed to investigate the levels of Th17 related cytokines which are thought to be related with inflammation in asthmatic patients, and the relation between these cytokines and pulmonary function parameters, asthma control test (ACT) scores.

Sixty asthma patients, 20 healthy subjects were enrolled into the study. Asthma patients divided into 3 groups upon to their control; "full control", "partial control", "uncontrol". Serum levels of TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, and IL-23 were evaluated, and pulmonary function tests of all subjects were done.

Cytokine levels, except IL-23, of asthma patients were significantly higher than control group (for TNF- α $p=0.004$, for TGF- β $p=0.01$, for IL-6 $p=0.000$, for IL-17 $p=0.000$, for IL-17F $p=0.008$, for IL-21 $p=0.000$, for IL-22 $p=0.015$). Significant negative correlation was seen between ACT scores and IL-6, IL-21, IL-23 levels ($r=-0.364$, $p=0.004$, $r=-0.295$, $p=0.022$, $r=-0.546$, $p=0.000$, respectively). A positive correlation was determined between ACT scores and FEV₁ values ($r=0.520$, $p=0.000$). When the relation between cytokine levels and

FEV₁ values are evaluated, it was seen that IL-6 and IL-21 levels were negatively correlated with FEV₁ values ($r=-0.30$, $p=0.017$, $r=-0.36$, $p=0.004$ respectively).

In conclusion, we determined that Th17 related cytokine levels were markedly increased in, especially, uncontrolled asthma patients. We think that a therapy targeted the Th17 cytokines can be useful in severe asthma patients with neutrophilic inflammation, and steroid resistance.

Key words: Asthma, Th17 cell, asthma control test

3. GİRİŞ

Astım dünya üzerinde 300 milyon kişiyi etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çocuk ve erişkinlerde en sık görülen kronik akciğer hastalıklarından biri olmasına rağmen, halen korunulması veya tedavi edilmesi mümkün bir hastalık değildir (1). Astımın temel özellikleri; semptomların değişken olması, bronşiyal hiperreaktivite, geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ve kronik hava yolu inflamasyonudur. Astım genetik faktörlerin ve çevresel maruziyetin birlikte etkili olduğu kompleks bir hastalıktır (2).

Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum ve sıklıkla bunlara eşlik eden öksürük klinik özellikleridir. Astımın başlıca fizyolojik özelliği hava akımı kısıtlanması ile karakterize hava yolu obstrüksiyonudur. En belirgin patolojik bulgu ise bazı olgularda kalıcı yapısal değişikliklerin de eşlik ettiği kronik havayolu inflamasyonudur. Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir (3). İnflamasyon bütün hava yollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir. Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler (DC), makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan inflamatuvar hücreler olup ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinir hücreleri de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (4-8).

Astımla ilişkili çok sayıda mediyatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri bilinmektedir. Astım patogenezinde rol alan anahtar mediyatörler; kemokinler, sisteinil lökotrienler, IL-

1 β , TNF- α , granülosit monosit-koloni stimulan faktör (GM-CSF), IL-4, IL-5 ve IL-13'ü içeren sitokinler, histamin, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin D₂ (PGD₂)'dir (9-11). Edinsel immünite ve astım arasındaki ilişki, tip 2 yardımcı T hücre (Th2) hücreleri ve onların karakteristik sitokinleri olan IL-4, IL-5 ve IL-13 üzerinde odaklanmıştır. Th2 sitokin seviyesinin normal olduğu astım hastalarında nötrofilik inflamasyon gibi diğer farklı mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmektedir (12). Ağır ve steroid dirençli astım hastalarında nötrofilik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir (13). Nötrofilik inflamasyon ve ağır astım arasındaki ilişkide görevli hücreler, CD4⁺ Th hücrelerin Th17 alt tipidir. Bu hücreler, havayolu epitelinden proinflamatuvar sitokinlerin sentezini ve kemik iliğinden nötrofil üretimini artıran granülosit-koloni stimulan faktör (G-CSF) üretimini artırır (14).

Şimdiye dek yapılan çalışmalarda Th17 ilişkili sitokinlerin astım hastalarında yüksek düzeyde olduğu belirtilmekle birlikte, hastalığın kontrol düzeyi ile bu sitokinler arasındaki ilişki net açıklanmamıştır. Çalışmamızda AKT skorlarına göre gruplandırılan astım hastalarında Th17 ilişkili sitokin düzeylerini araştırmayı, bu sitokinlerin AKT skorları ve solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Bu çalışmanın sonunda elde edilecek verilerin astım tedavisinde yeni bir ufuk açabileceğini düşünmekteyiz.

3.1. Genel Bilgiler

3.1.1. Astım

3.1.1.1. Tanım

Astım Yunanca “soluksuzluk” veya “ağız açık solumak” sözlük anlamlarını taşır. Hava yollarının anatomik ve fonksiyonel özellikleri bilinmezken bu adlandırma yapılmıştır. Hipokrat, astımda hava giriş ve çıkışını engelleyen çeşitli maddelerden söz etmiştir. Yirminci yüzyılda solunum fizyolojisi biliminin gelişmesiyle astımda semptomlara neden olan temel fonksiyonel bozukluğun hava yollarının daralması olduğu anlaşılmıştır. Buna göre astımın tanımı “hava yollarının kendiliğinden veya tedavi sonucunda değişebilen, yaygın daralmasıdır” şeklinde belirtmiştir (15).

İmmünolojinin gelişmesiyle ve bronkoskopinin katkıları ile astım tanımı günümüzde şu şekilde yapılmaktadır: “Astım; mast hücreleri, eozinofiller ve T-lenfositler başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde hava yollarındaki bu inflamasyon, nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır ve yakınmalar özellikle gece ve sabaha karşı ortaya çıkmaktadır. Hastada varolan bu semptomlar, diffüz hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Havayolu obstrüksiyonu değişik derecelerde olup, genellikle reverzibldir ve spontan olarak ya da tedavi ile düzelebilir. Ayrıca hava yollarındaki kronik inflamasyon hava yollarının değişik uyarılara karşı duyarlılığının artmasına, bir başka deyimle bronş hiperreaktivitesine neden olmaktadır”.

Sonuç olarak astım 3 özelliği ile tanımlanır:

1-Kronik hava yolu inflamasyonu

2-Bronş hiperreaktivitesi

3-Diffüz, reverzibl hava yolu obstrüksiyonu (16).

3.1.1.2. Epidemiyoloji

Astım, tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Astım prevalansı son yüzyılın ikinci yarısında özellikle batı ülkelerinde belirgin olarak artarak topluma ve sağlık sistemlerine önemli yük getirmiştir. Ülkeler arasında farklılıklar gösterse de son 40 yıl içinde tüm ülkelerde astım ve allerji prevalansı artmıştır. Modern yaşama biçiminin benimsenmesi ve şehirleşmenin artması ile bu prevalansın giderek artacağı düşünülmekte ve 2025 yılına dek 100 milyon kişinin daha astım olacağı öngörülmektedir (17).

Türkiye’de astım prevalansı ile ilgili veriler bildirim sisteminde yeterli veri olmadığından yapılan bilimsel araştırmaların sonuçlarına dayanmaktadır. Türkiye’de çocukluk döneminde astım epidemiyolojisi ile ilgili ilk ulusal veriler 1966-67 yıllarına aittir. Bu çalışmada 6-13 yaş arası 1163 çocukta astmatik bronşit %18.1 ve astım %2.2 oranlarında saptanmıştır (18). Ankara’da 1992 yılında 1226 ilkokul öğrencisinde yapılan araştırma 5’er yıllık aralar ile 1997, 2002 ve 2007 yıllarında aynı ilkokulda ve aynı metodla tekrarlanmıştır. 1997 yılı sonuçlarında astım prevalansında artma eğilimi olmakla birlikte bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır. 2002’deki sonuçlarda ise astım prevalansında düşme olduğu gözlenmiştir. 2007 sonuçlarında da azalma eğilimi devam etmektedir. Bu öğrencilerde son 1 yıllık astım prevalansları 1992, 1997,

2002 ve 2007 yıllarında sırasıyla %8.3, %9.8, %6.4 ve %3.3 olarak bulunmuştur. Bu değerler incelendiğinde 15 yıl içinde aynı yaş grubunda (22-26 yaş aralığı) astım prevalansında anlamlı derecede azalma olduğu sonucuna varılmıştır (19-22).

Türkiye’de 2003 Ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik çalışması hane halkı araştırmasına göre, 18 yaş üzeri astım sıklığı %3.87’dir. Cinsiyete göre astım sıklığı ise erkeklerde %3.11 ve kadınlarda %4.44’tür. Bu çalışmada astım insidansı toplamda yüzbinde 204.9 oranında, erkeklerde 256.2 ve kadınlarda 152.2 oranında bulunmuştur. Prevalanslar ise toplamda binde 38.7, erkeklerde 31.1 ve kadınlarda 44.4 oranındadır (23).

Türkiye’de 14 şehir merkezi ve kırsalında 2004 yılında yapılan “Prevalence and risk factors of allergies in Turkey” (PARFAIT) çalışmasında astım prevalansı erişkin erkeklerde; şehirlerde %6.2 ve kırsal kesimde %8.5 oranında iken, erişkin kadınlarda; şehirlerde %7.5 ve kırsal kesimde %11.2 olarak tespit edilmiştir (24). Bu çalışmanın sonuçları “hijyen hipotezi”ne ters düşmektedir, kırsal kesim yaşama şartları düşünüldüğünde bu kişilerde enfeksiyon oranının artacağı ve astım prevalansının azalacağı öngörülebilir. Astım prevalansı farklı şehir ve bölgelerde önemli değişkenlik göstermektedir, genellikle sahil bölgelerinde ve sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerde prevalans daha yüksektir.

Çocukluk astımı, 5 yaşından önce başlama eğilimindedir ve erkeklerde kızlara göre 2 kat fazladır. Buluş çağında kız-erkek oranı eşitlenir. Erişkinlerde ise astım kadınlarda daha çok görülen bir hastalıktır. Kadın astımlıların %25’inde astım 35 yaşından sonra başlarken, bu oran erkeklerde %10 civarındadır (25).

Dünyada astım prevalansını araştıran çok uluslu "International study of asthma and allergies in childhood" (ISAAC) faz I çalışmasında; 6-7 yaş grubunda 38 ülkenin 91 merkezinden (n=257800), 13-14 yaş grubunda ise 56 ülkenin 155 merkezinden (n=463801) veriler elde edilmiştir (26). Son 1 yıllık dönemdeki en yüksek hırıltı prevalansları İngiltere, Yeni Zelanda, Avustralya ve İrlanda'da gözlenmiştir. En düşük prevalanslar ise Endonezya, Arnavutluk, Romanya, Yunanistan, Çin, Tayvan ve Etiyopya'da saptanmıştır. Faz I çalışmasından 5-10 yıl sonra prevalans verilerinin yeniden değerlendirildiği faz III çalışmasında ise her iki yaş grubunda hastalık prevalansında bir miktar artış olmakla birlikte ülkeler arasında belirgin farklılıklar olduğu gözlenmiştir (27). 1990-2008 yılları arasında tüm dünyadan astım prevalans değerlerini karşılaştıran bir derlemede, doktor tanıli astım prevalansının en yüksek olduğu ülkeler Avustralya ve İngiltere, en düşük olduğu ülkeler ise Endonezya, Arnavutluk, Nepal ve Hindistan olarak belirtilmiştir (28).

3.1.1.3. Risk faktörleri

Risk faktörleri; kişiyi astıma yatkın kılan kişisel risk faktörleri ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanabilir.

3.1.1.3.1. Kişisel faktörler

3.1.1.3.1.1. Genetik

Astımın ortaya çıkışında genetik faktörlerin rolü olduğunu destekleyen en önemli veriler ikiz çalışmalarından gelmektedir. Aynı şartlarda büyütülen 7000 ikiz çiftin incelendiği bir çalışmada, astım konkordansı monozigotlar için %19,

dizigotlar için %4.8 olarak bulunmuştur (29). Ailesel birikim araştırmaları değerlendirildiğinde, astımlı hastaların çocuklarının %25'inde astım veya ilişkili fenotiplerden birinin mevcut olduğu sonucu çıkmaktadır (30). Astım ve atopinin kahtımında bir başka önemli konu da, hastalığı taşıtan ebeveynin cinsiyetidir. Maternal astımın çocuktaki astım için paternal astımdan daha güçlü bir belirleyici olduğu saptanmış, yine annede atopik hastalık varlığının, kordon kanı IgE düzeyi yüksekliği üzerinde babadakinden daha etkin olduğu gözlenmiştir (31).

3.1.1.3.1.2. Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocukluk yaş grubu için astım açasından risk oluşturmaktadır. Astım ergenlik döneminden önce erkek çocuklarda kızlardan 2 kat fazla görölmektedir. Puberteden sonra aradaki fark ortadan kalkmaktadır. Yetişkin dönemde ise astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek saptanmaktadır (32).

3.1.1.3.1.3. Obezite

Vücut-kitle indeksi (VKİ) yüksek olan kişilerde astımın daha fazla göröldüğü, astım gelişme riskinin obezlerde obez olmayanlara göre 2.7 kat arttığı tespit edilmiştir (17).

3.1.1.3.2. Çevresel faktörler

Çevresel etkenler hastalığın ortaya çıkmasında primer olarak rol oynayabilir veya hava yolu aşırı duyarlılığı gelişmiş astımlılarda ataklara neden olan tetiği çeken faktörler olarak ortaya çıkabilirler.

3.1.1.3.2.1. Hava kirliliği

Çalışmalar hava kirleticilerinin neden olduğu hava yolu epitelyum hasarı ve bozulmuş mukosilyer klirensin inhale edilen allerjenlerin kolay penterasyonuna ve immün sistemin hücrelerine ulaşmasına yol açabileceğini göstermiştir. Sülfür dioksit, ozon, nitrojen oksit ve egzoz gazının bronş spazmını tetiklediği, hava yolu aşırı duyarlılığını artırdığı ve allerjik yanıtı indükledikleri gösterilmiştir (33).

3.1.1.3.2.2. Allerjenler

Allerji yapan antijenlere allerjen adı verilmektedir. Özellikle mukozal immünitenin henüz gelişmediği yaşamın ilk bir yılında çevresel allerjenler ile yoğun olarak karşılaşma astım gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Allerjenle temas sonrası duyarlılık gelişmesi; allerjenin yanı sıra vücuda giriş yoluna, doza, temas süresine, yaşa ve genetik özelliklere bağılı olarak gelişmektedir. İlk bir yaş içerisinde karşılaşıl原因 ev tozu akarı yoğunluğu ile 11 yaşında astımın ortaya çıkması arasında paralellik bulunması allerjenler ile erken yaşta karşılaşmanın önemini göstermektedir (34).

En sık görülen iç ortam allerjenleri ev tozu akarları, hamam böceği, mantarlar ve evcil hayvanlardır. Dış ortam allerjenleri ise polenler ve mantarlardır (35).

3.1.1.3.2.3. Sigara

Sigara hava yolu inflamasyonunu indükleyerek bronşiyal hiperreaktiviteye neden olmaktadır. Sigara içen kişilerde içmeyenlere göre hışıltı daha sık

bildirilmekte ve sigara bırakıldıktan sonra azaldığı belirtilmektedir (36). Annesi sigara içen bebeklerde solunum yolu hastalıkları ve astımın daha sık görüldüğü bildirilmiştir (37). Astım hastalarının aktif sigara içimi semptomların şiddetlenmesine, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) azalma hızının artmasına, steroidlere yanıtın azalmasına, ölümcül astım riskinin 3.6 kat artmasına ve hava yolu inflamasyonunda değişikliklere yol açar (38).

3.1.1.3.2.4. Enfeksiyonlar

Hijyen hipotezine göre, yaşamın erken döneminde geçirilen enfeksiyonların yardımcı T hücre tip 1 (Th1) yanıtı oluşturarak atopi gelişimine karşı koruyucu ve astım riskini azaltıcı etkileri olduğu bilinmesine rağmen, çocukluk çağında geçirilen viral solunum sistemi enfeksiyonlarının ilerleyen yıllarda astım gelişimine neden olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca akut viral solunum sistemi enfeksiyonları hem çocuk hem de yetişkin yaş grubunda astım semptomlarında artışa yol açmaktadır (38).

Gebelik sırasında var olan Th2 dominansının doğumdan sonra genetik ve çevresel etkenler ile Th1 yönünde değiştiği kabul edilmektedir. Eğer doğum sonrası bu değişim olmazsa, atopi ve allerjik hastalıkların geliştiği varsayılmaktadır. Burada erken dönemde geçirilen enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Bu enfeksiyonlarla maruz kalınan endotoksin ve lipopolisakkaridler (LPS), CD14 reseptörüne bağlanarak IL-12 ve IL-18'i artırır, Th1 yolu aktive eder (36). Zıt olarak, bakteriyel enfeksiyonların astım gelişimi ve alevlenmesinde rolü olabileceği de düşünülmektedir. Bakteriyel enfeksiyonların mukosilyer klirensi bozduğu ve mukus üretiminde artışa neden olduğu bilinmektedir (39).

3.1.1.3.2.5. İntrauterin beslenme

İntrauterin malnütrisyonun timusun gelişmesini olumsuz etkilediği, özellikle Th1 lenfosit alt grubunun fonksiyonlarının bozulduğu ve Th2 lenfosit alt grubunu baskılayan sitokinlerin sentezinin azaldığı, dolayısıyla atopi ve allerjik inflamasyondan sorumlu Th2 lenfositlerin arttığı, bu nedenle intrauterin malnütrisyonu olan bebeklerde postmatür bile olsa astım ve diğer atopik hastalıkların sık görüldüğü varsayılmaktadır (40).

3.1.1.3.2.6. Mesleksel ajanlar

Yeni ortaya çıkmış veya daha önceden de mevcut olup sonradan ağırlaşmış 10 astım hastasından birinde sorumlu faktörün mesleki koşullar ve astıma yol açan ajanlara maruziyet olduğu bildirilmiştir (41). Mesleksel astıma yol açtığı öne sürülen maddeler; izosiyanatlar, hava yolu duyarlılığını artıran iritanlar, platin tuzları gibi immünojenik maddeler ve IgE aracılı reaksiyona yol açan bitki ve hayvan kökenli biyolojik ürünlerdir. En yüksek mesleksel astım prevalans rakamları, platinum tuzları ile deterjan endüstrisinde kullanılan proteolitik enzimlere maruziyeti olanlarda bildirilmiştir (42,43).

3.1.1.3.2.7. Diyet

Yapılan çalışmalarda anne sütü hem allerjiden koruyucu hem de astım riskini artıran bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (35,36). Diyetlerinde omega-3 yağ asitlerinden zengin bir besin olan balığa sıkça yer veren toplumlarda astım semptomlarına daha az rastlandığı belirtilmiştir (38). Diyetteki antioksidan

eksikliğinin astımlılarda duyarlılığı artırabileceği, selenyum, kırmızı şarap ve elmanın koruyucu bir etkisi olabileceği iddia edilmiştir (44).

3.1.1.4. Patogenez

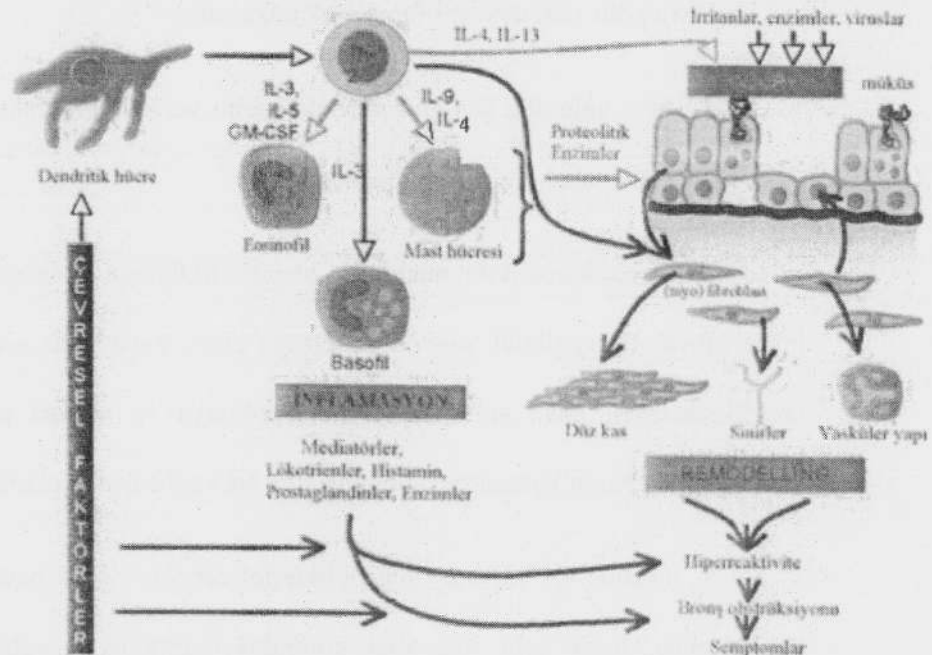
Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediyatörleri içerir (45). Bu inflamasyonun hava yolu hiperreaktivitesi ve astım semptomları ile güçlü ilişkisi de bilinmektedir.

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (3). İnflamasyon bütün hava yollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir. Hava yollarındaki inflamasyon paterni, allerjik, non-allerjik veya aspirinle indüklenen olmak üzere astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir.

Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, DC, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan inflamatuvar hücreler olup ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir. Astımla ilişkili çok sayıda mediyatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogenezinde rol alan anahtar mediyatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler, IL-1 β , TNF- α , GM-CSF, IL-4, IL-5 ve IL-13'ü içeren sitokinler, histamin, NO ve PGD₂'dir (38).

Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal

değişiklikler de olmaktadır (46). Bu değişikliklerin bir kısmı astım ağırlığı ile ilişkilidir ve hava yollarında rölatif olarak irreversible darlıkla sonuçlanabilir. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak astım hastalarında subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda hava yolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olur (47). (şekil-1).



Şekil-1: Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) (38 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Astımda hava yolu daralması semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır.

Astım tanımının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı; astım hastasının hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilir. Birkaç hipotez ileri sürülmüş olmakla birlikte, hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.

Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması;

1. Hava yolu düz kas hücrelerinde hacim ve/veya kontraktilite artışı hava yolu düz kasında aşırı kontraksiyona neden olur.

2. Bronkokonstriktör maddeler inhale edildiğinde hava yolu duvarındaki inflamatuvar değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hava yolu kontraksiyonunun karşılanamaması hava yollarında aşırı daralmaya ve normal hava yollarında bulunan maksimum kontraksiyon platosunda bir kayba neden olabilir.

3. Ödem ve yapısal değişikliklerle ortaya çıkan hava yolu duvarı kalınlaşması, hava yolu düz kası kontraksiyonuna bağlı gelişen hava yolu daralmasını daha da artırır.

4. İnflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilen duyuşal sinirler duyuşal uyarılara cevap olarak aşırı bronkokonstriksiyona yol açar (48).

3.1.1.5. Tanı

Astım tanımı hastalığın klinik, fizyolojik ve patolojik özelliklerini kapsamaktadır. Hastalığa ait tanı koydurucu ve diğer hastalıklardan ayırt edici

objektif bir kriter olmaması tanı açısından problem yaratmaktadır. Hastalık özelliklerinin çeşitliliği yanı sıra astıma yol açan etkenlerin de kişiden kişiye farklılık göstermesi objektif tanı kriterlerinin oluşmasına engel teşkil etmektedir.

En önemli tanı aracı, hastanın yakınmalarının etraflıca değerlendirilmesidir. Ancak çocuk ve erişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar astımlı kişilerin aralıklı olarak ortaya çıkan solunum yakınmalarını iyi tolere ettiklerini, bu nedenle tanıda gecikmeler yaşandığını ortaya koymaktadır. Özellikle çocukluk döneminde ve yaşlılarda astım tanısı zor olmakta, ayırıcı tanının çok iyi yapılması gerekmektedir (17).

3.1.1.5.1. Anamnez

Hastanın yakınmaları genellikle aşağıda belirtilen semptomların bir veya birkaçından oluşur:

Nefes darlığı; astım hastalarında en sık görülen semptomdur. Hastalar tarafından çoğunlukla inspirasyonda hissedilir. Aslında tüm intratorasik hava yolu obstrüksiyonlarında ekspirasyonda nefes darlığının daha şiddetli olması beklenir. Bu çelişki, astım hastalarında inspiratuar kasların tonik aktivite artışlarının daha uzun süre devam etmesinden kaynaklanmaktadır.

Hışıltı (wheezing); daralmış hava yollarından geçen yüksek hızlı akıma bağlıdır. Astımda wheezing polifoniktir. Inspirasyonda duyulacağı gibi esas olarak ekspirasyonda duyulur.

Öksürük; çoğunlukla hastalar düzelmeye başladığında hava yolunu tıkayan mukus tıkaçları trakeobronşiyal ağaç içinde ekspektorasyon için yer

değiştirdiklerinde ortaya çıkar. Genellikle non-produktiftir. İnatçı olması ve gece uykudan uyandırması tipiktir (16).

Astım semptomlarının genel özellikleri ise;

- a) Tekrarlayıcı karakterdedir, daha çok gece ve/veya sabaha karşı ortaya çıkar.
- b) Nöbetler halinde ortaya çıkar.
- c) Kendiliğinden veya ilaçlarla hafifler veya kaybolur.
- d) Şikayetin olmadığı dönemler vardır.
- e) Bazı faktörler (allerjenler, egzersiz, viral infeksiyonlar, emosyonel faktörler gibi) ile provoke olur.
- f) Mevsimsel değişkenlik gösterebilir (16).

3.1.1.5.2. Fizik muayene

Astım hastalarında solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. Semptomatik hastalarda ekspiryum uzaması ve ronküsler saptanabilir. Ciddi hava yolu obstrüksiyonu olan olgularda, aşırı kas yorgunluğuna bağlı olarak solunum seslerinin veya ronküslerin şiddeti azalabilir veya tamamen kaybolabilir. Diğer fizik muayene bulguları; toraksta hiperinflasyon, inspiratuar kaslarda aktivite artışı, taşipne ve taşikardidir.

Toraks dışındaki organların muayenesi tanı açısından yararlı bilgiler sağlayabilir. Soluk ve şişmiş bir burun mukozası ekstrensek astım ile sık sık birlikte bulunabilen allerjik rinitle uyumludur. Özellikle erişkin dönemde başlayan astımda nazal poliplerin görülmesi aspirinin tetiklediği astımı düşündürmelidir (49).

3.1.1.5.3. Solunum fonksiyon testleri

Astımda hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en sık akım-volüm halkası, FEV_1 ve FEV_1 /zorlu vital kapasite (FVC) parametreleri kullanılırken, gün içi değişkenliğin değerlendirilmesinde zirve akım hızı (PEF) değeri kullanılır.

FEV_1 /FVC oranı normal yetişkinlerde 0.75-0.80'den büyüktür. Bu değerlerin altındaki değerler hava akımı kısıtlanmasına işaret eder (50). Hava yolu obstrüksiyonunun geriye döndürülebilir olması astım için tipik bir özelliktir. Buna dayanılarak hava yolu obstrüksiyonu saptanan olgularda reverzibilite testlerine başvurulmaktadır (17).

3.1.1.5.4. PEF takibi

PEF takibinde spirometreden farklı olarak, beklenen değerlere göre değil, hastanın kendi en iyi değerlerine göre takip daha önemlidir. PEF takibinde günlük değişkenliğin %20'nin üzerinde olması astım için tanı koydurucu olarak kabul edilirken, değişkenliğin derecesi genellikle astımın ağırlığı ile korelasyon göstermektedir (51).

3.1.1.5.5. Bronş provokasyon testi

Astımı düşündüren semptomları olan ancak solunum fonksiyon testleri normal sınırlardaki olgularda tanıya yardımcıdır. Astım tanısı koydurmaktan çok tanıyı dışlamakta kullanılmaktadır, çünkü astım dışında allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'da da bronş provokasyon testleri pozitif olabilmektedir (52). Bronş provokasyon testinde kullanılan spesifik ajanlar histamin ve metakolin'dir. Metakolin ile bronş provokasyon testinde FEV_1 'de %20 düşmeye neden olan konsantrasyon 8

mg/ml'nin altında ise test pozitif kabul edilir ve hava yolu aşırı duyarlılığı olduğuna işaret eder. Eğer test sonlandığında hala %20 düşme olmadıysa test negatif olarak kabul edilir (53).

3.1.1.5.6. Akciğer grafisi

Astım hastalarında akciğer grafisi genellikle normaldir, bu nedenle tanıya yardımcı olmaz ancak ayırıcı tanıya katkı sağlar. Öyküsü ve bulguları atipik olan ve astım tedavisine yanıt vermeyen hastalarda akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir (54).

Ataklar sırasında akciğer grafisinde hiperinflasyona bağlı olarak saydamlık artışı izlenebilir. Diyaframlarda düzleşme, kalp altına havalı akciğer dokusunun girmesi, sternum arkasındaki havalı doku volümünün artması, sterno-diyafragmatik açının genişlemesi görülebilir. Bu bulguların yanısıra mukus tıkaçları ve mikro atelektaziler gözlenebilir.

3.1.1.6. Tedavi

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi tedavi başarısında en önemli faktör hasta uyumudur. Semptomların zaman zaman olması, ilaçların hastaların alışık olmadığı bir yöntemle (inhalasyonla) verilmesi, birden çok ilaç kullanılması gibi astıma özgün faktörler hasta uyumunu daha da güçleştirmektedir. Bu nedenle tedavinin temelini hasta eğitimi oluşturur. Tedavinin başarılı olabilmesi için dikkat edilmesi gereken diğer iki önemli nokta ise; 1) Eğer saptanabilirse inflamasyona neden olan etkenlerin erken dönemde ortamdaki uzaklaştırılması, 2) Kalıcı yapısal değişiklikler oluşmadan erken dönemde antiinflamatuvar ilaçların başlanmasıdır (55).

Astımın kronik tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (kurtarıcı, semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır.

Kontrol edici ilaçlar, astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak için her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Bu grup; inhaler ve sistemik steroidleri, lökotrien reseptör antagonistlerini, inhaler steroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhaler beta2-agonistleri, yavaş salınan teofilin, kromonlar, anti-immünglobülin E ve sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içerir, inhaler steroidler günümüzde kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır.

Rahatlatıcı ilaçlar, hızla etki ederek bronkokonstrüksiyonu düzelteren, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup; hızlı etkili inhaler beta2-agonistleri, inhaler kısa etkili antikolinergik ilaçları, kısa etkili teofilini ve kısa etkili oral beta2-agonistleri içerir (38).

Astım tedavisi her 3-6 ayda bir gözden geçirilmelidir. Hastalık en az 3 aydan beri kontrol altında ise tedavinin yavaş yavaş azaltılması mümkündür. Hastalık kontrol altına alınamamış ise tedavinin artırılması düşünülebilir. Astım kontrolü, astım belirtilerinin (semptomlar, fonksiyonel bozukluklar) ne derece azaldığı ve tedavinin amacına ulaşp ulaşmadığını ifade eden bir terimdir. Hekime başvuran her hastada öncelikle astım kontrol düzeyi belirlenmelidir. Kontrol altında olan hastada tedavide sorun yok demektir. Kontrolü yetersiz olan hastada ise tedavi kontrol sağlamaya yöneliktir. Astımda kontrol hedeflenirken hava yolu inflamasyonunun, solunum fonksiyonlarının ve semptomların düzelmesi beklenmelidir. Semptomların derecesi, solunum fonksiyon test değerlerindeki düşmeler, semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör

ilaç miktarları ve aktivite kısıtlaması olup olmadığına bakılarak kontrol düzeyi saptanır. Zaman sıkıntısının yaşandığı günlük klinik pratikte AKT ile çok kısa sürede astım kontrol düzeyleri belirlenebilir. Tablo-1’de astım kontrol düzeyleri gösterilmektedir (56).

Tablo-1: Astım kontrol düzeyleri

Özellik	Kontrol altında	Kısmen kontrol altında	Kontrolsüz
Gündüz semptomları	Haftada ≤ 2 veya yok	Haftada > 2	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden ≥ 3 ’ünün olması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Var	
Gece semptomları	Yok	Var	
Rahatlatıcı ilaç kullanımı	Haftada ≤ 2 veya yok	Haftada > 2	
PEF veya FEV ₁	Normal	Beklenen veya en iyi kişisel değerinin $< \%80$ ’i	
Alevlenme	Yok	Yılda ≥ 1	Haftada 1

3.1.1.7. Korunma

Astım ve allerjik hastalıkların gelişiminde üç basamak mevcuttur:

- 1) Allerjenle temas sonucu duyarlanma,

- 2) Tekrarlanan allerjen teması sonucu inflamasyonun gelişmesi,
- 3) Tetikleyici faktörlerin de katılımı ile hastalık semptomlarının oluşması.

Korunma için alınacak önlemler de bu üç basamağa yöneliktir.

1) Primer önlemler: Genetik yatkınlığı olan kişide duyarlanmanın önlenmesidir. Besinsel allerjenler, inhalan allerjenlerden sigara dumanına pasif maruziyet başta olmak üzere nonspesifik çevresel iritanlardan korunma sağlanarak gerçekleştirilir.

2) Sekonder önlemler: Mevcut duyarlanmaya karşın hastalık gelişiminin önlenmesi veya bir allerjik hastalığı olan kişide diğer bir allerjik hastalık gelişiminin engellenmesidir. Çevresel allerjen temasının azaltılması, sigara dumanına maruziyetin önlenmesi, immünoterapi ve farmakoterapiyi içerir.

3) Tersiyer önlemler: Hastalık semptomlarının baskılanmasıdır. Çevresel allerjen temasının azaltılması, sigara dumanına maruziyetin önlenmesi, viral üst solunum yolu infeksiyonlarından korunma ve diğer tetikleyici faktörlerden kaçınmayı içerir (57).

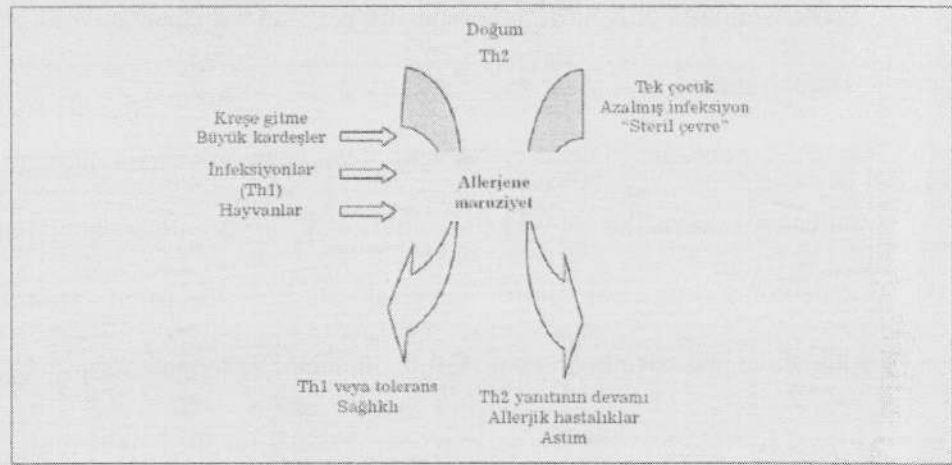
3.1.2. Astıma karşı oluşan immün yanıt

3.1.2.1. Doğal immün yanıt

Geçmişte astım araştırmalarının çoğu edinsel antijen bağımlı immün yanıt üzerine odaklanmıştır, son çalışmalarda doğal, antijen bağımlı olmayan immün yanıtın astım patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiştir.

Astım ve allerjik hastalıkların prevalansı son birkaç dekada özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere bütün dünyada artış göstermiştir (27). Bu artışı

açıklamak için birçok hipotez ileri sürülmüştür. “Hijyen hipotezi” en çok ilgi toplayan ve bilimsel kanıtlarla desteklenen hipotez olmuştur. Hijyen hipotezi; kişisel hijyenin artışı, aşılama oranlarında artış, azalmış enfeksiyon oranı, antibiyotik kullanımında artış ve beslenmede olan değişiklikler ile açıklanmıştır (şekil-2).



Şekil-2: Hijyen hipotezi (58 no’lu kaynaktan alınmıştır)

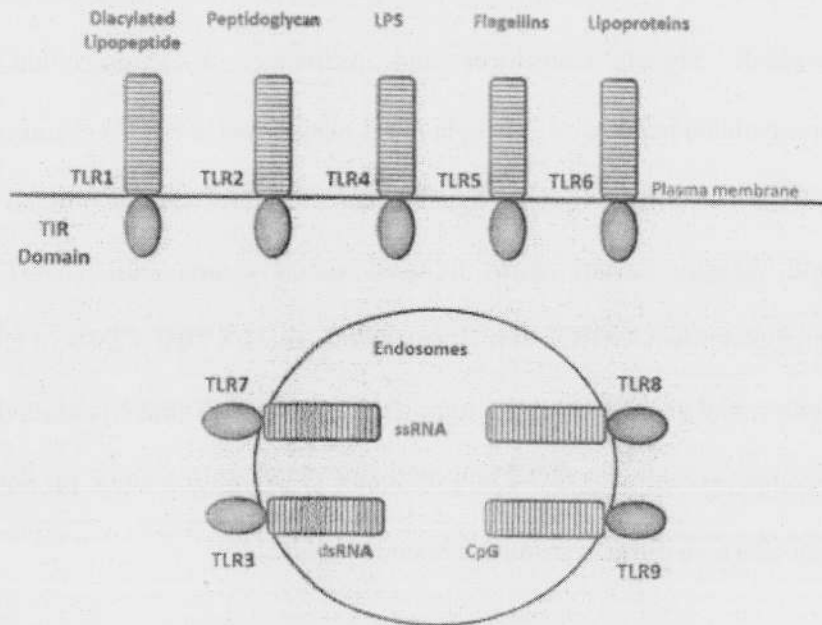
Hayatın erken döneminde mikrobik ürünler ile karşılaşma, doğumda baskın olan Th2 yanıtını Th1 yanıtına değiştirir. Mikrobiyal ürünler ile karşılaşmanın azalması, Th2 fenotipini ve allerjik astım gelişimini artırabilir.

3.1.2.1.1. Doğal immünitinin reseptörleri

3.1.2.1.1.1. Toll-benzeri reseptörler

Birçok mikroorganizmanın konağa girişi reseptörler üzerinden olmaktadır. Hayatın erken dönemlerinde, Toll-benzeri reseptörleri (TLR) de içeren doğal

immün yanıtın reseptörleri ile etkileşime giren mikroorganizmalar, allerjik edinsel immün yanıtın gelişimini sınırlandırabilir. Bu nedenle, doğal immün sistem edinsel immün yanıtın fenotipinin belirlenmesinde önemli rol oynar. TLR'lere ek olarak bugüne kadar tanımlanan doğal immünitinin hücresel reseptörleri; Nucleotide Oligomerization Domain (NOD), NOD benzeri reseptörleri (NLRs), dectin, CD14 ve kollektinler'dir (59). İnsanlarda 10 tane TLR tanımlanmıştır (60). TLR'ler, sitoplazmik Toll/IL-1 reseptör homolog domaini veya Toll-IL-1 reseptör (TIR) domaini ile karakterize membran proteinleridir. TLR'ler farklı spesifik ligandlara bağlanan patern tanıma reseptörleridir (PRR). TLR1,2,4,5 ve 9 bakterileri tanır, TLR6 mantarları tanır, TLR3 ve 9 hem virüsleri hem de protozoonları tanır (59). TLR1, 2, 4, 5 ve 6 plazma membranında, TLR3, 7, 8 ve 9 endozom gibi hücre içi kompartmanda lokalizedir (Şekil-3).



Şekil-3: TLR'lerin ligandları ve hücresel lokalizasyonları (61 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Bazı TLR'ler heterokompleksler oluşturur (TLR1 ve TLR6, TLR2 ile bağlanabilir) ve sırasıyla ek ligandlara bağlanabilir. TLR'lerin sinyal domaini yoktur, adaptör proteinlere bağlanarak sinyal kaskadını başlatırlar. Bilinen adaptör proteinler; Myeloid differentiation primary response gene (MyD88), MyD88 adaptör benzeri (Mal/Tirap), Toll-interlökin 1 reseptör domaini (TIR)-içeren adaptör molekül-1 (Trif/Ticam-1), MyD88-4/TIRP ve MyD88-5'dir (59). TLR1, 2, 6 ve 9; My88 veya MAL/Tirap'ı içeren heterodimer üzerinden, TLR4 ise MyD88 ve Trif üzerinden sinyal oluşturur (62). Her iki yolak çakışabilir ve nükleer faktör (NF)- κ B aktivasyonunu uyarır. Sadece Trif, interferon (IFN)-serbestleştirici faktör 3 (IRF-3) aktivasyonuna ve IFN- β üretimine öncülük eder (63,64). IFN- β 'nın Tip I IFN reseptörüne bağlanması, bu reseptörü eksprese eden hücrelerde Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)-1 aktivasyonuna neden olur, sırasıyla nitrik oksit sentetaz (NOS) ekspresyonu ve IP-10 üretimi uyarılır. TLR4'ün ligandı olan LPS, Trif adaptör proteini ile birlikte sinyal yolağını devam ettirir. Edinsel immün yanıtta antijen, APC'lere doku uygunluk antijeni (MHC) sınıf II ile sunulur, ancak CD80, CD86 ve CD40 gibi eş uyaran moleküllere ihtiyaç duyulur. Trif'in en önemli fonksiyonlarından biri, bir eş uyaran protein olan IFN- β 'nın üretimini tetiklemesidir (63). Bu doğal sinyalin kaybı allerji ve astım gelişiminde önemli olabilir.

LPS aynı zamanda endotoksin olarak tanımlanır ve Gram negatif enterik bakterilerin hücre duvarının önemli bir bileşenidir. LPS maruziyeti, hem astımdan korumada hem de astım gelişiminde rol oynamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, hayatının ilk 6 ayında LPS'ye maruz kalan çocuklarda, hijyen hipotezi ile ilişkili olarak astım insidansının azaldığı gösterilmiştir (65). Zıt olarak, mesleki olarak LPS'nin çok yüksek dozlarına maruz kalan erişkinlerde astım gelişebilmekte ve LPS'ye ek maruziyet ile kötüleşebilmektedir. LPS hayvan modellerinde allerjik yanıtın gelişimini inhibe edebilmektedir. Örneğin, astım hayvan modelinde ticari olarak bulunan LPS içeren allerjen preparatları ile daha az yoğunlukta hava yolu yanıtı oluşturulmuştur (66). Bu bulgular, doğal immünite ligandlarının allerjik hastalıklardaki yardımcı rolünü göstermektedir, ancak bu demek değildir ki, bu yanıtta tek ligand LPS'dir veya tek reseptör TLR4'tür. TLR2 ligandları IL-13 ve IFN- γ salınımını artırırken, TLR4 fare ve insan in vitro çalışmalarında primer olarak IFN- γ , orta miktarda da IL-13 üretimini artırır (67).

Bazı araştırmacılar allerjik fare modellerinde TLR2 aktivasyonunun allerjik inflamasyonda artış ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (63). Başka bir çalışmada TLR2 ve TLR4 ligandlarının allerjik yanıtı azalttığı gösterilmiştir (64). Bu çalışmalarda LPS'ye verilen kompleks yanıtın ve olası diğer doğal immünite ligandlarının önemi vurgulanmaktadır. LPS dozu ve maruziyet süresi kadar konağın genetik ve çevresel durumu da önemlidir. Bu bulgu LPS'nin antijenden bağımsız olarak nasıl astım fenotipini ortaya çıkardığını açıklamaya yardımcı olabilir (68).

3.1.2.1.1.2. NOD proteinleri

NOD proteinleri yapısal olarak kaspaz aktivasyonu ve tanıma domaini (CARD domaini), santralde lokalize NOD ve çok sayıda C-terminal lösinin zengin tekrarlarından oluşan hücre içi sitoplazmik bir reseptördür (69). İnsanlarda 2 adet NOD proteini tanımlanmıştır; NOD1 ve NOD2. NOD1, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde bulunan doğal bakteriyel diaminopimelik asid (İE-DAP) ligandına sahiptir. Kromozom 7p17 üzerinde yer alan NOD1 geni astım ile ilişkilidir (70). Ayrıca, doğumdan itibaren çiftlikte yaşamın astım prevalansını azalttığı ancak 7p17 geninde mutasyon olan kişilerde astım prevalansının azalmadığı tespit edilmiştir (65). Erişkin Almanlarda yapılan bir çalışmada bu gende mutasyonu olanlarda atopi ve astım sıklığının arttığı gösterilmiştir (71).

3.1.2.1.2. Doğal immünitinin hücreleri

3.1.2.1.2.1. Bronşiyal epitel hücreleri

Hava yolu epiteli inflamasyonda en önemli yapı olarak yerini almaktadır. Bronşiyal epitel hücrelerinin antijen sunumunda çok önemli olan MHC sınıf II antijenlerini eksprese ettiği gösterilmiştir (72). Bu nedenle bu hücreler APC özelliği taşırlar. İnsan bronş epitel hücreleri aynı zamanda CD40 ve hücre içi adezyon molekülü (ICAM)-1 de eksprese eder ve bu moleküller IFN- γ ile artırılabilir (73). Bronşiyal epitel hücreleri aynı zamanda TLR1-6 ve TLR9'u da eksprese eder (74). Epitel hücreleri TLR3, TLR6, TLR7, TLR8 ve TLR9 aracılığı ile aktive olduktan sonra timik stromal lenfopoetin (TSLP) salgılamakta ve TSLP'nin etkisiyle DC'lerden CC-ligand (CCL)17 ve CCL22 kemokinleri salınmakta, bunlar da Th2 hücresindeki CC-kemokin reseptörü 4 (CCR4)'e etki

ile Th2 yanıtını sağlamaktadır. Epitel hücreleri ayrıca CCL11 salgılayarak, CCR3 aracılığı ile eozinofillerin ortama gelmesini sağlarlar (75).

Normal koşullarda hava yolu epiteli son derece düzenli ve geçirgen olmayan bir bariyerdır. Ancak astım hastalarında sıkı bağlantıların, desmozomal bağların kopması, kolumnar hücrelerin kaybolması ile epitel çok fragil hale gelir. Bu nedenle de permeabilite artar ve çok daha fazla iritanın dokunun derinliğine gidebilmesine neden olur (76).

Hava yolu hasara uğradıktan sonra tamir sürecine girmesi gerekir, ancak astım hastalarında bunun yeterli olmadığı bilinmektedir. Astımda hava yolu epiteli kronik bir yara sürecine girmekte, yarayı iyileştirme çabası ile pek çok sitokin ve büyüme faktörü salgılamaktadır. Epitel tamirinde temel büyüme faktörü olan epidermal büyüme faktör (EGF) stimülasyonu, mukus salgılayan bir fenotipe ve nötrofilleri içeren bir inflamasyon yanıt değişikliğine neden olabilir, bu da daha kronik ve ağır astımın özellikleridir. Epitelden ayrıca nötrofilleri ortama çeken diğer kemokinler, platelet-kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming growth factor (TGF)- β gibi fibroblast ve düz kas üzerinde aktif olan pek çok büyüme faktörü salgılanır. TGF- β 'nın salınımı, hava yolu yeniden yapılanmasına gidecek süreçte temeldir (75).

3.1.2.1.2.2. Dendritik hücreler

Dendritik hücreler (DC), edinsel immün yanıtın başlangıcında ve düzenlenmesinde temel rol oynayan APC'lerdir (67). Bu hücreler aynı zamanda doğal ve edinsel immün yanıt arasında önemli bir köprü görevi görür. DC'ler CD34⁺ kemik iliği progenitör hücrelerinden veya CD14⁺ monositlerden gelişir ve

üç tip olgunlaşmamış DC'ye farklılaşır; Langerhans hücreleri, miyeloid DC ve plazmositoid DC. Olgunlaşmamış DC'lerin antijen alım kapasitesi en yüksektir. DC'lerin olgunlaşması; nekrotik hücrelerden salınan endojen faktörler, sitokinler, CD40 ligandı eksprese eden aktive T hücreler ve mikroorganizmalardan elde edilen doğal immünite ligandları tarafından uyarılır. Bu faktörler endositozu azaltırlar, APC üzerinde CD80, CD86 ve CD40 gibi eş uyaran moleküllerin ekspresyonunu ve MHC sınıf II ekspresyonunu artırır. Eş uyaran molekül ekspresyonu yokluğunda olgunlaşmamış DC'ler antijen ile temas ederse antijene karşı tolerans gelişir (77). İlginç olarak, akciğerde ovalbuminin intranazal uygulaması ile ortaya çıkan allerjene tolerans IL-10 bağımlıdır ve CD4⁺T regülatör hücrelerin oluşumu ile sonlanır (78). Olgun DC'ler indüklenabilir T hücre ko-stimülatör (ICOS) ligandı, CD80 ve CD86 eksprese ederler, bu moleküller T regülatör hücre aracılı hava yolu hiperreaktivitesini azaltmada son derece önemlidir (79). Ancak mevcut veriler astımda hava yolu DC'lerinin arttığını göstermektedir. Allerjen ile duyarlanmış farelerde DC'lerin ortamdaki çekilmesi antijene yanıtı azaltır (80).

3.1.2.1.2.3. Mast hücreleri ve bazofiller

Mast hücresi ve bazofiller, yüzeylerinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (FcεRI) antijenle bağlanmasından sonra sitoplazmalarında bulunan veya yeni oluşturulan mediyatörleri ortama salarak allerjik inflamasyonda proinflamatuvar rol üstlenen hücrelerdir. Mast hücreleri ve bazofiller kemik iliğindeki prekürsör hücrelerden yapılır. Bazofiller kemik iliğinde olgunlaşmalarını tamamlayıp olgun granüllü hücreler olarak periferik dolaşıma katılır. Mast hücresi dokulara göç ettikten sonra mikroçevrenin etkisi ile

olgunlaşır. Mast hücreleri tüm dokulara yayılmış olmalarına karşın doku yüzeylerinde yoğunlaşır (81). Bazofiller periferik dolaşımda bulunur ve lökositlerin %1'ini oluşturur. Allerjik hastalık sırasında inflamasyon olan dokularda hematopoetik büyüme faktörleri (GM-CSF) ve sitokinler (IL-5) salınarak kemik iliğini eozinofil yapımına yönlendirdiği gibi bazofil yapımını da artırır. Etkin konumdaki mast hücrelerinden salınan IL-16 ise periferik kandaki bazofillerin nötral proteazlarının artmasına yol açar (82).

Antijen provokasyonundan sonra ilk birkaç dakikada oluşan erken astmatik yanıt mast hücrelerine bağlı bir yanıttır ve mediyatör salınımına bağlıdır. T lenfositlerin kontrolü altında olan triptaz pozitif, kimaz negatif mukoza tipi mast hücreleri inhaler allerjenlere çok duyarlıdır ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Hava yolu duvarında daha derinde ve daha periferik hava yollarında yerleşen mast hücrelerinin kronik inflamasyonda çok önemli olduğu düşünülmektedir (83). Büyük ve küçük hava yollarında hava yolu düz kas dokusu içinde de mast hücrelerinin var olduğu ve bu hücrelerin lökotrien (LT)D₄, PGD₂ ve histamin gibi mediyatörler aracılığı ile fibrojenize neden olup yeniden yapılanmanın bir parçası olan düz kas artışına da katkıda bulunduğu gösterilmiştir (84). Bu mast hücreleri konnektif doku tipi mast hücreleri olarak isimlendirilir ve triptaz pozitif, kimaz pozitif ve karboksipeptidaz pozitifler. Bu hücrelerin yaşam döngüleri mukozal mast hücrelerine göre çok hücre faktörü (SCF)'ye daha fazla bağımlıdır. SCF epitel, düz kas ve fibroblastlar tarafından astımlılarda aşırı miktarda üretilir ve mast hücre yüzeyindeki c-kit reseptörleri üzerinden etki eder. Buna ek olarak, düz kas hücresi tarafından salınan CXCL8 ve CXCL10, mast hücrelerinin ortamda birikmesine ve mediyatör salınımlarının artmasına neden olur. Mast

hücrelerinin salgıladığı CCL19 ve CCR7 reseptörü aracılığı ile düz kas hücre migrasyonunu uyarır ve hiperplaziye katkıda bulunur. Böylece hava yolu düz kası yaşam ve kontraktilite artışı için kısmen mast hücrelerine bağlı olsa da, mast hücreleri kendi yaşam ve aktivasyonu için düz kas hücre faktörlerine tamamen bağlıdır (76).

Aktive olan mast hücreleri, alt tiplerinden bağımsız olarak, histamin, triptaz, heparin, sitokinler gibi granülosit içinde önceden oluşmuş mediyatörleri ve PGD₂, tromboksan A₂ (TxA₂), LTC₄, LTD₄ gibi yeni oluşturulan eikosanoidleri salarlar. Bu maddeler bronkokonstrüksiyon ve mikrovasküler permeabilite artışı yaparlar. PGD₂ ve LTD₄ eozinofil, makrofaj, bazofil ve mast hücrelerindeki yüzey reseptörleri ile etkileşime girerek kemoatraktan olarak da rol oynar (76).

3.1.2.1.2.4. Eozinofiller

Eozinofiller astım hastasının hava yolunda PGD₂, sisteinil lökotrien, sitokin ve kemokinlerin salınımını takiben CD34 prekürsörleri olarak kemik iliğinden köken alır. Gelişen eozinofiller daha sonra mikrovasküler kompartman aracılığı ile hava yollarına geçerler.

Eozinofiller; major basic protein (MBP), eozinofil peroksidaz (EPO) ve eozinofil katyonik protein (ECP) gibi proteinler için zengin bir kaynaktır. Bu maddeler epitel aralıklarının genişlemesinden ve epitel hücrelerinin tabakalar halinde dökülmesinden sorumludur (85). Eozinofiller aynı zamanda PGI₂ ve sisteinil lökotrienler gibi eikosanoidleri oluşturma ve dokuda hasar yapan süperoksid, sitokin ve kemokin salgılayabilme kapasitesine sahiptir.

Serbestleştirdikleri lökotrienler ile düz kas hücrelerini uyararak bronkokonstrüksiyona, endoteli uyararak geçirgenlik artışına neden olurlar (86,87). Eozinofiller ayrıca trombosit aktivatör faktör (PAF), IL-8, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1, Regulated on Activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES), makrofaj kemotaktik faktör (MCP)-1 sentezleyebilir. Aktif hale geldiklerinde IL-1, 3, 4, 5, 6, 10, 16, GM-CSF, TNF- α gibi sitokinleri serbestleştirir (88).

Eozinofiller yüzeylerinde IgE bağlayabilen düşük afiniteli IgE reseptörü (Fc ϵ R2) taşırlar. Allerjik olaylarla uyarıldıklarında kandaki eozinofiller, endotel yüzeyinde ortaya çıkan ICAM-1 ve integrin ailesinden adezyon molekülleri yardımı ile dokuya göç ederler. Dokuda benzer adezyon molekülleri ile özellikle epitele tutunurlar, bir kısmı da bronş lümenine göç eder (85). Eozinofillerin inflamasyon bölgesine çekilişi eotaksin 1, 2, 3, MCP-3, MCP-4 ve RANTES aracılığı ile olmaktadır. Bu kemokinler eozinofillerin üzerindeki CCR3 ve CCR5 aracılığı ile etkilerini gösterirler (89).

Son zamanlarda eozinofillerin astımda görülen inflamasyonda temel hücre olma özelliği sorgulanmaktadır. Anti IL-5 monoklonal antikorları ile yapılan çalışmalarda, IL-5 antagonizmasından sonra periferik kan ve balgam eozinofillerinde belirgin azalma tespit edilmesine rağmen, geç astmatik yanıtta, hava yolu fonksiyonlarında ve bronşiyal hiperreaktivitede bu düzelme görülmemiştir (76).

3.1.2.1.2.5. Monosit ve makrofajlar

Monositler GM-CSF ve IL-4'ün varlığında makrofaj ve DC'lere dönüşebilirler. Kronik astımda monosit ve makrofajlar hava yolu mukozasında belirgin miktarda bulunur. Bu hücreler önemli bir sisteinil lökotrien, reaktif oksijen ve çok sayıda lizozomal enzim için önemli bir kaynaktır. Özellikle steroid rezistan astım hastalarında daha fazla rol oynadıkları düşünülmektedir (90).

3.1.2.1.2.6. Trombositler

Kemik iliği megakaryositleri tarafından üretilen trombositlerin önemli proinflatuar etkileri vardır. Trombosit granüllerinden salınan ürünler; PGG_2 , PGH_2 , TxA_2 , büyüme faktörleri, biyoaktif aminler, nötral ve asid hidrolazlardır. Trombositler yüzeylerinde IgG için $Fc\gamma R$ ve $Fc\epsilon RII$ reseptörleri taşımaktadır. Antijen $Fc\epsilon RII$ reseptörüne bağlandığında PAF salınımı gerçekleşmektedir (81).

3.1.2.1.3. Doğal immünitede rol oynayan diğer moleküller

Sitotoksik T-lenfosit antijen (CTLA)-4, regülatör T (Treg) hücrelerini aktive ederek allerjik yanıtı azaltan bir Treg belirtecidir. CTLA-4 aynı zamanda CD80 ve CD86 için bir ligandır, immün yanıtların azaltılması için negatif feedback sinyal oluşturur (91). CTLA-4 eksikliği sistemik otoimmünite ile sonlanır (92). CD45 reseptör tirozin fosfotazın güçlü bir CTLA-4 immünregülatörü olduğu, allograft toleransını uyardığı ve allerjik edinsel yanıtı azalttığı tespit edilmiştir (93).

Allerjik edinsel yanıtı düzenlediği gösterilen diğer doğal moleküller surfaktan protein (SP)-A ve SP-D'dir. Her iki molekül allerjik yanıtta azalma ile

ilişkilidir (94). SP-D eksikliği, persistan T hücre aktivasyonuna neden olur (95) ve allerjik immün yanıtı artırır (96).

3.1.2.2. Edinsel immün yanıt

T ve B lenfositlerin spesifik antijenleri tanıyarak etkinleşmesi, edinsel immün yanıtın oluşumunda çok önemlidir. İki tip edinsel immün yanıt vardır; 1) Hücresel immünite; T lenfositlerle hücre içi mikroorganizmalar ile mücadelede rol alır, 2) Hümorale immünite; B lenfositlerle hücre dışı mikroorganizmalar ve toksinler ile mücadele eder. B hücrelerinin immün yanıtındaki rolü, kısmen üretilen Ig alt tiplerinin efektör fonksiyonları ile belirlenir, T hücre fonksiyonları ise invaziv patojen veya hasara uygun yanıtı düzenleyen spesifik sitokinlerin üretim kabiliyeti ile belirlenir.

3.1.2.2.1. Hücresel immün yanıt

3.1.2.2.1.1. CD8⁺ T hücreler (sitotoksik T hücreler)

Organizmaya giren yabancı hücreleri, organizmada şekillenen tümör hücrelerini, virüsle enfekte hücreleri ve vücuda ait bazı hücreleri öldürme yeteneğine sahip direkt saldırı hücreleridir. Bu hücreler, normal olmayan hücreleri kolayca tanır ve hücre dışı bir mekanizma ile öldürür. Fagositoz aktiviteleri yoktur, bu nedenle hücre içi öldürme yeteneğine sahip değildirler. Sitotoksik T lenfositler, APC'lerin ve hedef hücrelerin yüzeylerindeki MHC sınıf-I molekülü ile birleşmiş olan endojenik peptid antijenleri kendilerinde bulunan $\alpha\beta$ T hücre reseptörü (TCR)'ler yardımı ile tanıyarak uyarılırlar. Bu uyarımdan sonra sitotoksik T lenfositleri, perforin olarak isimlendirilen ve hedef hücrenin membranında nokta şeklinde geniş yuvarlak boşluklar oluşturan maddeler

(perforinler) sentezlerler. Bunlar; serin esterazlardan granzim B, kondrotin sülfat A, protein toksinleri, proteoglikanlar gibi diğer substratlar ile bir granül içerisinde bulundukları ve hedef hücrenin yüzeyinde oluşan boşluklardan girerek hücrenin DNA'sını tahrip ederler. Hücre membranında oluşan delikler ozmotik bariyeri bozarlar ve iyon değişimini olumsuz yönde etkilerler. Çok geçmeden hedef hücre şişkinleşir ve genellikle kısa süre içinde erir (97).

Bazı çalışmalarda astım hastalarının hava yollarında IL-4 ve IL-5 ekspresyonu artmış ve CD8⁺ T hücre popülasyonunun varlığı tanımlanmıştır (98). Son zamanlarda yapılan allerjik hava yolu hayvan modelinde, sitokin ile aktive edilen CD8⁺ hafıza T hücrelerinin düzenleyici rolü gösterilmiştir. CD8⁺ hafıza T hücreleri antijen olmaksızın IL-12 ve IL-18 sitokinleri ile uyarılarak proliferasyon göstermektedir. Aktive olan bu hücreler IFN- γ ve TNF- α üretmektedir. Allerjik hava yolu hastalığı fare modelinde; CD8⁺ hafıza T hücrelerinin erken nonspesifik aktivasyonu, hava yolu hiperreaktivitesini ve Th2 inflamasyonunu azaltmıştır (99). Bu nedenle, Th2 yanıtının gelişiminin frenlenmesinde hava yolunda bulunan CD8⁺ hafıza T hücreleri önemli rol oynuyor görünmektedir.

3.1.2.2.1.2. CD4⁺ T hücreler (yardımcı T hücreler)

3.1.2.2.1.2.1. Yardımcı T hücre tip 1 alt grubu (Th1)

Th1 hücrelerin transkripsiyon faktörleri; STAT4 ve T-bet'tir. Temel sitokini IFN- γ 'dır.

Antibakteriyel veya antifungal immün yanıtı yöneten Th1 hücreleri, makrofajları aktive eden IFN- γ üreterek hücre içi patojenlerin temizlenmesini sağlar (100). Bindokuzyüzdoksanlarda ortaya atılan "hijyen hipotezi"nde batı tarzı

yaşamın, Th1 tetikleyici faktörlerin ortadan kalkmasına, bu nedenle de allerjik hastalıklarda artışa neden olduğu belirtilmiştir. Doğal immünitinin hücrelerinden IL-12 ve IFN- γ üretiminde azalma ile kendini gösteren mikrobiyal temasın azalması Th2 hücre yanıtını artırmaktadır. Çocukluk çağında ortaya çıkan bazı infeksiyonlar atopi riskini azaltmaktadır (101). IL-12 veya IL-18'in lokal uygulaması ile artan Th1 yanıtın allerjik astım gelişimini azalttığı bildirilmiştir (102).

Th1 hücrelerin temel sitokini IFN- γ 'dır ve üretimi doku spesifik transkripsiyon faktörü T-bet tarafından kontrol edilir. Naif T hücrelerin Th1 hücre yönünde gelişiminden IFN- γ ve IL-12 sorumludur (100). Th1 hücreler ayrıca lenfotoksin (LT)- α ve IL-2 üretirler. Bu sitokinler makrofajları, doğal öldürücü (NK) hücreleri ve CD8⁺ sitolitik hücreleri aktive ederler ve IgG2a sınıf dönüşümünü hızlandırırlar. IFN- γ , APC'den IL-12 salınımını artırır, böylelikle Th1 farklılaşmasını hızlandırır (103).

Th1 yanıt ile Th2 yanıtın birlikte olması birbirlerinin aktivitesini etkileyerek hava yolu inflamasyonu ve hava yolu hiperreaktivitesini artırır (104). Allerjik astım fare modelinde ovalbumin (OVA) ile sensitizasyondan sonra hava yollarına Th1 ve Th2 hücrelerin göç ettiği, ancak Th1 varlığının daha çok Th2 hücrelerin hava yoluna toplanmasında önemli olduğu bildirilmiştir (105).

IFN- γ 'nın kendisi Th2 hücre proliferasyonunu azaltmakla birlikte IL-4'e karşı zıt etki ile antiallerjenik bir sitokin olarak kabul edilmekteydi (106). Ancak başka çalışmalarda IFN- γ 'nın eozinofilleri aktive ettiği veya ICAM-1 ekspresyonu ile inflamatuvar hücrelerin ortamda birikmesine neden olduğu ispatlandı (107,108).

Anti-IFN- γ antikorunun uygulanması ile hava yolu hiperreaktivitesi ve hava yolu nötrofilisinin engellendiğini bildiren çalışma yanında (109), anti-IFN- γ antikor tedavisinin Th1 aracılı havayolu nötrofili veya hava yolu hiperreaktivitesi üzerine inhibitör etkisinin olmadığını bildirenler de vardır (110).

3.1.2.2.1.2.2. Yardımcı T hücre tip 2 alt grubu (Th2)

Th2 hücrelerin transkripsiyon faktörleri; STAT6 ve GATA3'tür. Temel sitokinleri IL-4, IL-5 ve IL-13'tür.

Atopik astımın T lenfositlerin Th2 tipi ile ilişkili olduğu son 20 yıldır bilinen bir gerçektir (111). Th2 lenfositler salgıladıkları tipik sitokinler ile hastalığın oluşumunda öncülük eden diğer olayların başlamasını sağlar. Bu tipik sitokinler astım hastalarında yüksek düzeyde tespit edilen IL-4, IL-5 ve IL-13'tür (112). IL-4, Th hücrelerde GATA-3 ekspresyonunu artırır, bu nedenle ilk farklılaşmada ve allerjen spesifik Th2 hücrelerin ekspansiyonunda IL-4 çok önemli bir sitokindir (113). IL-4, Th2 hücre gelişimindeki önemi yanında IgE aracılı allerjik reaksiyonda da temel rol oynar. Plazma hücrelerinde IgM'den IgE'ye izotip sınıf dönüşümünü sağlayan iki önemli sitokinden biri IL-4, diğeri ise IL-13'tür (114). Ayrıca IL-4, hem yüksek hem de düşük afiniteli Fc ϵ R'lerinin ekspresyonunu tetikler (115). IL-5, B hücre farklılaşması üzerindeki etkileri yanında, temel olarak eozinofillerin farklılaşması, toplanması, aktivasyonu ve periferdeki yaşam süresi üzerine etkilidir (116). IL-13 esas olarak hava yolu epitelyum hücrelerini ve düz kas hücrelerini etkileyerek mukus hipersekresyonu, subepitelyal fibrozis ve hava yolu hiperreaktivitesinin gelişimine neden olur (117).

3.1.2.2.1.2.3. Yardımcı T hücre tip 9 alt grubu (Th9)

Th9 hücrelerinin transkripsiyon faktörleri; PU-1 ve IRF-4'dir, temel sitokini IL-9'dur.

Th2 hücreler IL-9 üretimi için major kaynak olarak kabul edilmektedir (118). Bazı çalışmalarda, astım hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-9 mRNA ve protein ekspresyonu ve bronşiyal dokularında CD3⁺ T hücre varlığı gösterilmiştir (119,120). Ancak son çalışmalarda Th2 hücrelerinden farklı yeni bir alt T hücre tipi tanımlanmıştır, bu hücreler Th9 olarak isimlendirilmiştir, çünkü fazla miktarda IL-9 üretmektedirler (121,122). Farklı sitokinler naif CD4⁺ T hücrelerin farklı alt tiplere farklılaşmasını etkileyebilir. TGF- β , Th hücrelerin farklılaşmasını yeniden düzenleyerek IL-9 üreten Th9 hücre fenotipine dönüşümü sağlayabilir (121). Th9 hücreler IL-9 ve IL-10 üretirler. IL-10, insanlarda ve farelerde IL-9 üretimini destekleyebilir, ancak IL-10 reseptörünün blokajı bu hücrelerin IL-10 üretimini etkilemez (123,124).

IL-9⁺IL-10⁺ Forkhead box P3 (Foxp3)⁺ T hücreler IL-10 üretmelerine rağmen antiinflamatuvar aktiviteye veya immünregülatör özelliklere sahip değildir (125). Bu hücreler efektör T hücreleri olarak kabul edilebilir. Deneysel olarak otoimmün ensefalomyelitte neden oldukları gösterilmiş olsa da, bu hücrelerin sağlıkta ve hastalıktaki rolleri net tanımlanmamıştır (124).

Astım hastalarının T hücreleri yanı sıra mast hücreleri, eozinofiller ve nötrofillerinin de IL-9 eksprese ettikleri gösterilmiştir (119). IL-9, mast hücrelerinin yaşam süresini uzatır ve IL-6 üretimini artırır (126). Ek olarak, mast hücre proteaz üretimini ve Fc ϵ R1a ekspresyonunu da artırır (127). IL-9, T

hücrelerinde büyüme faktörü gibi etki ederek antijen bağımsız Th hücre klonlarının gelişimini destekler (128). Ayrıca IL-9, IFN- γ üreten CD4⁺ T hücrelerin lenfokin üretimini inhibe eder ve CD8⁺ T hücrelerin proliferasyonunu hızlandırır (129). IL-9, IL-5 ile sinerjist olarak eozinofil olgunlaşmasını sağlar (130). Astım hastalarında nötrofillerde IL-9 reseptör α zincirinin ekspresyonunun arttığı ve IL-9'un nötrofillerden IL-8 salınımını artırdığı tespit edilmiştir (131). Ayrıca IL-9'un müsin transkripsiyonunu stimüle ettiği ve hava yolu epitelyum hücrelerinde mukus üretimini artırdığı gösterilmiştir (132,133). Ek olarak, IL-9 ile hava yolu hiperreaktivitesi arasında yakın ilişki varlığı da bilinmektedir (134). Transgenic farelerin hava yollarında IL-9 geninin aşırı eksprese olduğu, bu durumun da masif hava yolu inflamasyonu, lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu, mast hücre hiperplazisi ve subepitelyal kollajen birikimi ile sonlandığı gösterilmiştir (135). Başka bir çalışmada hava yolu obstrüksiyon derecesi (FEV₁) ve metakolin ile hava yolu hiperreaktivitesinin IL-9 mRNA ekspresyonu ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (119).

Hava yolu yeniden yapılanması kronik bronşiyal astımın temel özelliğidir. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda, IL-9'un inflamasyondan bağımsız olarak metaplaziye neden olduğu saptanmıştır (136,137). Hava yolu yeniden yapılanmasında IL-9'un temel rolü mukus üretimi gibi görünmektedir.

3.1.2.2.1.2.4. Yardımcı T hücre tip 22 alt grubu (Th22)

Th22 hücrelerin transkripsiyon faktörleri; aril hidrokarbon reseptör (AHR) ve RAR-related orphan receptor γ t (ROR γ t)'dir. Temel sitokinleri IL-22 ve TNF- α 'dır.

IL-22 ve IL-26, IL-10 sitokin ailesinin üyeleridir. Bu nedenle aktif Th hücrelerinde, daha az oranda inaktif NK hücrelerinde IL-22 ekspresyonu tespit edilmiştir, DC'lerde, makrofajlarda ve nonimmün hücrelerde ise bulunamamıştır (138). İlginç olarak, IL-22 reseptörleri immün sistem hücrelerinde halen tespit edilmemiştir, ancak epitelyal veya endotelyal hücreler gibi nonimmün hücrelerde varlıkları gösterilmiştir. Bu gözlem, bakteriyel infeksiyonlara karşı epitelin bariyer fonksiyonu göstermesinde ve antibakteriyel peptidlerin üretilmesinde IL-22'nin Th17 hücreler ile dokular arasında ilişki kurduğu hipotezini gündeme getirmektedir (139,140).

Son zamanlarda, IL-22 üreten ancak IL-17 veya IFN- γ üretmeyen küçük bir CD4⁺ T hücre alt tipi tanımlanmıştır (141). Astım hastalarında Th22 hücrelerin veya IL-22'nin rolü henüz tanımlanmamıştır.

3.1.2.2.1.2.5. Yardımcı T hücre tip 25 alt grubu (Th25)

IL-25, IL-17 sitokin ailesine aittir, IL-17E olarak da adlandırılır, ancak IL-17A veya IL-17F'nin tetiklediği sitokinlerden tamamen farklı bir sitokin profilini uyarır. Aktif Th2 hücrelerinde eksprese edildikleri bildirilmiştir ve Th hücrelerin yeni bir alt tipi olarak tanımlanmışlardır (142). Bir çalışmada, IL-25'in intraperitoneal uygulaması ile hava yolu aşırı duyarlılığının geliştiği, mukus üretiminin arttığı ve epitelyum hücrelerinde hiperplazi geliştiği bildirilmiştir (143). IL-25'in eksik olduğu farelerde Th2 tip immün yanıtın azaldığı gösterilmiştir (144). Deneysel astım modeli oluşturulan bir çalışmada, IL-25 bloke edildiğinde hava yolu aşırı duyarlılığı gelişmediği, allerjen spesifik IgE üretilmediği ve mukus üretiminde artış olmadığı tespit edilmiştir (145).

3.1.2.2.1.2.6. Folliküler yardımcı T hücreler (T_{FH})

T_{FH} hücrelerin transkripsiyon faktörü B cell lymphoma 6 (Bcl-6)'dır ve temel sitokinleri IL-4 ve IL-21'dir.

T_{FH} hücre, efektör ve hafıza B hücrelerinin gelişimini regüle eden diğer bir Th hücre tipidir (151). T_{FH} hücre, lenf nodları, dalak ve Peyer plakları gibi sekonder lenfoid organların B hücre folliküllerinde bulunan antijen tanıyan $CD4^+$ T hücrelerdir ve B hücre folikül homing reseptör CXCR5 ekspresyonu ile tanımlanırlar (152). T_{FH} hücreler, CD40L ekspresyonu ve IL-21 ve IL-4 sekresyonu ile germinal merkez oluşumunu tetikleyen, antijen spesifik naif veya hafıza B hücre aktivasyonuna aracılık eder (153). T_{FH} hücrelerin, Th1 ve Th2 farklılaşma yolağında yer alması olasıdır, ancak diğer efektör $CD4^+$ T hücreler ile arasındaki ilişki halen net tanımlanmamıştır. Son çalışmalarda T_{FH} hücrelerin gen ekspresyon profilleri gösterilmiştir ve Th1, Th2, Th17 veya Treg hücrelerinden ayrı bir $CD4^+$ T hücre grubu olduğu tanımlanmıştır (154).

İndüklenabilir T hücre ko-stimülatörünün (CD278 veya ICOS) T_{FH} hücreler için sinyal oluşturdıkları ispatlanmıştır, çünkü ICOS'u olmayan farelerin herhangi bir T_{FH} hücre geliştiremediği gösterilmiştir (155). ICOS'un aktive $CD4^+$ T hücrelerden IL-21 sekresyonunu artırdığı ve T_{FH} hücrelerin gelişiminde IL-21'in hayati önem taşıdığı gösterilmiştir (156). T_{FH} hücrelerinde tanımlanan diğer bir transkripsiyon faktörü Bcl-6'dır, ancak Bcl-6 $CD8^+$ T hücre gelişiminde de önemlidir (157).

Antijen ile karşılaşan T_{FH} hücreler germinal merkezde, B hücre-T hücre sınırında B hücre yüzey proteini olan CD40'a bağlanan CD40L ekspresyonunu

artırır (158). T_{FH} hücre CD40L ve B hücre CD40 molekülleri, B hücre içinde Activation-Induced Cytidine Deaminase (AICD) indüksiyonunu içeren hücre içi reseptör ve gen ekspresyonunu düzenlerler (159). AICD, B hücre antikorlarının IgM'den IgG'ye sınıf dönüşümüne ve klonal proliferasyon sırasında somatik hipermutasyona yardımcı olur. Sınıf dönüşümü geçiren antikor daha iyi efektör fonksiyon kazanır ve hipermutasyona uğrayan antikor toksinler için daha fazla afinite gösterir.

Regülasyonu bozulan T_{FH} hücrelerin sistemik otoimmün hastalıkların gelişimine ve otoantikor üretimine neden olabileceği gösterilmiştir (160).

3.1.2.2.1.2.7. Regülatör T hücreler (Treg)

Treg hücreler $CD4^+CD25^{hi}$ hücrelerdir, FoxP3 transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile karakterizedir. Temel sitokinleri; IL-10 ve TGF- β 'dir. Timustan doğrudan Treg hücresi olarak farklılaşmış hücreler (doğal oluşumlu Treg hücreleri) veya efektör T hücrelerine benzer şekilde timustan naif T hücresi olarak ayrılmış hücrelerden oluşabilir (adaptif Treg). Adaptif Treg hücreleri antijen uyarımının ardından ortamda TGF- β sitokini baskınlığında ortaya çıkarlar. Treg hücrelerinin temel fonksiyonu bağışıklık yanıtının gerekmediği zamanda baskılanmasını sağlamaktır. Bu mekanizma özellikle otoimmün yanıtların baskılanmasında ve Enfeksiyon sonrasında patojen mikroorganizmanın temizlenmesinde yararlıdır. Treg hücre fonksiyonlarındaki eksikliklerin birçok otoimmün hastalığa yol açabileceği tespit edilmiştir. Treg hücreleri düzenleyici etkilerini, efektör T hücrelerine salgıladıkları immün sistem baskılayıcı TGF- β ve

IL-10 sitokinleri vasıtasıyla veya efektör T hücrelerine doğrudan bağlanarak kontakt bağımlı olarak gerçekleştirebilirler (161).

Bir çalışmada, Treg hücreleri eksiltelen farelerin Herpes simpleks virüsü (HSV)-2'ye karşı uygun bağışıklık yanıtı geliştiremediği ve enfeksiyonun sinir dokusu üzerinden merkezi sinir sistemine kadar ilerleyebildiği gösterilmiştir (162). Bu çalışma bize bu hücrelerin sadece bağışıklık yanıtının durdurulması sırasında değil, ayrıca enfeksiyona karşı uygun bağışıklık yanıtının geliştirilmesi esnasında da gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Treg hücrelerinin astım ile ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Atopik allerjik hastalıklarda, allerjene karşı Th2 yanıt baskılanmasının hem CD25^{hi}FoxP3⁺ hem de IL-10 üreten hücrelerin eksikliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (163). Ayrıca, astımlı çocukların bronkoalveolar lavaj sıvılarında CD25^{hi}FoxP3⁺ sayı ve fonksiyonlarının kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir (164). Başka bir çalışmada da astım hastalarında dolaşan CD4⁺CD25^{hi} T hücrelerden FoxP3 ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (165). Astım hastalarında Treg hücre fonksiyonları neden yetersizdir? Bu durum Treg hücre fonksiyonunu ve efektör hücrelerin çoğalmasını azaltacak sinyallerin aktivasyonuna bağlı olabilir. Bunlar, allerjen veya enfeksiyon ajanlarına karşı DC ve epitelyal hücreler üzerindeki hücre hasarı reseptörlerine yanıt olarak salınan mediyatörleri içerir. Örneğin, TLR9 ile bağlanma IL-10 salgılayan Treg hücre fonksiyonunu azaltır (166), astım hastalarına deneysel olarak rinovirus verilmesi hava yolunda IL-10 ekspresyonunu azaltmıştır (167).

Astım hastalarında Treg hücre fonksiyonlarını artırmak Th2-ilişkili inflamasyonu kontrol altına alabilir. Farklı deneysel çalışmalarda, Treg hücre fonksiyonlarının in vivo artırılması tanımlanmıştır (168,169) ancak tümü hava yolu hastalığı ortaya çıkmadan etki etmişlerdir. Ayrıca, IL-2/anti IL-2 antikor kompleksinin Treg hücre gelişimini artırdığı ve hava yolu hiperreaktivitesini azalttığı belirtilmiştir (170). Astım patogeneğinde rol oynadığı düşünülen Treg hücreler, diğer T hücrelerin sitokin üretimlerini baskılayıcı etki gösterirler, bu nedenle atopi ve astımdaki inflamatuvar yanıtın kontrolünde önemli rol oynarlar.

3.1.2.2.1.2.8. Yardımcı T hücre tip 17 alt grubu (Th17)

Th17 hücrelerin transkripsiyon faktörleri; STAT3 ve ROR γ t'dir. Temel sitokinleri IL-17 ve IL-22'dir.

Th17 hücrelerinin anlaşılması ile ilgili ilk önemli çalışmalar otoimmün hastalık hayvan modelleri ile ilgili araştırmalardır. Özellikle Langrish ve ark. tarafından Th17 hücrelerinin deneysel otoimmün ensefalit (EAE) hayvan modelinde Th1 hücrelerine göre çok daha etkin olduklarının gözlemlenmesi ile bu hücrelerin bilinen en proinflamatuvar hücre grubu oldukları ortaya çıkmıştır (174). Th17 ayrışması ve proliferasyonu kompleks ve multifaktöriyel bir durumdur. Farklı sitokin yolları, TCR ile birlikte sunulan antijenin bağlanması ile Th17 farklılaşmasını başlatır. Th17 dizisi transkripsiyon faktörlerinden ROR γ t ve ROR α ile karakterizedir. Th1 ve Th2 immünesini başlatan bazı sitokinler, ROR γ t ekspresyonunu inhibe ederek Th17 polarizasyonunu inhibe eder.

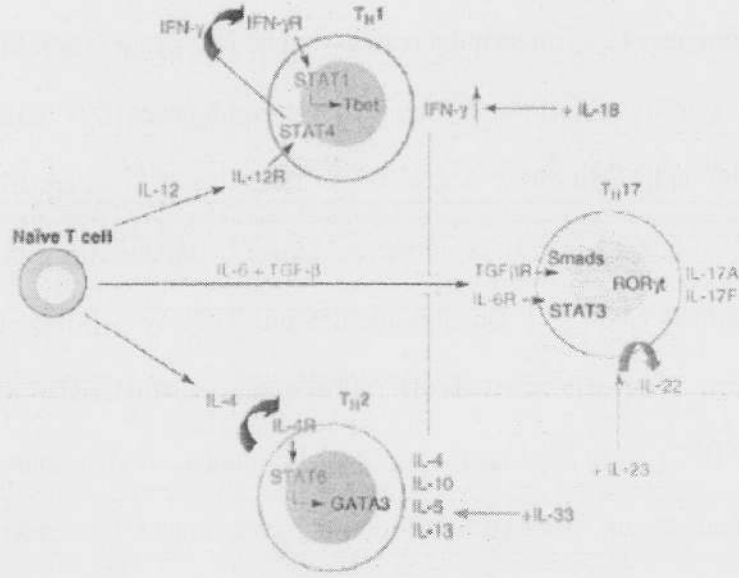
Th17 hücrelerinin farklılaşmasını inceleyen Bettelli ve Kuchroo, bu hücrelerin naif T hücrelerden farklılaşmalarında TGF- β ve IL-6 sitokinlerinin birlikte uyarımının etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu esasında oldukça ilginçtir, çünkü TGF- β sitokini tek başına etki ettiği zaman T hücre farklılaşmasını antiinflamatuar özellikteki regülatör T hücreleri yönüne doğru ilerletmekte, IL-6 ile birlikte uyarım sağlandığı zaman ise en proinflamatuar T hücre grubunun gelişimini sağlamaktadır. Bu ve diğer başka bulgular Th17 hücrelerinin, Treg hücreleri ile birlikte karşılıklı olarak antagonist etkileşimle bağışıklık yanıtını dengelediğini düşündürmektedir (175).

İnsan Th17 hücreleri ilk kez sağlıklı bireylerin ve Crohn hastalarının periferik kanlarında ve barsaklarında tanımlanmıştır. İlginç olarak Crohn hastalarının barsaklarında hem IL-17⁺/IFN γ ⁻, hem de IL-17⁺/IFN γ ⁺ Th17 hücreler tespit edilmiştir. İnsan Th17 hücreleri CCR6 ve IL-23R ekspresyonu ile tanımlanmıştır (176,177). Ayrıca C-tip lektin CD161 de insan Th17 hücrelerinin ayırıcı bir özelliği olarak tanımlanmıştır ve gerçekte tüm CD161⁺ CD4⁺ T hücreler, CCR6⁺ T hücre popülasyonuna ait kabul edilmektedir (178,179). Th17 hücre gelişiminde rol oynayan sitokinlerin değerlendirildiği çalışmalarda, IL-23 ve IL-1 β 'nin kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (180). İn vitro üretilen Th17 hücrelerinin ROR γ t, IL-17, IL-22, IL-17F, IL-26, CCL20, CCR6 ve IL-23 eksprese ettiği, IL-6'nın IL-1 β ilişkili IL-17 üretimini artırdığı, TGF- β 'nin IL-23 veya IL-1 β ve IL-6 kombinasyonu tarafından indüklenen IL-17 üretimini azalttığı belirtilmiştir. Zıt olarak, sonraki çalışmalarda insan Th17 hücre dizisinin indüksiyonu için TGF- β 'ya ihtiyaç duyulduğu ispat edilmiştir (181,182).

IL-23, p19 ve p40'dan oluşan heterodimerik bir sitokindir, IL-17'nin indükleyicisi olarak bilinmektedir, ancak son zamanlarda naif T hücrelerinin IL-23R eksprese etmediği bildirilmiştir (183). Bu da Th17 farklılaşmasında tek indükleyicinin IL-23 olmadığı görüşünü gündeme getirmiştir. IL-6 ve IL-21 gibi diğer sitokinler IL-17 üretiminin regülasyonunda rol oynar (184). İn vitro ortamda sadece TGF- β 1 gibi sitokinler ile kombine edildiğinde IL-6, Th17 hücrelerinin güçlü bir indükleyicisidir. Ancak IL6-/- farelerde Th17 hücrelerinin az sayıda tespit edilmesi in vivo ortamda diğer sitokinlerin etkili olduğunu düşündürmektedir (175). Bu sitokinlerden biri Th17 ve T_{FH} hücrelerden üretilen IL-21'dir. IL-21 aynı zamanda IL-23R ekspresyonuna da neden olur. Hem IL-6 hem de IL-21 Th17 farklılaşmasını başlatabilir, ancak in vivo ortamda çok önemli görünmemektedir. T-bet ve STAT 6'sı olmayan mutant T hücrelerinde, IL-6'nın tek başına Th17 hücre oluşturulmasında yeterli olduğu ispatlanmıştır (185). Bu da TGF- β 'nın, T-bet ve GATA3 ekspresyonunu baskılayarak Th17 farklılaşmasında indirekt rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İlk çalışmalarda, TGF- β yokluğunda insan Th17 farklılaşmasının indüklenebileceği gösterilmiştir, TGF- β 'nın IL-17 üretimini inhibe ettiği vurgulanmıştır (180,186,187). Başka bir çalışmada, insan naif T hücrelerinde, TGF- β 'nın IL-21 ile birlikte, Th17 farklılaşmasını indüklediği, ancak IL-6 varlığında bu durumun gerçekleşmediği belirtilmiştir (181).

Th17 hücre alt tipi IL-6 ve TGF- β 'ya yanıt olarak gelişir ve farklılaşma basamağı Th1 veya Th2 sitokinler tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir. IL-6 sinyali, STAT3'ü ve soy belirleyici transkripsiyon faktörü ROR γ t'yi aktive eder. TGF- β reseptörü üzerinden sinyal oluşumu da Th17 gelişiminde çok önemlidir.

IL-18, Th1 hücrelerinden IFN- γ salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarır. IL-33, Th2 hücrelerinde IL-5 ve IL-13 sekresyonunu artırır, IL-23, Th17 hücrelerinde IL-22 sekresyonunu artırır (şekil-4).



Şekil-4: Th17 hücre regülasyonunda rol alan sitokinler (188 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Astımda spesifik T hücre yollarını araştırmak üzere moleküler fenotiplemeden faydalanılmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, erişkin astımlıların sadece yarısında yüksek düzeyde Th2 sitokin ekspresyonu gözlenmiş, diğer hastalarda sağlıklı kontroller ile benzer düzeyde seviyeler tespit edilmiştir. Yazarlar Th2 sitokin seviyesinin normal olduğu hastalarda nötrofilik inflamasyon gibi diğer farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir (12). Ağır ve steroid dirençli astımlılarda nötrofilik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir (13).

Nötrofilik inflamasyon ve ağır astım arasındaki ilişkide etkin hücreler, $CD4^+$ T hücrelerin Th17 soyudur. Bu hücreler, havayolu epitelinden proinflamatuvar sitokinlerin sentezini ve kemik iliğinden nötrofil üretimini artıran G-CSF üretimini artırır (14). Astımda Th17 hücreler ile IL-17'nin rolü halen araştırılmaktadır. İnsan Th17 hücreleri CCR6 ile birlikte CD161'in yüzey ekspresyonu ile birlikte tanınır. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, astım hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-17A⁺ hücrelerinin arttığı tespit edilmiştir (189). Aynı zamanda IL-17A düzeyleri ağır astımlılarda, orta ve hafif astımlılara göre daha yüksek bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan iki çalışmada astım hastalarının periferik kanlarında CCR6⁺CD4⁺ hücrelerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fazla olduğu tespit edilmiştir (190,191). Bu hücreler karakteristik Th17 sitokinleri olan IL-17A, IL-21 ve IL-22 sentezini artırmışlardır. IL-17A mRNA'nın, astım hastalarının bronşiyal biyopsilerinden izole edilen fibroblastlarda inflamatuvar mediyatör sentezini artırdığı tespit edilmiştir (192-194). Araştırmacılar astımda, Th17 hücrelerin ve IL-17A'nın, IL-8 aracılığı ile nötrofilik inflamasyona öncülük ettiğini düşünmüşlerdir. Aynı zamanda, serumda yüksek IL-17A düzeylerinin ağır astım için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (195). IL-17F sitokinin de astımdaki inflamasyonda rol oynadığı bilinmektedir. Bir çalışmada, IL-17F polimorfizminin (His161Arg) astım gelişimine karşı koruyucu olduğu ve in vitro deneylerde bu varyantın bronşiyal epitelyum hücrelerinden proinflamatuvar sitokin üretimini sağlayamadığı tespit edilmiştir (196). Fare Th17 hücrelerinin IL-13 reseptörlerini eksprese ettiği, IL-13'ün IL-17 üretimini baskıladığı, bu nedenle de astım hastalarında IL-13 blokajının Th17 yanıtına dönüşümü sağlayabileceği bildirilmiştir (197).

3.1.2.2.1.3. İnvaryant natural killer T hücreler

İnvaryant natural killer T (iNKT) hücreler, antijen sunan molekül CD1d tarafından TCR'lere sunulan glikolipid α -galaktozilseramide (α -GalCer)'i selektif olarak tanıyan invaryant değişken bölge TCR α -zinciri 14-bağlı bölge 18 (V(α)14-J(α)18) ile karakterizedir (146). Son zamanlarda, endojen bir lipid olan β -d-glukopiranosilseramid (β -GlcCer)'in fare ve insanlarda güçlü bir hücre self antijeni olduğu gösterilmiştir, aktivitesi N-açıl zincirinin bileşenlerine bağlıdır. β -GlcCer TLR agonistlerine yanıt olarak oluşturulduğu için, β -GlcCer'nin CD1d tarafından tanınması iNKT hücre aktivasyonu için tehlike sinyallerini başlatır (147).

Astımda iNKT hücrelerinin rolü olabileceği çok sayıda havyan çalışmalarında öne sürülmüştür. iNKT hücrelerinin Th2 hücreler ile birlikte veya edinsel immüniteden bağımsız olarak hava yolu hiperreaktivitesine neden olabileceği düşünülmüştür (148). Ancak insanlarda astımda CD1d-sınırlı iNKT hücrelerinin rolü tartışmalıdır. Tüm astım hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvısında ve akciğerlerinde baskın T hücre tipinin iNKT olduğunu bildiren bir çalışma yayınlanmış, ancak daha sonra bu bulguyu doğrulayan bir çalışma yapılmamıştır (8). Zıt olarak, astım hastalarının hava yollarında tespit edilen iNKT hücrelerinin toplam T hücrelerinin sadece az bir bölümünü oluşturduğu bildirilmiştir (149). Son yapılan bir çalışmada da birçok steril ev tozu özütlerinin hem fare hem de insan iNKT hücrelerini aktive edebildiği gösterilmiştir (150).

Mevcut verilerle iNKT hücrelerinin astım fenotipini düzenlemede rolü olabileceğini ancak astmatik yanıtın kritik bir bileşeni olmadığını söyleyebiliriz.

3.1.2.2.1.4. $\gamma\delta$ T hücreler

$\gamma\delta$ T hücreler, klasik $\alpha\beta$ T hücre reseptörüne zıt olarak γ ve δ zincirleri içeren T hücre reseptörü kullanırlar. DC üzerindeki CD1 molekülleri ile sunulan küçük organik molekülleri, alkilaminleri ve lipidleri tanırlar. Astım hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvısında allerjen uygulamasından sonra Th2 tip sitokin salgılayan $\gamma\delta$ T hücre sayısında artış olduğu bildirilmiştir (171). Bu hücrelerin hem proinflamatuvar hem de regülatör fonksiyonları vardır. Hayvan modellerinde Th2 tip eozinofilik inflamasyon ve hava yolu aşırı duyarlılığının gelişmesi için gerekli oldukları gösterilmiştir (172). Başka bir çalışmada Th2 yanıt üzerine baskılayıcı rolü olduğu gösterilmiştir (173). İnsan astımında $\gamma\delta$ T hücrelerinin önemi halen net tanımlanmamıştır, $CD4^+$ T hücreler gibi farklı zıt etkileri olduğu bilinmektedir.

3.1.2.2.2. Hümmoral immün yanıt

B hücrelerinin IgE sentezi için izotip dönüşümü atopi için ön koşuldur ve allerjen teması sonrası gelişen ani allerjik yanıtın tetikleyici mekanizmasıdır. Bu yanıtın ortaya çıkması için IL-4 veya IL-13 varlığı zorunludur. Th2 hücreler ile MHC sınıf II ilişkili allerjenlerin sunumu ve CD40 ve CD40L eş uyararı, IgM'den IgE'ye sınıf dönüşümü ile sonuçlanır. Kök hücre gen transkripsiyonu, DNA rekombinasyonu ve B hücre farklılaşmasını içeren hücre içi moleküler sekanslar allerjen spesifik IgE antikor sentezi ile sonuçlanır, klonal B hücre alt

tiplerinin plazma hücrelerine olgunlaşması çok miktarda IgE sentezine neden olur (198). Yüksek afiniteli IgE antikorları düşük konsantrasyonlarda az miktarda allerjen ile çapraz bağ kurar, düşük afiniteli IgE antikorları allerjenlere zayıf bağlanır. Yüksek afiniteli IgE $\mu \rightarrow \gamma \rightarrow \epsilon$ şeklinde sınıf dönüşümü ile oluşur. Sonuç olarak, IgE kalıtsal olarak somatik hipermutasyona uğrar ve IgG1 fazından yüksek afinite kazanır. Düşük molekül ağırlıklı IgE direkt olarak sınıf dönüşümünden ($\mu \rightarrow \epsilon$) oluşur, bu nedenle daha az mutasyona uğrar. Düşük afiniteli IgE Fcε reseptörüne bağlanmak için yüksek afiniteli IgE ile yarışır, dolayısıyla IgE bağımlı mast hücre ve bazofil aktivasyonu-sekresyonu azalır (199).

IgE mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli FcεR1'in α zincirine bağlanır. Allerjen ile reseptör bağlı IgE'nin çapraz etkileşimi hücre aktivasyonunu ve yeni sentezlenen sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin salınımını başlatır. IgE aynı zamanda B hücreler üzerindeki düşük afiniteli FcεRII (CD23) reseptörüne de bağlanır, allerjen spesifik B ve T hücre fonksiyonlarını artırır (200). Astım hastalarının bronşiyal mukozalarında, atopik durumdan bağımsız olarak IgE sınıf dönüşümünün ortaya çıktığı gösterilmiştir (201). Non-atopik astım hastalarının %50'sinden fazlasında *Staphylococcus aureus* endotoksinlerine karşı dolaşımda IgE antikor varlığı gösterilmiştir, bu endotoksinler selektif TCR V β ailesi ile etkileşime geçerek süperantijen gibi davranır (202).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak-Aralık 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine/kliniğine başvuran, sigara içmeyen, 60 astım hastası çalışmaya alındı. Olguların astım tanıları ve kontrol düzeyleri “Global Initiative for Asthma” tanı ve tedavi rehberine göre yapıldı (17). Hastalar ile benzer yaş grubunda, sigara içmeyen, 20 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak belirlendi. Hem hasta hem de kontrol grubu oluşturulurken şu durumlara dikkat edildi; son 2 ay içerisinde üst veya alt solunum yolu infeksiyonu geçirmemek, kronik kalp veya akciğer hastalığına sahip olmamak ve son 4 hafta içinde oral veya parenteral steroid kullanmamak.

Astım hastaları kontrol durumuna göre 3 gruba ayrıldı; “tam kontrol”, “iyi kontrol” ve “kontROLSÜZ”. Astım kontrolünün değerlendirilmesi amacı ile “Astım Kontrol Testi (AKT)” kullanıldı (203). AKT; gündüz ve gece astım belirtileri, kurtarıcı ilaç kullanımı ve astım nedeniyle günlük aktivitelerde etkilenme düzeyini sorgulayan beş başlıktan oluşan bir ankettir ve bu çalışmada Türkçe validasyonu yapılmış formu uygulandı. AKT skorlaması yapılırken 25 puan “tam kontrol”, 20-24 puan “iyi kontrol” ve 20 puandan düşük “kontROLSÜZ” olarak kabul edildi.

Tüm olgulardan 5'er cc venöz kan örnekleri alınıp santrifüj ile serumları ayrılarak ölçüme kadar -80°C 'de saklandı. Serum TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 ve IL-23 konsantrasyonları ELISA yöntemi (RayBiotech, Inc. USA) ile çalışıldı.

Tüm olgulara kliniğimiz spirometri laboratuvarında Superspiro (Micromedical Limited, Rochester, England) cihazı ile solunum fonksiyon testleri yapıldı. Zorlu spirometrik trase hastalar dinlendirildikten sonra, oturur pozisyonda, burun kapalı vaziyette bireyin spirometre cihazına sakın solunum yaparken, hızlı ve zorlu inspirasyonu takiben yine hızlı ve zorlu ekspirasyon sonrası, tekrar hızlı ve zorlu inspirasyon yaptırılarak elde edildi. Eğri en az üç kez çizdirilip, elde edilen üç trase içerisinde en iyi FVC ve FEV₁ değerlerinin alındığı traselerden FEV₁/FVC (%) değerleri kaydedildi.

4.1. İstatistiksel analiz

Verileri değerlendirmede SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde sunuldu. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplardan elde edilen veriler arasında fark olup olmadığını değerlendirmek için, üçlü grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı.

5. BULGULAR

Sağlıklı kontrol grubu ile astım hastaları arasında yaş ve cinsiyet farkı yoktu. Ortalama FEV₁ değerleri incelendiğine sadece tam kontrol ile kısmi kontrollü astım grupları arasında farklılık tespit edilmedi, diğer grupların karşılaştırılmasında anlamlı farklılık mevcuttu (tam kontrol ve kontrolsüz astım grupları için $p=0.000$, tam kontrollü astım grubu ile kontrol grubu için $p=0.000$, kısmi kontrol ile kontrolsüz astım grupları için $p=0.001$, kısmi kontrollü astım grubu ile kontrol grubu için $p=0.000$, kısmi kontrol astım ile kontrolsüz astım grupları için $p=0.001$, kontrolsüz astım grubu ile kontrol grubu için $p=0.000$). Astım hastalarının hastalık süreleri arasında gruplar arasında fark yoktu. AKT skoruna göre; 15 hasta “Tam kontrol”, 20 hasta “Kısmi kontrol” ve 25 hasta “Kontrolsüz” olarak gruplandırıldı. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri ve solunum fonksiyon testi sonuçları tablo-2’de sunulmuştur.

Tablo-2: Astım hastalarının ve kontrol grubunun demografik verileri ve solunum fonksiyon testi sonuçları

	Astım Hastaları			Kontrol Grubu
	Tam kontrol	Kısmi Kontrol	Kontrolsüz	
Yaş	40.46±9.03	43.55±12.58	44.40±13.09	40.20±3.83
Cinsiyet (E/K)	3/12	5/15	8/17	5/15
Hastalık süresi (yıl)	6.46±3.41	7.5±7.09	8.5±7.11	
FEV ₁ (%pred)	88.46±2.44	81.55±13.62	62.00±19.62	90.80±8.01
FVC (%pred)	88.20±4.26	84.10±11.20	68.32±16.85	88.90±6.56
FEV ₁ /FVC	84.66±4.82	77.85±9.39	75.88±9.26	85.75±4.11

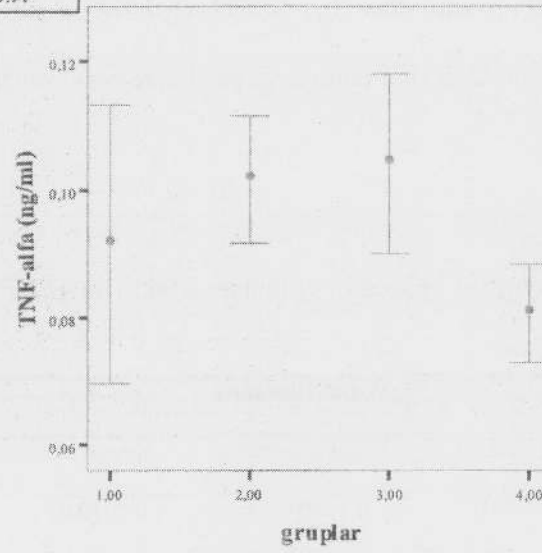
Astım hastalarının sitokin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; tüm sitokin düzeylerinin hasta grubunda belirgin yüksek olduğu ve IL-23 hariç tümünde istatistiksel anlam elde edildiği görüldü (TNF- α için $p=0.004$, TGF- β için $p=0.01$, IL-6 için $p=0.000$, IL-17 için $p=0.000$, IL-17F için $p=0.008$, IL-21 için $p=0.000$, IL-22 için $p=0.015$). Astım hastaları kendi içlerinde gruplandırıldığında; IL-6, IL-21, IL-22 ve IL-23 düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi, diğer sitokin düzeyleri gruplar arasında benzerdi. Tam kontrol ile kısmi kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-6 ve IL-22 düzeylerinin tam kontrol grubunda belirgin düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.028$). Tam kontrol ile kontrolsüz grup karşılaştırıldığında; IL-6, IL-21 ve IL-23 düzeylerinin kontrolsüz grupta belirgin yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.000$ ve $p=0.000$). Kısmi kontrol ile kontrolsüz grup

karşılaştırıldığında ise; IL-21 ve IL-23 düzeylerinin kısmi kontrol grubunda belirgin düşük olduğu izlendi (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.014$). Astım hastalarının ve kontrol grubunun sitokin düzeyleri tablo-3 ve şekil-5'te sunulmuştur.

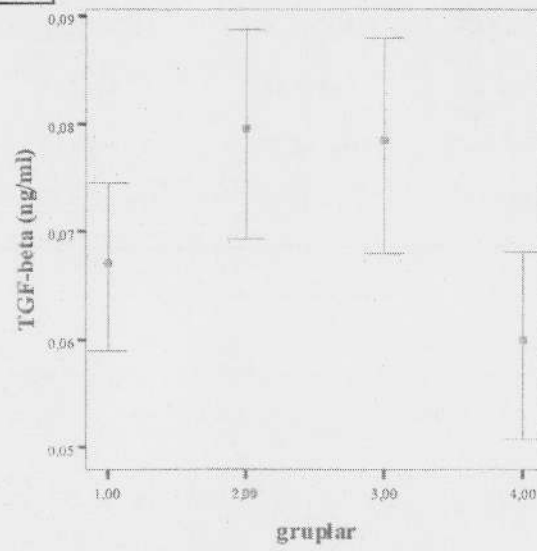
Tablo-3: Astım hastalarının ve kontrol grubunun sitokin düzeyleri

	Astım Hastaları			Kontrol grubu
	Tam Kontrol	Kısmi Kontrol	Kontrolsüz	
TNF- α (ng/ml)	0.09 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.016
TGF- β (ng/ml)	0.06 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.02	0.059 $\pm$ 0.018
IL-6 (pg/ml)	13.91 $\pm$ 2.47	17.47 $\pm$ 3.34	19.28 $\pm$ 8.60	11.56 $\pm$ 2.08
IL-17A(pg/ml)	35.27 $\pm$ 7.31	38.97 $\pm$ 10.13	38.55 $\pm$ 9.16	25.35 $\pm$ 5.24
IL-17F (pg/ml)	34.87 $\pm$ 12.45	37.92 $\pm$ 15.80	38.29 $\pm$ 13.00	29.66 $\pm$ 16.47
IL-21 (pg/ml)	88.24 $\pm$ 6.38	91.68 $\pm$ 5.48	97.34 $\pm$ 7.45	76.02 $\pm$ 11.63
IL-22 (pg/ml)	9.82 $\pm$ 1.78	11.47 $\pm$ 2.33	11.74 $\pm$ 3.82	9.28 $\pm$ 1.83
IL-23 (pg/ml)	24.43 $\pm$ 3.14	28.37 $\pm$ 10.23	32.17 $\pm$ 7.82	25.87 $\pm$ 3.12

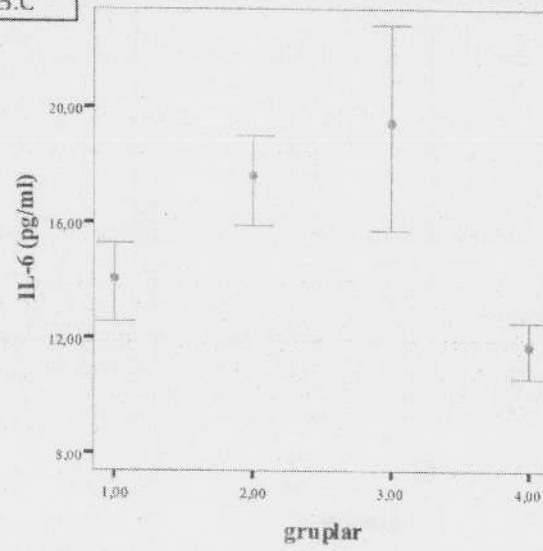
5.A



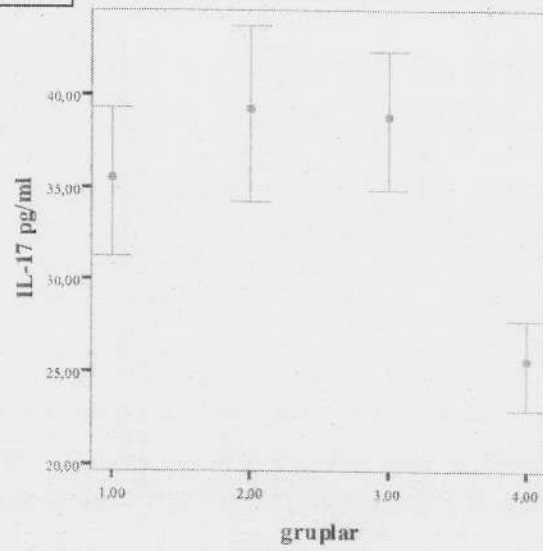
5.B



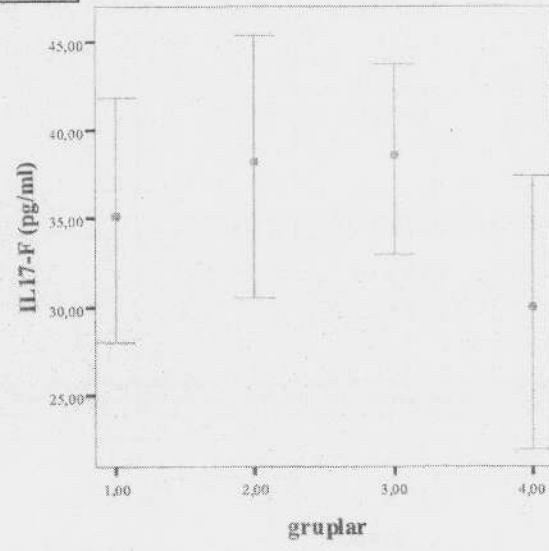
5.C



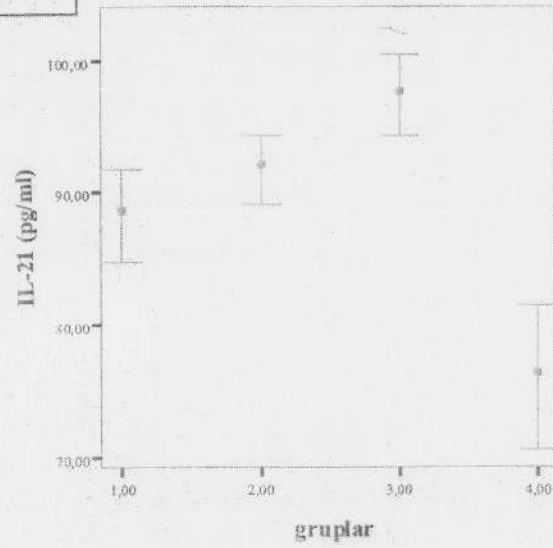
5.D

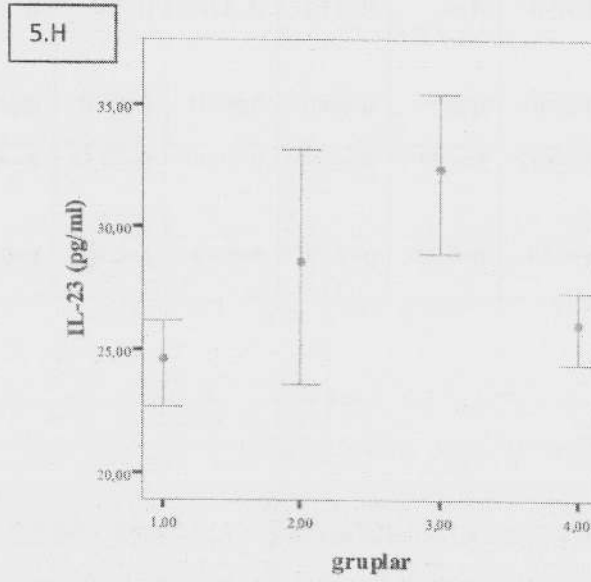
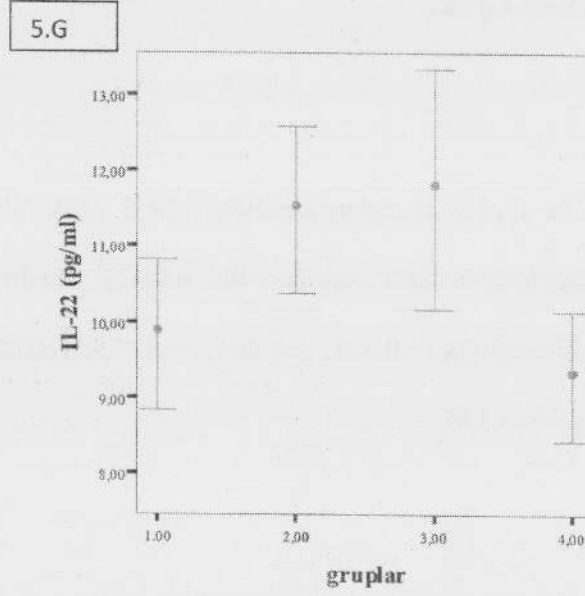


5.E



5.F





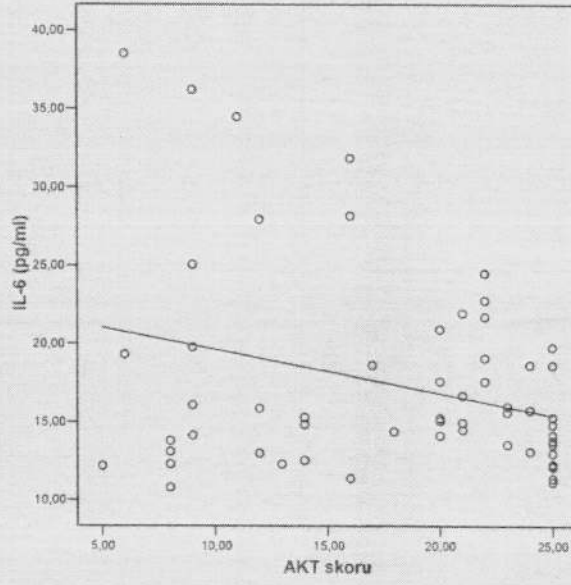
Şekil 5: Astım hastalarının ve kontrol grubunun sitokin düzeyleri A. TNF- α düzeyleri, B. TGF- β düzeyleri, C. IL-6 düzeyleri, D. IL-17A düzeyleri, E. IL-17F düzeyleri, F. IL-21 düzeyleri, G. IL-22 düzeyleri, H. IL-23 düzeyleri (Grup 1: Tam

kontrollü astım hastaları, Grup 2: Kısmi kontrollü astım hastaları, Grup 3: Kontrolsüz astım hastaları, Grup 4: Sağlıklı kontrol grubu)

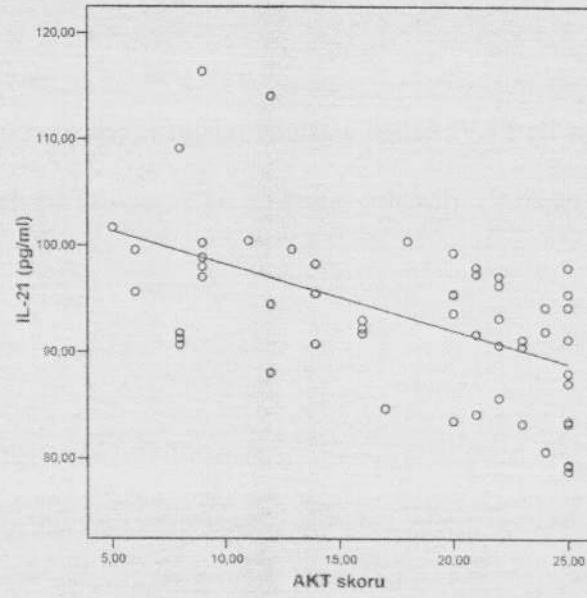
AKT skorları ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında; IL-6, IL-21 ve IL-23 düzeylerinin AKT skorları ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi (sırasıyla $r=-0.364$, $p=0.004$, $r=-0.295$, $p=0.022$, $r=-0.546$, $p=0.000$) (tablo-4 ve şekil-6,7,8).

Tablo-4: AKT skorları ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

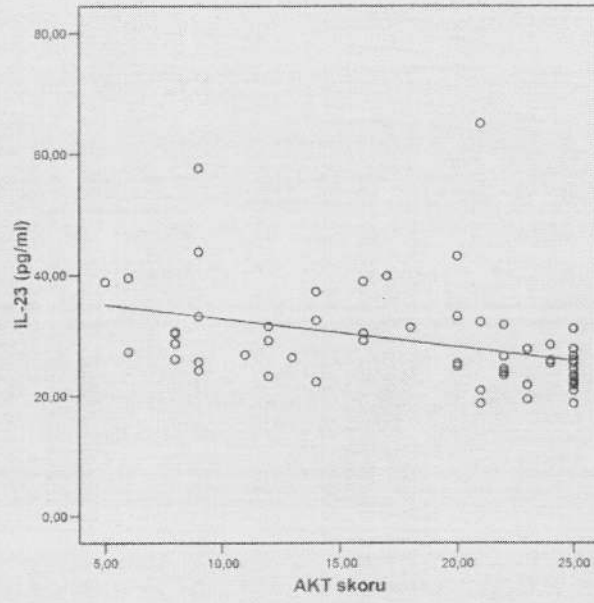
Sitokin düzeyleri	TNF- α (ng/ml)	TGF- β (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-17A (pg/ml)	IL-17F (pg/ml)	IL-21 (pg/ml)	IL-22 (pg/ml)	IL-23 (pg/ml)
AKT	$R=-0.10$ $p=0.44$	$R=-0.12$ $p=0.34$	$R=-.29$ $p=0.02$	$R=-0.90$ $p=0.49$	$R=-0.11$ $p=0.49$	$R=-0.54$ $p=0.00$	$R=-0.15$ $p=0.23$	$R=-0.36$ $p=0.004$



Şekil-6: AKT skoru ile IL-6 düzeyi arasındaki ilişki

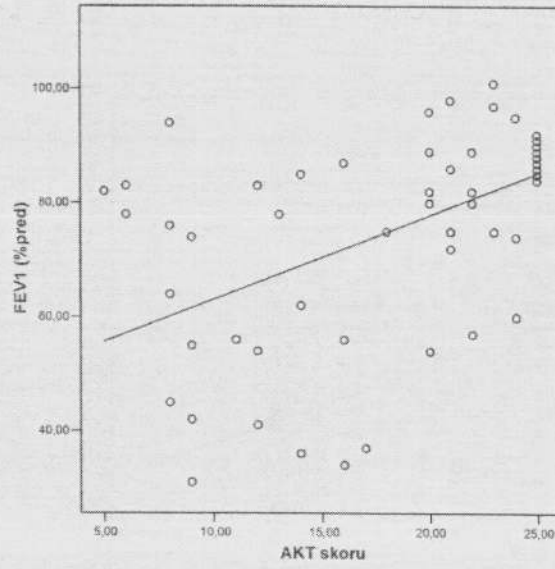


Şekil-7: AKT skoru ile IL-21 düzeyi arasındaki ilişki



Şekil-8: AKT skoru ile IL-23 düzeyi arasındaki ilişki

AKT skorları ile FEV₁ değeri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r=0.520$, $p=0.000$) (şekil-9). Hastalık süresi ile AKT skorları arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

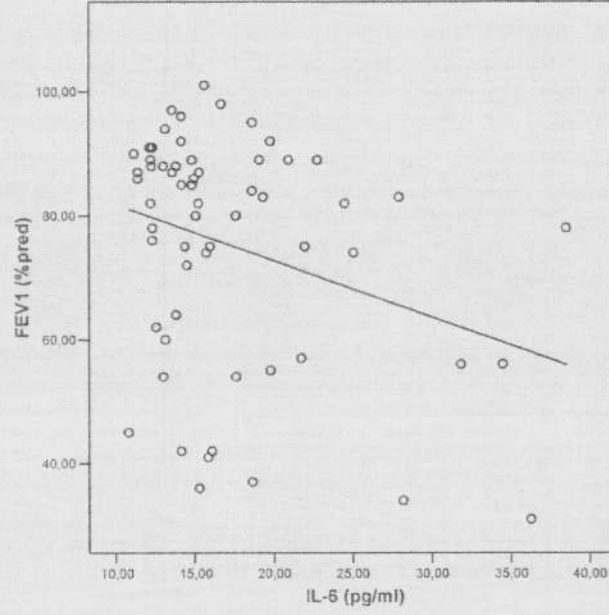


Şekil-9: AKT skoru ile FEV₁ değeri arasındaki ilişki

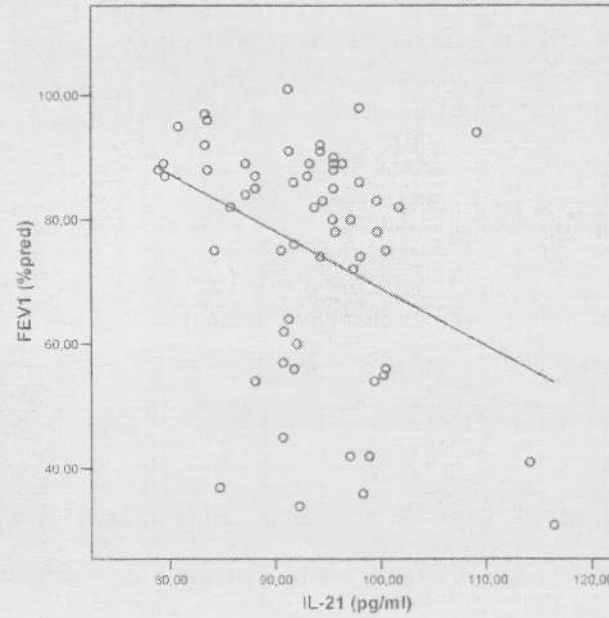
Sitokin düzeyleri ile FEV₁ değeri arasındaki ilişki araştırıldığında; IL-6 ve IL-21 düzeyleri ile FEV₁ değeri arasında negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=-0.30$, $p=0.017$, $r=-0.36$, $p=0.004$) (tablo-5 ve şekil-10,11).

Tablo-5: FEV₁ değerleri ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

Sitokin	TNF- α	TGF- β	IL-6	IL-17A	IL-17F	IL-21	IL-22	IL-23
düzeyleri	(ng/ml)	(ng/ml)	(pg/ml)	(pg/ml)	(pg/ml)	(pg/ml)	(pg/ml)	(pg/ml)
FEV ₁	R=-0.08	R=-0.08	R=-0.30	R=0.18	R=0.17	R=-0.36	R=-0.13	R=-0.25
(%pred)	p=0.52	p=0.51	p=0.017	p=0.16	p=0.18	p=0.004	p=0.30	p=0.053



Şekil-10: FEV₁ değeri ile IL-6 düzeyi arasındaki ilişki



Şekil-11: FEV₁ değeri ile IL-21 düzeyi arasındaki ilişki

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda, astım hastalarında Th17 ilişkili sitokin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi, bu sonuç astım hastalarının sistemik immün yanıtlarında Th17 immünitesinin rol oynadığını düşündürdü.

Th17, CD4⁺ efektör T hücrelerinin yeni bir soyudur ve özellikle IL-17 ve IL-22 gibi bazı farklı sitokinlerin üretimi ile karakterizedir. Önceden yapılan fare çalışmalarında, allerjik astım oluşumunda Th17 hücrelerinin lokal ve sistemik olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir (204,205). Th17 hücrelerinin inflamatuvar etkilerinin çoğu IL-17 ekspresyonuna bağlıdır. IL-17, hava yolu epitelinden CXCL1, CXCL6 ve CXCL8'i içeren CXCR2 kemokinlerini ve nötrofil yaşam faktörleri olan GM-CSF ve G-CSF'nin ekspresyonunu artırır (206). Astımda Th17 immünitesinin major etkisi, IL-17 ve IL-22 gibi Th17 sitokinleri aracılığı ile ortaya çıkar. IL-17, hava yolu epitel hücreleri, akciğer fibroblastları ve diğer inflamatuvar hücre tiplerine etki ederek, proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve matriks metalloproteinazların üretimini artırır, nötrofil ve makrofajların ortama göç etmesini hızlandırır ve doku enflamasyonuna neden olur. Ayrıca, IL-17 tarafından ekspresyonu artırılan GM-CSF, eozinofil aktivasyonu, olgunlaşması ve yaşam süresinin belirlenmesinde etkindir (85). Bazı çalışmalarda astım hastalarının bronşiyal biyopsi, bronkoalveoler lavaj sıvısı ve balgamlarında IL-17 düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir (207,208). Zhao ve ark.'nın çalışmasında da allerjik astım hastalarının plazma ve periferik kan mononükleer hücrelerinde (PKMH) IL-17 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (189). Ağır persistan astım hastalarının balgamlarında IL-17

ekspresyonunun havayolunda nötrofillerin toplanması ile korele olduğu tespit edilmiştir. Siçanların hava yoluna insan IL-17 uygulamasının, ortama nötrofillerin toplanmasına neden olduğu görülmüştür (209). Plazma IL-17 konsantrasyonu olguların in vivo durumlarını yansıtırken, PKMH'inden in vitro IL-17 sentezi, CD4⁺ T hücre, CD8⁺ T hücre ve NK gibi IL-17 üreten hücrelerin varlığını gösterir (210). Solunum sistemi inflamatuvar hastalıklarının patogeneğinde IL-17'nin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, bu sitokinin uzun süreli aktivasyonunun kronik doku hasarına, bronşiyal hiperreaktiviteye, mukus hipersekresyonuna ve havayolu yeniden yapılanmasına neden olabildiği gösterilmiştir (211). IL-17 sitokin ailesinin üyelerinden biri olan IL-17F, in vivo ve in vitro olarak iyi tanımlanmıştır, bronşiyal epitelyum hücrelerinde bazı sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerinin sentezini artırdığı ve astım hastalarında proinflamatuvar rolü olduğu gösterilmiştir (212). Sağlıklı kişilerin periferik kan mononükleer hücrelerinden hazırlanan aktive T hücrelerinde, özellikle de CD4⁺ T hücrelerinde IL-22 ekspresyonu yüksek düzeyde tespit edilmiştir (213). IL-22, proinflamatuvar bir sitokin olarak tanımlanmaktadır ve psöriazis, romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıklarda düzeyi artmaktadır (214-216). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, hem IL-17A ve IL-17F, hem de IL-22 düzeylerinin astım hastalarında kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu tespit ettik. Astım hastalarında IL-17 düzeylerinin yüksekliği kısmen dolaşımda bulunan Th17 hücre sayısında muhtemel artış ile açıklanabilir.

IL-23, Th17 hücre fonksiyonunda ve bu hücrelerin farklılaşmasında düzenleyici rol oynar, IL-17 üretimini artırarak Th17 hücre ilişkili inflamatuvar yanıtı düzenler (217). Farelerde yapılan bir çalışmada, IL-23'ün, DC ve

makrofajlar gibi, aktive APC'lerden üretildiği ve IL-23-duyarlı CD4⁺ T hücrelerini IL-17 üretmek için uyardığı belirlenmiştir (218). Wong ve arkadaşları 31 astım ve 20 sağlıklı olgunun periferik kan mononükleer hücrelerini incelemiş ve astım hastalarında periferik Th17 hücre sayısının, Th hücrelerinde CCR6 ekspresyonunun ve ex vivo IL-23, anti CD3, antiCD28 üretiminin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (191). Bu çalışmalar ile uyumlu olarak, biz de astım hastalarında IL-17 ve IL-23 düzeylerinde paralel bir yükseklik tespit ettik, bu bulgu IL-17 ve IL-23'ün astım gelişiminde fonksiyonel bir immünolojik birliktelik içinde olduğunu düşündürdü.

Th17 hücreleri tarafından üretilen bir diğer sitokin TNF- α 'dır. TNF- α , ağır astımın önemli bir mediyatörü olarak tanımlanmıştır. TNF- α , hava yolu epitelyum hücrelerini GM-CSF, IL-8 ve RANTES gibi sitokinleri üretmek üzere uyarır. Ayrıca hava yolu epitelyumunda ICAM-1, endotelde vasküler hücre endotel adhezyon molekülü (VCAM)-1, düz kas hücrelerinde hem ICAM-1 hem de VCAM-1 ekspresyonunu artırarak inflamatuvar hücrelerin ortamda birikmesine neden olur (219). Th17 hücrelerinin indüklenmesi için IL-6 ve TGF- β 'ya ihtiyaç vardır (220). IFN- γ , Th17 hücre gelişimini inhibe eden bir sitokindir (221). TGF- β , IFN- γ üretimine süpresif etki göstererek Th17 gelişimine katkıda bulunur (222). TGF- β , hava yolu hücrelerinden fazla miktarda eksprese edilen pleiotropik bir sitokindir ve astım hastalarında hava yolu yeniden yapılanmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (223). Eap ve ark.'nın çalışmasında, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında astım hastalarında TGF- β ekspresyonu yüksek bulunmuştur (224). Hastalık şiddeti ile hava yolu TGF- β konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, ağır astımlı çocuklarda TGF- β

konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve TGF- β düzeyinin hava yolu limitasyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (225). Başka bir çalışmada, hafif astımlı çocuklarda yapılan endobronşiyal biyopsilerde, TGF- β eksprese eden subepitelyal hücrelerin sayısı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (226). Çalışmamızda astım hastalarının serum TGF- β ve TNF- α düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak AKT skorları ile arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Çalışma grup sayılarının az olması bu sonucu açıklayabilir.

Çalışmamızda, kontrol durumlarına göre gruplandırılan astım hastalarında Th17 ilişkili sitokin düzeylerinde farklılıklar saptadık. Tüm sitokin düzeyleri “kontROLSÜZ” astım grubunda “tam kontrollü” astım grubuna göre yüksek bulundu. Astım kontrolü bozuldukça, özellikle IL-6, IL-21 ve IL-23 düzeylerinin arttığı tespit edildi. IL-17, nötrofilleri hareketlendiren sitokinleri uyarabilir, böylelikle astım ataklarında veya ağır astımlılarda hava yolu nötrofilik inflamasyonunu başlatabilir (227). Kikuchi ve ark.’nın çalışmasında ağır astımlı hastaların balgamlarında nötrofil ve eozinofil sayısının orta ve hafif astımlılara göre yüksek olduğu bulunmuştur (228).

Astım hastalarında balgam IL-17 düzeyi ile bronşiyal hiperreaktivite derecesi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, IL-17 ile PC20 arasında negatif korelasyon varlığı gösterilmiştir (229). Farelerde yapılan bir çalışmada, hava yolu hiperreaktivitesi şiddetli olan farelerde IL-17A, IL-17F ve IL-22 düzeylerinin belirgin yüksek olduğu, hafif hava yolu hiperreaktivitesi olan farelerde ise Th17 sitokin düzeyinin ya çok düşük olduğu veya hiç ölçülemediği

bildirilmiştir (230). Astım hastalarının hafif-orta ve ağır olarak sınıflandırıldığı bir diğer çalışmada, IL-17 ve IL-22 düzeylerinin hastalık şiddeti arttıkça yükseldiği tespit edilmiştir (189). Çalışmamızda hastalık şiddeti sınıflandırılırken kullanılan parametrelerden biri olan FEV₁ değeri ile IL-6 ve IL-21 düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon tespit ettik. Bu sitokin düzeylerinin, astım şiddetinin değerlendirilmesinde faydalı birer belirteç olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak, astım hastalarında, özellikle hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda Th17 ilişkili bazı sitokin düzeylerinin belirgin yüksek olduğunu saptadık. Bu hastalarda, Th17 sitokinlerini hedefleyen bir tedavinin, nötrofilik inflamasyon ve steroid direncinin ön planda olduğu ağır astım hastalarında faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372: 1107-1119.
2. Lemanske RF, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 95-102.
3. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-1745.
4. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000; 15: 961-968.
5. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 58-65.
6. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004; 25: 477-482.
7. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 450-463.
8. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, et al. CD4⁺ invariant T-cell receptor⁺ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1117-1129.
9. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 667-683.
10. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med* 2001; 52: 1-14.
11. Köktürk N, Tatlıcioğlu T, Memiş L, Akyürek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor β 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003; 40: 887-893.
12. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-395.
13. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1532-1539.
14. Aujla SJ, Alcorn JF. Th17 cells in asthma and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011; 1810: 1066-1079.
15. Gemicioğlu B. Bronş astımı. In: Erk M. (Editör). Göğüs Hastalıkları. 1. Baskı, İstanbul. İ.Ü. Yayınları No 4297, 2001: 621-658.
16. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi (Koordinatör Toraks Derneği). *Toraks Dergisi* 2000:1-72.

17. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. Revised 2011.
18. Özkaragöz K, Çakın F. Atopic children in Turkey. *Ann Allergy* 1969; 27: 13-17.
19. Demir AU, Çelikel S, Işık SR ve ark. İlköğretim çağı çocuklarında astım ve alerjik hastalıklar prevalansı: Ankara'da aynı okulda 20 yılda dördüncü kesitsel çalışma. XV. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi. Antalya, 16-20 Ekim 2007. Özet kitabı: 59.
20. Saraçlar Y, Yiğit S, Adaloğlu G ve ark. Prevalance of allergic disease and influencing factors in primary school children in the Ankara region of Turkey. *J Asthma* 1997; 34: 23-30.
21. Küçüköyük S, Aydın M, Çetinkaya F ve ark. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 149-153.
22. Saraçlar Y, Şekerel BE, Kalaycı O ve ark. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1998; 92: 203-207.
23. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi Hastalık Yüğü Final Rapor, Aralık 2004.
24. Kurt E, Metintaş S, Başyigit İ ve ark (PARFAIT Study or the Turkish Thoracic Society Asthma and Allergy Working Group). Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009; 33: 724-733.
25. Küçükusta AR. Epidemiyoloji. In: Gemicioğlu B. (Editör). Tanımdan Tedaviye Astım. 1. Baskı, İstanbul: 2005: 5-26.
26. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic egzema. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
27. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and egzema in childhood: ISAAC Phase one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
28. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP & Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systemic review of epidemiologic studies. *Allergy* 2010; 65: 152-167.
29. Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. *Eur Respir J* 1999; 13: 2-4.
30. Larj MJ, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2002; 22: 179-198.
31. Mungan D. Genetik. In: Gemicioğlu B. (Editör). Tanımdan Tedaviye Astım Kitabı. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005; 27-36.

32. Arruda KL, Sole D, Baena-Cagnani CE, et al. Risk factor for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 153-159.
33. Dursun AB. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. (Editörler). Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2010: 603-612.
34. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-507.
35. Nolte H, Backer V, Porsbjerg C. Environmental factors as a cause for the increase in the allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 7-11.
36. Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9-19.
37. Sherrill DL, Martinez FD, Lebowitz MD, et al. Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1136-1141.
38. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 1-75.
39. Lemanske RL Jr. Is asthma an infectious disease? *Chest* 2003; 123: 385-390.
40. Türkteş H. Etiyoloji ve patogenezi. *Astma Patogenezi*. 1. Baskı, Ankara, Bozkır matbaacılık, 1996: 1-28.
41. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999; 107: 580-587.
42. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, et al. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *BMJ* 1989; 299: 939-942.
43. Mitchell CA, Gandevia B. Respiratory symptoms and skin reactivity in workers exposed to proteolytic enzymes in the detergent industry. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 1-12.
44. Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, et al. Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1823-1828.
45. Busse WW, Lemanske RF. Jr. *N Engl J Med* 2001; 344: 350-362.
46. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 1-6.
47. Black JL. Asthma-more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 980-981.
48. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003; 123: 356S-362S.
49. Tetikkurt C. Semptomlar ve fizik muayene. In: Gemicioglu B. (Editör). Tanımdan Tedaviye Astım Kitabı. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005: 266-270.

50. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143-178.
51. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (Suppl 1).
52. Demir T. Solunum fonksiyon testleri. In: Gemicioğlu B. Tanımdan Tedaviye Astım Kitabı. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005: 271-278.
53. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods. Direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 19-26.
54. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008; 63: 1-121.
55. Türktaş H. Astma tedavisi. In: Kalyoncu AF. (Editör). Bronş Astması. Atlas kitapçılık, 2001: 85-199.
56. Gemicioğlu B. Kronik astım tedavisi. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. (Editörler). Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2010: 641-651.
57. Mungan D. Korunma. In: Gemicioğlu B. Tanımdan Tedaviye Astım Kitabı. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005: 439-452.
58. Zeyrek D. Hijyen hipotezi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008; 6: 90-98.
59. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2004; 40: 845-859.
60. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335-376.
61. Finn PW, Bigby TD. Innate immunity and asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 260-265.
62. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499-511.
63. Redecke V, Hacker H, Datta SK, et al. Cutting edge: activation of toll-like receptor 2 induces a Th2 immune response and promotes experimental asthma. *J Immunol* 2004; 172: 2739-2743.
64. Velasco G, Campo M, Manrique OJ, et al. Toll-like receptor 4 or 2 agonists decrease allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 218-224.
65. Eder W, Klimecki W, Yu L, et al. Association between exposure to farming, allergies and genetic variation in CARD4/NOD1. *Allergy* 2006; 61: 1117-1124.
66. Watanabe J, Miyazaki Y, Zimmerman GA, Albertine KH, McIntyre TM. Endotoxin contamination of ovalbumin suppresses murine immunologic responses and development of airway hyper-reactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 42361-42368.
67. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2004; 5: 987-995.

68. Brass DM, Savov JD, Gavett SH, Haykal-Coates N, Schwartz DA. Subchronic endotoxin inhalation causes persistent airway disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: 755–761.
69. Rosenstiel P, Jacobs G, Till A, Schreiber S. NOD-like receptors: ancient sentinels of the innate immune system. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1361–1377.
70. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911–920.
71. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454–467.
72. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, et al. HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 689–694.
73. Tanaka H, Maeda K, Nakamura Y, et al. CD40 and IFN-gamma dependent T cell activation by human bronchial epithelial cells. *J Med Invest* 2001; 48: 109–117.
74. Wenzel SE. The significance of the neutrophil in asthma. *Clin Exp Allergy Rev* 2001; 1: 89–92.
75. Yorgancıoğlu A. Astım patogenezi. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. (Editörler). *Solunum Hastalıkları*. İstanbul Medikal Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. İstanbul 2010: 617–624.
76. Holgate S. Pathogenesis of asthma. In: Kay AB, Kaplan AF, Bousquet J, Holt PG. (Editors). *Allergy and Allergic Disease*. 2nd Ed. Blackwell Publishing 2008: 1608–1631.
77. Hackstein H, Thomson AW. Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 24–34.
78. Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol* 2001; 2: 725–731.
79. Akbari O, Freeman GJ, Meyer EH, et al. Antigen-specific regulatory T cells develop via the ICOS-ICOS-ligand pathway and inhibit allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Med* 2002; 8: 1024–1032.
80. Lambrecht BN, Hammad H. Taking our breath away: dendritic cells in the pathogenesis of asthma. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 994–1003.
81. Camcıoğlu Y. İnflamatuar hücreler. In: Gemicioğlu B. (Editör). *Tanımdan Tedaviye Astım*. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. İstanbul 2005: 71–78.
82. Qi JC, Krilis SA. MCs/Basophils in human blood. What are they and how did they get there? *ACI International* 2003; 15: 11–17.
83. Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 107: 1277–1284.

84. Kaur D, Saunders R, Berger P, et al. Airway smooth muscle and mast cell-derived CC chemokine ligand 19 mediate airway smooth muscle migration in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1179-1188.
85. Barnes PJ, Djukanovic R, Holgate ST. Pathogenesis of asthma. In: Gibson GJ, Geddes GM, Costabel V, Sterk PJ, Corrin B. (Editors). *Respiratory Medicine*. WB Saunders, Edinburg 2003; 1212-1264.
86. Rabe KF, Muñoz NM, Vita AJ, Morton BE, Magnussen H, Leff AR. Contraction of human bronchial smooth muscle caused by activated human eosinophils. *Am J Physiol* 1994; 267: 326-334.
87. Yoshikawa S, Kayes SG, Parker JC. Eosinophils increase lung microvascular permeability via the peroxidase-hydrogen peroxide-halide system. Bronchoconstriction and vasoconstriction unaffected by eosinophil peroxidase inhibition. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 914-920.
88. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW. (Editors). *Allergy*. Mosby, St Louis 1998; 242-260.
89. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, et al. Eosinophils: Biological properties and role in health and disease in allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 709-750.
90. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews* 2008; 8: 183-191.
91. Perez VL, Van Parijs L, Biuckians A, Zheng XX, Strom TB, Abbas AK. Induction of peripheral T cell tolerance in vivo requires CTLA-4 engagement. *Immunity* 1997; 6: 411-417.
92. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995; 3: 541-547.
93. Fecteau S, Basadonna GP, Freitas A, Ariyan C, Sayegh MH, Rothstein DM. CTLA-4 up-regulation plays a role in tolerance mediated by CD45. *Nat Immunol* 2001; 2: 58-63.
94. Brinker KG, Garner H, Wright JR. Surfactant protein A modulates the differentiation of murine bone marrow-derived dendritic cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: 232-241.
95. Fisher JH, Larson J, Cool C, Dow SW. Lymphocyte activation in the lungs of SP-D null mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 24-33.
96. Schaub B, Westlake RM, He H, et al. Surfactant protein D deficiency influences allergic immune responses. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1819-1826.

97. Stites DP, Terr AI. Basic and Clinical Immunology. 7th Edition, Appleton&Lange: Connecticut, 1991.
98. Ying S, Humbert M, Barkans J, et al. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD41 and CD81 T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1997; 158: 3539-3544.
99. Leggat JA, Gibbons DL, Haque SF, et al. Innate responsiveness of CD8 memory T-cell populations nonspecifically inhibits allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1014-1021.
100. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annual Review of Immunology* 2003; 21: 713-758.
101. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu SI, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
102. Hofstra CL, Van Ark I, Hofman G, Kool M, Nijkamp FP, Van Oosterhout AJM. Prevention of Th2-like cell responses by coadministration of IL-12 and IL-18 is associated with inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness, eosinophilia, and serum IgE levels. *Journal of Immunology* 1998; 161: 5054-5060.
103. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-793.
104. Ford JG, Rennick D, Donaldson DD, et al. IL-13 and IFN- γ : interactions in lung inflammation. *Journal of Immunology* 2001; 167: 1769-1777.
105. Randolph DA, Carruthers CJL, Szabo SJ, Murphy KM, Chaplin DD. Modulation of airway inflammation by passive transfer of allergen-specific Th1 and Th2 cells in a mouse model of asthma. *Journal of Immunology* 1999; 162: 2375-2383.
106. Maggi E, Parronchi P, Manetti R, et al. Reciprocal regulatory effects of IFN- γ and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *Journal of Immunology* 1992; 148: 2142-2147.
107. Valerius T, Repp R, Kalden JR, Platzer E. Effects of IFN on human eosinophils in comparison with other cytokines. A novel class of eosinophil activators with delayed onset of action. *Journal of Immunology* 1990; 145: 2950-2958.
108. Look DC, Rapp SR, Keller BT, Holtzman MJ. Selective induction of intercellular adhesion molecule-1 by interferon- γ in human airway epithelial cells. *American Journal of Physiology* 1992; 263: 79-87.
109. Kumar RK, Webb DC, Herbert C, Foster PS. Interferon- γ as a possible target in chronic asthma. *Inflammation and Allergy* 2006; 5: 253-256.
110. Bendelac A, Rivera MN, Park SH, Roark JH. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annual Review of Immunology* 1997; 15: 535-562.

111. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.
112. Wegmann M. Th2 cells as targets for therapeutic intervention in allergic bronchial asthma. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9: 85-100.
113. Messi M, Giacchetto I, Nagata K, Lanzavecchia A, Natoli G, Sallusto F. Memory and flexibility of cytokine gene expression as separable properties of human Th1 and Th2 lymphocytes. *Nature Immunology* 2003; 4: 78-86.
114. Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 547-558.
115. Renaud JC. New insights into the role of cytokines in asthma. *J Clin Pathol* 2001; 54: 577-589.
116. Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1303-1310.
117. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* 2004; 202: 175-190.
118. Monteyne P, Renaud JC, Van Broeck J, Dunne DW, Brombacher F, Coutelier JP. IL-4-independent regulation of in vivo IL-9 expression. *J Immunol* 1997; 159: 2616-2623.
119. Shimbara A, Christodoulopoulos P, Soussi-Gounni A, et al. IL-9 and its receptor in allergic and nonallergic lung disease: increased expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 108-115.
120. Erpenbeck VJ, Hohlfeld JM, Volkmann B, et al. Segmental allergen challenge in patients with atopic asthma leads to increased IL-9 expression in bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1319-1327.
121. Veldhoen M, Uytendhoe C, van Snick J, et al. Transforming growth factor- β 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nature Immunology* 2008; 9: 1341-1346.
122. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, et al. IL-4 inhibits TGF- β -induced Foxp3⁺ T cells and, together with TGF- β , generates IL-9⁺ IL-10⁺ Foxp3⁺ effector T cells. *Nature Immunology* 2008; 9: 1347-1355.
123. Houssiau FA, Schandene L, Stevens M, et al. A cascade of cytokines is responsible for IL-9 expression in human T cells: involvement of IL-2, IL-4, and IL-10. *J Immunol* 1995; 154: 2624-2630.
124. Jäger A, Dardalhon V, Sobel RA, Bettelli E, Kuchroo VK. Th1, Th17, and Th9 effector cells induce experimental autoimmune encephalomyelitis with different pathological phenotypes. *J Immunol* 2009; 183: 7169-7177.
125. Hoffmann KF, Cheever AW, Wynn TA. IL-10 and the dangers of immune polarization: excessive type 1 and type 2 cytokine responses induce distinct forms of

- lethal immunopathology in murine schistosomiasis. *J Immunol* 2000; 164: 6406–6416.
126. Renaud JC, Kermouni A, Vink A, Louahed J, Van Snick J. Interleukin-9 and its receptor: involvement in mast cell differentiation and T cell oncogenesis. *J Leukoc Biol* 1995; 57: 353–360.
 127. Louahed J, Kermouni A, Van Snick J, Renaud JC. IL-9 induces expression of granzymes and high-affinity IgE receptor in murine T helper clones. *J Immunol* 1995; 154: 5061–5070.
 128. Van Snick J, Goethals A, Renaud JC, et al. Cloning and characterization of a cDNA for a new mouse T cell growth factor [P40]. *J Exp Medicine* 1989; 169: 363–368.
 129. Gessner A, Blum H, Rollinghoff M. Differential regulation of IL-9-expression after infection with *Leishmania major* in susceptible and resistant mice. *Immunobiology* 1993; 189: 419–435.
 130. Louahed J, Zhou Y, Lee Maloy W, et al. Interleukin 9 promotes influx and local maturation of eosinophils. *Blood* 2001; 97: 1035–1042.
 131. Gounni AS, Gregory B, Nutku E, et al. Interleukin-9 enhances interleukin-5 receptor expression, differentiation, and survival of human eosinophils. *Blood* 2000; 96: 2163–2171.
 132. Louahed J, Toda M, Jen J, et al. Interleukin-9 upregulates mucus expression in the airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 649–656.
 133. Longphre M, Li D, Gallup M, et al. Allergen-induced IL-9 directly stimulates mucin transcription in respiratory epithelial cells. *J Clin Invest* 1999; 104: 1375–1382.
 134. Nicolaides NC, Holroyd KJ, Ewart SL, et al. Interleukin 9: a candidate gene for asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13175–13180.
 135. Dong Q, Louahed J, Vink A, et al. IL-9 induces chemokine expression in lung epithelial cells and baseline airway eosinophilia in transgenic mice. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2130–2139.
 136. Reader JR, Hyde DM, Schelegle ES, et al. Interleukin-9 induces mucous cell metaplasia independent of inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 664–672.
 137. Vermeer PD, Harson R, Einwalter LA, Moninger T, Zabner J. Interleukin-9 induces goblet cell hyperplasia during repair of human airway epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 286–295.
 138. Avery DT, Ma CS, Bryant VL, et al. STAT3 is required for IL-21 induced secretion of IgE from human naive B cells. *Blood* 2008; 112: 1784–1793.
 139. Wolk K, Kunz S, Witte E, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004; 21: 241–254.
 140. Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nature Medicine* 2008; 14: 275–281.

141. Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nature Medicine* 2008; 14: 282–289.
142. Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ. Helper T cell differentiation enters a new era: le roi est mort; vive le roi! *Journal of Experimental Medicine* 2006; 203: 809–812.
143. Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *Journal of Immunology* 2002; 169: 443–453.
144. Owyang AM, Zaph C, Wilson EH, et al. Interleukin 25 regulates type 2 cytokine-dependent immunity and limits chronic inflammation in the gastrointestinal tract. *Journal of Experimental Medicine* 2006; 203: 843–849.
145. Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 120: 1324–1331.
146. Capone M, Cantarella D, Schümann J, et al. Human invariant V α 24-J α Q TCR supports the development of CD1d-dependent NK1.1⁺ and NK1.1⁻ T cells in transgenic mice. *J Immunol* 2003; 170: 2390–2398.
147. Brennan PJ, Tatituri RV, Brigl M, et al. Invariant natural killer T cells recognize lipid self antigen induced by microbial danger signals. *Nat Immunol* 2011; 12: 1202–1211.
148. Meyer EH, Goya S, Akbari O, et al. Glycolipid activation of invariant T cell receptor⁺ NK T cells is sufficient to induce airway hyperreactivity independent of conventional CD4⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2782–2787.
149. Vijayanand P, Seumois G, Pickard C, et al. Invariant natural killer T cells in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1410–1422.
150. Wingender G, Rogers P, Batzer G, et al. Invariant NKT cells are required for airway inflammation induced by environmental antigens. *J Exp Med* 2011; 208: 1151–1162.
151. King C, Tangye SG, Mackay CR. T follicular helper (T_{FH}) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 741–766.
152. McHeyzer-Williams LJ, Pelletier N, Mark L, Fazilleau N, McHeyzer-Williams MG. Follicular helper T cells: lineage and location. *Immunity* 2009; 30: 324–335.
153. Seo GY, Youn J, Kim PH. IL-21 ensures TGF-beta 1-induced IgA isotype expression in mouse Peyer's patches. *J Leukoc Biol* 2009; 85: 744–750.
154. Chtanova T, Tangye SG, Newton R. T follicular helper cells express a distinctive transcriptional profile, reflecting their role as non-Th1/Th2 effector cells that provide help for B cells. *J Immunol* 2004; 173: 68–78.
155. Akiba H, Takeda K, Kojima Y. The role of ICOS in the CXCR5⁺ follicular B helper T cell maintenance in vivo. *J Immunol* 2005; 175: 2340–2348.

156. Bauquet AT, Jin H, Paterson AM, et al. The costimulatory molecule ICOS regulates the expression of c-Maf and IL-21 in the development of follicular T helper cells and TH-17 cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 167-175.
157. Ichii H, Sakamoto A, Hatano M, et al. Role for Bcl-6 in the generation and maintenance of memory CD8⁺ T cells. *Nat Immunol* 2002;3(6):558-63
158. Kim JR, Lim HW, Kang SG, Hillsamer P, Kim CH. Human CD57⁺ germinal center-T cells are the major helpers for GC-B cells and induce class switch recombination. *BMC immunology* 2005; 6: 3.
159. McHeyzer-Williams M, Okitsu S, Wang, N, McHeyzer-Williams L. Molecular programming of B cell memory. *Nature reviews. Immunology* 2011; 12: 24-34.
160. Vinuesa CG, Cook MC, Angelucci C, et al. A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity. *Nature* 2005; 435: 452-458.
161. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 2006; 24: 677-688.
162. Lund JM, Hsing L, Pham TT, et al. Coordination of early protective immunity to viral infection by regulatory T cells. *Science* 2008; 320: 1220-1224.
163. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004; 363: 608-615.
164. Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD41CD25^{hi} regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1258-1266.
165. Provoost S, Maes T, van Durme YM, et al. Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma. *Allergy* 2009; 64: 1539-1546.
166. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, et al. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest* 2009; 119: 387-398.
167. Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P, et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 13562-13567.
168. Stock P, Akbari O, Berry G, et al. Induction of T helper type 1-like regulatory cells that express Foxp3 and protect against airway hyper-reactivity. *Nat Immunol* 2004; 5: 1149-1156.
169. Morgan RK, McAllister B, Cross L, et al. Histamine 4 receptor activation induces recruitment of FoxP3⁺ T cells and inhibits allergic asthma in a murine model. *J Immunol* 2007; 178: 8081-8089.

170. Wilson MS, Pesce JT, Ramalingam TR, et al. Suppression of murine allergic airway disease by IL-2: anti-IL-2 monoclonal antibody-induced regulatory T cells. *J Immunol* 2008; 181: 6942-6954.
171. Spinozzi F, Agea E, Bistoni O, et al. Increased allergen-specific, steroid-sensitive gamma delta T cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Ann Intern Med* 1996; 124: 223-227.
172. Zuany-Amorim C, Ruffie' C, Haile' S, et al. Requirement for gammadelta T cells in allergic airway inflammation. *Science* 1998; 280: 1265-1267.
173. Lahn M, Kanehiro A, Takeda K, et al. Negative regulation of airway responsiveness that is dependent on gammadelta T cells and independent of alphabeta T cells. *Nat Med* 1999; 5: 1150-1156.
174. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233-240.
175. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238.
176. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 2007; 204: 1849-1861.
177. Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17- producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 639-646.
178. Cosmi L, De Palma R, Santarlasci V, et al. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161CD41 T cell precursor. *J Exp Med* 2008; 205: 1903-1916.
179. Kleinschek MA, Boniface K, Sadekova S, et al. Circulating and gut-resident human Th17 cells express CD161 and promote intestinal inflammation. *J Exp Med* 2009; 206: 525-534.
180. Chen Z, Tato CM, Muul L, Laurence A, O'Shea JJ. Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2936-2946.
181. Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, et al. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature* 2008; 454: 350-352.
182. Volpe E, Servant N, Zollinger R, et al. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol* 2008; 9: 650-657.
183. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol* 2007; 8: 967-974.
184. Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* 2007; 448: 484-487.

- 185.Das J, Ren G, Zhang L, et al. Transforming growth factor beta is dispensable for the molecular orchestration of Th17 cell differentiation. *J Exp Med* 2009; 206: 2407-2416.
- 186.Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17- producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 639-646.
- 187.Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, et al. Th17 cells: are they different from murine Th17 cells? *Eur J Immunol* 2009; 39: 637-640.
- 188.Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol* 2007; 19:281-286.
- 189.Zhao Y, Yang J, Gao Y, Guo W. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 297-307.
- 190.Cosmi L, Maggi E, Santarlasci V, et al. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4 (+) T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 222-230.
- 191.Wong CK, Lun SW, Ko FW, et al. Activation of peripheral Th17 lymphocytes in patients with asthma. *Immunol Invest* 2009; 38: 652-664.
- 192.Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006; 7: 135-139.
- 193.Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, et al. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate: correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 84-90.
- 194.Wong CK, Ho CY, Ko FW, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 177-183.
- 195.Agache I, Ciobanu C, Agache C, Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir Med* 2010; 104: 1131-1137.
- 196.Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, et al. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 795-801.
- 197.Newcomb DC, ZhouW, Moore ML, et al. A functional IL-13 receptor is expressed on polarized murineCD41Th17 cells and IL-13 signaling attenuates Th17 cytokine production. *J Immunol* 2009; 182: 5317-5321.
- 198.Altin J, Shen C, Liston A. Understanding the genetic regulation of IgE production. *Blood Rev* 2010; 24: 163-169.

- 199.Xiong H, Dolpady J, Wabl M, Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Sequential class switching is required for the generation of high affinity IgE antibodies. *J Exp Med* 2012; 209: 353–364.
- 200.Acharya M, Borland G, Edkins AL, et al. CD23/FcεRII: molecular multi-tasking. *Clin Exp Immunol* 2010; 162: 12–23.
- 201.Ying S, Humbert M, Meng Q, et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the ε heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 686–692.
- 202.Barnes PJ. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1145–1151.
- 203.Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma control test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 549–556.
- 204.Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, et al. Interleukin 17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J Exp Med* 2006; 203: 2715–2725.
- 205.Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2 cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1023–1032.
- 206.Traves SL, Donnelly LE. Th17 cells in airway diseases. *Curr Mol Med* 2008; 8: 416–426.
- 207.Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 430–438.
- 208.Pene J, Chevalier S, Preisser L, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 2008; 180: 7423–7430.
- 209.Laan M, Cui ZH, Hoshino H, et al. Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol* 1999; 162: 2347–2352.
- 210.Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR, Jones CE, Trifilieff A. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J Immunol* 2003; 170: 2106–2112.
- 211.Semik-Orzech A, Barczyk A, Pierzchała W. The role of interleukin 17A in inducing neutrophilic inflammation in the pulmonary tract. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22: 163–168.
- 212.Kawaguchi M, Kokubu F, Fujita J, Huang SK, Hizawa N. Role of interleukin-17F in asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8: 383–389.
- 213.Wolk K, Kunz S, Asadullah K, Sabat R. Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members. *J Immunol* 2002; 168: 5397–5402.

214. Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, et al. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity* 2007; 27: 647-659.
215. Brand S, Beigel F, Olszak T, et al. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 827-838.
216. Ikeuchi H, Kuroiwa T, Hiramatsu N, et al. Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: potential role as a proinflammatory cytokine. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1037-1046.
217. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 950-957.
218. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006; 126: 1121-1133.
219. Barnes PJ, Djukanovic R, Holgate ST. Pathogenesis. In: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ. (Editors). *Respiratory Medicine*. 2nd ed. London: W.B. Saunders Company; 1995: 1108-1153.
220. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; 24: 179-189.
221. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4 effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature Immunol* 2005; 6: 1123-1132.
222. Laouar Y, Sutterwala FS, Gorelik L, Flavell RA. Transforming growth factor- β controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon- γ . *Nature Immunol* 2005; 6: 600-607.
223. Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q. Role of transforming growth factor-beta in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44: 127-133.
224. Eap R, Jacques E, Semlali A, Plante S, Chakir J. Cysteinyl leukotrienes regulate TGF- β (1) and collagen production by bronchial fibroblasts obtained from asthmatic subjects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2012; 86: 127-133.
225. Brown SD, Baxter KM, Stephenson ST, et al. Airway TGF- β 1 and oxidant stress in children with severe asthma: association with airflow limitation. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 388-396.
226. Baraldo S, Turato G, Bazzan E, et al. Non-eosinophilic asthma in children: relation with airway remodeling. *Eur Respir J* 2011; 38: 575-583.

227. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006; 7: 135-139.
228. Kikuchi S, Nagata M, Kikuchi I, Hagiwara K, Kanazawa M. Association between neutrophilic and eosinophilic inflammation in patients with severe persistent asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137(suppl 1): 7-11.
229. Barczyk A, Pierzchala W, Sozańska E. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir Med* 2003; 97: 726-733.
230. Lajoie S, Lewkowich IP, Suzuki Y, et al. Complement-mediated regulation of the IL-17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma. *Nature Immunology* 2010; 11: 928-935.

8. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1992 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım eğitimimi 1998 yılında tamamladım. 15 ay süre ile pratisyen hekimlik yaptıktan sonra 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. 2003 yılında uzman, 2008 yılında Doçent oldum. Halen aynı Anabilim Dalı'nda görevime devam etmekteyim.