

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

**ÇOCUK AŞIRI DUYARLILIK TEPKİLERİNDE
ÖZGÜL İgE ve SİTOKİN DÜZEYLERİ**

(DOKTORA TEZİ)

Dr.Süleyman ÖNAL

F.Ü.TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

103321

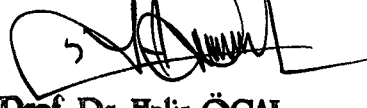
DANIŞMAN

Doç.Dr.Vedat BULUT

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ELAZIĞ-2000

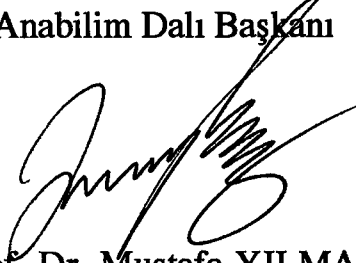
II: ONAY SAYFASI
MÜDÜRLÜK ONAYI



Prof. Dr. Halis ÖCAL

Bu tez Doktora Tez Standartlarına uygun bulunmuştur.

Anabilim Dalı Başkanı



Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

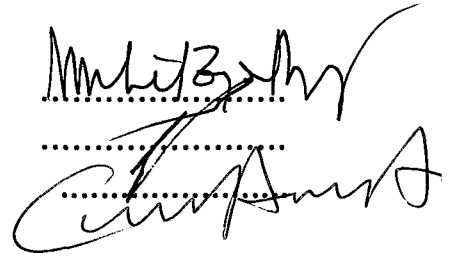


Doç. Dr. Vedat BULUT

Doktora Sınav Jüri Üyeleri

1. Doç. Dr. Mehmet Ziya DOYMAZ
2. Doç. Dr. Vedat BULUT
3. Doç. Dr. Cemalettin AYBAY

İmza



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1) ÖNSÖZ-----	I-II
2) GİRİŞ-----	1-43
3) GEREÇ VE YÖNTEM-----	43-46
4) BULGULAR-----	47-70
5) TARTIŞMA-----	71-78
6) ÖZET-----	79-82
7) SUMMARY-----	83-85
8) KAYNAKLAR-----	86-103
9) ÖZ GEÇMİŞ-----	104
10) TEŞEKKÜR-----	105

ÖNSÖZ

Çocuk hastaların başvurduğu polikliniklerde muhtelif alerjenlerin (polenler, tozlar, enfeksiyon etkenleri, besinler, besin maddelerine konan katkı maddeleri, baharat, böcek sokmaları, antiserumlar, iyodürler, antibiyotikler, radyo-opak maddeler, anestezi maddeleri) yol açtığı aşırı duyarlılık tepkileri oldukça sık görülen bir başvuru nedenidir. Bu tepkiler alerjik bronşit, ürtiker, alerjik rhinit, atopik dermatit, alerjik konjonktivit, saman nezlesi gibi alerjik hastalıklar tarzında ortaya çıkar. Günümüzde bu konuya ilişkin olarak, rutin laboratuvarlarda kullanılan tanıya yönelik teknikler, yalnızca alerjinin organizmadaki temel parametrelerini tespit etmek üzere, in vitro immünoglobülin E (İgE) ölçümleri, in vivo deri testleri ve provakasyon testlerini kapsamaktadır. Bu sonuçları doğuran immün sistem etkileşimleriyle yeterince ilgilenilmesi gerekirken, bu sonuçlarla daha çok meşgul olunması birçok gerçeğin son on yıla kadar açığa çıkmasına engel olmuştur.

Alerjik hastalıkların gelişmiş ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi daha iyi olan toplumlarda 3-4 kat daha fazla sıklıkta görülmesi sonucu dikkatleri bu noktaya çekilen bilim adamları, T hücrelerinin bir altgrubunun Th1 ve Th2 olarak geliştiğini ve bu iki ayrı hücre grubu arasındaki dengenin hücresel ve sıvısal immün yanıtta belirleyici olduğunu göstermişlerdir. Bunun anlaşılması hem tanı hem de sağıtım alanında yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur. Th kutuplaşması olarak adlandırılan bu olgu günümüzde pek çok hastalığın etyopatolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olmuş ve bu kutuplaşmanın tedavilerle yönlendirilmesiyle hastalığın tedavisinin mümkün olabileceği görülmüştür. Bu nedenle alerjik reaksiyonlarda etkilerin bir çoğuna aracılık etmeden sorumlu olan Th2 hücrelerin regüle edilebilmesi olasılığı oldukça ilgi çekmiştir. Eğer Th2 tip hücrelerin aktivasyonu önlenebilir ise, o zaman enflamasyon ve aşırı duyarlılık reaksiyonundaki etkilerinin de ortadan kaldırılabilceği belirtilmektedir. Günümüzde, Th1 ve Th2 hücrelerinin hangisinin daha baskın olduğu bu hücrelerin üretimlerinden sorumlu

oldukları sitokinleri tespit etmekle in vivo olarak mümkün hale gelmiştir. Alerji öyküsünün, klinik bulguların ve alerjinin temel unsurlarının belirlenmesine ek olarak Th kutuplaşmasının ölçülmesi alerji tanı ve sağlığında önümüzdeki yılların vazgeçilmez bir olgusu olacaktır.

Bölgemizde merkezi bir tanı ve tedavi merkezi olan Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fırat Tıp Merkezi, Tunceli, Bingöl, Muş ve Diyarbakır'ın Kuzey bölgesi de dahil olmak üzere, yaklaşık 2-3 milyon nüfuslu geniş bir bölgeye hizmet vermektedir. Bölgede, alerjik hastalıkların tanısına yönelik çalışmalar 1997 yılında başlatılmıştır. Çocuk hastaların başvurduğu polikliniklerde polen, gıda, ilaç ve akar gibi farklı alerjenlere karşı aşırı duyarlılık tepkisi sık rastlanan bir başvuru nedenidir. Bölgemizde bu hastaların immün yanıtına ait çalışmalar 1997 yılına kadar yapılmamıştır ve özellikle çocukluk çağında farklı alerjenlere karşı oluşan aşırı duyarlılık hastalıklarına karşı bir çalışma ilk kez bu proje ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı Elazığ ve yöresinde 2-12 yaş grubu çocuklarda gıda ve polenler başta olmak üzere farklı alerjenlere bağlı olarak ortaya çıkan aşırı duyarlılık tepkilerinin mekanizmasının araştırılması olmuştur. Bölgede çocukluk çağı aşırı duyarlılık tepkimeleri üzerine herhangi bir çalışmanın yapılmamış olması çalışmamızı önemli kılmakta ve Th kutuplaşmasının alerjik hastalıklardaki rolü ve önemi daha ayrıntılı olarak ortaya konmaktadır.

GİRİŞ

ANTIJEN ve ANTİKOR ETKİLEŞİMİ

Antijen:

Organizmada reaktif immün yanıt oluşturabilen maddelere, genel olarak "immünojen" denir. Organizmadaki bu immün yanıtın sonucu, kendilerine karşı özgül antikor oluşturabilen maddelere de "antijen" adı verilmiştir. Antijenler "Ag" ile simgelenirler.

En kuvvetli antijenler makromoleküler proteinlerdir. Polisakkaridler, sentetik peptid ve polimerler (polivinilpirolidon benzerleri) kendileri için uygun şartlar mevcut olduğunda antijen olabilirler. Sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalığında görüldüğü gibi, bazı durumlarda nükleik asitler de antijenik özellik kazanabilirler (12).

Bir molekülün iyi bir antijenik özellik gösterebilmesi, molekülün organizmaya yabancı (non self) olması ve filogenetik olarak organizmanın öz moleküllerine yabancılık oranı, molekülün immün sistemi uyurabilecek süre kadar konakta kalabilmesi, molekülün ağırlığı, molekülün kimyasal karmaşıklığı, molekülün elektrik yükleri, antijenin dozu ve konağa giriş yolu ve de antijenle karşılaşmalar arası geçen sürenin aralığı gibi pek çok faktörlere bağlıdır. Bu özellikler dışında, organizmanın genetik yapısı da antijenlere karşı yanıtta temel faktördür (139).

Kendisi immünojenik özellik göstermediği halde, bir maddeyle bağlandığında onu immünojen hale getiren maddeler hapten olarak adlandırılırlar. Haptenlere bağlanma sonucu immünojen durumuna getiren maddelere ise taşıyıcı-carrier denmektedir. Genellikle, hapten üzerindeki bir kaç amino asit, antijen üzerindeki bir grup aminoasitle birlikte epitop meydana getirerek bu etkiyi gösterirler. Epitopun tamamının hapten tarafından oluştuğu nadiren gözlenmiştir. Haptenler bir antikorun antijen bağlanma bölgesini işgal edebilecek kadar büyüklükte olmalarına rağmen, antikor yanıtının oluşması için gereken T hücre yardımını sağlayamazlar. Ancak beraberlerinde verilen taşıyıcı proteinler bu yardımı sağlamakta ve antikor sentezini mümkün kılmaktadırlar (177).

ALERJENLER

Alerjenler Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS)'nin alerjenlerle ilgili alt komitesi tarafından belli bir sınıflandırmaya tabi tutulmuştur. Bu sınıflandırmaya göre genusun ilk üç harfi, ardından türün ilk harfi ve keşfedildiği sırayla alerjenlerin kodlaması yapılmıştır. Örnek 1: *Ambrosia artemisifolia* 'dan (kanarya otu) ilk elde edilen alerjen *Amb a 1* olarak kodlanır ve bu polenin ilk keşfedilen saflaştırılmış alerjeni olduğu manasına gelir. Örnek 2: *Der p 1* , *Dermatophagoides pteronyssinus* 'u ifade eder (98).

Aeroalerjenler:

Aeroalerjenler solunum yolları, deri veya konjonktivada alerji yapabilirler. Polenlerin suda çözünür kısımları solunum ve konjonktival mukozayı etkilerken, yağda çözünür kısımları maruz kalan deride kontakt dermatite neden olabilir (98).

Fungal sporlar yüksek derecede alerjen olup havada polen taneciklerinden daha fazla sayıda bulunurlar. Ev tozu akarları yine aeroalerjenler içinde önemli bir yere sahiptir (78).

Bazı aeroalerjenler örneğin hayvan deri ekleri (atıkları), tüyler ve epidermal antijenler evlere özgü olabilir. Yine bazı meslek grupları, örneğin veterinerler ve çiftçiler meslekleri gereği kedi, köpek ve çiftlik hayvanlarının tüylerinden, harman yerindeki polen ve funguslardan etkilenebilirler. Fırın işçileri un inhalasyonuna maruz kalabilirler veya liman işçileri gemi yükleme ve indirme sırasında kahveden etkilenebilirler (183,184).

Aeroalerjenlere rastlanması konusunda önemli etkenlerden biri de coğrafik konumdur. Bölgenin iklimine göre bitki örtüsü ve böcek faunası farklı olabilir. Aeroalerjenlerin parçacık büyüklüğü alerjik hastalıklarda önemli bir unsurdur. Havada bulunan polenler 20-60 μ , sporlar 3-30 μ ve toz parçacıkları 1-10 μ çapında veya boyunda bulunurlar. Bu parçacıkların akciğerlerin alveollerine erişebilmeleri için 3 μ 'dan küçük olmaları gerekir. Bu nedenle konjonktiva ve üst solunum yolları, havayolu alerjenlerinin daha büyük dozuna maruz kalırlar (118).

Aeroalerjenlerden önemli ve geniş bir yer tutan polenler, tahıllı bitkilere, çimenlere ve ağaçlara özgül olabilirler. Yine fungal alerjenler arasında en sık görülen türler *Alternaria*, *Aspergillus* ve *Penicillium*'dur. Bu alerjenik funguslar, *Oomycetes*, *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Basidiomycetes* (*Fungi imperfecti*) gibi yapılar tarzında olabilir (77).

Ev tozları ile ilgili ilk bulgular 1921'de Kern ve arkadaşları tarafından tanımlandı (94). Daha sonraları sekiz ayaklı 0,33 mm uzunluğunda akar denilen yapıların ev tozları içerisinde önemli bir yer tuttuğu tespit edildi. Akarlar nemli veya alt düzeylerde bulunan katları tercih ederler. Yüksek katlarda nemin düşük olması akarların üremesini etkiler. Yatak örtülerinde, halılar, paspaslar, giysiler, klozetler, otomobiller ve diğer yerlere nazaran daha fazladır. En sık rastlanan türleri de *Dermatophagoides microceras*, *Dermatophagoides pteronyssinus* ve daha çok Kuzey Amerika'da görülen *Dermatophagoides farinae* 'dır. İngiltere'de nüfusun %10'u ve alerjik astmalı hastaların %90'ı akarlar karşı pozitif deri testi sonucu verirler. Akarlar karşı oluşan serum antikorlarının %75'i *Der p 1'* e karşıdır. Total İgE'nin ise %9-21'ini oluşturur (30, 201).

Dünyada yapılan tarama çalışmalarında en sık gözlenen alerjenler: kızıl ağaç, fındık, meşe, zeytin, sedir ağacı, gürgen, kanarya otu, orkide ve bahar çimeni polenleri, funguslardan *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Trichophyton tonsurans*, akarlar, kedi ve köpek deri ekleri ile hamam böcekleri olarak sayılabilir (15, 78).

Havayolu alerjenlerinin tanımlanması ve miktarlarının belirlenmesinde bir çok immünolojik yöntem mevcuttur. Filtreler aracılığıyla toplanan materyal monoklonal olarak üretilmiş İgE ve İgG antikorlarıyla etkinleştirilerek belirlenebilirler. Radioallergosorbent test (RAST) ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) bu amaçla sık kullanılan tekniklerdir (78). En sık karşılaşılan alerjenler Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo1: En Sık Karşılaşılan Alerjenler

<u>Köken (kaynak) adı</u>	<u>Taksonomik ad</u>	<u>Safılaştırılmış Alerjenler</u>
Ağağlar		
Huş ağacı	Betula verrucosa	Bet v 1, Bet v 2
Alder	Alnus glutinosa	Aln g 1
Fındık	Corylus avellana	Cor a 1
Beyaz meşe	Quercus alba	Que a 1
Japon servisi (ęamı)	Cryptomeria Japonica	Cry j 1, Cry j 2
Gürgen	Carpinus betulus	Car b 1
Otlar		
Kanarya otu	Ambrosia artemisifolia	Amb a 1-7, Cystatin
Kanarya otu	Ambrosia trifida	Amb t 5
Kanarya otu	Ambrosia psilostachya	Amb p 5
Rus devedikeni	Salsola pestifer	Sal p 1
	Artemis vulgaris	Art v 1-2
	Parietaria Judacia	Par j 1
Çimenler		
Çavdar	Lolium perene	Lol p 1-3,10,11
Timothy çimeni	Phleum pratense	Phl p 5, Phl p 6
Bahęe çimeni	Dactylis glomerata	Dac g 1, Dac g 5
Kentucky çimeni	Poa pratensis	Poa p 10
Bermuda çimeni	Cynodon dactylon	Cyn d 1
Fungus(mantar)lar		
-	Alternaria alternanta	Alt a 1
-	Aspergillus fumigatus	Asp f 1
-	Cladosporium herbarum	Cla h 1-6
-	Trichophyton tonsurans	Tri t 1
Ev tozları (Akarlar)		
Ev tozu	Dermatophagoides farinae, pteronyssinus	Der f 1-2, Der p 1-4
Hayvanlar		
Kedi	Felis domesticus	Fel d 1
Köpek	Canis familiaris	Can f 1
At	Equus cabalus	Equ c 1-2
Fare	Mus musculus	Mus m 1
Sığan	Rattus norwegicus	Rat n 1-2
Böcekler		
Nimitti sineği	Chironimus thummi	Chi t 1
Alman hamamböceği	Blatella germanica	Bla g 1-2
Amerikan hamamböceği	Periplaneta americana	Per a 1

Diğer Çeşitli Alerjenler:

Böcekler, özellikle hamam böcekleri alerjik hastalıklar için önem arzederler. En sık görülen türleri *Blatella germanica* ve *Periplaneta americana*'dır. Mesleki ve hobi alerjenleri içerisinde sayılabilecek bir alerjen de akvaryum balıklarını beslemek için kullanılan *Chironomid* larvalarıdır.

Balık yemlerinin üretiminde çalışanlar, laboratuvar çalışanları ve akvaryum hobisi olanlar bundan etkilenebilirler. Laboratuvar çalışanlarında değişik hayvanlara maruziyete bağlı nadir alerjenler görülebilir (117).

Tohumlar; Pamuk tohumları, kahve çekirdekleri, soya fasulyesi alerjen olabilirler. Endüstride rastlanan mesleki kimyasal ve hava kirliliğine neden olan maddeler de alerjen olabilirler. Plastik sanayide kullanılan *Timellitic anhidrit* (TMA) haptan olarak işlev yapan ve alerjiye neden olan bir maddedir. Poliüretan yapımında kullanılan *Toluen diizosisiyanat*, plastik ve elektronik sanayiinde çalışanlarda %5-10 oranında astma sebebi olmaktadır (14).

Sigara içimi alerjiye neden olmaktan ziyade alerjiyi arttıran bir faktör olarak göze çarpmaktadır (79). Platinum tuzları, krom-nikel tuzları inhalan alerjen olabilir. Kereste ve orman işlerinde çalışanlarda talaş-odun tozları alerjen olabilir. Bu tozlardaki en önemli alerjenik madde *Plicatik asit'tir* (29). Kozmetik sanayide üretilen parfümler, kolonyalar alerjenik olabilirler. Ambalaj sanayiinde Polivinilklorid içeren naylonları kullananlarda ambalajlama sırasında ısıtma ile ortaya çıkan dumanın alerjik olabildiği gösterilmiştir (78).

Hava kirliliği etkenlerinden sülfür dioksit (SO₂), karbon monoksit (CO), ozon (O₃), nitrojen dioksit (NO₂) ve kurşun alerji için predispozan faktörler arasındadır. Yalıtım malzemesi olarak veya mobilyacılıkta kullanılan Formaldehit temel olarak ev içi kirlilik ajanı olup atopik hastalığa neden olabilir (143).

Gıda alerjileri:

Gıdalara karşı oluşan organizma tepkileri pek çok değişik şekilde oluşabilir. Örneğin gıda zehirlenmeleri veya laktaz enziminin yokluğuna bağlı olarak oluşan süt ürünü alımından sonra gözlenen ishal olguları ve konumuz olan alerjik reaksiyonlar sayılabilir. Gıdalara karşı oluşan tepkileri gıda alerjisi olarak adlandırabilmemiz için immünolojik

mekanizmanın var olması gerekir. Gıdalara karşı gelişen fizyolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalar gıda alerjisi olarak kabul edilmez. Örneğin, kafein alınımında ince barsakların irritasyonu, tiramin'in sebep olduğu bulantı, kusma, baş ağrısı, gıdalardaki toksinlerin sebep olduğu zehirlenmeler, bayat balık yenmesindeki histaminin etkileri, fenilketonüri gibi metabolik bozukluklar bu grup içinde sayılabilir (52).

Gıda alerjisinin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bir çalışmada atopik erişkinlerin 1/4'ünde gıdaların istenmeyen etkileri gözlenmiştir. Yine annelerin % 28'i çocuklarda gıdalara bağlı beklenmedik istenmeyen tepkilerden bahsetmişlerdir (56). Yine bir çalışmada gıda alerjisi ön tanısı konulan hastaların 1/3'ünde çift kör çalışmada çocukların %8'inde alerjik tepki görülmüştür (18). Danimarkalı 1700 çocukta yapılan çalışmada yaşamın ilk yıllarında inek sütüne karşı alerji %6,7 oranında gözlenmiş, ancak %2,2'sinde kesin tanı sağlanabilmiştir (82). Genel bir popülasyon çalışmasında Buckley ve arkadaşları %0,3 ile %7,5 arasında oran bildirmişlerdir ve bu oran erişkinlerde daha azdır. Erişkinlerde %1-2 oranında olduğu konusunda veriler sunan raporlar da mevcuttur (52).

En iyi bilinen gıda aşırı duyarlılık tepkileri İgE'ye bağlı Tip 1 tepkilerdir ve bu gıda alerjileri içindeki en sık rastlanandır. Sık olarak bir kaç dakika içinde ortaya çıkar. Çoğu zaman klinik tablo 1 saat içinde ortaya çıkar. Geç dönem tepkiler de 4-6 saat sonra görülür. Kuruyemişler, balık ve kabuklu deniz ürünleri yaşamı tehdit eden anaflaktik reaksiyonların çok şiddetli tablolarından sorumludur (158).

Sindirim sistemi yolları bakteriler, parazitler ve virüslerin yanısıra gıdalar gibi pek çok proteinlere maruz kalırlar. Çok sayıda immünolojik olmayan veya mekanik engeller sindirim yollarında yabancı antijenlere maruziyete karşı koruyucu olabilir. İmmünolojik olmayan veya mekanik engeller gastrik asit salgıları ve proteolitik enzimleri içerir. Bunlar proteinleri parçalayarak onların büyüklüklerini azaltarak ve yapılarını değiştirerek daha az antijenik olmalarını sağlar. Diğer fiziksel bariyerler mukus üretimi, barsak salgıları ve barsak hareketleridir. Bunlar alerjenlerin mukoza ile temasını azaltırlar. Bu fiziksel bariyerlere ek olarak immünolojik engeller de mevcuttur. Sindirim yollarında barsaklarla

ilişkili lenfoit doku (GALT), intestinal mukozadaki lenfoit foliküller (payer plakları ve appendiks), intraepitelyal lenfositler (ILL), Lamina propriadaki immün sistem hücreleri ve mezenterik lenf nodlarıdır (162). Gıda alımına başlanan erken dönemden itibaren bu gıdalara karşı genellikle oral tolerans gelişir (126). Tolerans özgül bir antijene karşı immünolojik yanıtı azalır. Hem lokal hem de sistemik immün sistemler oral tolerans gelişiminde önemli rol oynarlar. Antijen sunan hücrelerin de önemli bir rolü vardır. Antijen sunumunu artırır, CD8⁺ hücrelerini azaltır. Çalışmalar göstermiştir ki, toleransın gelişiminde CD8⁺ hücrelerinin yeri ve rolü çok önemlidir (22).

Sindirim yollarında İgA eksikliğine bağlı olarak gıda alerjisi artmış bir insidansla karşılaşıyoruz (26). Çocuklarda neden gıda alerjisi daha fazladır sorusunun yanıtı şu şekilde verilebilir. Çocukların sindirim yollarında İgA daha azdır. Asit sekresyonu da daha azdır. Mukus salgısı daha az etkilidir ve enzimatik aktivite düşüktür. Gıdalara karşı gelişen sistemik antikorlar, yani İgM ve İgG, Çölyak hastalığı ve yangısal barsak hastalığına yol açar (52).

Gıda alerjenleri:

En sık rastlanan alerjen glikoproteinlerdir. Çalışmalar göstermiştir ki çoğu gıda alerjileri sadece pek az sayıdaki gıda ile ilişkilidir. ABD'de alerjik tepkilerin %93'ünde sekiz gıda sorumlu olarak bulunmuştur (19). Bunlar rastlanma sıklığına göre yumurta, fındık, süt, soya, diğer kuruyemişler, balık, kabuklu deniz ürünleri ve buğday unudur. Erişkinlerde inatçı İgE antikorları görülse de soya ve buğday ununa karşı alerji nadirdir. Diğerleri, yani kuruyemişler, kabuklu deniz ürünleri ve balık yaşam boyunca aynı sıklıkla gözlenebilir. Gıdaların işleme yöntemi antijeniteyi arttırabileceği gibi azaltabilir. Yine balık alerjenleri pişirme yöntemlerine bağlı olarak alerjen olma özelliklerini kaybedebilirler. Alerjen çapraz tepkimeleri, deri testleri, RAST, RAST inhibisyon, ELİSA gibi immün lekeleme (blotting) yöntemleriyle gösterilebilir (131). Çapraz tepkilerin sık görüldüğü gıdalar buğday, çavdar, pirinç, arpa ve mısır gibi gıdalardır.

Kabuklu deniz ürünleri çapraz tepkime özelliği gösterir. Inek sütüne karşı alerjisi olan pek çok çocukta keçi sütüne karşı da alerji gözlenebilir (35). Yine farklı hayvanların yumurtaları arasında çapraz reaksiyon gözlenebilir (104).

İgE'ye Bağlı Reaksiyonlar

Deri Tepkileri:

En yaygın olanıdır. Akut ürtiker ve anjioödem en sık rastlanandır. Kronik ürtiker nadirdir. Atopik dermatit'li çocukların %62'sinde en az bir gıdaya karşı tepki gözlenmiştir. İki saat içinde oluşan bu reaksiyonların %75'inin deri reaksiyonu olduğu görülmüştür (167).

Sindirim Yolları Tepkileri:

İkinci sıklıkla rastlanır. Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve kramplar görülür. Bu tepkiler arasında sadece oral mukozayı etkileyen oral alerji sendromu tanımlanmıştır (55). Bu sendromda belirti olarak dudaklarda, dilde, damakta ve arka farenkste kaşıntılı veya kaşıntısız anjioödem görülür. Alerjik eozinofilik gastroenteropati, sindirim yollarının eozinofilik infiltrasyonudur. Sıklıkla dolaşımda da eozinofili görülür. Diğer organlar nadir etkilenir.

Yine 3 ayın altındaki bebeklerde oluşan tekrarlayan gaz, şişkinlik, nedeni açıklanamayan ağlamalar ve bacakların karına çekilmesiyle karakterize infantil kolik sendrom'u vardır. Bu vakaların çok az bir kısmında (%10-15) alerji sözkonusu olabilir (168).

Solunum Yolları Tepkileri:

Belirtiler, hapsirme, burun kanaması, göz, kulak ve damaklarda kaşıntı, bronkospazm ve laringeal ödemdir. Genel anaflaktik tepkinin bir parçası olarak ortaya çıkarlar. Sadece solunum yollarında görülen bu belirtiler nadiren gıda alerjilerine bağlıdır (17).

İgE'ye Bağlı Olmayan Alerjiler

Bu alerjiler arasında gıdaya bağlı enterokolit ve kolitler, malabsorbsiyon sendromları, çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, Heiner Sendromu sayılabilir.

Gıdaya bağlı enterokolit ve kolitlerde deri prick testi negatiftir. Jejunal biyopside villöz atrofi, lenfositoz, yoğun İgM ve İgA içeren plazma hücreleri görülür. Alerjenin alımından 72 saat sonra belirtiler kaybolur. İshal devam edebilir. İnek sütü proteinleri en yaygın nedendir. Soya fasulyesi sık rastlanan sebeplerdendir (149). Kolitler ise enterokolitlere benzer, ancak kolonlarda oluşan bir yangıdır. Dehidratasyon görülmez (13).

Malabsorbsiyon sendromlarında inek sütü, soya, yumurta ve buğday unu en sık etkenlerdir. Yağlı dışkı, ishal, çocuğun kilo almasında yavaşlama ana belirtilerdir (103).

Çölyak hastalığı, aynı zamanda gluten enteropatisi olarak bilinir. Alerjiye neden olan etken buğday, çavdar, arpa unlarında bulunan gluten'in diyetten kesilmesiyle genellikle düzelir (145).

Dermatitis Herpetiformis hastalığında, gluten enteropatisi ile birlikte görülen kaşıntılı deri döküntüleri vardır. Ancak hastaların %75-90'ında gluten enteropatisi vardır (91). Heiner Sendromu, inek sütüne karşı alerjiyle bir arada görülen primer pulmoner Akciğer Hemosiderozisi ile karakterizedir (74).

Gıda Alerjeninin İnhalasyonuna Bağlı İgE'ye Bağlı Astım

Özellikle mesleki hastalıklar grubundadır. Fırıncılarda görülen astma bu türdendir. Buğday unu en sık görülen alerjendir. Sarmısak işçilerinde de astım görülebilir (113).

Gıda ile İlişkili Egzersize Bağlı Alerji:

Gıda alımından sonraki 2 saat içinde egzersiz yapıldığında bu tablo ortaya çıkar. Şiddetli anaflaksi olabileceği gibi, ürtiker, laringeal ödem, bronkospazm, gastro intestinal sistem (GİS) belirtileri görülebilir. Bu hastalarda gıdalara karşı alerji testleri pozitifdir. Ancak, egzersiz yapmadan ortaya çıkmaz. Etyolojisi tam bilinmemektedir. Fakat mast hücre degranülasyonunun etkili olduğu sanılmaktadır (179).

Nadir Olgular

Gıda katkı maddeleri; Azo boyaları ve antioksidanlar gıdalara katkı olarak katılmaktadırlar. Bunlara bağlı bir kaç alerji vakası bildirilmiştir. Yine metabiyosüflitler bir diğer alerji etkenidir. Tanı, anamnez, klinik, deri testleri ve in vitro testlerle konur (196).

İlaç Alerjileri

Tedavi ve tanı amaçlarıyla veya profilaktik olarak hastaya verilen ilaçların hoş olmayan yan etkiler yapması ihtimali vardır. İstenmeyen ilaç etkilerinin gerçek insidansı bilinmemesine rağmen bu konudaki bazı çalışmalar %15-30 arasında rakamlar bildirmişlerdir (86). İlaçların bu yan etkilerinden dolayı hastahanelere yatan hasta oranı %2 olarak tespit edilmiştir (34). Cerrahi hastaların %0,01'i ve diğer hastaların %0,1'inin hayatı bu nedenlerle kaybedilmiştir (6). Yine ilaç kullanımına bağlı aşırı duyarlılıkların %0,1'den daha az olduğu kaydedilmiştir (186). Bu nedenle, çoğu istenmeyen ilaç tepkileri alerjik temele dayanmamaktadır. Muhtemelen immünolojik mekanizmalar tarafından oluşturulan alerjik ilaç tepkilerinin tüm istenmeyen ilaç etkileri içerisindeki oranının %6-10 civarında olduğu gözlenmiştir. Erişkinlerin yaklaşık %5'i bir veya birden fazla ilaca karşı alerjik olabilir. %15 kadarlık bir kısmı kendi alerjisi olduğuna inanmaktadır veya bir veya birden fazla ilaca karşı alerjik oldukları tanısını yanlış almışlardır.

Sınıflandırıldığında, iki temel gruba ayrılırlar.

1 . Tahmin edilebilir istenmeyen etkiler

- a- Sıklıkla doza bağımlıdır.
- b- İlacın bilinen farmakolojik etkileriyle ilişkilidir.
- c- Normal hastalarda da oluşur.
- d- İstenmeyen ilaç etkilerinin % 80'ini teşkil eder.

2. Tahmin edilemez istenmeyen etkiler

- a- Genellikle dozdan bağımsızdır.
- b- İlacın farmakolojik etkilerinden genellikle ilişkisizdir.
- c- Sıklıkla hastanın immünolojik yanıtıyla alakalıdır ve duyarlı hastalarda genetik farklılıklar mevcuttur.

Özellikle, oral yoldan ilacın alınması sonucunda histeri, hiperventilasyon, vazovagal yanıt gibi psikofizyolojik reaksiyonlar gözlenebilir. Bu reaksiyonlardan bazıları altta yatan psikiyatrik rahatsızlıkların yansıması olabilir. Hatta plasebo verilen hastalarda anaflaktoid tepkiler gözlenebilir.

İdiosinkrazinin aksine alerjik ilaç tepkileri özgül antikolar, duyarlılaşmış T lenfositleri veya her ikisinin oluşmasıyla sonuçlanan, daha önceki aynı ilacın kullanılması sonrasında bir immün yanıt olarak gözlenir (47). Alerjik mekanizmanın ortaya konulması, spesifik antikolar, duyarlılaşmış lenfositler veya her ikisinin birden gösterilmesi temeline dayanır.

Tanı genellikle klinik gözlemler temelindedir. Özellikle seçilmiş olgularda klinik kontrol altında hastayı tekrar klinik ajana maruz bırakmayla test edilir. İmmünolojik bir delil olmaksızın klinik ve bazı laboratuvar kriterler mevcut ise alerji teşhisi konulur. Ancak aşıkardır ki bu güvenilir değildir.

Ani reaksiyonlar dakikalar içerisinde ortaya çıkarlar ve anaflaksi tablosu tarzındadırlar. İlaç alınımından 1 saat ile 3 gün sonraya kadar görülen ürtiker, anjioödem, bazı döküntüler (ekzantemler) ve ateşle karakterizedir. Gecikmiş veya geç dönem tepkileri ilk 3 gün ortaya çıkmazlar. Deri döküntüleri, ateş, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar ve lupus eritematozus'a benzeyen tablolarla ortaya çıkabilirler.

Psödoalerjik reaksiyonlar da ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Mast hücrelerinden İgE'den bağımsız bir mekanizma ile aniden salınımı sonucu ortaya çıkar. Psödoalerjik reaksiyonların, alerjik reaksiyonlardan farkı aynı ilacın daha önce kullanımı öyküsü olmamasıdır. Opiatlar, vankomisin, polimiksin B, D tübokürarin gibi ilaçlar bu tip reaksiyonlardan sorumlu olabilirler (46).

İlaç alerjilerinde immünokimyasal temel ele alındığında, moleküler biyofazda olan ilaçlar daha fazla alerjeniktir. Örneğin, kimopapain, streptokinaz, L-asparajinaz, insülin ve heterolog antiserumlar bu gruptadır. Molekül ağırlığı 4000 dalton'un altında olan moleküller ya immünojen değildirler ya da zayıf immünojeniteye sahiptirler (50). β -Laktam antibiyotikler yüksek derecede tepki uyaran proteinlerdir ve doğrudan hapten olarak işlev

görebilirler. Penisilin alerjisi bir ilaç haptenezasyonu modeli olarak dikkat çekmektedir (47, 106). Yine sülfonamidlerin N-sülfonamidol parçası en önemli sülfonamid haptetik determinantıdır. Bazı ilaçlar, örneğin, kuaterner amonyum (kas gevşetici) ve aminoglikozitler düşük molekül ağırlığa sahip olmalarına rağmen determinantları arasındaki mesafe nedeniyle bivalan antijen gibi davranırlar. Bu nedenle bir taşıyıcı ile konjuge olmayı gerektirmeksizin antijen gibi hareket ederler (51).

İlaçlara karşı oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonları Coombs-Gell sınıflandırmasına göre her 4 tip reaksiyonu da içerebilir (39). En klasik örneği penisilin'dir. Penisilin Tip I reaksiyon örneği olarak anafilaksi oluşturabilir. Yüksek doz penisilin tedavisinde Tip II reaksiyonu olarak hemolitik anemi gözlenebilir. Penisilin tedavisinde en yaygın olarak gözlenen reaksiyon ise Tip III reaksiyondur ve serum hastalığına benzer bir tablo oluşturur. Son olarak penisilin topik kullanılması sonucunda gözlenen kontakt dermatit Tip IV reaksiyonunun bir örneğidir.

Daha önce de bahsedildiği gibi ilacın yapısı, alım yolu, hastanın yaşı ve cinsiyeti, genetik faktörler, daha önceki ilaç kullanımındaki reaksiyonlar ve mevcut tıbbi hastalık ilaç alerjilerini etkileyen hususlardır.

β -laktam antibiyotikler, alerjen özütleri, heterolog antiserumlar, insülin, aşılar (yumurtadan üretilen), streptokinaz, kimopapain, L-asparaginaz, cisplatin, carboplatinum ve latex gibi ilaç ve maddeler İgE güdümlü anafilaksiler oluştururlar. Radyokontrast maddeler, aspirin, nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAID), dekstran ve demir dekstran, anestetik ilaçlar, protamin, vankomisin, siprofloksasin ve paclitaxel ise anafilaktoid reaksiyonlara sebep olurlar (51, 208).

Genellikle, ilaç alerjileri için in vitro ve in vivo testler laboratuvarlarda yapılmaktadır. "Prick" ve "Patch" testler giderek arttırılan provakatif doz testleri bu alandaki in vivo testlerden sayılabilir. İn vitro olarak, ilaca spesifik İgE antikorları RAST ve ELİSA teknikleriyle belirlenebilir. İlaça spesifik İgG ve İgM antikorları ELİSA ile gösterilmektedir. Lenfosit Blast Transformasyon, Tip IV aşırı duyarlılıkların ortaya

konulmasında kullanılabilir. Şüpheli ilacın kesilerek denenmesiyle alerjik yanıtı doğuran etkeni tespit etmek mümkündür (47).

ANTİKORLAR (İMMÜNOGLOBÜLİNLER):

İmmünoglobülinler, antijenik özellik gösteren yabancı oluşumlara karşı gelişen ve bu yapılarla seçici olarak reaksiyona girebilen glikoprotein yapısında moleküllerdir. Temel olarak, antikor özelliği gösterirler ve plazma hücreleri tarafından sentezlenirler. Ancak, immünoglobülinlerin tamamı antikor değildirler. Total plazma proteinlerinin %20'sini immünoglobülinler teşkil eder. Antikorlar "Ab" ile simgelenirler (140). İgG, İgA, İgM, İgD ve İgE olarak 5 temel sınıfı vardır.

İgG, molekül ağırlığı 150 kD olan bir monomerdir. Normal erişkinlerde, plazmadaki total immünoglobülinlerin %75 kadarını İgG oluşturur. İgG'nin, İgG1, İgG2, İgG3 ve İgG4 olmak üzere 4 alt sınıfı bulunduğu ve bunların antijenik farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Alt sınıflar arasındaki antijenik farklılıklar, disülfid bağlarının sayısında ve pozisyonundaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Total İgG miktarının %65'ini İgG1; %23'ünü İgG2; %8'ini İgG3 ve %4'ünü İgG4 oluştururlar. Plasentadan geçebilen tek immünoglobülin İgG'dir. İntrauterin yaşamda, anneden fetusa geçen İgG antikorları, doğumdan sonraki birkaç ay süresince, titreleri giderek azalmakla beraber, bebekte kalırlar. Plazmada bulunan İgG, sızma (transüstasyon) ile eksternal sıvılara da geçebilir. Anneden emilen ilk sütte (kolostrum), serumdan sızmış İgG, bebeğin barsak mukozasından dolaşıma geçerek, doğumu takip eden ilk günlerde pasif bağışıklığı güçlendirir. İgG, enflamasyon halinde bile, beyin omurilik sıvısına (BOS) çok az miktarda geçebilir. BOS'nın immünoglobülin konsantrasyonu oldukça düşük seviyededir. İgG için BOS/kan oranının 1:800 olduğu bildirilmiştir (129, 185).

İgA, molekül ağırlığı monomer yapıdaki için 160 kD; dimer yapıda olan için ise 400 kD olan ve plazmada %90 monomer; sekresyonlarda hemen hemen tamamı dimer olarak bulunan bir immünoglobülinidir. Çok düşük bir miktarı da polimer olarak bulunabilir. İgA'nın, İgA1 ve İgA2 olmak üzere antijenik farklılık gösteren 2 alt sınıfı

bulunduğu saptanmış durumdadır. İgA, plazmadaki total immünoğlobülinlerin %15 kadarını oluşturur. Plazmadaki İgA'nın %90 kadarı İgA1, %10 kadarı da İgA2'dir. Sekresyonlarda ise bu oran yarı yarıyadır. İgA mukoza salgılarının major immünoğlobülini olduğundan salgı (mukus) ile örtülü dış yüzeylerde lokal olarak organizmanın immün savunmasından sorumludur. İgA tükürük, gözyaşı, trakea, bronş, burun, vajen, barsak salgıları, safra ve sütte en yüksek seviyede bulunan immünoğlobülinidir. Bu kompartmanlarda İgM ve İgG düzeyleri oldukça düşük miktardadır. Plazmada oldukça yüksek konsantrasyonda bulunan monomerik İgA'nın işlevi henüz tam açıklığa kavuşmuş değildir. İzole İgA yetmezliği popülasyonda bir hayli yüksek oranda (1:500-1000 oranında) görülür (140).

İgM, pentamer yapısında olup moleköl ağırlığı 900 kD kadardır. Bir İgM molekölünde, disülfid bağları ile bağılı olarak, deniz yıldızı gibi dizilmiş 5 bazik birim yer alır. Normal erişkinlerde İgM, plazmadaki total immünoğlobülinlerin %8-10 kadarını oluşturur. Klasik yoldan kompleman aktivasyon yeteneği en fazla olan immünoğlobülin İgM olup, tek bir pentamerik İgM molekölü bile, kompleman sistemini aktive etmeye yeterlidir. Buna bağılı olarak antijene bağılı İgM'nin komplemanı aktive ederek opsonizasyonu arttırdığı bilinmektedir. Güçlü bir aglütinasyon yapma yeteneğindedir. Makrofaj ve nötrofillere bağlanmaz. Organizmanın, herhangi bir antijen (enfeksiyöz etken) ile karşı karşıya kalması durumunda, immün sistemin ilk sentezlediği ve dolayısıyla serumda ilk ortaya çıkan antikorlar İgM sınıfında bulunurlar. Daha sonra, aylar içinde kaybolan bu antikorların yerini, uzun süre koruyucu etkinlik gösteren İgG sınıfı antikorlar alır. Bu nedenle, serumda, özgül İgM antikorlarının İgG'ye göre daha yüksek titrede saptanması, akut (halen geçirilmekte olan ya da çok yeni geçirilmiş) bir enfeksiyonu gösterir. İgM antikorları plasentayı geçemediğinden, herhangi bir antijene (enfeksiyöz etken) karşı İgM antikorlarının yeni doğanda tespit edilmesi, o bebeğin enfeksiyonu intrauterin dönemde aldığıının kanıtıdır. İgM esas itibariyle plazmada bulunur. Ayrıca, çok az salgılı dokularda lokal olarak yapılmakta ve mukoza hücrelerinden salgılara geçebilmektedir (129, 185).

İgD, molekül ağırlığı 180 kD olan bir monomerdır. İgD, plazmada total immünoglobülinlerin % 0.2-1 kadarını oluşturur. Isı ve proteolitik enzimlerle kolayca parçalanabilir. İgM ile birlikte B lenfosit yüzeyinde yer alır. İgD'nin asıl görevinin ne olduğu tam anlaşılamamıştır. Muhtemelen sadece B hücrelerin farklılaşmasında görev yapar (129, 185).

İgE, molekül ağırlığı 190 kD olan bir monomerdır. 1967'de Ishizaka tarafından keşfedilmiştir (84). Normal yetişkinde, plazmadaki total immünoglobülinlerin ancak %0.0004-0.001 kadarını İgE oluşturur. İgE sınıfı antikorlar mast hücrelerine ve bazofillere bağlanarak onları aktive ederler. Bu özellikleri sebebiyle İgE'ye "reagin" veya "reaginik antikor" da denmektedir. FcεRI reseptörleri aracılığı ile fikse oldukları mast hücrelerinde alerjeni bağladıkları zaman "immediate" aşırı duyarlık reaksiyonlarının (anafilaksi) meydana gelmesine neden olurlar. Bu alerjik reaksiyonlar, paraziter hastalıklara karşı savunmada yer alabilirler. Bazı hücrelerde İgE antikorları için reseptörler bulunduğu gösterilmiştir (84, 85). FcεRI, mast hücreleri ve bazofillerde; FcεRII (CD23), eozinofil, monosit, makrofaj, trombosit ve bazı T ve B hücrelerinde üretilirler. İgE, derideki mast hücrelerini ve kan bazofillerini, yüksek tutkunluklu FcεRI aracılığı ile etkinleştirir. Ayrıca, mast hücre mediyatörleri veya İL-5, GM-CSF ve TNF-α gibi sitokinler, İgE reseptörlerinin üretimini yukarı çekerler ve İgE-bağımlı eozinofil sitotoksitesini artırırlar. İgE antikorları, helmintlere karşı oluşan, antikor-bağımlı hücrel sitotoksik reaksiyonlara katılırlar; aktive makrofajlar, eozinofil ve trombositleri parazit membranına bağlayarak, parazitin tahribinde yardımcı olurlar. İgE antikorları komplemanı aktive etmezler. Normal kişilerde, İgE konsantrasyonunun, İgG'nin 50 binde biri kadar bir düzeyde tutulması, konağı anafilaksiden korumak için, İgE yapımının genetik olarak sıkı bir kontrol altında bulunduğunu göstermektedir. İgE yapımı Th hücre yardımını gerektirir ve bu yapım, İgG yapımına göre, baskılayıcı hücrelerce daha kolay baskılanır. Ayrıca, B hücrelerinin İgE reseptör (FcεRII) afinitesi mast hücrelerinininkinden (FcεRI) hayli düşüktür (152).

İL-4, İgE yapımını belirgin biçimde uyarır. İgE sentezinin regülasyonunda İFN- α , İL-8, İL-9, İL-10, İL-13, TNF- α ve PGE₂ de etkilidirler. İFN- α , İFN- γ , TGF- β , İL-8 ve İL-12, in vitro İgE yapımını inhibe ederler (8, 195).

İmmünoglobülinlerin Normal Düzeyleri

İmmünoglobülinlerin yaşa ve çeşitli etkenlere bağlı olarak, miktarları farklılık gösterebilir. Yetişkinde normal serum konsantrasyonlarının, İgG için 600-1200 mg/dL; İgA için 70-500 mg/dL; İgM için 50-210 mg/dL; İgD için 0,1-4 mg/dL ve İgE için 0.01-0.9 mg/dL olduğu kabul edilmektedir. Başlıca İL-4, İL-5, İL-6, İL-10, İL-13, İFN- γ gibi çeşitli sitokinlerle antikor yapımı uyarılır. İmmünoglobülinlerin en önemli özellikleri aşağıda toplu olarak gösterilmiştir (Tablo-2) (140).

Tablo-2: İnsan Ig lerinin özellikleri:

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
H zinciri	γ	α	μ	δ	ϵ
H zinciri Alt sınıfı	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	$\alpha 1, \alpha 2$			
L zinciri tipi	κ / λ	κ / λ	κ / λ	κ / λ	κ / λ
Molekül formülü	$\gamma 2L_2$	$\gamma 2L_2 / (\gamma 2L_2)_2SC J$	$(\gamma 2L_2)_5J$	$\delta 2L_2$	$\epsilon 2L_2$
Sedimentasyon katsayısı (s)	6-7	7	19	7-8	8
Moleküler ağırlık	150.000	160.000/400.000	900.000	180.000	190.000
Kompleman fiksasyon	+	0	++++	0	0
Serum derişimi (mg/dL)	1000	200	120	3	0.05
Serum yarı-ömür	23	6	5	3	2
Plasental taşınma	+	0	0	0	0
Mast veya bazofil hücre degranülasyonu	?	0	0	0	++++
Bakteriyel lizis	+	+	+++	?	?
Antiviral etkinlik	+	+++	+	?	?

Çocuklarda, 1.yaş içinde İgM; 5-7 yaşlarda İgG; pubertede ise İgA ve İgE erişkindeki serum antikor düzeylerine ancak ulaşmış olurlar. Yenidoğanda mukozal

salgılarda İgA hemen hemen hiç yoktur ve mukozalardaki etkin koruyucu seviyeye ancak 1 yaşında ulaşılabilir (189).

İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ

Eozinofiller:

Sitoplazmaları parlak kırmızı boyanan, bazik mukopolisakkaritler içeren, iri granüllerle dolu hücrelerdir. Çekirdekleri çomak ve parçalı olabilir. Granüllerinde yapısal olarak, çeşitli bazik proteinler ve enzimler (major bazik protein, eozinofil katyonik protein, peroksidaz, nörotoksin, fosfolipaz, aril sülfataz, histamin, Charcot Leyden kristal proteini) bulunduğu gösterilmiştir. Lökotrien C₄ (LTC₄), Platelet Aktivatör Faktör (PAF), Prostaglandin E₂ (PGE₂), Transforming Growth Faktör α ve β (TGF- α ve β), Granülosit ve Monosit-Koloni Stimulan Faktör (GM-CSF), İnterlökin-3 ve 5 (İL-3, -5) ve Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α) ile uyarılabilir. Eozinofiller, mast hücreleri ve bazofillerden salınan kemotaktik faktörlerle yangı alanına doğru hareket ederler. Tembel ameboid hareket kabiliyetlerinin yanısıra, zayıf fagositik yeteneğe sahiptirler. Oluşturdukları etkin oksijen metabolitleri (respiratory burst ürünleri) ve hedef hücre membranında meydana getirdikleri ve osmotik sitolize yol açabilen tahrip edici etkileriyle parazitlere karşı mücadelede rol alırlar. Çalışmalarla eozinofil katyonik proteinin membranlar üzerine delici etki yaptığı ortaya konmuştur. İmmünoglobülinleri (İgE, İgG₂, İgA) ve komplemanları özgül reseptörleri aracılığı ile bağlayabilen eozinofillerin aynı zamanda sitokinler (İL-3, İL-5, GM-CSF) için de reseptörleri bulunur (209).

Kandaki lökositlerin %1-3 kadarını eozinofiller oluştururlar. Alerjik ve paraziter hastalıklarda sayıları artar (eozinofili). Eozinofillerin yaşam süreleri belirsizdir. Ancak dokularda haftalar boyu yaşadıkları bilinmektedir. Eozinofillerin yapımı başlıca İL-3, İL-5, GM-CSF gibi sitokinlerle stimüle edilir. Glukokortikoidler kemikiliğinden dolaşıma eozinofil geçişini azaltmak suretiyle dolaşımdaki eozinofillerin sayısını dramatik olarak düşürürler. Bu nedenle kemik iliğindeki eozinofil sayısı pek değişiklik göstermez (40, 136).

B Lenfositler:

Gebeliğin 10. haftasından sonra, B lenfositleri yüzey İgM moleküllerini taşımaya başlarlar. Yüzey İgA, İgG ve İgD izotipleri de 10-12. haftalardan sonra üretilirler (204, 215). İgD üretilmeden, İgM'nin sentezlendiği evrede B hücreleri tam olarak olgunlaşmadığından antijene yanıt vermezler, işlevsel olarak inaktiftirler (klonal anerji) (132,173). B hücrelerinin kemikiliğindeki gelişim süreci içinde, kök hücrelerden sonra, pre-B hücreleri, en erken primitif B hücreleridir (163). Rekombinaz Aktivatör Gen proteinleri (RAG-1, RAG-2), CD19 ve CD10 (Common Acute Lymphocytic Leukemia Antigen=CALLA), nükleer proteinlerden terminal deoksiniükleotidil transferaz (TdT), ve HLA-DR bu hücrelerde üretilirler. Sitoplazmik μ zincirleri sentezlenmiş durumdadır. Daha sonra μ ağır zincirin tekrar düzenlenmesi ve TdT üretimi durur. Böylece, pre-B hücresi gelişir. Pre-B hücrelerinde μ ağır zincirleri sitoplazmada bulunmaya devam etmektedir, ancak henüz hafif İg zincirlerini üretmezler. Bu evrede ağır zincirin yeniden düzenlenmesi durduktan sonra, hafif zincirin yeniden düzenlenmesi gerçekleşir. TdT ve RAG'lar artık üretilmezler. Hafif ve ağır zincir kombinasyonu ile İgM molekülleri yüzeyde üretilmezler. Yeniden düzenlenmelerin tamamı durur. Böylece, erken B lenfosit evresine ulaşılır. Bunu takiben, hücreler olgun B lenfosit evresine geçerek dolaşıma girerler (66, 171). Yüzeylerinde İgM/İgD moleküllerini taşıyan B hücreleri, antijenik bir uyarıya maruz kaldıklarında, başta İL-1, İL-2, İL-4, İL-5, İL-6 ve interferon olmak üzere aktive T hücreleri ve makrofajlardan salınan çoğalma ve farklılaşma faktörlerinin etkisi altında sayıları artar ve plazma hücrelerine dönüşürler (69). Antijen özgüllüğü birbirinin aynı olan bütün immünoglobülin izotip molekülleri bir B hücresinde yapılabilir (klonal restriksiyon) (60).

B hücrelerinin küçük bir grubu daha uzun süre yaşayabilir, ancak %60-80 kadarı 7-10 gün içinde ölürler. Bundan dolayı, B hücre popülasyonunu belli bir oranda tutabilmek için kemikiliğinde devamlı olarak yeni hücre yapılmasına ve kan dolaşımına verilmesine ihtiyaç vardır. Hergün, 20×10^6 yeni yapılmış İg-pozitif küçük B hücresi kemikiliğinden

kan dolaşımına geçer ve dolaşımdaki lenfositlerin %25 kadarını B lenfositleri oluştururlar (148, 214).

Plazma hücreleri, 9-12 mikron çapında olup, kendilerini uyaran antijene karşı özgül immünoglobülin sentezleyen hücrelerdir. Bu hücreler, oval biçimleriyle ve araba tekerleğini andıran kromatin yapısına sahip egzantrik konumdaki çekirdekleri ile kolay tanınabilirler. İgG için Fc reseptörü ve kompleman reseptörü taşımazlar. Plazma hücrelerinin ömürleri kısadır (2-3 gün). Bir plazma hücrelerinin dakikada 120 bin kadar immünoglobülin molekülünü bu kısacık yaşam süresi içinde sentezleyebildiği hesaplanmıştır.

B hücrelerinden plazma hücrelerine farklılaşmayan bir grup, özgül antijenik uyarıyı tanıyarak saklayan bellek (memory) hücreleri olurlar. Bu hücreler dinlenmede (Go fazında) kalırlar ve aynı antijenle tekrar karşılaştıklarında hızlıca çoğalarak immün yanıtın daha çabuk ve etkin bir şekilde oluşmasını sağlarlar. Bellek hücreleri, diğer B hücrelerinden farklı olarak, yüzeylerinde reseptör İgM ve İgD moleküllerinin yanı sıra İgG ve İgA moleküllerini de üretirler. B hücrelerinin yaşam süreleri oldukça sınırlı olmasına rağmen, bellek hücreleri uzun yıllar boyu konakta kalırlar (205). B hücrelerinin gelişimi için önemli sitokinler vardır. Bunlardan başlıca etkili olanlar İL-2, İL-4, İL-5, İL-6, İL-7 ve İL-10 dur (33, 138).

T Lenfositleri (T hücreleri):

Intrauterin yaşam sırasında, gebeliğin 7. haftasından itibaren fetal karaciğer ve vitellüs kesesinde protimosit (CD7⁺, diğer timosit markerleri negatif) fenotipi görülmeye başlar. Fetal timus ise 8-9. haftadan itibaren gelişmeye başlar. Bunu takiben, timositlerin CD2, CD3, TCR (β , γ , δ ve α genleri), CD4 ve CD8 molekülleri üretilir (90, 206, 207).

Gebeliğin 14. haftasından itibaren major timosit alt gruplarının hepsini görmek mümkündür. CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri gebeliğin 14. haftasından itibaren ilk olarak karaciğer ve dalakta görülmeye başlar ve T hücrelerinin sayısı bundan sonra kanda çoğalır. Doğumdan 6 ay sonraya kadar bu artış devam eder ve daha sonraları yavaş yavaş azalarak erişkindeki seviyeye düşer. Anlaşılan odur ki, bir çocuk veya erişkindekiyle

kıyaslandığında yenidoğanda T hücre sayısı ve total lenfosit sayısı ($2500-4000/\mu\text{L}$) daha fazladır (93, 166).

Kemikiliğinden gelen prekürsör hücreler timus korteksine girdikten sonra gelişen hücreler medullaya doğru yol alırken, timus stroması tarafından yönlendirilen bir seri değişikliğe maruz kalırlar. Timusta bu olgunlaşmaya olanak tanıyan ortamın üç önemli kısmı vardır: Timik epitelyal hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler. Timik epitelyum, bu yapının temel kısmını oluşturur. Çünkü timus hormonları ve sitokinler dahil olmak üzere çeşitli polipeptidleri salgırlar ve klasik adezyon molekülleri üreterek hücre-hücre temasını sağlarlar (141).

Timus korteksine ulaşan, kemikiliğindeki kök hücrelerden gelişen ilk hücrelerde (pro-T), T hücre reseptörü (TcR) ve CD fenotipi henüz oluşmamıştır (CD2, CD3, CD4, CD8). Hücreler, korteksten medullaya hareket ederek olgunlaşmaları esnasında pre-T hücrelerinde CD2⁺, CD3⁻, CD4⁻, CD8⁻ bulunur. Bunu takiben, CD2⁺, CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻ fenotipine sahip (çift negatif) ve sonra CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺ ve CD8⁺ fenotipine sahip (çift pozitif) ve TcR taşıyıcı hücreler gelişir. Sonunda medullada CD2 ve CD3 markerlerini ortak olarak taşıyan (CD2⁺, CD3⁺), fakat birinde ayrıca CD4⁺; diğesinde ise CD8⁺ markerlerinin yer aldığı (tek pozitif) iki farklı T hücresi alt grubu oluşur. Timus medullasından itibaren perifere geçmiş T hücrelerinde CD4 ve CD8 markerleri birlikte yer almazlar. Bununla beraber, total T hücrelerinin %4 kadarının CD4 ve CD8 işaretlerini taşımadıkları, %1 kadarının da CD4 ve CD8 işaretlerini birlikte taşıdıkları gösterilmiştir. CD4 ve CD8 yüzey markerleri T hücresinin her iki alt grubunun özgüllüğünü tayin ederler. Timositlerin timusta olgunlaşması 3 günlük süre içinde tamamlanır. Hergün, tüm timositlerin %1 ve günlük üretimin %3 kadarı timusu terkeder. %97 kadarı ise timusta ölür. Apoptoza uğrayan timositlerin %75'i CD4⁺ CD8⁺ (çift pozitif), %13'ü ise CD4⁻ CD8⁻ (çift negatif) hücrelerdir (90).

T hücrelerinde yüzey immünoglobülinleri bulunmaz. Antijenik peptidlerin tanınması TcR ile gerçekleşir. İnsan T hücreleri CD4 ve CD8 farklılaşma markerleri dışında başlıca CD2, CD3, CD5, CD7, CD28, CD98, CD99, CD100 yüzey markerlerini

ve MHC klas-I antijenlerini üretirler. Ayrıca CD45'in, hücrenin aktivasyon durumuna göre değişen izoformlarını üretirler. CD45 bir lökosit markeri olup TcR uyarımı için tirozin fosfataz etkinliği gösterirler. CD45RA⁺ izoformu naif; CD45RO⁺ izoformu ise taze aktivasyon durumunda olan T hücrelerinde üretirler (CD45RO⁺ daha önceleri, bellek hücre markeri olarak kabul ediliyordu). MHC klas-II antijenleri sadece aktive T hücrelerinde üretilirler (89). Bundan başka, İL-1, İL-2, İL-4, İL-6 gibi çeşitli sitokinler T hücre gelişmesine yardımcı olurlar.

Olgun T hücreleri kan dolaşımına geçtikten sonra lenf nodülleri, dalak, Payer plakları gibi sekonder lenfoid dokulara girerler. Dolaşımdaki lenfositlerin %60-80 kadarını T lenfositleri oluştururlar. Periferik dolaşımdaki T hücrelerinin üçte ikisi CD4, üçte biri CD8 yüzey markerleri taşıyan lenfositlerdir (102).

CD4 yüzey markeri taşıyan alt grup, geç duyarlıktan sorumlu efektör hücrelerle, sitotoksik ve süpresör T hücrelerinin olgunlaşmasına yardımcı T hücrelerini kapsamakla beraber B hücrelerinin antikor yapan plazma hücrelerine dönmelerini de uyarırlar. CD4 markeri taşıyan bu lenfositlere T helper/endüktör hücreleri denmesinin nedeni de bundandır (157).

T helper (Th) Alt grupları

Th alt grup hücreleri heterojen bir popülasyona sahip olup kandaki lenfositlerin %35-60 kadarını oluştururlar (102). 1989 yılında Mosmann ve arkadaşları, fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, sitokin üretimlerine göre iki Th subseti tanımladılar. İnsanlarda da bu subsetlerin bulunduğu artık bilinmektedir (123).

Muhtemelen ortak prokürsör hücreden farklılaşarak gelişen Th hücreleri istirahat halindeyken bir antijenle uyarıldığında İL-12, İFN- γ veya İL-4 etkisi altında Th1 ve Th2 fenotipi oluşturacak şekilde çoğalır ve farklılaşır. Böylece Th1 ve Th2 oranı değişir ve bu değişikliğin sonuçları periferde gözlenebilir. Örneğin, birçok helmint enfeksiyonunda (şiştözomiyaz) belirgin Th2 cevabı ortaya çıkabilir (İL-4 etkisi ile İgE artışı, İL-5 etkisi ile eozinofili ve İL-3, İL-4, İL-9, İL-10 etkisi ile mastositoz) ve Th1 yanıtı da baskılanmış yani İL-2 ve İFN- γ yapımı bloke edilmiş durumdadır (59, 124, 133).

Th1 tipi hücreler, B hücrelerini, yüksek tutkunluklu Fc γ reseptörlerine ve kompleman komponentlerine bağlanan İgG1 ve İgG3 antikorlarını sentezlemeye yöneltir (37). Kompleman fikse eden ve opsonizasyon yapan İgG antikorlarının, insanda Th1 veya İFN- γ bağımlı oldukları şimdiye kadar kesin olarak gösterilmiş değildir. Ancak, şu var ki, Th1 hücrelerinin asıl fonksiyonu, kendi ürettiği sitokinlerle makrofajların fagositoz ve mikrop öldürme yeteneklerini güçlendirerek, enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlamaktır (154, 165, 180).

Th2 subset hücreleri ise, B hücrelerini kompleman fikse etmeyen İgG4 ve İgE sentezine yöneltirler. Dolayısı ile, B hücreler, akut ve kronik yangı ve geç tip hipersensitivitede hücrel immün yanıtı inhibe ederler (37, 60). Bunlar, Th1 hücrelerinin aksine çoğunlukla CD30 markeri taşırlar (114). Th1 ve Th2 hücrelerin ürettikleri farklı sitokinler Tablo-3'de gösterilmektedir (123).

Tablo 3: Th1 ve Th2 Subsetlerinin Sitokin Profillleri

Sitokin	Th1	Th2	Th0
IFN- γ	++	-	Th1 tip
TNF- β	++	-	ve
IL-2	++	-	Th2 tip
IL-3	++	++	sitokinler
IL-4	-	++	
IL-5	-	++	
IL-6	-	++	
IL-10	-	++	
IL-13	-	++	
GM-CSF	++	+	
TNF- α	++	+	

Th2 alt grubundaki lenfositler İgE dahil olmak üzere, antikor üretiminde etkin olarak rol oynarlar ve eozinofiliyi uyarırlar (60, 116, 194). Th1 alt grubundaki lenfositler

ise, özellikle opsonizan antikor yapımına katkıda bulunmakla birlikte, esas olarak sitolitik aktivite işlevi görürler (154, 164). Th1 alt grubundaki hücrelerin %77'si sitolitik aktivite gösterirler. Buna karşılık, Th2 alt grubundaki hücrelerin ancak %18'inde sitolitik etkinlik görülür (123). Bu özellikleri göz önünde tutulduğunda Th1 klonlarının hücrel immün yanıtta; Th2 klonlarının ise esas itibariyle sıvısal immün yanıtın ortaya çıkmasında aktif rol oynadıkları görülmektedir (154, 164). Th subset klonlarından birinin sentezlediği sitokinler, diğer Th subset klonuna ait sitokinlerin yapımını aşağı çekebilir. Örneğin, İL-12 ve İFN- γ , Th2 hücrelerini baskımlarken, Th1 hücrelerini stimüle ederek kutuplaşmayı Th1 lehine çevirirler. Bu ayrıntıların anlaşılmasıyla, insanda immün yanıtların, normal durum ve hastalık hallerinde sitokinler aracılığı ile çapraz düzenlendiği konusuna dikkati çekmiştir. HIV enfeksiyonunda, başlangıçta oldukça güçlü bir Th1 yanıtı ortaya çıkar, ancak enfeksiyonun AIDS'e gelişmesi, İL-2 ve İFN- γ yapımının kaybolması ve İL-4 ve İL-10 yapımının artması ile beraber seyrederek (133, 165).

İnsandaki yerel deri layşmanyozu da aynı şekildedir. Th1 eksikliği yoktur, geç tipte deri testi pozitifdir ve hastalık kendiliğinden iyileşir. Visseral layşmanyozda ise, belirgin Th1 eksikliği (İL-2 ve İFN- γ yapımında defekt) vardır. Geç tipte deri testi negatifdir ve tedavi edilmedikleri takdirde hastalar ölürler (108, 109).

Th grubunda, başka fenotiplerin de bulunabileceği sanılmaktadır. Farelerde virjin (antijenle hiç temas etmemiş) T hücreleri ilk yapıldıklarında sadece büyük miktarda İL-2 sentezlerler, ama diğer sitokinleri sentezlemezler. Th0 ise, İL-2, İFN- γ , GM-CSF, İL-3, İL-4, İL-5, İL-6 ve İL-10 sitokin üretimine sahip bir diğer ara fenotiptir (123, 164).

Sitotoksik T (Tc) lenfositleri:

Bunlarda MHC sınıf-I moleküllerine karşı CD8 reseptörleri bulunur. Geç tip hipersensitiviteyi ve antikor yapımını engelleyen T supresör (baskılayıcı) hücrelerini kapsayan bu populasyonda ayrıca sitotoksik işlev gören efektör T hücreleri de bulunur. Ancak, bu hücreler optimal düzeyde etkinlik gösterebilmek için, CD4 hücrelerinin yardımına ihtiyaç duyarlar (83). CD8⁺ T hücreleri esas itibariyle, Th1 hücrelerinin sitokin profiline benzer özelliklere sahiptirler. Ancak, İL-2 sentez yetenekleri çok zayıftır (150).

CD4 ve CD8 (endüktör-helper/sitotoksik-süpresör) oranı immün denge için büyük öneme sahiptir. Çünkü, bu hücreler birbirlerinin işlevlerini geri beslemeli kontrol altında tutarak immün yanıtın optimal düzeyde devamını sağlarlar. Bu oran normalde yaklaşık olarak 1,7-2 civarındadır. Buradan, CD4/CD8 oranının belirgin küçülmesi halinde immün yetersizliğin ortaya çıkabileceği kolayca anlaşılır (93).

Bu hücreler, organizmaya zararlı veya yabancı hücelere (virus, parazit ve bakteri ile enfekte hücreler, tümör hücreleri, doku ve organ transplant hücreleri vb.) karşı doğrudan saldırırlar. Yüzeylerindeki özgül reseptör moleküller aracılığı ile hedef hücelere bağlanarak onların membran bütünlüğünü bozarak hücreyi parçalar ve öldürürler. Öldürme olayı, Tc lenfositleri için MHC uygunluğu ile sınırlanmıştır (83).

T Hücre Aktivasyonu:

Uyarının başlaması integrinler'in tetiklediği hücre, hücre teması ile gerçekleşir. Daha sonra uyarının TcR'den hücre içine iletilmesi için gerekli, tirozin fosforilasyonu ve sitoplazmik Ca^{++} artışı gibi aşağıda özetlenen ve dakikalar içinde gerçekleşen çeşitli olaylar tetiklenir. Son eşik, stabil temas halinin devam etmesidir. Uygun şartlarda stabil hücre teması, saatlerce sürer ve böylece, naif T hücresi, sitokin üretmek ve proliferasyon üzere aktive olur (207).

MHC-peptid kompleksinin TcR'ne bağlanmasıyla reseptör uyarılır ve tirozin kinaz derhal etkinleşir. Enerji ile yüklü fosfat gruplarının proteinlerdeki tirozine eklenmesi bu enzimle gerçekleşir. Bu olay periyodik bir takım kimyasal olayları başlatır. Böylece, İL-2 ve İL-2 reseptör genleri aktive olur. İL2 ve reseptörünün sentezi başlar. Buna bağlı olarak B hücrelerinin çoğalma ve farklılaşması, makrofajların ve Tc hücrelerinin aktivasyonu sağlanır. Sonuçta, aktive olan T lenfositlerin büyük bir kısmı efektör hücre durumuna gelirken bir kısmı da uzun ömürlü bellek hücreleri olarak ayrılırlar (190, 207).

B Hücre Aktivasyonu

B lenfositinde İgM ve İgD (yüzey immünoglobülinleri), uzun zincirlerin karboksil ucundan membrana, sitoplazma içine az giren kısa hidrofobik bir kuyrukla tutunmuştur. Yüzey immünoglobülini (slg), sitoplazmaya iyice gömülmüş $Ig\alpha$ (CD79a) ve $Ig\beta$ (CD79b)

heterodimer transmembran proteinleri ile beraber bir reseptör kompleks (BcR) oluşturur (107). Transmembran uyarılar B hücrelerinde İgM ve İgD yüzey molekülleri aracılığı ile alınır. Böylece, hücrenin farklılaşması, çoğalması veya inhibisyonu uyarılmış olur (207). Antijen yüzey reseptörü olan İg (slg), antijenin içeri alınarak işlenip özgül Th hücrelerine sunulmasını kolaylaştırmanın yanında B hücre aktivasyonu için gerekli uyarıları da başlatır. Çözünür antijenin BcR'ne direkt olarak çapraz bağlanması, B hücrelerini aktive etmek için yeterli değildir. Aktivasyon için hücrenin duyarlı duruma gelmesi gerekir. Bundan dolayı B hücrelerinin ilk fonksiyonu, antijeni, efektör veya bellek CD4⁺T hücrelerine bir APC olarak tanıtip sunmaktır. Yüzey immünoglobülinine bağlanan antijen hücre içine endositozla alınır, işlenerek yeniden yüzeye verilir ve MHC klas-II-peptid kompleksi olarak uygun T hücrelerine sunulur. Aynı zamanda etkin B hücreleri, T hücrelerindeki kostimülasyon CD28 için B7 proteinlerini (CD80 ve CD86) üreterek T hücrelerinin uyarımını gerçekleştirir (43, 138, 205). B hücrelerinin efektör hücre (plazma hücresi) haline geçmesi aktive CD4⁺ T hücrelerinden gelen İL-2, İL-4, İL-6, İL-10 gibi sitokinler aracılığıyla hızlanır (33, 138). B hücrelerinin, kostimülasyon uyarımını Th hücrelerinden aldıkları anlaşılmaktadır. Bir B hücrelerinin aktivasyonu için, hücre hem özgül antijenle uyarılmalı (uyarım 1), hem de efektör CD4⁺ T hücrelerinden yardım (uyarım 2) almalıdır (43, 173, 205). Efektör Th hücre desteği olmaksızın B hücreleri etkin olamaz ve anejirik duruma geçer. B hücreleri, APC olarak virjin T hücrelerine antijen sundukları takdirde, 2. uyarı oluşmadığı için, onları anejirik duruma sokarlar; deneyimli (primed) T hücrelerini ise uyarırlar. T hücrelerinin B hücreleri ile doğrudan teması geçmesi, güçlü bir B hücre etkinliği için, sitokin desteği olmasa ve hatta B hücreleri antijen bağlamasa bile, yeterli olabilir. Bu iki hücrenin temasında, CD40-CD40L interaksyonu, etkinleşmesini ve çoğalmasını tetikleyecek kostimülasyon uyarı olarak çok önemlidir (64, 205).

B hücreleri istirahat halindeyken kendi MHC moleküllerinin TcR tarafından çapraz bağlanması B hücrelerini aktif hale getirebilir. Bu uyarıyla tetiklenen biyokimyasal olaylar, B hücre sitoplazmasında iki yoldan gelişir. Bir yol ATP'den cAMP oluşması ile gelişir. Tetiklenen diğer yol ise protein tirozin kinazların (PTK) aktifleşmesidir. Böylece, hücre,

adezyon, aktivasyon ve plazma hücrelerine farklılaşma için tetiklenmiş olur. Yüzeylerinde İgM ve İgD'yi üreten B hücrelerinde her iki immünoglobülin de aynı etkinlikle antijen bağlayabilirler ve uyarı iletisi sağlayabilirler. T lenfosit reseptörü sadece işlenmiş ve MHC'ye yüklü peptidleri tanıyabilirken, B lenfosit reseptörü nativ antijen konformasyonlarını tanır ki bunlar protein, karbonhidrat veya basit kimyasal gruplar olabilirler. CD22, kompleman reseptörleri, MHC klas-II B hücrelerinin yardımcı molekülleri olup kendi ligandları ile bağlandıklarında aktivasyonu arttırırlar (138, 162).

İzotip Çevrimi

İmmün yanıtta bir yabancı antijene karşı ilk oluşan antikorlar İgM izotipindedirler ve bu antikorlar kısa süreli olup akut dönem antikorlarıdır. Bunu takiben İgG, İgA ve İgE antikorlarının immünoglobülin-klas çevrimlenmesi gerçekleşir. Bu 4 major izotipin ayrı ayrı özel biyolojik işlevleri vardır. Bundan dolayı izotip çevrimlenmesinin klinik açıdan önemi büyüktür. İgG, interstisyel sıvıların uzun süreli devam eden başlıca antikorudur. İgA, mukozanın yüzey koruyucu antikorudur. İgE ise alerjide uyarılan antikordur. İzotip çevrimlenmesi, B hücreleri ile CD4⁺ T hücreleri arasında işbirliğini gerektirir. İzotip çevrimlenmesi için 2 uyarım mevcut olmalıdır. Bu uyarılar, interlökin üretimi ve CD40'ın, T hücresindeki CD40L'na bağlanması ile ortaya çıkarlar. İgM'den İgE'ye çevrimlenerek antikor yapımı gerçekleşecekse, İL-4, B hücresinin İgE geninin, CD40 ligandına bağlanması ile seti harekete geçirerek, çevrimleme makinesine girişi sağlar (28, 61, 72).

Bu işlemde V bölgesini kodlayan gen, İgM kodlayan genin yanındaki konumundan ayrılır ve İgE kodlayan genin yanındaki konuma yerleşir. Bazı sitokinlerin İg izotip şalterini düzenlemede temel etkinlikleri bulunduğu gösterilmiştir. İL-10, İgG1 veya İgG3; TGF- β , İgA1 veya İgA2; İL-4, özellikle İL-13 ile birlikte ise, İgE ve İgG4 yönüne izotip çevrimi yaparlar (37).

İL-4, İL-6, İL-7, İL-11, Stem Cell Faktör, G-CSF gibi faktörlerin B hücrelerinin gelişmesinde rolü büyüktür (5). İL-10, B hücrelerinin yaşam süresini uzatırken, İL-13, B hücrelerini hücre döngüsüne sokar. İL-2, İL-5, İL-6, İL-11 ve sinir büyüme faktörü ise

olgun B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarırlar. İkincil antikor yanıtları ise çok daha hızlı oluşur ve daha geniş çaplıdır (142).

Genellikle antijenik uyarı devam ettiği sürece, B hücre çoğalması da devam eder. Plazma hücresine farklılaşmayan bir grup B hücresi, uzun ömürlü bellek hücrelerini oluşturur. Tek bir aktif B hücresinden 40-200 kadar bellek hücre meydana gelir. Bunlar antijenle yeniden karşılaştıklarında ikincil immün yanıt oluştururlar (70, 138).

SİTOKİNLER

İmmün ve yangısal olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması sitokin denen ve çoğu 6-60kD molekül ağırlığında bir grup potent peptid veya glikoprotein yapısındaki çözümlü maddenin aracılığı ile olur. İmmün sistem hücreleri arasında pek çok önemli etkileşim çözümlü aracı moleküller olan sitokinler tarafından kontrol edilir. Günümüzde 100 ün üzerinde yapısal olarak farklı ve genetik olarak birbirlerinden ilişkisiz olan sitokin tanımlandı. Derişimleri 10^{-10} - 10^{-15} M konsantrasyonlarda olup biyolojik olarak aktiftirler ve hücre yüzeylerinde bulunan kendi reseptörlerine bağlanarak oldukça güçlü olan etkiler gösterirler. Lenfositler tarafından üretilen sitokinlere lenfokinler, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen sitokinlere ise monokinler denir. Bu sitokinlerden sadece transforming growth faktör β (TGF β), eritropoietin (EPO), kök hücre faktörü (Stem cell faktör-SCF) ve monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) normalde dolaşımda mevcut olup, uzun mesafelerde etkilidirler. Diğer çoğu sitokinler sadece kısa mesafelerde, bölgesel olarak etkilidirler. Bu sitokinler ya komşu hücreler üzerine parakrin ya da kendisini salgılayan hücre üzerine otokrin etki gösterirler. Fizyolojik açıdan sitokinlere, hücreler arasında mesaj (uyarı) ileten biyolojik mediyatörler gibi bakılabilir (81, 134).

Sitokinler, antijen için özgül olmamakla beraber antijenin ortaya çıkan sitokin profilinin oluşmasında yönlendirici etkisi olabilir ve oluşmaları ve hedef hücreleri etkilemeleri için çoğunlukla bir stimülasyonu gerektirirler; kendi aralarında agonist ve antagonist etkileşimler gösterebilirler (134).

Alerji İle İlişkili Önemli Sitokinler

İnterferonlar:

İmmün sistemi düzenlemekle beraber viral kopyalanmayı durdurmanın yanında, aynı zamanda diğer insan hücrelerinin bazılarının çoğalmalarını da engellerler. İnterferonların antiviral etkileri doğrudan virüslerin yapıları üzerine değildir. Hücre içi koşulları virüsün üremesine karşı düzenlerler ve uygun olmayan bir ortam oluştururlar. İnterferonların çeşitleri şunlardır: İFN- α , İFN- γ , İFN- δ , İFN- β , İFN- ω (134, 147).

İFN- γ

Diğer İFN'lerden çok daha farklı bir öneme sahip olup immün sistemi düzenlemedeki rolü, antiviral etkisi ile kıyaslanmayacak kadar kıymetlidir. Bu nedenle Tip II veya immün interferon olarak da adlandırılır. Tümörler ve viral enfeksiyonlarda etkileri bildirilmiştir (134). Antiviral etkisi diğer interferonlarla kıyaslanmayacak kadar az olduğundan İFN- γ dışındaki İFN'ler Tip I veya antiviral İFN ($\alpha, \beta, \omega, \delta$)'ler olarak ayrı ele alınırlar. Ayrıca, üretimleri de enfeksiyon veya ds-DNA tarafından uyarılmaz (146). Hemen tüm CD8⁺ hücreler tarafından salgılanmakla beraber, Th1 tip CD4⁺ hücreler tarafından da üretilirler. Az miktarda NK (Naturel killer=Doğal katil) hücreler bu üretime katılırlar. Hemen tüm hücreler İFN- γ R bulundurur. Bu reseptörlerin uyarımı Class I MHC yapımını artırır. Böylece mekanizma yine çalışmaya başlar. Diğer taraftan Tip I İFN lerin aksine, İFN- γ Class II MHC yapımını uyarır (210). Bu da , MHC II taşıyan hücrelerin CD4⁺ hücrelere antijen sunmasını ve immün yanıt oluşumunu tamamlar. İFN- γ aynı zamanda güçlü bir makrofaj etkinleştiricisidir (1, 2, 155). Makrofajlar İFN - γ ile uyarıldıklarında mikrobisidal etkilerinin yanısıra daha az olmak üzere bir sitotoksik etki kazanırlar ve İL-1, İL-6, İL-8 ve TNF- α gibi monokinler salgırlar (128). İFN- γ aynı zamanda nötrofilleri, NK hücreleri ve damar endotel hücrelerini de etkinleştirir (83). Venüllerdeki endotel hücreleri uyarıldıklarında yüksek endotelial venül denilen bir yapı kazanarak nötrofiller için daha yapışkan bir konuma gelirler (147). İFN- γ Tc ve B hücrelerinin farklılaşmasını arttırmak ve onları etkin hücreler haline getirmekle beraber, bu hücrelerin çoğalması üzerine etkisizdirler. Hatta bu hücrelerin çoğalmalarını azaltabilirler

(63). İFN- γ , Th hücre kutuplaşmasını (polarizasyon) Th1 hücrelerinin lehine artırır. Bu nedenle, hücrel immüniteyi harekete geçirirken, sıvısal immüniteyi baskılar. Bir taraftan, Th2 hücre yapımını azaltarak İL-4 üretimini baskımlarken diğler taraftan İL-4'ün B hücreleri üzerine olan etkisini de engeller. Böylece, İgE üretimini önler (5, 133). Bazı neoplazmların tedavisinde İFN- α ve İFN- γ sinerjik tedavi edici etki göstermektedirler (5). AIDS hastalarında İFN- γ kullanımının fırsatçı enfeksiyonları azalttığı bilinmektedir. Diğler İFN'lerle bazı yan etkileri aynıdır (genel düşkünlük, grip benzeri sendrom, kronik yorgunluk, iştahsızlık ve karaciğler enzimlerinde yükselme). Aynı zamanda lipidemi, eklem ağrıları, hipokalsemi ve şiddetli baş ağrısına neden olabilir. Lenfoproliferatif malignensilerin tedavisinde destekleyici bir yere sahiptir (143, 146).

İL-4

Th2 tip CD4⁺ hücreler ve mast hücreleri tarafından salgılanır (81). İL-4, İgE üretimi için temel düzenleyicidir (61). Aynı zamanda düşük tutkunluklu Fc ϵ reseptörlerinin sayısını da artırır (73, 112). Diğler etkileri, Th2 uyarımını sağlamak ve Th1 hücrelerinin uyarımını ve işlevlerini baskılamaktır (133). Th2 hücrelerinin uyarılması ise eozinofil ve mast hücrelerinin çoğalmasını ve etkinliğini artırır. Bu nedenlerle, alerjik hastalıklarda İL-4 merkezi bir rol oynar. Diğler taraftan, hücrel immün yanıtı baskılar (73). T hücre güdümlü otoimmün hastalıklar ve graft-versus-host (GVH) hastalığının tedavisi için umut vermektedir. İL-4 makrofajlar üzerine de etkilidir. Makrofajların sitosidal etkilerini arttırlar ve Class II MHC üretimini uyarırlar (53). Fakat, makrofajların NO üretimini engellerler (170). Yine, etkin monositlerden İL-1, İL-6, İL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınmasını da azaltır. Tümörün bulunduğu bölgeye İL-4'ün zerk edilmesi sonucu antitümoral etkisi de gözlenmiştir ve bu etkisi halen klinik deneme aşamasındadır. Ancak-yan etki olarak alerjik yanıtlar gösterebilmesi bu konudaki umutları törpülemektedir (111, 151).

İL-13

Th2 hücrelerinde üretilir ve İL-4 ile % 30 homoloji gösterir. Ayrıca mononükleer fagositler ve B hücreleri üzerindeki etkileri de benzerdir yani İgE izotip değişiminde rol oynar. İL-4'den farklı olarak T hücreleri üzerine etkisi yoktur (120).

İL-5

Temel işlevi eozinofil üretimini uyarmaktır. Sadece eozinofillerin sayısını arttırmakla kalmaz, aynı zamanda onların işlevlerini de etkinleştirir. Alerjilerde ve Helmint enfeksiyonlarında eozinofilinin temel nedenidir. İL-5 bazofilleri de uyarak onların histamin ve lökotrienler gibi düzenleyicileri salgılamalarına neden olur (169).

İL-10

Th2, CD8⁺ T hücreleri, monositler, keratinositler ve etkin B hücreleri tarafından üretilirler. Th1 hücrelerinin salgıladığı İL-2 ve İFN- γ gibi sitokinlerin üretimini azaltırlar (122, 124)). Aynı zamanda makrofaj ve NK hücrelerinin sitokin üretimlerini ve etkinleşmelerini de engellerler. Doğrudan B lenfositlerini de uyarak antikor üretimini körüklerler (122). EBV(Ebstein Barr) virüsünün bir viral İL-10 (bcrf-1 gen ürünü) analogu üreterek immün sistemi baskıladığı bilinmektedir. Böylece B lenfositlerinin sayısını artırıcı etkisiyle Burkitt Lenfoma gelişmesine neden olmaktadır (68). Önemli sitokinler ve bilinen özellikleri Tablo-4'de sunulmuştur (134).

Tablo 4: Önemli sitokinler ve bilinen özellikleri

	Üretildiği Hücre	Temel Etkileri
IL-1 α IL-1 β	Makrofajlar, diğer APCler, diğer somatik hücreler	T hücreleri ve APC uyarımı, B hücre çoğalması ve Ig üretimi, karaciğer akut faz yanıtı, fagosit aktivasyonu, yangı ve ateş, hematopoiezis
IL-2	Etkin Th1 hücreleri, Tc hücreleri, NK hücreler	Etkin T hücrelerinin çoğalması, NK ve Tc hücre işlevleri, B hücre çoğalması ve IgG ₂ üretimi
IL-3	T lenfositler	Erken dönem hematopoietik öncü hücrelerin gelişimi
IL-4	Th2 hücreler, mast hücreleri	B hücre çoğalması, IgE üretimi ve Sınıf II MHC yapımı, Th2 ve Tc hücre çoğalması ve işlevleri, Eozinofil ve mast hücre gelişimi ve işlevleri, Monokin üretiminin engellenmesi
IL-5	Th2 hücreleri, mast hücreleri	Eozinofil gelişimi ve işlevi
IL-6	Etkin Th2 hücreleri, APCler, diğer somatik hücreler	T hücrelerinin TNF ve IL-1 ile birlikte uyarımına sinerjik etki
IL-7	Timus ve kemik iliği stromal hücreler	T ve B lenfopoiezis, Tc hücre işlevleri
IL-8	Makrofajlar, diğer somatik hücreler	Nötrofil ve T hücreleri için kimyasal çekim
IL-9	Kültür T hücreleri	Hematopoietik ve timopoietik etkiler
IL-10	Etkin Th2 hücreler, CD8 T ve B lenfositler, makrofajlar	Th1 hücreleri, NK hücreler ve APClerin sitokin üretimlerinin engellenmesi, B hücre çoğalması ve antikor yanıtının artırılması, Hücrel immünitenin baskılanması, Mast hücre gelişimi
IL-11	Stromal hücreler	Hematopoiezis ve trombopoiezis üzerine sinerjistik etki
IL-12	B hücreleri, makrofajlar	Etkin Tc ve NK hücrelerin işlevleri ve çoğalmaları, IFN- γ üretimi, Th1 uyarımı ve Th2 baskılanması, Hücrel immün yanıtın harekete geçirilmesi
IL-13	Th2 hücreler	IL-4 benzeri etkiler
TNF- α	Etkin makrofajlar, diğer somatik hücreler	IL-1 benzeri etkiler, damar trombozları ve tümör nekrozis
TNF- β	Etkin Th1 hücreler	IL-1 benzeri etkiler, damar trombozları ve tümör nekrozis
IFN- α/β	Makrofaj, nötrofil, diğer somatik hücreler	Antiviral etkiler, bütün somatik hücrelerde Class I MHC üretim artışı, makrofaj ve NK hücrelerin etkinleşmesi
IFN- γ	Etkin Th1 ve NK hücreler	Bütün somatik hücrelerde Class I MHC üretim artışı, APC ler ve somatik hücrelerde Class II MHC artışı, makrofaj, nötrofil ve NK hücrelerinin uyarılması, Hücrel immün yanıtın harekete geçirilmesi (Th2 baskılanması), yüksek endotelial venül oluşumu, antiviral etkiler
TGF- β	Etkin T lenfositler, plateletler, makrofajlar, diğer somatik hücreler	İnflamasyon baskılama (sitokin ve Class II MHC üretimini baskılama), makrofaj ve lenfositlerin çoğalmalarını baskılama, B hücrelerinden IgA üretiminin artışı, fibroblast proliferasyonu ve yara iyileşmesinin hızlandırılması

Kompleman Sistemi ve İşlevleri:

Kompleman kaskat sistemi immünolojide ve özellikle Tip III Aşırı Duyarlılık'da önemli yer tutar. Kompleman sisteminin en ilk ve en iyi bilinen işlevi bakteri ve zarflı virüslerin lizisini gerçekleştirmeleridir. İkinci önemli özelliği yabancı hücreleri, bakteri, virüs ve mantarları fagositoya hazırlamak üzere opsonizasyon sağlamalarıdır. Üçüncü işlevleri ise yangısal ve immün yanıtı düzenleyen peptit moleküllerin üretimini sağlamalarıdır. Bu proteinler yangı alanında damar genişlemesinde, fagositlerin damar endotelinden geçişi ve yangı alanına doğru göçlerinde ve de yabancı ajanların kandan temizlenmesinde rolleri vardır (62, 156).

Kompleman plazmada üç temel yolakla etkinleşir:

- 1-Klasik kompleman yolağı
- 2-Alternatif Kompleman yolağı
- 3-Lektinlerle aktivasyon kompleman yolağı

Klasik kompleman yolağı Ag/Ab kompleksi tarafından harekete geçirilir. Alternatif kompleman yolağı ise etkinleşmek için bir antikora ihtiyaç duymaz. Her üç yolak anahtar molekül olan C3 etkinleşmesi ile Ortak Yolak (Common Pathway) denilen bir dizi olayı başlatırlar. Sonuç molekül $C56789_n$ denilen Membran Hücum Kompleksi'dir (MAC:Membrane Attack Complex). Bu molekül hücre parçalanmasına yol açar. C1q, kollektinler olarak bilinen (kollejen benzeri lektinler) kalsiyuma bağımlı lektin ailesine ait bir moleküldür. Bu nedenle klasik yola benzer bir şekilde ancak Ag/Ab kompleksine ihtiyaç duymadan da kompleman kaskatının aktivasyonu, lektin bağlayan proteinler tarafından gerçekleştirilebilir (156).

Dehidroepiandrosteron (DHEA-S) ve Kortizol

DHEA-S'in çoğu miktarı sülfatlanmıştır. DHEA-S'in plazma düzeyleri serbest hormondan daha fazladır. Küçük miktarlarda adrenalde depolanır. Dolaşımda kortizol büyük miktarlarda özgül bir protein olan ve transportin olarak bilinen glukokortikoid bağlayan α -2 globulin'e bağlanır. Sadece %5 kadarlık bir kısmı bağlanmaksızın dolaşımda bulunabilir. Yarı ömrü 70-90 dakika kadardır.

Kortizol yangısal yanıtı azaltmakta veya tamamen engellemektedir. Bununla birlikte tüberküloz gibi sessiz kalmış enfeksiyonlar tekrar aktive olabilir. Pek çok yangı sürecinde rol alan moleküllerin üretimini baskılar. İnterlökin-1 bunlardan en önemlisidir. Diğer taraftan yangısal prostaglandinlerin üretimini inhibe eden lipiokortin gibi yangıya karşıt olarak çalışan moleküllerin üretimini de arttırır. DHEA-S'ın immun sistem üzerindeki etkileri hakkında bilgi yok denecek kadar azdır (31).

DHEA ve DHEA-S adrenal gland tarafından salgılanan temel androjenlerdir. Metabolik ve immün etkileri mevcuttur. Yaşlanma ve genel sıhhat durumunu yansıtan bir parametre olarak da kullanılmıştır (95). DHEA eksikliğinde bir yetmezliğin bulunması halinde IL-2 üretiminin azaldığı belirtilmiştir. Dışarıdan DHEA verilmesi ise IL-2 üretimini arttırmıştır (193). Diyet ve egzersiz gibi unsurlarla düzeylerinin değiştiği bilinmektedir (101). DHEA'nın antiglukokortikoid etkileri arttırdığı öne sürülmüştür (88). Bir glukokortikoid olan metil prednizon uygulanan astımlı erkek hastalarda dolaşımdaki Th hücrelerinin miktarının %60 oranında arttığı bildirilmiştir (119).

Th1 ve Th2 KUTUPLAşMASI

T helper (Th) hücrelerinin sitokin üretimlerine göre, Th1 (tip 1) ve Th2 (tip2) subsetlerine ayrılabilceğinin fareler üzerinde 1986'da yapılan bir çalışmada gösterilmesiyle, çeşitli hastalıklar ile sitokinler arasındaki ilişkilerin anlaşılması konusunda yeni bir ufuk açılmış oldu (123). Th1 hücreleri, IL-2, İFN-γ ve TNF-β yaparak hücre sel immüniteyi harekete geçirirler. Böylece viral, bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlara karşı savunma yaparlar. Sıvısal immüniteyi uyaran Th2 hücreleri ise başlıca IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 üretirler. Özellikle, İgE ve İgG yanıtları ile bazı helmint enfeksiyonlarına karşı tavrı koyarlar ve alerjiyi tetiklerler (125, 165). Son zamanlarda, Th1 ve Th2 de olduğu gibi, CD8⁺ T hücreleri ile γδ T hücrelerinde de subset ayırımı yapılabilmemiştir.

Th1 ve Th2 yönünde hücre gelişiminin hangi faktörler tarafından başlatıldığı tam olarak bilinmiyor. Th1 ve Th2 hücrelerinin gelişimini birbirine zıt yönde polarize eden iki

önemli sitokinin İL-12 ve İL-4 olduğu bilinmektedir (125). Büyük ihtimalle enfeksiyonun başlangıcındaki doğal immün yanıtlar, Th1 ve Th2 hücrelerinin predominansı yönündeki sapmaları düzenlemektedir. İL-12'nin NK ve Th1 hücrelerinin gelişiminde rolü büyüktür. Th2 yanıtı ile karakterize bir enfeksiyonda en başta bu sitokinin üretimi baskılanmış bulunur. Antijeni işleyen etkin monosit ve makrofajlar naif T hücrelerinde Th tipinde bir gelişmenin ilk uyarımını gerçekleştirirler. İL-12, İFN- γ (NK ve T hücrelerinde) yapımı uyarılır ve T subset profili Th1 doğrultusunda polarize olur. Böylece İFN- γ yapımı giderek artarken, Th2 sitokin uyarılması da baskılanmış olur. İFN- γ , İL-12'nin Th2 sitokin üretimi üzerindeki inhibitör etkileri için gereklidir. İL-12, eğer endojen İFN- γ yoksa, Th2'ye bağımlı patolojileri baskılamaktan çok arttırabilir. Buna karşılık İFN- γ 'dan bağımsız olarak İL-12, Th1 sitokin yanıtlarının stimülasyonunda doğrudan etkili olduğu görülmüştür. Buna karşılık, Th2 sitokin yanıtını tetikleyecek ilk İL-4 yapımının kaynağı kesin olarak ortaya konamamıştır (202).

Sitokin profili pekçok faktörün etkisine bağlı olarak Th1 veya Th2'ye kutuplaşır ve bu profil verasetle hücreden hücreye intikal edebilir. Hücrelerin tip 1 için programlanmış iken, tip 2'ye dönüşebileceği de düşünülmektedir. Yapılan bir çok deneysel çalışma ile, Th1 ve Th2 subset popülasyonlarının gelişmelerinin erken evresinde karşılıklı olarak tip değiştirebilecekleri, ancak tekrarlayan stimülasyonlarla tip karakterlerinin sabit kaldığı anlaşılmıştır. Aynı hastalığın farklı dönemlerinde veya değişik kişilerde, baskın sitokin profili değişiklik gösterebilir ve hastalık tablosunun bazı karakterleri de buna bağlı olarak değişebilir. Bu durumu Lepre ve HIV enfeksiyonlarında görmek mümkündür (164).

Belli bir etkenin oluşturduğu hastalık tablosunun, Th subsetlerine bağlı olarak değişebileceğininin gösterildiği hayvan deneyleri sınırlıdır. Leishmania enfeksiyonuna dirençli (C3H/HeN) fare suçlarında, L. major deride lokalize bir lezyon yapar ve hastalık, sonunda kendiliğinden iyileşerek hayvanlarda reenfeksiyona karşı güçlü bir direnç bırakır. Fakat duyarlı (BALB/c) fare suçlarında, enfeksiyon dissemine seyrederek ve visseral tipte gelişme göstererek genellikle ölümle sonuçlanır. Hastalığın farklı seyretmesi duyarlılıkları

farklı her iki fare grubunda, farklı CD4⁺ T hücre subsetlerinin dominansından kaynaklanır. İyileşen hayvanlarda antikor yanıtının zayıflamasına karşılık, güçlü bir geç tipte hücresel duyarlık vardır. Hastalığın yaygın seyrettiği ve iyileşmenin görülmediği hayvanlarda ise özellikle İgE artışı ile karakterize güçlü bir antikor cevabı oluşur, fakat bunlarda geç tipte hücresel aşırı duyarlık oluşmaz. Dirençli gruptakilere Th2 hücre dizilerinin; duyarlı gruptakilere de Th1 hücre dizilerinin aktarılması durumunda tablonun tersine dönmesi olayın ilginç tarafıdır. Bunun sonucunda Th1 hücre dizilerinin aktarıldığı duyarlı gruptakiler yaşamlarına devam ederken, Th2 hücre dizileri aktarılmış olan dirençli gruptakiler ölürlür (108).

İnsanda *L.tropica*'nın oluşturduğu deri layşmanyozunda (şark çıbanı) ve *L.donovani*'nin oluşturduğu visseral layşmanyozda (kala azar) gözlenen immünolojik profil, deney hayvanlarında gözlenen tabloya benzer. Visseral layşmanyozlu hastaların lenf nodlarında İL-10 ve İL-4'ü kodlayan özgül mRNA'lar tespit edilmişken, tedavileri başarılı yapılmış olanlarda bu transkriptlere rastlanmamıştır. Enfeksiyon esnasında İL-10'un endüklenmesi, Th1 hücre gruplarını aşağı çekerek İFN-γ'nın inhibisyonuna neden olur. Böylece parazitin kontrol edilemez bir şekilde çoğalmasına yol açar. Enfeksiyonda şifa, İFN-γ mRNA üretiminin artması ve İL-4 mRNA üretiminin azalması ile beraber seyrederek. Visseral layşmanyozda antimon tedavisine İFN-γ eklenmesiyle yararlı sonuç alınabilmektedir (44, 96, 121, 180).

Helmint enfeksiyonlarına gelince, özellikle metazoan parazitlerin immünolojik karakterleri, İL-5 etkinliğine bağlı olarak eozinofili, İL-4 etkinliğine bağlı olarak özgül İgE artışı ve İL-3, İL-4, İL-9 ve İL-10 etkinliklerine bağlı olarak gelişen belirgin monositoz ile, immediate tipte aşırı duyarlılığı temsil eden Th2 profiline uyar. Bu bulgular, alerjik hastalıklarda (atopik dermatoz) görülen immünolojik tabloya büyük benzerlik gösterir. Ancak intestinal helmintiyazda koruyucu immünitinin Th2 subset aktivasyonu ile sağlandığı sanılır (175, 180). Çünkü, farelere günlük tedavi olarak İFN-α veya İFN-γ verilirse hayvanlardaki *Nippostrongylus braziliensis* enfeksiyonunun daha ciddi ve uzun süreli bir nitelik kazandığı gösterilmiştir. Şistozomalar ve nematodlar gibi helmintlerin,

koruyucu immünite olarak Th2 baskın yanıtı arttırmalarının nedeni iyi bilinmiyor. İlginç olarak, şistozomalar, İgE yanıtlarını güçlendirebilen serin proteazlar gibi enzimler ve adrenokortikotropik hormon veya α -melanosit stimulan hormon gibi, İFN- γ yapımını aşağıya çeken moleküller sentezlerler (180).

Gebelerde sıvısal immünitinin güçlendiği, buna karşılık hücrel immünitinin zayıfladığı yapılan hayvan deneyleri ve klinik gözlemlerle gösterilmiştir. Plasenta iyi bir immünoadsorbandır ve fetoplasental birim, maternal immün yanıtları, fetusun gelişmesine zarar verebilecek Th1 sitokin tipinden, antikor yapımının uyarıldığı Th2 sitokin tipine yönlendirir. Gebeliğin sonunda, sitokin etkinliği yeniden Th1 yönüne döner ve muhtemelen bu, doğumun normal geçmesi içindir. Bununla birlikte, gebelik döneminde enfeksiyonlara karşı eğilimin arttığı kanıtlanmış değildir. Yenidoğanlarda ise, intrasellüler patojenlere karşı duyarlılık artmıştır. İL-2, İL-12 ve İFN- γ 'nın üretiminde ve bu sitokinlerin ilişkili oldukları NK toksisitesinde geçici bir yetersizlik vardır (212).

HİPERSENSİTİVİTE (AŞIRIDUYARLIK)

İmmün reaksiyonlar, bazı durumlarda koruyucu ve iyileştirici olmaktan çıkarak, dokular ve organları hasara uğraticı özellik kazanabilirler. Optimum immün yanıtı ifade eden "normerji"nin aksine, antijene karşı organizmanın hasarlayıcı düzeyde meydana getirdiği değişmiş reaktif immün cevaba "alerji" veya "hipersensitivite" diyoruz. Bunun yanında, alerji terimi daha çok İgE aracılığı ile oluşan anafilaktik hipersensitivite için kullanılmaktadır (96).

Alerji'yi, tüberkülin testi gibi deri testleri ile kontrol etmek mümkündür. Bu testlerde antijenlere yanıt yeteneği kaybolmuş ise bu durum "anerji" olarak adlandırılır. Eğer çok şiddetli alerjik yanıt sözkonusu ise bu durumu ifade etmek için "hipererji" sözcüğü kullanılır. Eğer, normal kişilerden farklı olarak, spontan bir alerji sözkonusu ise ve aynı zamanda kalıtsal bir zemin üzerinde oluşmuşsa buna "atopi" veya "atopik alerji" adı verilir. Ebeveynleri alerjik olan kişilerde, alerji oluşma ihtimalinin belirgin biçimde daha yüksek olduğu biliniyor (45, 144).

Doku hasarına neden olan hipersensitivite reaksiyonları Gell ve Coombs (1963) tarafından başlıca 4 tip içinde sınıflandırılmıştır (67).

Tip I Anafilaktik (immediate)

Tip II Antikor-bağımlı sitotoksik

Tip III İmmün kompleksler ile oluşan

Tip IV Geç (hücrese)

Tip II içinde stimülatör ve inaktivatör etkili otoantikörlara bağılı hipersensitiviteler; tip IV içinde ise granüloamatöz tipteki hipersensitiviteler incelenabilir. Burada ilk üç reaksiyon, antikörlara (immediate tipte İgE'ye; subakut tipte İgG ve İgM'ye) bağımlı olup, erken (birkaç dakika veya bir kaç saatte) beliren deri reaksiyonları oluşturabilirler ve bu reaksiyonlar aynı süreler içinde sona ererler. Dördüncü tip reaksiyon ise, T hücrelerine ve makrofajlara bağımlı olarak gelişir; geç (48-72 saatte) beliren deri reaksiyonu ile izlenebilir. Bu reaksiyon günler ve haftalarca devam edebilir ve duyarlı kişiden duyarsız kişiye lenfositler aracılığıyla aktarılabilir (36).

Anafilaktik Aşırıduyarlılık (Tip I):

Anafilaktik alerjide rol oynayan antijenlere "allergen", antikörlara da reagin" veya "reaginik antikor"lar denmektedir. Alerjenlerin çok çeşitli oldukları (pollenler, tozlar, gıdalar, gıda maddelerine konan katkı maddeleri, enfeksiyon etkenleri, baharat, böcek sokmaları, antiserumlar, iyodürler, antibiyotikler, radyo-opak maddeler, anestezi maddeler) ve pek az miktarları ile bile kişiyi duyarlandırabilecekleri bilinmektedir. İlaçlar içinde ilk akla gelenler, radyo-opak maddeler, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar, penisilin ve daha seyrek olarak sefalosporinlerdir. Penisiline bağılı alerjik reaksiyonlar %0.7-4.0 arasında değişir; ancak öldürücü anafilaksi 100 binde 2'den fazla değildir (96).

Alerjenlere karşı oluşan antikorlar koruyucu değil, ancak duyarlandırıcı antikorlar olan, İgE sınıfı özgül antikorlardır. Bu antikorlar, deri ve diğer dokulardaki mast hücreleri ile bazofillere bağlanabilme yeteneği taşırlar. Dokulardaki mast hücrelerine bağlanabilme özelliği taşımalarından dolayı, anafilaktik aşırı duyarlılıktan sorumlu olan bu antikörlara

"homositotropik antikor"lar da denmektedir. Dokulara bu suretle bağlanan İgE antikorlarının yarılanma süreleri 12 gün kadardır. Anafilaktik alerjide, serum İgE konsantrasyonu yükselir (158, 176, 192).

Fetusta alerjene karşı özgül İgE yapımının, intrauterin yaşamın erken döneminde başladığı bilinmektedir. Bazı ilkel hayvanlarda İgG antikorlarının da İgE antikorlarına benzer şekilde, dokularla birleşme ve anafilaktik reaksiyon oluşturma yeteneği taşıdıkları gösterilmiştir (65, 85, 96).

Radio allergosorbent test (RAST) ile alerjene özgül İgE antikorlarını ölçmek mümkündür. Ancak, artmış konsantrasyondaki özgül İgE antikorları, sadece oluşmuş bulunan duyarlılaşma durumunu açıklar. Mast hücrelerinin degranülasyonunun gösterilmesi anafilaksi olayının belirlenmesi için esastır. Bu amaçla, mast hücresine özgül triptaz enziminin serum seviyesinin ölçülmesi gerekir. Ölümün anafilaksiye bağlı olup olmadığı, ölümü izleyen ilk saatler içinde, bu enzim düzeylerini ölçmek suretiyle belirlemek mümkündür (96, 158).

Alerjenler, mutad olarak solunum sistemi, deri, sindirim sistemi veya parenteral yolla organizmaya giriş yapabilirler. Şok organına göre de, lokal veya sistemik belirtiler ortaya çıkar.

Mast hücreleri ve bazofiller İgE bağlayacak reseptörlere sahiptirler. FcεRI ve FcεRII olmak üzere, iki İgE reseptörü vardır. FcεRI, bilinen en güçlü reseptör olup sadece mast hücreleri ve bazofillerde bulunur. Bu reseptör, alerjenin İgE ile bağlanmasında ve mast hücrelerinin degranülasyonu için gerekli uyarıların iletiminde görev yapar. Fcε-RII, düşük afiniteli bir reseptör olup, başlıca makrofajlarda, lenfositlerde, eozinofillerde ve trombositlerde bulunmuştur (9, 97). Bir hücrenin, FcεRI aracılığı ile 10 bin-40 bin İgE molekülü bağlayabileceği hesaplanmıştır. Özgül İgE bağlandığı zaman, mast hücreleri duyarlı hale gelmiş olurlar. İgE molekülü bağlamış FcεRI sayısı, mast hücrelerinin alerjene duyarlılık düzeyini belirler. Bununla beraber ortaya çıkan etkiler, esas itibariyle, hücre içi biyokimyasal mekanizmaların durumuna ve oluşan mediyatörlerin miktarına bağımlı olarak

gelişir. Bu duyarlılık hali 12 haftaya kadar uzayabilir. Bu reaksiyonlara komplemanın katılımı sözkonusu değildir (96, 158).

Mast hücrelerinden salınan histamin, anafilaksiye katılan mediyatörler içinde en önemli vazoaaktif amindir ve olayın akut fazında rol oynar (10). Ayrıca, İgE'nin antijenle birleşmesiyle makrofaj, bazofil ve mast hücrelerinden salınan lökotrienler, çeşitli hücrelerden salınan SRS-A (Slow reacting substance of anafłaxi=anafilaksinin yavaş etkili maddesi), eozinofiller ve makrofajlardan salınan PAF (Platelet Aktivatör Faktör) ve mast hücrelerinden salınan ECF-A (Eozinofil kemotaktik Faktör) anafilaktik aşırı duyarlılık tepkimeleri için önemli mediyatörlerdir. Anafilakside rol oynayan diğer önemli mediyatörler arasında prostaglandinler (PGD₂), serotonin (5-hidroksitriptamin), heparin, proteazlar ve kininler sayılabilir (10,137, 188).

Aktive mast hücrelerinin etkisiyle, bifazik bir yangısal yanıt ortaya çıkar. Erken faz histamin, sitokinler ve lökotrienlerin uyarılması ile birlikte dakikalar içinde ortaya çıkan anafilaksi bulguları (immediate reaksiyon) ile karakterizedir. Bunu takiben, saatler sonra kemotaksis ile hücre akımı ve çeşitli mediyatör ve sitokin salınımı sonucu oluşan, daha hafif bulgularla seyreden, nüks karakteri gösteren geç faz ortaya çıkabilir. Duyarlı mast hücrelerinde, reagin-alerjen köprülenmesinin ardından degranülasyon gerçekleşir yani granüllerin eksositozu ve hücre dışına boşalmaları sonucu vazoaaktif aminler serbest kalmış olurlar (178). Bu mekanizmanın işlemesi için, Ca⁺⁺ iyonları yardımı ile siklik guanozin monofosfat (cGMP) aktivitesi gerekmektedir. Fakat hücre içinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) etkinliğinin ilk aşamadaki düşüşü takiben hızla artması degranülasyona karşı koyan bir mekanizmadır. Bundan dolayı hücre içindeki cAMP/cGMP dengesi önem arzeder. Nitekim, cAMP artışına yol açan epinefrin, erken anafilaktik reaksiyonları keser, antagonist etki yaparak histaminin ve diğer mediyatörlerin vasküler ve viseral düz kaslar üzerindeki etkilerini bloke eder. Glukokortikoidler, β-adrenerjik reseptiviteyi arttırırlar; fosfolipaz A₂'yi inhibe ederler ve epinefrin'in aksine, alerjik yangısal reaksiyonların geç fazını baskırlarlar (cAMP artışı, eozinopeni, bazopeni, nötrofili,

İgE sentezinin baskılanması, bazofil mediyatör salınmasının inhibisyonu, degranülasyonu takiben mast hücrelerinde yeniden histamin akümüülasyonunun önlenmesi, vazokonstriksiyonun endüksiyonu, vasküler permeabilitenin azalması, mukus sekresyonunun inhibisyonu). Aminofilin, fosfodiesteraz enzim inhibitörü olarak, cAMP'nin inaktivasyonunu geciktirerek aynı doğrultuda (pozitif) etki yapar (85, 96).

Alerjik kişilerde, alerjenin gittikçe artan dozlarda enjeksiyonu sonucu, İgG sınıfı blokan antikorlar oluşturulabilir (desensitizasyon). Bunlar, antijeni girişte bağlayarak onun, duyarlanmış mast hücrelerine ulaşmasını önleyebilirler ve İgE yapımını azaltarak, Ts aktivitesinin artmasını sağlayabilirler. Blokan antikorlar dokuya fikse olma yeteneği taşımazlar (38, 85).

Anafilaktik aşırı duyarlılıkta sistemik ve yerel belirtiler görülebilir. Başlıca sistemik belirtiler içinde, dispne, bronkospazm, larinks ödemi, deri döküntüsü, hiperperistaltizm, hipotansiyon, kardiyak aritmiler ve bazen şok ile ölüm meydana gelebilir. Anafilakside, ani ölümün miyokard depresyonundan kaynaklandığı zannedilmektedir. Lokal belirtiler, alerjenin giriş yoluna, dozuna, yapısına ve duyarlı organa göre değişiklik gösterirler ve hastalığın klinik karakterini oluştururlar (bronşiyal astma, besin alerjisi, saman nezlesi, ürtiker, alerjik konjonktivit, insekt alerjisi).

Anafilaktoid reaksiyonun belirtileri tamamen anafilaksiye benzer. Fakat oluş mekanizması, alerjen-İgE reaksiyonuna bağlı olmamasıyla anafilaksiden ayrılır. Herhangi normal bir kişide görülebilir. Bu reaksiyona çoğunlukla, agregat yapmış uygunsuz immünoglobülin preparatları, intravenöz radyografik kontrast maddeleri, aspirin gibi maddeler neden olurlar. Aşırı heyecan ve zorlu egzersizlerin de bilinmeyen nedenlerle mediyatör salınmasına yol açarak anafilaktoid reaksiyon oluşturabildiği gösterilmiştir. Genellikle atopik kişilerde görülen ve belirtileri klasik anafilaksiye çok benzeyen, fakat sebebi bilinmeyen sistemik anafilaksi tabloları "idiyopatik anafilaksi"ler olarak adlandırılmaktadır. Burada, krizin ne zaman ve hangi şartlarda ortaya çıkacağını kestirmek olanaksızdır (198).

Antikora Bağımlı Sitotoksik Hipersensivite (Tip II):

Bu, sınırlı ve selektif hasarlandırıcı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olup genellikle antikorun bağlandığı organ veya hücrelerde etkisini gösterir. Burada, hücre yüzeyinin bir antijenik komponentine veya hücreye sıkıca bağlanmış bir antijene dolaşımdaki antikorun (İgG veya İgM) bağlanması sonucu oluşan bir immünopatoloji söz konusudur. Bu tepkimelerde çoğu kez kompleman da etkin rol oynamaktadır. Kompleman aktivasyonu ile ortaya çıkan sitotoksik etki, eğer eritrosit yüzeyinde oluşursa otoimmün hemolitik anemi'ye; lökosit yüzeyinde meydana gelirse granülositopeni'ye; trombosit yüzeyinde oluşursa trombositopenik purpura'ya yol açabilir. ABO kan uyumsuzluğu intravasküler hemolizle sonuçlanır. Yine eritroblastozis fötalıs, yenidoğanların bir hemolitik hastalığı olup sitotoksik hipersensitivite için tipik bir örnek olarak verilebilir. Kompleman aktivasyonu üzerinden etkisini gösteren bu mekanizma, hücreleri intravasküler kompartmanda ve dalak ve karaciğer gibi ekstrasvasküler kompartmanlarda yıkıma uğratar. İgM, İgG3 ve İgG1 antikorlarının komplemanı daha güçlü biçimde bağladıkları kabul edilir. Ancak İgM bu açıdan, İgG alt tiplerinden yüzlerce misli daha etkindir ve bu durum, İgM antikorları ile oluşan sitolizin komplemana bağımlı olduğunu işaret eder. Organizmada hapten gibi davranan ilaçlar veya virus enfeksiyonları, antikora bağımlı sitotoksik etkiden sorumlu olabilirler. Bu gibi otoimmün olaylar, soliter hücre sistemlerini tahrip ettikleri gibi, bazı hallerde dokuları ve organları da tutabilirler. Mesela, deride dermis-epidermis bağlantılarının olduğu düzeyde, bazal membran boyunca sirküle eden otoantikörler komplemanı da aktive ederek pemfigoid hastalıklara yol açabilirler (159).

İmmün Komplekslerle Oluşan Aşırı Duyarlılık (Tip III):

Herhangi yabancı bir proteine maruz kalan organizmada 7-10 gün sonra, bu antijenik maddeye karşı antikorlar meydana gelmektedir. Antijenle, sentezlenen bu antikorların reaksiyona girmesiyle, immün komplekslerin (Ag-Ab) oluşumu gerçekleşir (160). Antijenin ortadan kaldırılması, kompleks oluşumuyla kolaylaşmaktadır. Antikor oluşukça, immün komplekslerin kafes (lattis) yapısı büyür. Bu olay "kritik kafes yapısı"

oluşuncaya kadar devam eder. Normal olarak, karaciğerde, dalakta, akciğerlerde ve diğer yerlerde bu yapı niteliğini kazanan kompleksler mononükleer fagosit sistemi (RES) hücreleri tarafından, süratle fagosite edilerek yok edilir. Normalde immün kompleks oluşumu immün bir patolojiye neden olmaz. Ancak bazı hallerde immün kompleks organizmaya hasar vermeden temizlenememekte ve immün kompleks hastalıklarına neden olmaktadır. İmmün kompleksler ile hasar oluşumunda, bu komplekslerin damarsal yerleşimlerinin önemli oldukları anlaşılmıştır. Antikor fazlalığı ile birlikte olan immün kompleks patolojisine örnek olarak Arthus reaksiyonu; antijen fazlalığı ile birlikte olan immün kompleks patolojisine ise serum hastalığı ilk akla gelen bozukluklardır (96, 160).

Geç (Hücrese) Hipersensitivite (Tip IV):

Belirli bir antijene karşı duyarlı hale gelmiş lenfositler, antijen ile yeniden karşılaştıklarında, lenfokinleri aracılığı ile bu bölgede, büyük sayıda mononükleer hücre infiltrasyonuna ve bunların reaktif davranışlarının şiddetlenmesine yol açarlar. Geç tipte (hücrese) hipersensitivite ilk olarak 1890'da Koch tarafından gösterildi. Önceden M. tuberculosis ile enfekte olmuş kobaylara canlı tüberküloz basillerini deri içine enjekte eden Koch, enjeksiyon bölgesinde 24 saat sonra ortaya çıkan kızarıklık ve şişlikle karakterize bir lezyon oluştuğunu ve bu lezyonun bir süre içinde yerel deri nekrozu ile sonuçlanarak, hayvanın iyileştiğini; fakat daha önceden etkenle karşılaşmayıp onu tanımayan hayvanlarda bu reaksiyonun böyle oluşmadığını ve enfeksiyonun jeneralize olması sonucu hayvanların öldüklerini gözlemledi (Koch fenomeni). Daha önce de işaret edildiği gibi, burada oluşan reaksiyonlar T lenfositleri, monosit ve makrofajlar tarafından gerçekleştirilir. Antikorların bu olayda doğrudan etkinlikleri söz konusu değildir. 1942'de, Landsteiner ve Chase bu hipersensitivitenin hücreler (lenfositler) ile aktarılabileceğini ilk gösteren araştırmacılar (96). Makrofajların enfeksiyon etkenini elimine edememeleri ve dolayısı ile, antijenin persistans gösterdiği hallerde İFN- γ ile aktive olmuş makrofajların fagositik ve mikrobisidal etkinlikleri artar. Aktive T lenfositlerinden salınan diğer lenfokinler T lenfosit sayısını arttırarak immün yanıtı büyütürler ve yangı alanından makrofaj göçünü önlerler. Böylece, bölgede lenfosit ve makrofaj yığılması olur. Sonunda sürekli yangısal yanıt,

granülomaların doğuşuna yol açabilir. Bunlar merkezde, makrofajlardan türemiş epiteloid hücreler ile dev hücrelerin ve bunların dışında aktif olarak çoğalan lenfositlerin yer aldığı fibroblastlarla çevrili elemanter lezyonlardır ve zamanla nekroze olabilir.

Doku ve organ hasarına yol açması özelliği ile, hücresele aşırı duyarlılık tepkimesini, hücresele immüniteden ayırmak doğrudur. Tip IV aşırı duyarlılığının en klasik örneği, T hücre yanıtını uyandıran hapten ve antijenler ile oluşan "alerjik kontakt dermatit" dir (96, 161).

MATERYAL VE METOD

Çalışma Grubunun Seçilmesi:

Elazığ ilimizde bulunan Devlet Hastanesi ve Fırat Tıp Merkezi'nin çocuk polikliniklerine alerjik şikayetle başvuran ve alerji ön tanısı alan 2-12 yaş arası çocuklar (n=77, yaş ortalaması=6±3) çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubu aynı yaş grubunda ve aynı bölgede yaşayan, aynı sosyoekonomik göstergelere sahip olan ve herhangi bir alerjik hastalığı bulunmayan ve klinik olarak tamamen sağlıklı kabul edilen gönüllü çocuklardan (n=30, yaş ortalaması=6±1), ailelerinin onayı alınarak, rastgele seçim ile oluşturuldu. Uluslararası kabul edilen standartlara uygun olarak anamnez-anket formu hazırlandı (24, 105, 182).

Aşırı duyarlılıklı ve kontrol grubundaki sağlıklı çocuklara ayrıntılı olarak hazırlanan bu anket sonucunda elde edilen ham veriler tasnif edildi ve temel istatistik yöntemlerden yararlanılarak alerji tanısında kullanılmak üzere, deneylerden elde edilen sonuçlarla birlikte değerlendirildi. Tüm olgular fizik muayeneden geçirilmiş ve bulgular kaydedilmiştir. Çalışma grubundan ürtiker, öksürük, nefes darlığı, burun akıntısı, egzamatöz ve kaşıntılı deri bulgularından birine veya daha fazlasına ilişkin hikaye alınmıştır. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilerek alerji ön tanıları konulmuştur.

Örneklerin Toplanması

Çocuk polikliniklerinde klinik muayenesi yapıldıktan sonra anket sonuçlarıyla verileri elde edilen alerji ön tanılı olgulardan ve kontrol grubundan 5 ml kan kuru tüplere alındı. Tüpler 250xg'de santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. Elde edilen serumlar, testler yapılmak üzere -20 ve -70°C'de derin dondurucularda özgül immünoglobülin E (İgE), İgG, İgM, İgA, sitokin ve hormon analizleri için saklandı.

Total ve Özgül İgE tespiti:

Total İgE ve özgül İgE düzeyleri serumda ELİSA yöntemi ile üretici firmaların tarifi üzerine yapıldı (İgE; Int. Immuno-Diagnostics, USA, Özgül İgE; Dr. Fooke, Neuss, Germany). Serumlar derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra, özgül İgE ölçümleri yerine getirildi ve serumlar birden fazla dondurma ve çözme işlemine maruz bırakılmadı.

Sitokin Analizleri:

Total ve Özgül İgE saptanan olguların serumlarında İFN- γ , İL-4, İL-13 (ELISA, CLB, Amsterdam, Netherlands) ELİSA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar pg/ml olarak elde edilmiştir.

Total İgG, İgA, İgM Tespiti:

İgG, İgA, İgM seviyeleri Beckman Array®360 Systems cihazıyla, aynı firmanın ayıraçları kullanılarak (Beckman, Kaliforniya, U.S.A.), nefelometrik yöntemle mg/dL cinsinden ölçüldü.

Kortizol ve Dhidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) Ölçümleri:

Otomatik Kemilimünisense Sistemde, kortizol için Chiron Diagnostics Corp. (ACS 180®, Cedex, Fransa), DHEAS için ise DPC (Immulate®2000 Kaliforniya, ABD) kemilimünisense kitleri kullanılarak, tetkikler üretici firmaların tarifi üzerine yapılmıştır.

İstatistik:

İstatistiksel yöntemler olarak, bağımsız örneklerde student's *t* testi, Mann-Whitney U testi, korelasyon analizi (Spearman) ve multiple regresyon analizleri SPSS 6.0 for Windows 95 kullanılarak yapıldı. İstatistiki anlamlılık için $p < 0.05$ değeri eşik alındı.

Anamnez-Anket Formu

Genel Bilgi:		
Adı, Soyadı:		
Yaşı:		
İkamet Bölgesi:		
Tlf:	Doğum Tarihi:	Cinsiyeti:
I. Klinik hastalık:		
Hastalığın tipi		
Başlangıç yaşı		
Nöbetlerin sıklığı		
Nöbetlerin süresi		
Nöbetlerin sıklığı, tabiatı ve süresinde değişiklikler		
Okuldan uzaklaşma süresi		
Daha önceki tanı ve tedavi		
Şu andaki tedavi		
II. Çevreye tepkiler:		
Belirtilerin gün ve yıl içindeki dönemi		
Belirtileri başlatan unsur		
Belirtileri rahatlatan unsur		
Belirtilerin başladığı yer (ev, okul, tatil, piknik)		
Tozlu ve küflü ortamlar, evcil hayvanlar, kokular, gıdalar, ilaçlar, haşaratlar, soğuk içecek ve yiyecekler, hava değişiklikleri, duman, egzersiz, duygular, çim biçme		
III. Çevre taraması:		
Alışılmadık temas		
Evin yeri ve tipi, bodrum, zemin katı, ısıtma durumu, havalandırma		
Evdeki halı, kilim ve paspasların tipleri		
Yastık, battaniye, nevresim takımlarının tür ve kullanıldıkları süre		
Çimen, ot, dökülmüş yapraklar ve küflerle temas		
Evde evcil hayvanların türleri		
Dışarıda, bahçede hayvanlarla temas		
Kimyasallar, haşaratlar, lateks ve plastik ürünlerle temas		
Hobiler		
İlaç kullanımı		
Tütün dumanı		
Çevre kontrol önlemleri (anti-mite, H.E.P.A. filtreler...vb)		
Protokol No:	Klinik Ön Tanı:	
Dosya No:	Kesin Tanı:	
Başvuru Tarihi:		

BULGULAR

Olguların Sınıflandırılması ve Dağılımı:

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fırat Tıp Merkezi ve Elazığ Devlet Hastanesi Çocuk polikliniklerine alerjik şikayetle başvuran 77 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Olgulara, ayrıntılı bir anket uygulanmış ve fiziksel muayeneleri gerçekleştirilerek ön tanıları belirlenmiştir. 37 vakada sadece alerjik astım, 30 vakada ise sadece ürtiker tablosu gözlenmiştir. Alerjik ön tanılı olguların dağılımı Tablo-5 de sunulmuştur.

Tablo-5: Olguların belirlenen aşırı duyarlılık türüne göre dağılımları gösterilmiştir.

n	Alerjik Astım	Ürtiker	Atopik Dermatit	Alerjik Rhinitis	Alerjik Konjonktivit
Alerjik Astım	37	6	-	-	-
Ürtiker	6	30	1	-	-
Atopik Dermatit	-	1	1	-	-
Alerjik Rhinitis	-	-	-	-	2
Alerjik Konjonktivit	-	-	-	2	-

Olguların multialerjen panellere vermiş olduğu İgE yanıtı ölçümlenmiş ve olguların pozitif yanıt verdiği panellere göre dağılımı Tablo-6'da sunulmuştur. En sık pozitif yanıt görülen paneller sırasıyla gıda paneli (Fx4, n:27), ev tozları paneli (HMx1, n:20), polen paneli (Wx5, n:14), hayvan deri ekleri (Ex1, n:10), fungus paneli (Mx6, n:10) olarak tespit edildi.

Alerjenlere spesifik İgE tespiti yapıldığında en sık rastlanan spesifik alerjenler yumurta beyazı (f1, n:35), kedi epiteli (e1, n:29), inek sütü (f2, n:25), köpek tüyü (e2, n:19) ve akarlar (d1 ve d4, n:29) olarak bulundu. Bu alerjenlerin ayrıntılı dökümü Tablo-7'de verilmiştir.

Kontrol grubu ve alerjik olgularda sitokinlerden İFN- γ , İL-4 ve İL-13 düzeyleri (pg/ml) Şekil-1'de gösterilmiştir. İFN- γ nin sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda alerjik olgulara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). İL-4 ve İL-13 düzeyleri ise alerjik olguların serumlarında sağlıklı bireylere nisbeten yüksek bulundu ($p<0,001$).

Alerjik olgular ve sağlıklı bireyler arasında İgG, İgA, İgM degerleri (mg/dL) nefelometrik tekniklerle ölçümlendiğinde istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Bu değerler Tablo-8'de gösterilmiştir.

Total İgE düzeyleri (kIU/L) ise alerjik olgularda, kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p<0,05$) (Şekil-2).

Tüm alerjik olgularda sitokinler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde İFN- γ (pg/dL) ve İL-4 (pg/dL) arasında negatif bir korelasyon varlığı saptandı ($r_s=-0,244$, $p<0,05$) (Şekil-3). Aynı ilişki İFN- γ ile İL-13 (pg/dL) ($r_s=0,112$, $p>0,05$) arasında ve İL-13 ile İL-4 (pg/dL) ($r_s=0,123$, $p>0,05$) arasında gözlenmedi (Şekil-4, 5).

Hormonlar (DHEA, kortizol) ve sitokinler arasındaki ilişki incelendiğinde alerjik olguların tümü ele alındığında, hormonlar ve sitokinler arasında bir korelasyon saptanamadı (Şekil- 6, 7, 8, 9, 10,11).

Kortizol ve DHEA arasında korelasyon, bütün olguları içine alacak şekilde ele alındığında negatif bir ilişki gözlenmesine rağmen istatistiki bir anlamlılık bulunamadı (Şekil-12).

Tüm alerjik olguların ($n=77$), serum kortizol ve DHEAS düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında alerjik olguların serum kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Şekil-13). Alerjik olgular tasnife tabi tutularak kıyaslama yapıldığında, yine hem astımlı hem de ürtikerli olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek sonuç elde edildi (Şekil-14, 15).

Alerjik olguların tasnifi yapılmaksızın yapılan sitokin analizlerinde, ilginç olarak İFN- γ ve İL-4 sitokinlerinin, total İgE ile korelasyon göstermedikleri tespit edildi. Aksine, İL-13 ve Total İgE arasında negatif korelasyon mevcuttu (Tablo-9).

Alerjik olgular sınıflandırıldığında ise, ¼rtiker tanısı alanlarda (n=30), kortizol ve total İgE arasında negatif korelasyon bulunduğu saptandı ($r_s=-0,392$, $p<0,05$) (Şekil 16). Yine aynı olgularda kortizol ve İL-13 arasında ise pozitif korelasyon gözlemlendi ($r_s= 0,451$, $p<0,05$) (Şekil-17). Alerjik astım tanısı alan olgulardaysa (n=37), DHEA ve İL-13 arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($r_s=0,416$, $p<0,05$) (Şekil-18). Astım ve ¼rtiker olgularında diğer parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo-10 ve 11'de sunulmuştur.

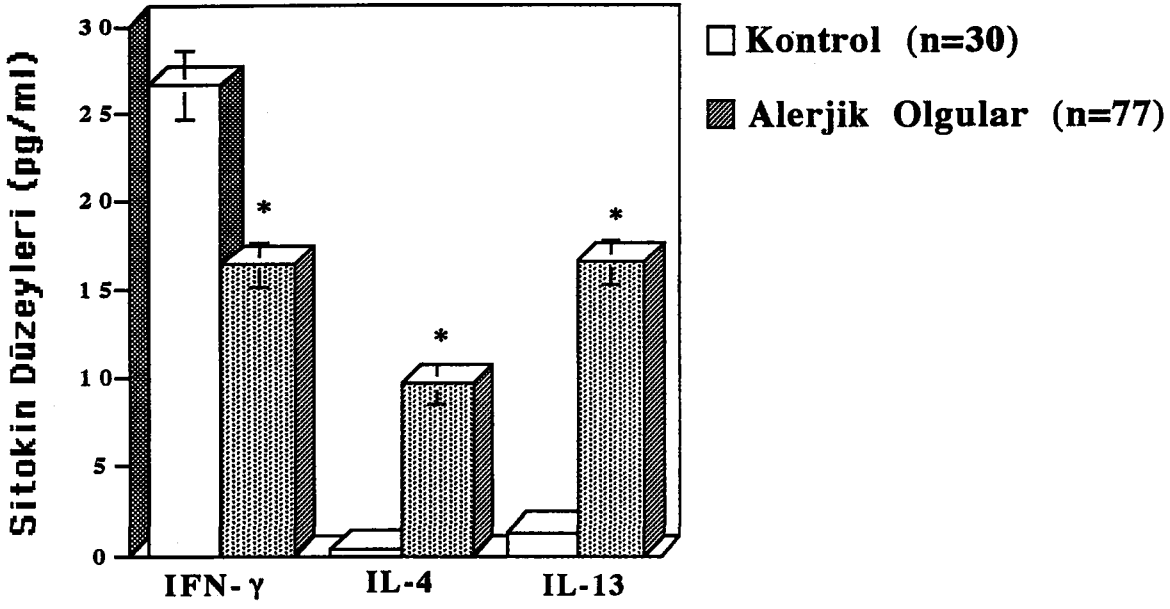


Panel	Alerjenler	n
Fx4	f1-f2-f4-f13-f14	27
HMx1	e1-e2-d1-d2-m2-m3	20
Wx5	w30-w35-w36-w40	14
Ex1	e1-e2-e3-e4	10
Mx6	m3-m21-m40-4	10
STx4	f7-f18-f29-f48-f51-f70-f88	9
STx3	t1-t8-t17-t28-w20-m22-m36	9
Bx5	b4-b7-b23-b26	9
Gx5	g1-g2-g5-g6-g10	7
Gx4	g12-g14-g15-g18-g20	6
Tx4	t1-t3-t5-t7-t11-t14	6
Mx1	m1-m2-m3-m6	6
Ex6	e11-e70-e85-e86	5
Fx9	f29-f33-f49-f53	4
STx2	d1-e1-e2-m3	2
Fx16	f26-f27-f83-88	2
Fx1	f13-f16-f17-f20	2
Mx8	m1-m25-m28-m30	2
Hx2	d1-d2-e1-e2	2
Fx5	f12-f15-f31-f35	1
Fx7	f14-f48-f85-f127	1
Fx10	f30-f32-f44-f72	1

Tablo 6: Özgül İgE saptanan olguların + sonuç verdikleri panellere göre dağılımları

IAC	Alerjen	n
f1	Yumurta Beyazı	35
e1	Kedi Epiteli	29
f2	Inek Sütü	25
e2	Köpek tüyü	19
d1	Dermatophagoides pteronyssinus	17
d4	Dermatophagoides microceras	12
w28	Gül	12
f29	Muz	10
f75	Yumurta Yolku	9
b7	Saman Tozu	9
f68	Ovamukoid	7
g15	Buğday	7
g20	Mısır	6
w20	Isırgan Otu	6
b26	Buğday Harmanı	6
t14	Kavak	5
g5	Çavdar	5
f7	Yulaf Unu	5
f187	Koyun Sütü Peyniri	5
m40	Aspergillus amstelodami	5
m21	Aspergillus clavatus	5
g1	Bahar Çimeni	4
e11	Güvercin Tüyü	4
e70	Kaz Tüyü	4
e86	Ördek Tüyü	4
b4	Harman Tozu	4
f52	Çikolata	4
f44	Çilek	4
f67	Ovalbümin	4
m49	Aspergillus nidulans	4
t11	Çınar	3
e85	Tavuk Tüyü	3
b23	Hasır Tozu	3
f16	Ceviz	3
t7	Meşe	2
g14	Yulaf	2
f27	Sığır Eti	2
f49	Elma	2
f246	Koyun Sütü	2
m28	Penicillium expansum	2

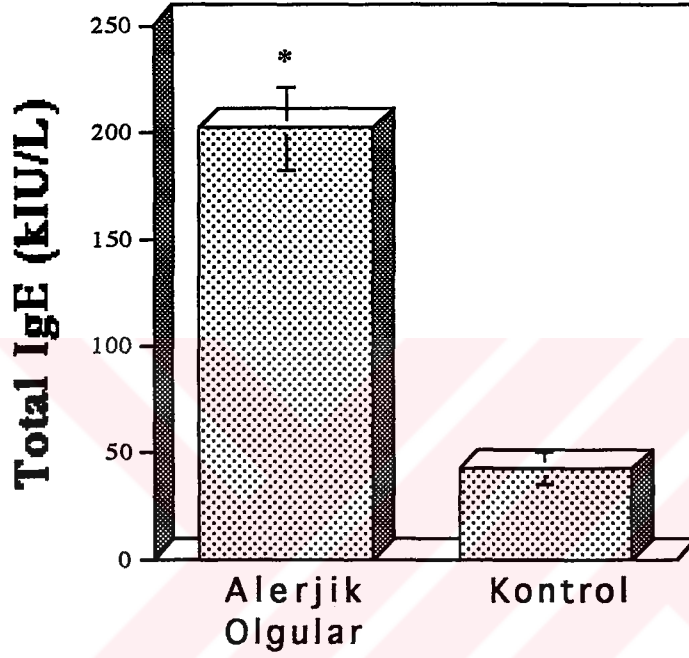
Tablo 7: Özgül İgE saptanan olguların + sonuç verdikleri alerjenlere göre dağılımları



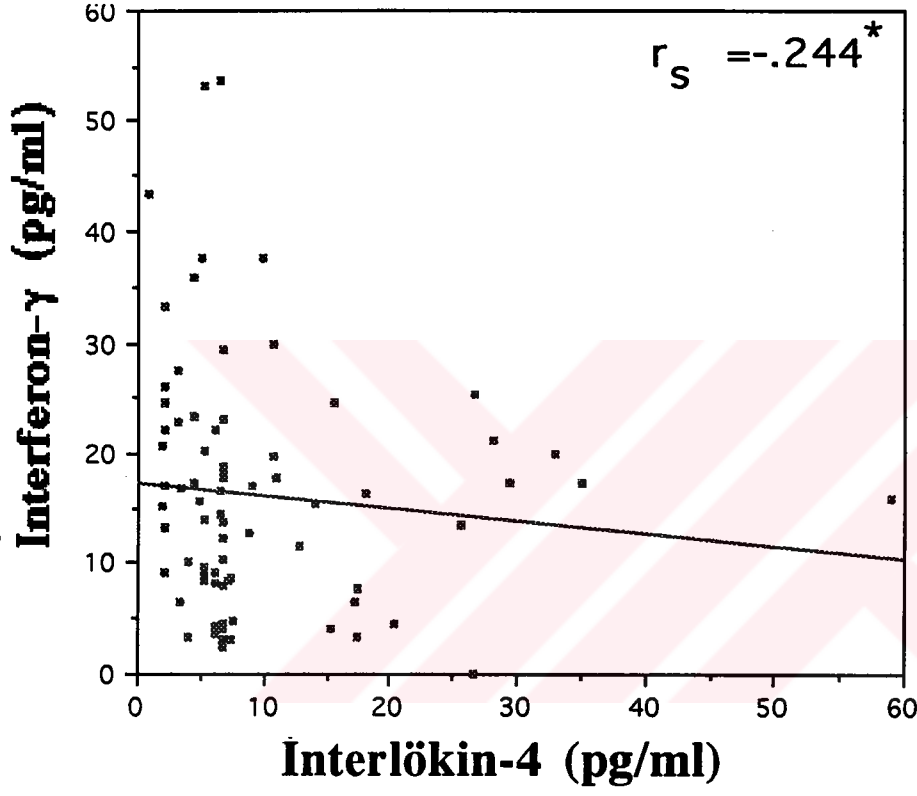
Şekil 1. Alerjik olgularda ve kontrol grubunda interferon- γ , interlökin-4 ve interlökin-13 düzeyleri (pg/ml). Veriler, ortalama \pm standart hata değerleri olarak gösterilmektedir.

	IgG (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgM (mg/dL)
Alerjik Olgular (n=77)	1129.57\pm43.40	127.71\pm 8.49	190.16\pm11.42
Kontrol (n=30)	976.43\pm40.75	184.94\pm12.16	176.05\pm13.33

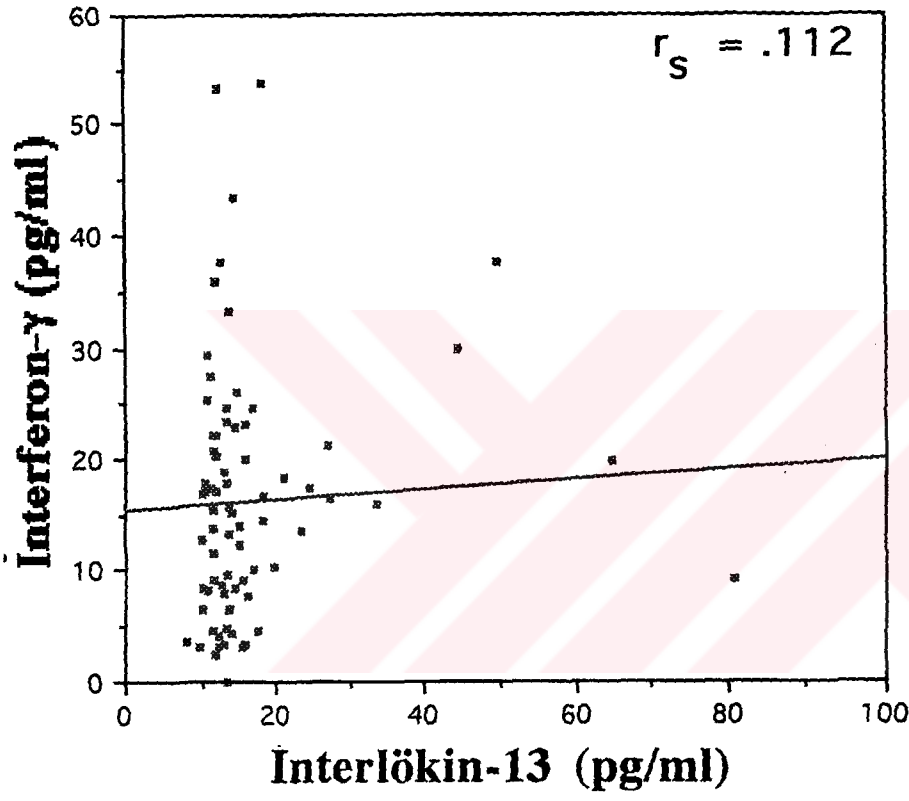
Tablo 8. Alerjik olgular ve sağlıklı bireylerin serum total IgG, IgA ve IgM değerleri (mg/dL). Veriler, ortalama \pm standart hata değerleri olarak verilmiştir.



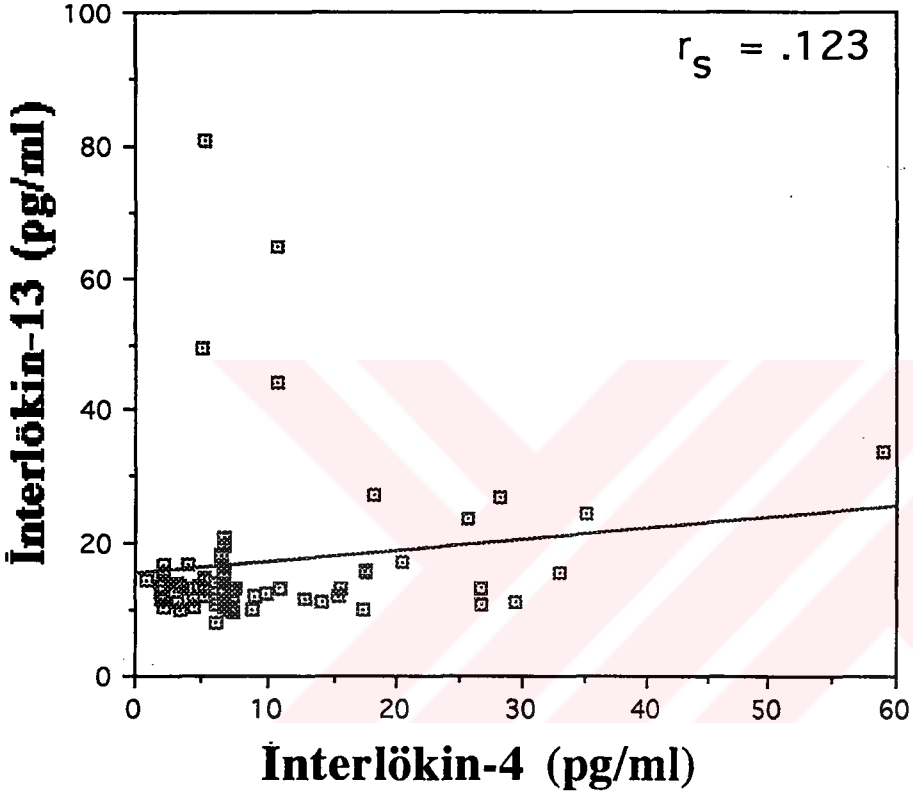
Şekil 2. Alerjik olgular (n=77) ve sağlıklı bireylerin (n=30) total İgE (kIU/L) sonuçları. Veriler, ortalama \pm standart hata değerleri olarak verilmiştir ($p < 0.05$).



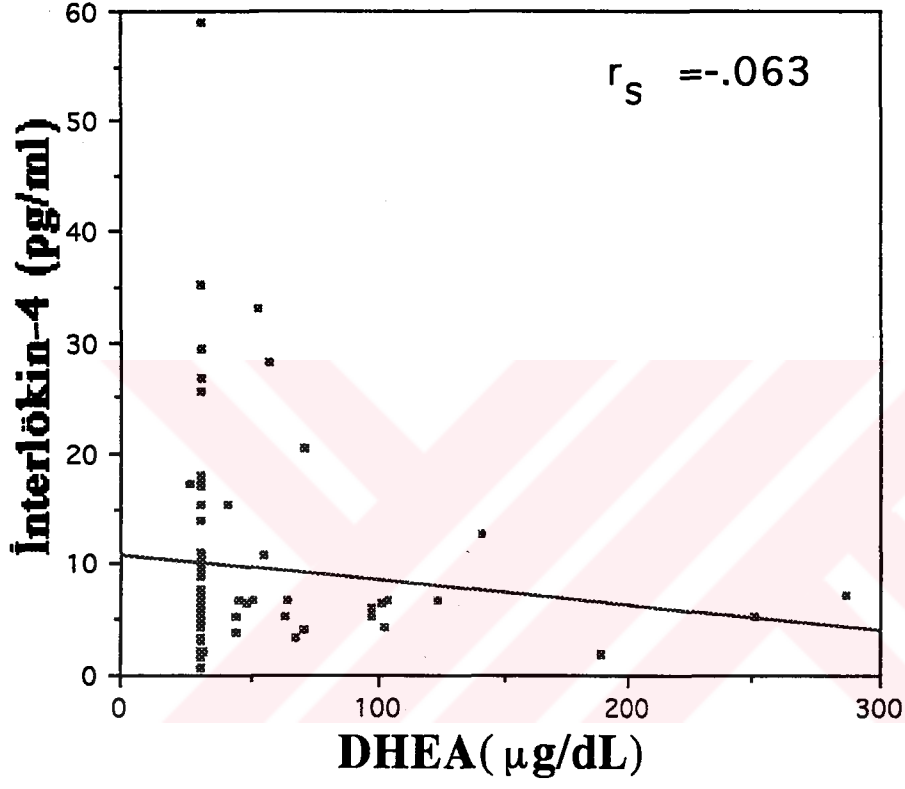
Şekil 3. Alerjik olgularda interferon- γ ve interlökin-4 arasındaki bağıntı analizi (*= $p < 0.05$).



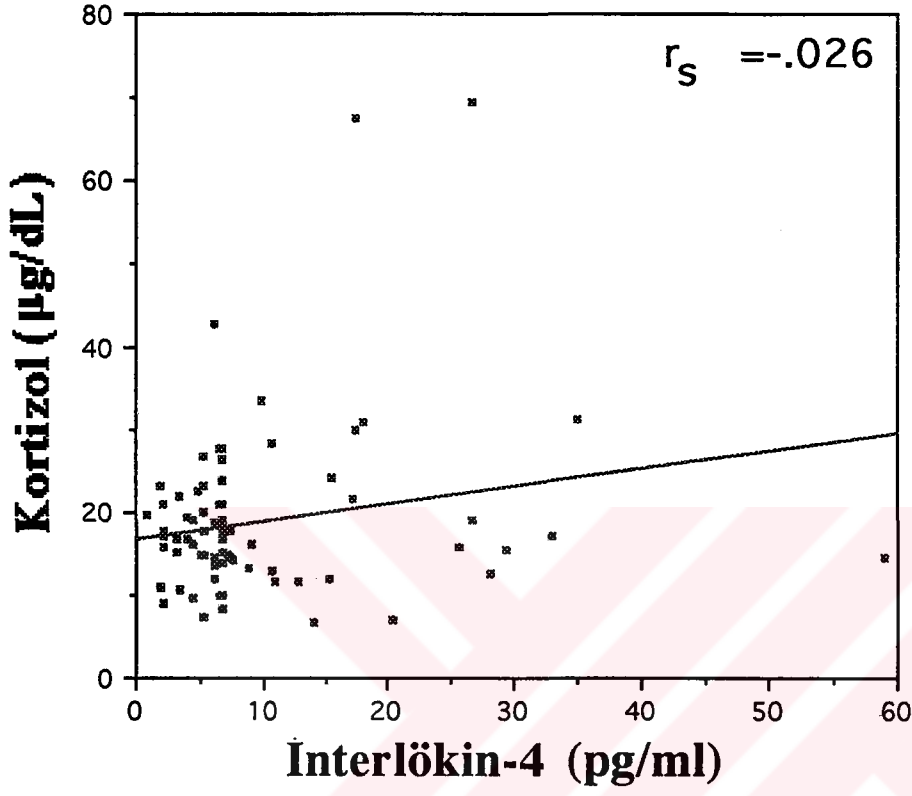
Şekil 4. Alerjili çocuk olgularda (n=77) Interferon- γ ve Interlökin-13 düzeyleri arasındaki ilişki.



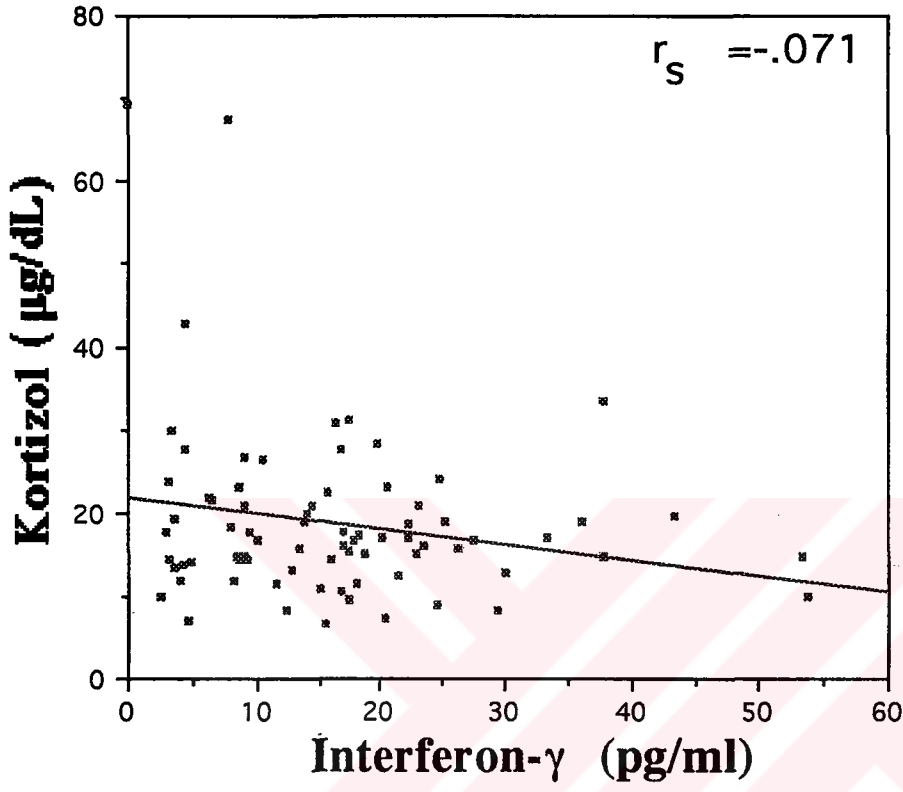
Şekil 5. Alerjili çocuk olgularda (n=77) serum İnterlökin-13 ve İnterlökin-4 düzeyleri arasındaki ilişki.



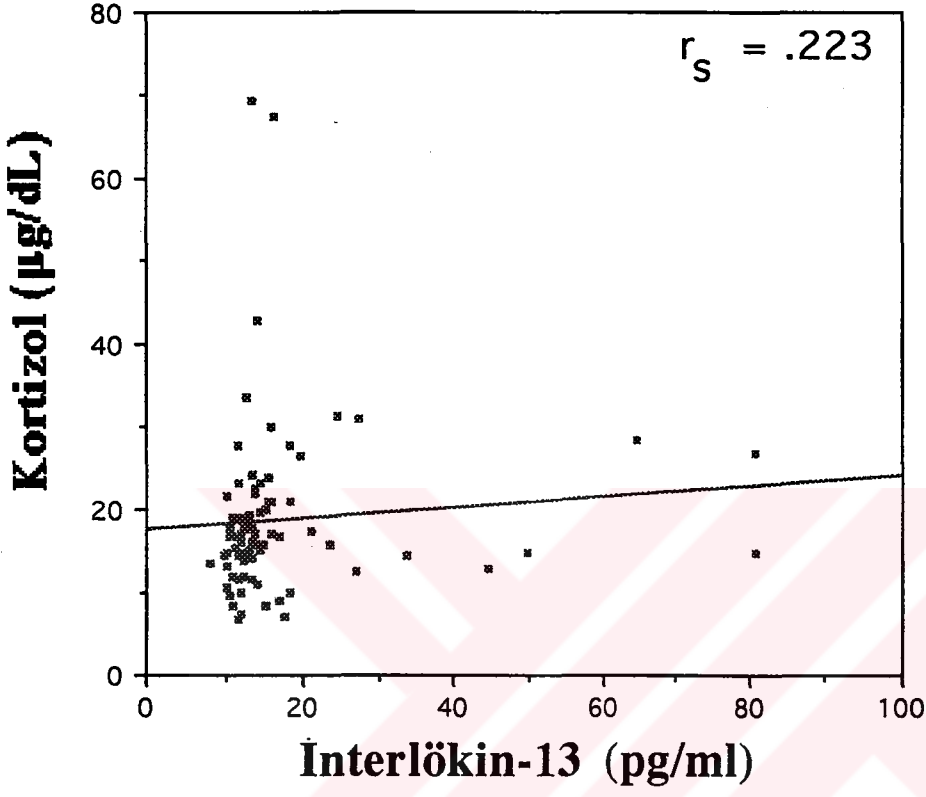
Şekil 6. Alerjik olgularda (n=77) İnterlökin-4 ile DHEA arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şekil 7. Alerjik olgularda (n=77) serum kortizol ve İnterlökin-4 arasındaki ilişki.

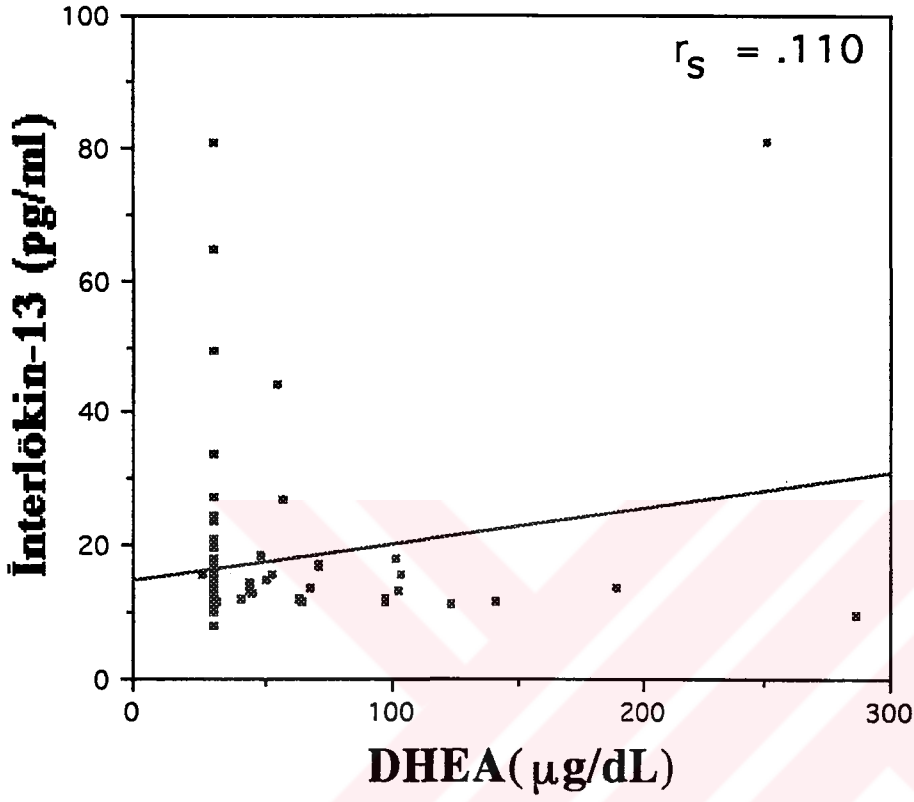


Şekil 8. Alerjli çocuk olgularda (n=77) kortizol ve interferon- γ düzeyleri arasındaki ilişki.

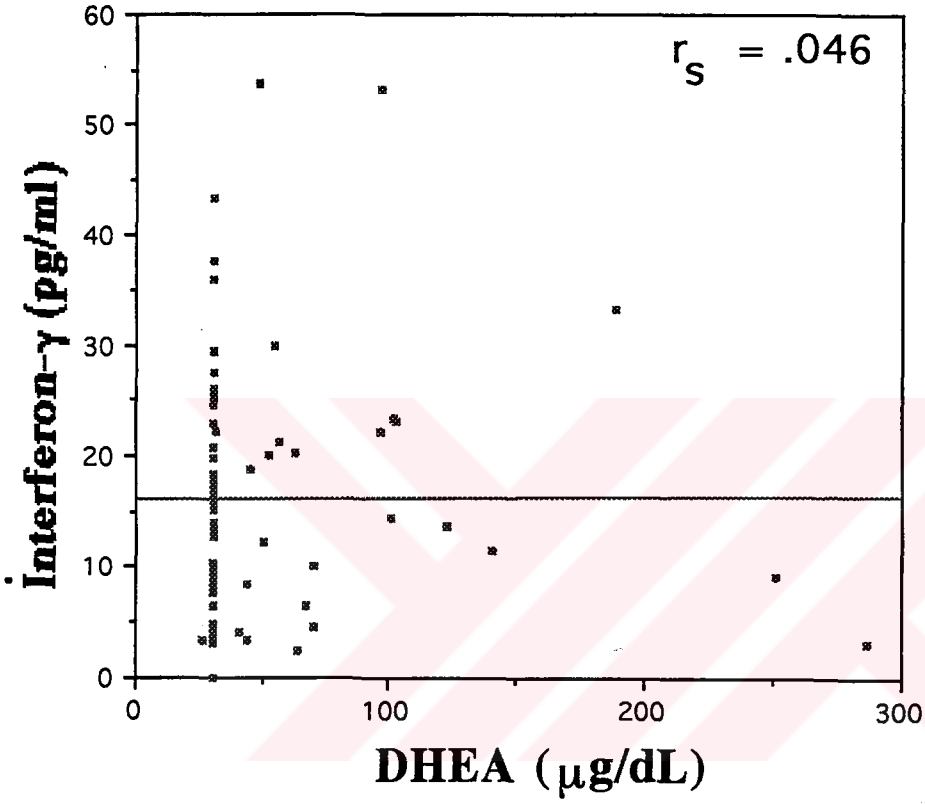


Şekil 9: Alerjik olgularda (n=77) kortizol ile interlökin-13 arasındaki ilişki.

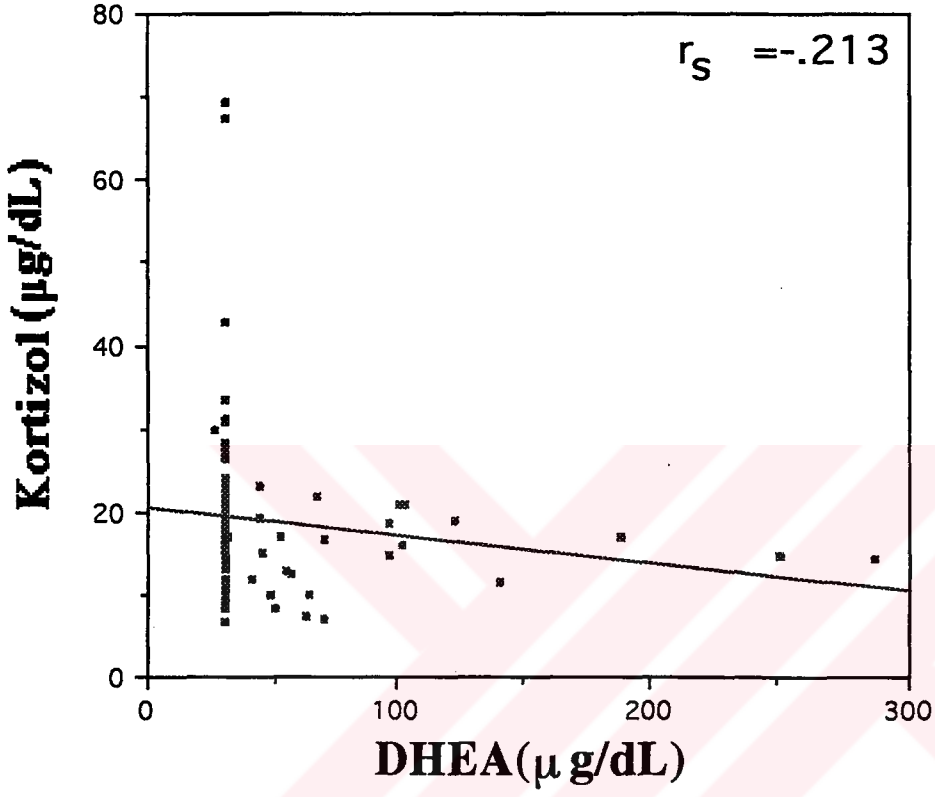
Tarih: 10.05.2023
Doküman No: 10.05.2023



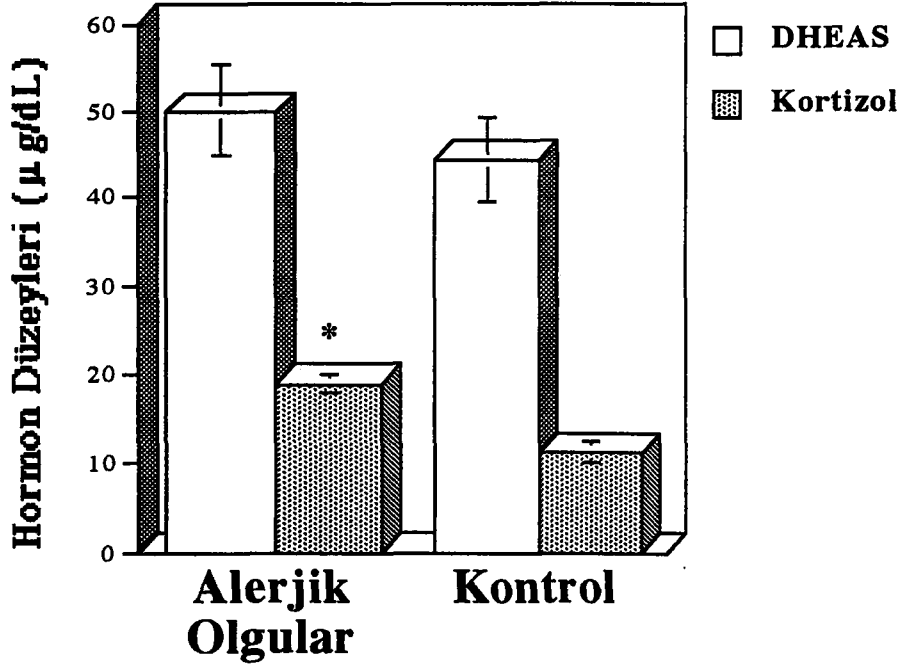
Şekil 10. Alerjik olgularda (n=77) serum interlökın-13 ve DHEA düzeyleri arasındaki ilişki.



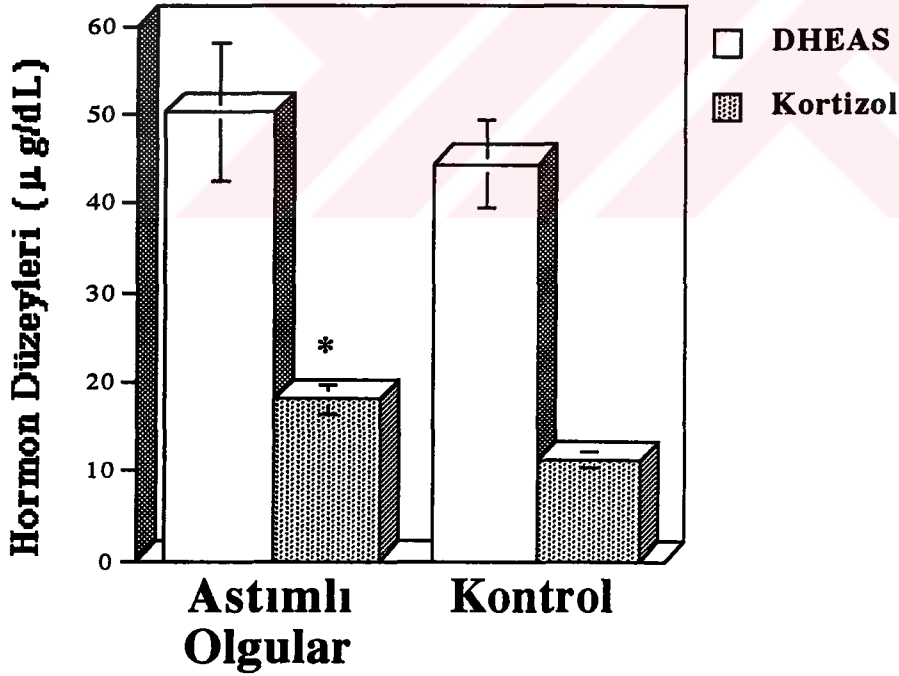
Şekil 11. Alerjili çocuk olgularda (n=77) serum İnterferon-γ ve DHEA düzeyleri arasındaki ilişki.



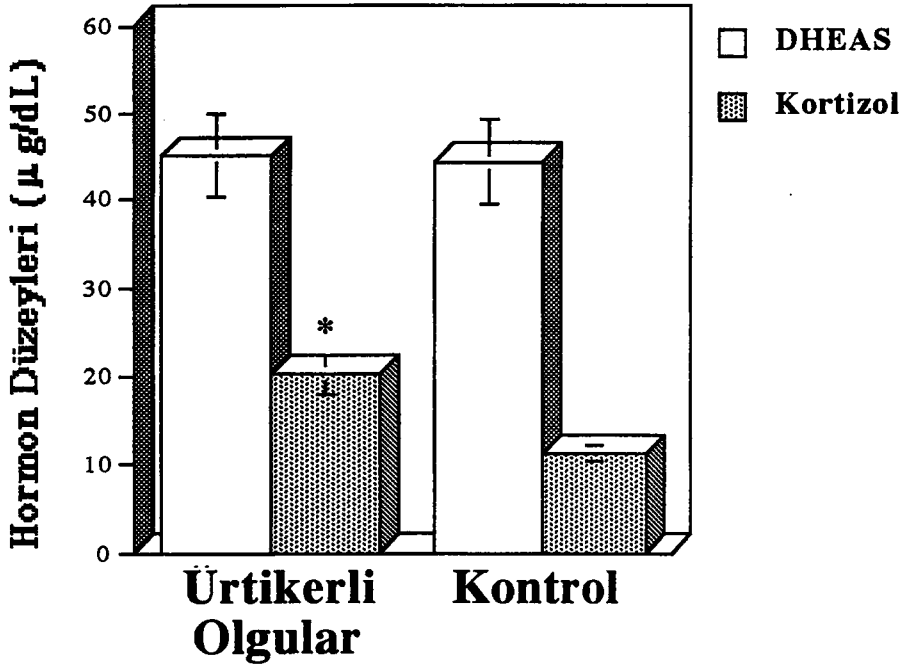
Şekil 12. Alerjik olguların (n=77) serum kortizol ve DHEA düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil.13. Alerjik olgularda (n=77) ve kontrol grubunda (n=18) serum kortizol ve DHEAS düzeyleri (µg/ml). Veriler, ortalama ± standart hata değerleri olarak gösterilmektedir.



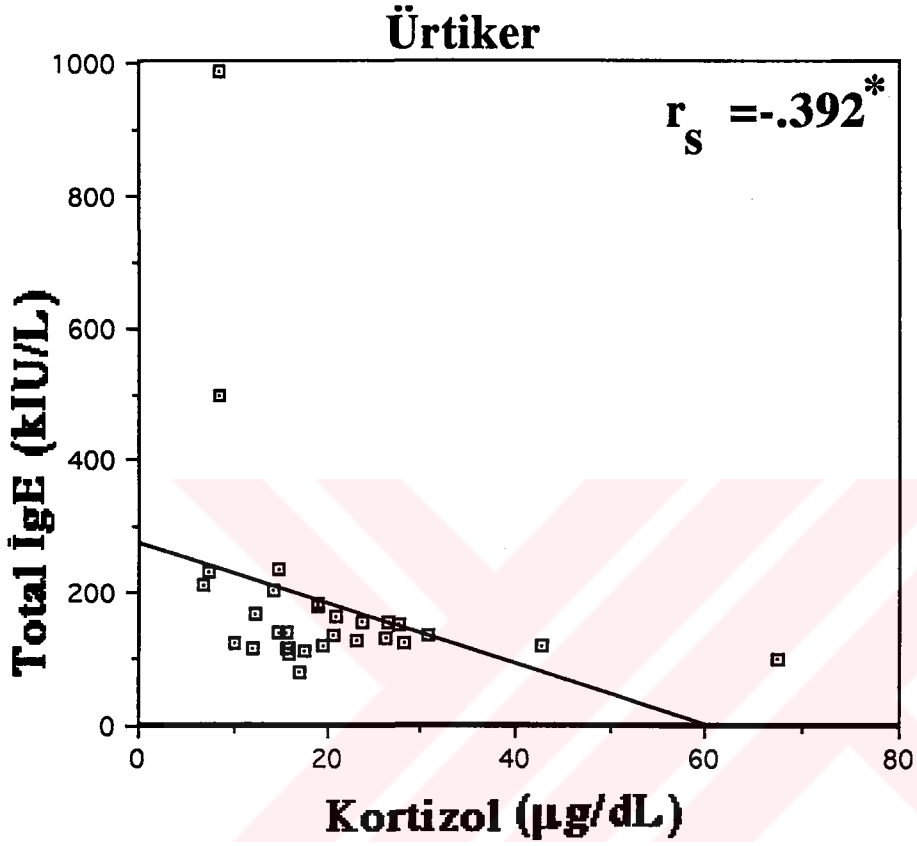
Şekil 14. Astımlı olgularda (n=37) ve kontrol grubunda (n=18) serum kortizol ve DHEAS düzeyleri (µg/ml). Veriler, ortalama ± standart hata değerleri olarak gösterilmektedir.



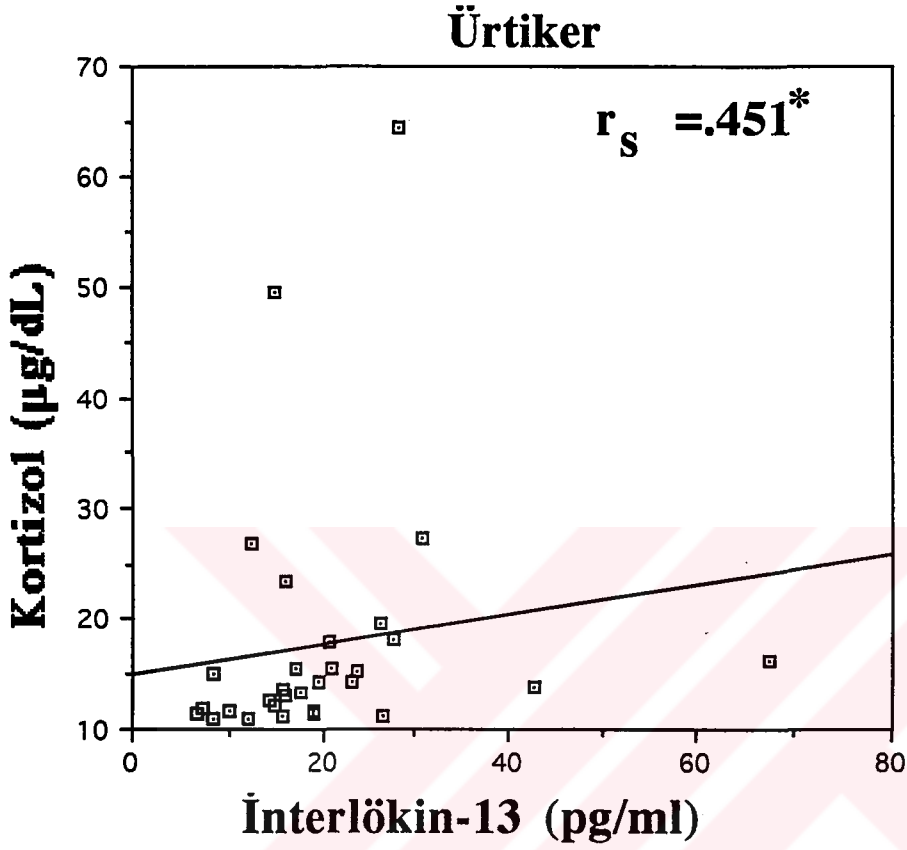
Şekil 15. Ürtikerli olgularda (n=30) ve kontrol grubunda (n=18) serum kortizol ve DHEAS düzeyleri (µg/ml). Veriler, ortalama ± standart hata değerleri olarak gösterilmektedir.

Korelasyon	r_s	P
TİgE-İFN- γ	0.019	>0.05
TİgE-İL-4	0.004	>0.05
TİgE-İL-13	-0.292*	<0.05

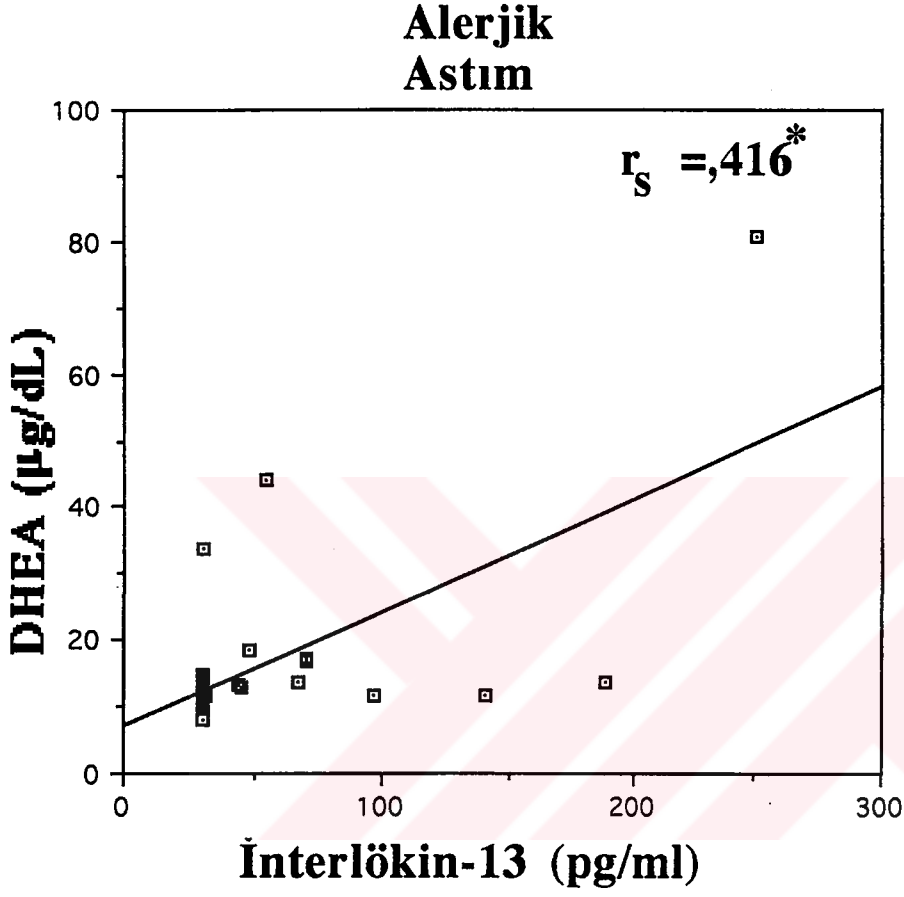
Tablo 9. Alerjili çocuk olgularda (n=77) serum İnterlökin-4, İnterlökin-13 ve İnterferon- γ ile total İgE arasındaki ilişki.



Şekil 16. Ürtiker ön tanısı alan olgularda (n=30) kortizol ve total İgE düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 17. Ürtiker ön tanısı alan olgularda (n=30) kortizol ve interlökin-13 düzeyleri arasındaki ilişki ($p < 0,05$).



Şekil 18. Alerjik astım ön tanısı alan olgularda (n=37) DHEA ve interleukin-13 düzeyleri arasındaki ilişki ($p < 0,05$).

Korelasyon	r_s	P
TİgE / İFN- γ	-0.020	>0.05
TİgE / İL-4	-0.221	>0.05
TİgE / İL-13	-0.264	>0.05
TİgE / DHEA	-0.318	>0.05
DHEA / İFN- γ	0.054	>0.05
Kortizol / İL-13	-0.064	>0.05
DHEA / İL-4	-0.80	>0.05
DHEA / Kortizol	-0.160	>0.05
İFN- γ / İL-13	0.108	>0.05
İFN- γ / İL-4	-0.217	>0.05
İFN- γ / Kortizol	-0.018	>0.05
İL-13 / İL-4	0.005	>0.05
İL-4 / Kortizol	-0.021	>0.05
Kortizol / TİgE	0.144	>0.05

Tablo 10. Alerjik astım tanısı alan olgularda (n=37) hormon (DHEA, Kortizol) veya sitokin (İL-4, İL-13 ve İFN- γ) ve total İgE arasındaki ilişkiler.

Korelasyon	r_s	P
TİgE / İFN- γ	0.280	>0.05
TİgE / İL-4	-0.038	>0.05
TİgE / İL-13	-0.278	>0.05
TİgE / DHEA	0.074	>0.05
DHEA / İFN- γ	0.097	>0.05
DHEA / İL-13	-0.087	>0.05
DHEA / İL-4	0.023	>0.05
DHEA / Kortizol	-0.232	>0.05
İFN- γ / İL-13	0.02	>0.05
İFN- γ / İL-4	-0.188	>0.05
İFN- γ / Kortizol	-0.210	>0.05
İL-13 / İL-4	0.245	>0.05
İL-4 / Kortizol	-0.81	>0.05

Tablo 11. Ürtiker tanısı alan olgularda (n=30) serum hormon (DHEA, Kortizol) veya sitokin (İL-4, İL-13 ve İFN- γ) düzeyleri ile total İgE arasındaki ilişki.

TARTIŞMA

Ayrıntılı bir anket uygulanarak ve fizik muayeneleri gerçekleştirilerek alerji ön tanısı düşünülen çocuk olgular çalışmaya alınmıştır. Olguların anket ve fizik muayene sonuçlarına göre alerjik olgular 5 ayrı klinik tablonun yalnızca birini veya birkaçını bir arada sundu. Anafilaksi olgusu gözlenmedi ve alerjik astım olgusu 37, ürtiker ise 30 vakada tanımlandı. Toplam alerjik olgu sayısı 77'dir.

Tüm alerjik olgular ele alındıklarında Total İgE düzeyleri alerjili olgularda, kontrol grubunda bulunan değerlerden anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur. Serum İgE derişimlerinin alerjik ve/veya paraziter hastalıklı çocuklarda ve erişkinlerde yükselmiş bulunduğuna ait pek çok çalışma bildirilmiştir. Ancak, alerjik ve nonalerjik bireyler arasında büyük bir örtüşme varlığı kliniklerde ayırıcı tanıda sorunlar yaratır. Total İgE ölçümlerinin akut bronkopulmoner aspergillozis' de (ABPA) gözlenen yüksek derişim nedeni ile (>500 IU/ml) yararı tartışılmazdır. Fakat, muhtemel bir alerjen taramasında faydası çok azdır (76,99). Diğer taraftan, İgE myeloma ve Hyper İgE sendromunda yükselen İgE düzeyleri özgül alerjenin belirlenmesinde güçlükler ortaya çıkarır (4,16). Total İgE düzeyleri ve özgül İgE düzeyleri arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar mevcuttur. Bulut ve arkadaşlarının askariyazlı ve alerjili çocuk olgularda yaptığı çalışmada total İgE düzeyleri, spesifik alerjenlere karşı gelişen özgül İgE düzeyleri ile paralel bir yükselme göstermiştir (25). Ancak, bu çalışmada hem ana eksen olarak bu ilişki irdelenmediği için, hem de olgu sayılarının her bir özgül İgE için yeterli istatistiki duyarlılık sağlamayacağı için değerlendirmeye tabi tutulmamıştır.

Alerjik olgularda ve sağlıklı bireylerin İgG, İgA, İgM ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı bir fark gözlenememiştir. Tip II ve Tip III aşırı duyarlılıklarda İgE dışındaki immünoglobülinlerin gerek doğrudan kendilerinin üzerinden dokuların tahribatını tetiklemesi veya kompleman kaskatı üzerinde bunu gerçekleştirmesi mümkündür. Ancak bizim yaptığımız çalışmada bu immünoglobülinlerin düzeyleri

arasında farklılık olmaması, olguların saf Tip I aşırı duyarlılıklar (alerji) olarak seçilmesinde tutarlılığımızı göstermiştir.

Bu çalışmanın ana eksenini Th1 ve Th2 hücrelerinin kutuplaşmasını yansıtan sitokinlerden olan İFN- γ , İL-4 ve İL-13'ün rol aldığı mekanizmalar oluşturmuştur. Sözü edilen İFN- γ , İL-4, İL-13 sitokinlerinin total İgE ile ilişkilerine bakıldığında İFN- γ ve İL-4'ün total İgE ile bir korelasyon göstermediği İL-13'ün ise istatistiki açıdan negatif fakat istatistiki önemi olmayan bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular Th1 ve Th2 kutuplaşması bakımından sitokinlerin total İgE ile ilişkilerine bakılarak değerlendirilmesinin mümkün olmadığı fikrini vermektedir. İL-4 ve İL-13'ün insanda İgE sentezine olan etkilerini kıyaslayan çalışmalarda uygun bir hayvan modelinin eksikliğinden dolayı in vitro hücre klonlarında deneyler yapıldığından yeterli sonuçlar elde edilememektedir. Rekombinant İL-13'ün hücre kültürüne İL-4 ile beraber bırakılması durumunda, İL-4'ün düşük konsantrasyonda olması kaydıyla, additif etki gösterdiği gösterilmiştir (150). Daha da ötesi, total İgE sentezini uyaran bir sitokin olan İL-13'ün antikörlerinin bu deney ortamına verilmesi durumunda İgE sentezi hemen tamamına yakını inhibe edilmiştir. Bu nedenle, İL-13'ün major etkiye sahip olduğunu savunmuşlardır. Diğer bir çalışmada, B hücrelerinin İgE çevrimlemesi için CD4+45RO+bellek/efektör T hücrelerinin bitişik etkinleştirmesinin (Bystander activation) gerekli olduğu ve burada temel rol oynayan sitokinin, İL-4 değil, İL-13 olduğu bildirilmiştir (58).

Bu çalışmada, alerjik olgularda İFN- γ kontrol grubuna göre düşmüş iken İL-4 yaklaşık olarak 10 kat ve İL-13 ise yaklaşık olarak 7 kat artmıştır. Bu veriler, bu iki interlökinin İgE üretimine olan etkilerini in vivo olarak doğrulamıştır. İFN- γ 'nın Th1 lenfosit alt grubu tarafından üretildiği ve ortama verildiği Th1 hücrelerinin sayıca ve etkinliği açısından baskın hale geçmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. İL-4 ve İL-13 ise Th2 lenfosit alt grubu tarafından salınarak, yine kendilerinin salındığı Th2 hücrelerinin proliferasyonu ve etkinleşmesine uyarı sağlamaktadır (63,123). İn vitro olarak yapılan lenfosit kültürlerinde Th1 ve Th2 hücreleri arasındaki dengenin belirlenmesinde bu sitokinler çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. Orta dereceli atopik astması bulunan

çocukların periferik kanlarından hazırlanan hücre kültürlerinde İFN- γ 'nın azaldığı İL-4'ün arttığı gösterilmiştir (75). Atopik astmalılarda CD8⁺T hücrelerinin de İL-4 ürettiği gözlenmiştir (187). Alerjik astım, nonalerjik astım, atopik dermatitli ve sağlıklı kontrol grubu çocuklarda yapılan bir çalışma ortaya koymuştur ki atopik dermatitlilerde İFN- γ üretimi düşerken İFN mRNA'sı artmaktadır (posttranslasyonel defekt). Ancak, in vitro olarak gösterilen bu fenomenin in vivo olarak doğrulanması konusunda çok az çalışma vardır. Bunun temel nedeni sözü edilen bu sitokinlerin serumda çok az miktarlarda bulunmasına bağlı olarak karşılaşılan güçlüklerdir.

İFN- γ ve İL-4 arasında istatistiki açıdan önemli negatif korelasyon in vivo olarak bu çalışmada gösterilmiştir. Bu da Th1 ve Th2 lenfosit alt gruplarının kutuplaşmasını açıklayan bir bulgudur. Aynı ilişkinin İFN- γ ve İL-13 arasında gözlenmemiş olması İL-13'ün başka hücre grupları tarafından da yoğun olarak salgılanmış olma ihtimalini kuvvetlendirmektedir (150, 181). Diğer taraftan, bazofillerin İL-13 üretebildikleri gen düzeyinde gösterilmiştir (181). Yine bilimsel bir kısım savlarda sunulan Th1/Th2 kutuplaşmasına yönelik ilişkilerde İL-4'ün majör rolü vurgulanmasına rağmen İL-13'e değinilmemektedir (123, 114). İL-13 ve İL-4 arasında pozitif bir korelasyon bulunmasına rağmen bunun istatistiksel önem arzetmemesi de bu kanaatimizi desteklemektedir. Özgül immünoglobülin düzeyleri ve sitokinler arasındaki ilişkiye yönelik in vitro çalışmalar bilimsel savlara yönelik çıkarımlara uyan veriler sunmuşlardır. Akar antijenleri, atopik astım hastalarında hazırlanan hücre kültürüne uygulandığında bazofillerde İL-13 ve İL-4 uyarımı artmıştır. Her iki sitokin düzeyi akarlar karşı gelişen spesifik İgE ile korelasyon göstermiştir (181). İL-4 ve İL-13 benzer fonksiyonel özellik gösteren sitokinler olmasına rağmen regülasyondaki farklı rolleri tam aydınlatılamamıştır. Yapılan bir çalışmada İFN- α 'nın İL-4 ve İL-13'ün sentezini mitojenlerle uyarılan hücre popülasyonlarında etkilemedikleri gösterilmiştir. Ancak, antijenle uyarılan hücre popülasyonlarında İL-13'ü etkileyerek inhibe ederken, İL-4'e etki etmediği gösterilmiştir (57). T hücreleri İL-13 reseptörleri bulundurmamaktadır. Bu nedenle İL-13'ün Th2 hücre kutuplaşmasını İL-4'ün aksine niçin uyardığı kolayca anlaşılabilir. İL-4'ün bulunamaması veya düşük

konsantrasyonlarda bulunması durumunda İgE sentezinin optimal uyarısı için İL-13 gerektiği bir diğer çalışmada belirtilmiştir (48). Yenidoğanda kord kanından alınan mononükleer hücre kültürlerinde antijen ile uyarı sonrası azalmış İFN- γ üretiminin alerjik hastalıkların yaklaşık olarak % 33'ünde bir risk faktörü olduğu 6 yıllık bir kesit çalışmasında gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada, gıda aşırı duyarlılığı bulunan ve spesifik İgE ile doğrulanan çocuklarda artmış İL-4, ve fakat normal İFN- γ üretimi tespit edilmiştir (27). Atopik astım solunum yollarının yangısal yanıtını içeren ve Th2 sitokinlerin, özellikle İL-4 ve İL-5, artışı görülen bir hastalıktır. İL-13 ün etkileri ve rolü daha az anlaşılmış ve halen araştırılmakta olan bir konudur (80). Gruplar arasında İL-13 üretiminin RAST'la tespit edilen spesifik İgE üretimiyle önemli korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Koning ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışma İL-13'ün atopik dermatitin şiddetini gösterdiğini ortaya koymuştur (100).

Bu sitokinlerin üretimlerindeki değişimlerin moleküler düzeyde aydınlatılmasına yönelik olarak pek çok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada, atopik hastalarda İFN- γ 'nın mRNA'sı düşük bulunmuştur ve serum İgE düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu sonuç İFN- γ 'nın alerjik hastalarda in vitro düzeyde azaldığının diğer bir delilidir ve çalışmamızla uyum arz etmektedir (197). İL-4 ün Th2 yanıtını ve İgE'nin rol aldığı alerjileri erken dönemde lektinleri uyararak henüz duyarlılaşmamış fertlerde tetikledikleri ileri sürülmüştür (71). Hormonlar ve prostaglandinler gibi aracı moleküllerin bu mekanizmadaki etkilerine yönelik çalışmalarda mevcuttur. Örneğin, Th1 polarizasyonunu ilk tetikleyen bir sitokin olarak bilinen İL-12'ye yanıtı ve İL-12 reseptör ekspresyonunu PGE₂ ve deksametazonun inhibe ettiği gösterilmiştir (213). Bu mekanizmaları aydınlatacak moleküler çalışmaların, hücre içi uyarı ileti sistemlerini de içerecek şekilde, genişletilerek yapılmasına halen ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmada, hormonlardan DHEA ve kortizol düzeylerinin Th1/Th2 kutuplaşmasını gösteren İL-4, İL-13 ve İFN- γ sitokinlerle olan ilişkisi de incelenmiştir. Alerjik olguların tümü DHEA ve kortizol düzeyleri açısından karşılaştırıldığında alerjik olgularda kortizol düzeylerinin arttığı DHEA düzeylerinin ise değişmediği gözlenmiştir.

Kortizol düzeylerinin artması Th1 hücrelerini baskılayarak Th2 hücrelerin tetiklenmesine yol açabilir ve bu da alerjinin temel bir nedenini oluşturabilir. Kortizolün Th1 hücrelerini baskılaması ve bununla Th2 lenfosit alt grubunun baskın hale geçerek salgıladıkları İL-4'e bağlı olarak total İgE düzeylerini artırdığı şeklindeki mekanizmayı doğrulamaktadır. Diğer taraftan, ürtikerli olgularda serumda total İgE düzeyleri kortizol ile istatistiki anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Ancak, bu döngünün tamamlanabilmesi için kortizolün İFN- γ ile negatif, İL-4 ile pozitif korelasyon göstermesi ve sitokinlerin total İgE ile korelasyonlarının tespit edilmesi gerekirdi. İleri sürülen bu savın bütün bulgularla desteklenmemiş olması yine in vivo çalışmalarda tespit edilen sitokin düzeylerinin serumda pikogram (pg) düzeylerinde olmasından kaynaklanabilir. Ürtikerli olgularda aynı zamanda kortizol ve İL-13 arasında istatistiki anlamlı pozitif korelasyon bulunması hipotetik anlamlı anlatımı doğrular gibi olsa da alerjide temel sitokin olarak kabul edilen İL-4'ün aynı korelasyon göstermemesi bu savı desteklememektedir. Daha önce belirtildiği gibi hormonların özellikle DHEA'nın ve kortizolün Th1-Th2 kutuplaşmasına olan etkileri bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Fakat, bu çalışmada İL-4 ve İFN- γ 'nın bu hormonlarla istatistiki önemli bir korelasyon göstermemesi in vitro lenfosit çalışmalarında gösterilen bu ilişkinin in vivo olarak saptanamadığı manasına gelmektedir. Bunun temel nedeni bu hormonların hedef hücreleri tarafından hızla tutulmaları ve organizmadaki yarı ömürlerinin az olması ile izah edilebilir (11, 31).

Astımlı ve ürtikerli olgular ayrı ayrı ele alındığında, kortizolün arttığı ve DHEA-SO₄'ün etkilenmediği gözlenmiştir. Alerjik astımlı olgulara bakıldığında, DHEA hormonu artışının İL-13 düzeylerindeki artışlarla istatistiki anlamlı pozitif korelasyon göstermesi, benzer şekilde DHEA'nın Th2 hücre kutuplaşmasına yardım ettiği savını doğrulamaktadır. Ancak ürtikerli olgularda olduğu gibi diğer sitokinler ve İgE arasında korelasyon olmayışı ve İL-4 ve İFN- γ 'nın DHEA düzeylerinden etkilenmemesi, sözü edilen hipotetik resmi tamamlamamıza imkan vermemektedir. Güçlü antiinflamatuar ajanlardan olan kortikosteroidlerin Th1-Th2 polarizasyonuna olan etkileri klasik kitaplarda yer almasına rağmen Braun ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada kortikosteroidlerin hücre

proliferasyonuna etkileri bu bilgilerle karşıtlık arz etmektedir. Kortikosteroidlerin Th1-Th2 klonlama etkisini in vitro inceleyen Braun ve arkadaşları antijenlere spesifik Th1 ve Th2 klonlarının proliferasyonunun hidrokortizon, budezonid ve deksametazon tarafından inhibe edildiğini, ancak gruplar arasında fark olmadığını göstermiştir (21). Nitekim, bu veriler daha önce söz edilen ve bu iki hormonun genel olarak alerjik olgularda sitokin düzeyleri ile korelasyon göstermediğine ilişkin tez verilerimle uyumlu olup, belirtilen fenomenin her çalışmada tekrar edilebilirlik oranının düşük olduğuna bir işarettir. Yine de, bu fenomeni moleküler açıdan irdelemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada, glukokortikoidlerin gen seviyesinde İL-4 promoterinin Kalsiyum (Ca) ve kalsinörin tarafından uyarılmasını inhibe ettiği rapor edilmiştir (32). Primer CD4⁺T hücre kültürlerinde yapılan çalışmada glukokortikoidlerden olan mometazon ve flutikazon (topikal kortikoid) İL-4 ve İL-5 üretimlerini inhibe etmişlerdir (203). Böylece, moleküler çalışmalarda glikokortikoidlerin Th2 hücre proliferasyonunu inhibe edebileceği gösterilmiştir.

Çalışmada, ürtikerli çocuk hasta grubunda kortizol ve Total İgE düzeyleri arasında pozitif anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Aynı ilişki, tüm alerjik olgular veya astımlı olgular istatistiksel olarak ele alındığında bulunamamıştır. Glikokortikoidlerin antijen spesifik İgE'yi inhibe ettiği buna karşın total İgE ve İgG4'ü arttırarak alerjik hastalıklarda rol aldığı belirtilmiştir (3). Akdiş ve arkadaşlarının çalışması bizim ürtiker sonuçlarımızla uyumludur. Ancak, astımlı olguların farklı veriler sunması ayrıntılı araştırmalara gereksinim duyacaktır. Ürtikerin klinik olarak daha fazla bir vücut alanında etkili olduğu ve sistemik alerjik bir tepki olarak kabul edildiği göz önünde bulundurulduğunda, bronşlara sınırlanmış bir astım olgusunda etkilenen immün hücre popülasyonlarının nicel ve nitel olarak farklılık sunacağı varsayılabilir.

Bu çalışmada, temel çıkarımlardan en önemlisi sitokinlerin dışarıdan module edilmesinin alerji sağıtımına bir katkısı olabileceğine ilişkindir. Kısaca tekrarlırsak, Th hücreleri ürettikleri lenfokin türlerine göre bazı alt kümelere ayrılırlar: Th0, Th1 ve Th2. Th1 klonları İFN- γ ve İL-2 üretirler, fakat İL-4 ve İL-5 üretmezler. Buna karşın, Th2 hücreleri

İL-4, İL-5 ve İL-13 üretmelerine rağmen, İFN- γ ve İL-2 sitokinleri üretmezler. Th0 klonu ise her iki hücrenin sitokin profiline sahiptirler. Geniş açıdan ele alırsak, Th1 hücrelerinin salgıladığı lenfokinler B hücrelerinin İgM ve İgG2 üretimine yol açarak ve makrofajları uyarak, hücrel immün sistemi harekete geçirirler (100, 123). Paraziter enfeksiyonlar, örneğin, helminth enfeksiyonları Th2 baskın yanıtı uyarır. Tersine, protozoan hücreiçi paraziti *Leishmania major* ise Th1 yanıtını ön plana çıkarır. Eğer, konak Th1 yanıtı veremez ise hücrel bağışıklık yanıtı görülemez ve *Leishmania* paraziti ölüme neden olur. İFN- γ ve İL-12 sitokinleri Th kutuplaşmasını Th1 lehine, İL-4 ise Th2 lehine çevirmektedir. Saflaştırılmış protein türevleri (PPD), ortamda İL-4 varlığında Th2 hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasını sağlamaktadır (123, 133). İFN- γ ise Th2 klonunun İL-2 ve İL-4'e yanıt olarak çoğalmasını baskılamaktadır (49, 63). Atopik hastalarda alerjene özgül T hücreleri genellikle Th2 alt grubuna ait olup, bu hücreler B hücreleri tarafından İgE üretimini uyaran ve İgE güdümlü alerjik hastalıklarda rol oynayan İL-4 ve İL-13'ü üretirler (100). Bu sitokinlerin dışarıdan verilen tetikleyici sitokin düzeyleri veya sitokin antagonistleri ile regüle edilerek sağıtım sağlanabileceği bir çok çalışmada gerçekleştirilmiştir. İFN- γ tedavisinin atopik dermatitlerde etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak bu tedavi tam olarak klinik protokollere oturmamıştır. Yapılan bir çalışmada kan eozinofil yüzdeleri %9'dan az olan ve serum İgE düzeyleri 1500 IU/ml'nin altında olanlarda İFN- γ tedavisinin tavsiye edilebileceği belirtilmiştir (130). Atopik dermatitli çocuklardan elde edilen PBMC kültürlerinde İL-4, İL-10'un fazla olduğu İFN- γ 'nın ise az bulunduğu (PHA veya PMA+iyonomisin uygulamasından sonra) gözlenmiştir. Ancak, bu hücreler İFN- γ ile önceden muamele edildiğinde sitokinler arasındaki denge restore edilmiştir (135). Jung ve arkadaşlarının çalışmasında ise atopik bireylerden alınan T hücrelerinden hazırlanan kültürlerde azalmış İFN- γ üretiminin intrinsek yani genetik temele dayalı olmadığı gösterilmiştir. İL-2 ile İFN- γ üretiminin tamamen normale döndürülmesi bozulmuş Th1 yanıtını prekürsör T hücresi düzeyinde düzeltilebileceği gösterilerek ispat edilmiştir (87). Atopik dermatitli hastalarda rekombinan İFN- γ 'nın uzun dönem tedavide kullanılmasıyla klinik şiddeti gösteren parametrelerinde önemli azalma gözlenmiştir (172).

H1 blokeri olan terfanadinin insan periferel T hücrelerinde Th2 tip sitokin (IL-4, IL-5) üretimini inhibe ettiği ve bunu özgül olarak yaptığı gösterilmiştir. Th1 sitokinleri olan IL-2 ve İFN- γ 'yı ise inhibe etmediği gösterilmiştir (127). İleride yapılacak çalışmalarda alerjik hastalıkların moleküler temelleri ön planda tutularak yeni tedavi protokolleri oluşturulmaya yönelinebilir.

Sonuç olarak, bu çalışma alerjide Th1 ve Th2 kutuplaşmasına in vivo olarak bir ışık tutabilmek için yapılmıştır. Bu çalışmalar temelinde, İL-4 ve İL-13 üretiminin baskılanması veya antikorlarla bloke edilmesi veya İFN- γ uygulanması ile Th1 baskınlığının temini yoluyla Th2 popülasyonunun ve dolayısıyla salgıladıkları sitokinlerin düzeylerinin düşürülmesi gelecekte Tip I alerjilerin tedavisinde önemli bir yer alabilir. Th1 hücre baskınlığının tetiklenmesi son derece basit bir uygulama olarak BCG aşısının tekrar dozunun uygulanmasıyla başarılabilir. Böylece, organizmanın içsel düzenlemesine en az müdahale ile bir tedavi yöntemi araştırılabilir (115, 153, 41, 191).

ÖZET

İmmün reaksiyonlar, bazı durumlarda koruyucu ve iyileştirici olmaktan çıkarak, dokular ve organları hasara uğraticı özellik kazanabilirler. Antijenlere karşı organizmanın hasarlayıcı düzeyde meydana getirdiği değişmiş reaktif immün cevaba "alerji" veya "hipersensitivite" denmektedir. Bunun yanında, alerji terimi daha çok İgE aracılığı ile oluşan anafilaktik hipersensitivite için kullanılmaktadır. Alerjenlere karşı oluşan antikorlar koruyucu değil, ancak duyarlandırıcı antikorlar olan, İgE sınıfı özgül antikorlardır. Bu antikorlar, deri ve diğer dokulardaki mast hücreleri ile bazofillere bağlanabilme yeteneği taşırlar. Alerjenler, mutad olarak solunum sistemi, deri, sindirim sistemi veya parenteral yolla organizmaya giriş yapabilirler. Şok organına göre de, lokal veya sistemik belirtiler ortaya çıkar.

Th hücreleri ürettikleri lenfokin türlerine göre bazı alt kümelere ayrılırlar: Th0, Th1 ve Th2. Th1 klonları İFN- γ ve İL-2 üretirler, fakat İL-4 ve İL-5 üretmezler. Buna karşın, Th2 hücreleri İL-4, İL-5 ve İL-13 üretmelerine rağmen, İFN- γ ve İL-2 sitokinleri üretmezler. Th0 klonu ise her iki hücrenin sitokin profiline sahiptirler. Geniş açıdan ele alırsak, Th1 hücrelerinin salgıladığı lenfokinler B hücrelerinin İgM ve İgG₂ üretimine yol açarak ve makrofajları uyararak, hücrel immün sistemi harekete geçirirler. Böylece viral, bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlara karşı savunma yaparlar. Sıvısal immüniiteyi uyaran Th2 hücreleri ise özellikle, İgE ve İgG yanıtları ile bazı helmint enfeksiyonlarına karşı savunma başlatırlar ve alerjiyi tetiklerler. Th1 ve Th2 yönünde hücre gelişiminin hangi faktörler tarafından başlatıldığı tam olarak bilinmiyor. Th1 ve Th2 hücrelerinin gelişimini birbirine zıt yönde polarize eden iki önemli sitokinin İL-12 ve İL-4 olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın ana eksenini Th1 ve Th2 hücrelerinin kutuplaşmasını yansıtan sitokinlerden olan İFN- γ , İL-4 ve İL-13'ün rol aldığı alerjik mekanizmalar oluşturmuştur.

Ayrıntılı bir anket uygulanarak ve fizik muayeneleri gerçekleştirilerek alerji ön tanısı düşünülen 77 çocuk olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların anket ve fizik muayene sonuçlarına göre alerjik olgular 5 ayrı klinik tablonun yalnızca birini veya birkaçını bir

arada sundu. Anafoksi olgusu gözlenmedi ve alerjik astım olgusu 37, ürtiker ise 30 vakada tanımlandı. Kontrol grubu aynı yaş grubunda ve aynı bölgede yaşayan, aynı sosyoekonomik göstergelere sahip olan ve herhangi bir alerjik hastalığı bulunmayan ve klinik olarak tamamen sağlıklı kabul edilen gönüllü çocuklardan (n=30), ailelerinin onayı alınarak, rastgele seçim ile oluşturuldu.

Total İgE ve özgül İgE düzeyleri serumda ELİSA yöntemi ile üretici firmaların tarifi üzerine belirlendi (İgE; Int. Immuno-Diagnostics, USA, Özgül İgE; Dr. Fooke, Neuss, Germany). İFN- γ , İL-4, İL-13 (ELISA, CLB, Amsterdam, Netherlands) ELİSA yöntemi ile değerlendirilmiştir. İgG, İgA, İgM seviyeleri nefelometrik yöntemle ölçüldü (Beckman Array®360 Systems, Beckman, Kaliforniya, USA). Kortizol için Chiron Diagnostics Corp. (ACS 180®, Cedex, Fransa), DHEAS için ise DPC (Immulite®2000 Kaliforniya, ABD) kemilimmünisense kitleri kullanılarak, tetkikler üretici firmaların tarifi üzerine yapıldı.

İstatistiksel yöntemler olarak, bağımsız örneklerde student's *t* testi, Mann-Whitney U testi, korelasyon analizi (Spearman) ve multiple regresyon analizleri SPSS 6.0 for Windows 95 kullanılarak yapıldı.

Tüm alerjik olgular ele alındıklarında Total İgE düzeyleri alerjili olgularda, kontrol grubunda bulunan değerlerden anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur. Alerjik olgularda ve sağlıklı bireylerin İgG, İgA, İgM ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı bir fark gözlenememiştir.

Sözü edilen İFN- γ , İL-4, İL-13 sitokinlerinin total İgE ile ilişkilerine bakıldığında İFN- γ ve İL-4'ün total İgE ile bir korelasyon göstermediği İL-13'ün ise istatistiki açıdan negatif fakat istatistiki önemi olmayan bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular Th1 ve Th2 kutuplaşması bakımından sitokinlerin total İgE ile ilişkilerine bakılarak değerlendirilmesinin mümkün olmadığı fikrini vermektedir. Bu çalışmada, alerjik olgularda İFN- γ kontrol grubuna göre düşmüş iken İL-4 yaklaşık olarak 10 kat ve İL-13 ise yaklaşık olarak 7 kat artmıştır. Bu veriler, bu iki interlökinin İgE üretimine olan etkilerini in vivo olarak doğrulamıştır.

İFN- γ ve İL-4 arasında istatistiki açıdan önemli negatif korelasyon in vivo olarak bu çalışmada gösterilmiştir. Bu da Th1 ve Th2 lenfosit alt gruplarının kutuplaşmasını açıklayan bir bulgudur. Aynı ilişkinin İFN- γ ve İL-13 arasında gözlenmemiş olması İL-13'ün başka hücre grupları tarafından da yoğun olarak salgılanmış olma ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Bu çalışmada, hormonlardan DHEA ve kortizol düzeylerinin Th1/Th2 kutuplaşmasını gösteren İL-4, İL-13 ve İFN- γ sitokinlerle olan ilişkisi de incelenmiştir. Alerjik olguların tümü DHEA ve kortizol düzeyleri açısından karşılaştırıldığında alerjik olgularda kortizol düzeylerinin arttığı DHEA düzeylerinin ise değişmediği gözlenmiştir. Kortizol düzeylerinin artması Th1 hücrelerini baskılayarak Th2 hücrelerin tetiklenmesine yol açabilir ve bu da alerjinin temel bir nedenini oluşturabilir. Diğer taraftan, ürtikerli olgularda serumda total İgE düzeyleri kortizol ile istatistiki anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Ancak, bu döngünün tamamlanabilmesi için kortizolün İFN- γ ile negatif, İL-4 ile pozitif korelasyon göstermesi ve sitokinlerin total İgE ile korelasyonlarının tespit edilmesi gerekirdi.

Astımlı ve ürtikerli olgular ayrı ayrı ele alındığında, kortizolün arttığı ve DHEA-SO₄'ün etkilenmediği gözlenmiştir. Alerjik astımlı olgulara bakıldığında, DHEA hormonu artışının İL-13 düzeylerindeki artışlarla istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermesi, benzer şekilde DHEA'nın Th2 hücre kutuplaşmasına yardım ettiği savını doğrulamaktadır. Ancak ürtikerli olgularda olduğu gibi diğer sitokinler ve İgE arasında korelasyon olmayışı ve İL-4 ve İFN- γ 'nın DHEA düzeylerinden etkilenmemesi, sözü edilen hipotetik resmi tamamlamamıza imkan vermemektedir.

Çalışmada, ürtikerli çocuk hasta grubunda kortizol ve total İgE düzeyleri arasında pozitif anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Aynı ilişki, tüm alerjik olgular veya astımlı olgular istatistiksel olarak ele alındığında bulunamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma alerjide Th1 ve Th2 kutuplaşmasına in vivo olarak bir ışık tutabilmek için yapılmıştır. Bu çalışmalar temelinde, İL-4 ve İL-13 üretiminin baskılanması veya antikorlarla bloke edilmesi veya İFN- γ uygulanması ile Th1 baskınlığının temini

yoluyla Th2 populusyonunun ve dolayısıyla salgıladıkları sitokinlerin düzeylerinin düşürülmesi gelecekte Tip I alerjilerin tedavisinde önemli bir yer alabilir.



SUMMARY

Immune reactions, in certain circumstances, may act as a damaging machinery in tissues and organs apart from their defending and recovering effects. Altered reactive immune response to antigens, which was mediated by the organism in destructive level, is called "allergy" or "hypersensitivity". In addition, the term "allergy" is mostly used to define anaphylactic hypersensitivity caused by IgE. Antibodies formed against allergens are not defensive ones, but IgE class specific and sensitising antibodies. These antibodies have a capability to bind mast and basophyl cells in the skin and other tissues. Allergens can normally enter an organism via respiratory and digestive systems, the skin or parenteral route. Then, regional or systemic symptoms emerge in regard with targeted shock organ.

T-helper (Th) cells are divided into subgroups regarding with their lymphokine products: Th0, Th1 and Th2. Th1 clones produce IFN- γ and IL-2, but not IL-4 and IL-5. On the other hand, Th2 cells produce IL-4, IL-5 and IL-13, but not IFN- γ and IL-2 cytokines. Th0 clone has cytokine profile for the both. On the whole, lymphokines secreted by Th1 cells triggers the cellular immune response by causing to the synthesis of IgM and IgG₂ from B cells and inducing the macrophages. Then, they make a defence against viral, bacterial, fungal and protozoal infections. Th2 cells, which stimulate humoral immunity, have especially started a defence against certain helminth infections through IgE and IgG responses and trigger allergy. It has not been known yet by which factors the polarisation of Th1 and Th2 cells is mediated in the whole framework. However, it is known that IL-12 and IL-4 are the most important cytokines, which cause to the polarisation of Th1 and Th2 for the both opposite directions. The main route of this study is builded by the allergic mechanisms in which cytokines reflecting the polarisation of Th1 and Th2 cells, such as IFN- γ , IL-4 and IL-13, play roles.

Seventy-seven children cases previously diagnosed as an allergic disease were administrated to the study by applying a detailed questionnaire and carrying out physical

examination. The allergic cases presented one alone or a few of 5 clinical manifestations together in regard with their questioner and physical examination findings. No anaphylaxi case was observed, and allergic asthma was determined in 37 and urticaria in 30 cases. A control group(n=30) was formed by random selection amongst volunteer children in the same age range, living in the same area, having the same socio-economical parameters and without any allergic disease and being accepted as wholly healthy subjects by taking written concepts of their own parents.

Total IgE and specific IgE levels were determined by ELISA as described by manufacturers (IgE; Int. Immuno-Diagnostics, USA, Specific IgE; Dr. Fooke, Neuss, Germany). IFN- γ , IL-4, IL-13 (ELISA, CLB, Amsterdam, Netherlands) was assessed by ELISA. IgG, IgA, IgM were measured by nephelometry (Beckman Array[®]360 Systems, Beckman, California, USA). Assessments were carried out by using chemiluminescence kit systems for cortisol, Chiron Diagnostics Corp. (ACS 180[®], Cedex, France), for DHEAS, DPC (Immulite[®]2000 California, USA) as instructed by manufacturers.

In statistical analysis, student's *t* test in independent samples, Mann-Whitney U test, correlation (Spearman) and multiple regression analyses were applied by using SPSS 6.0 for Windows 95.

When considered the whole allergic cases, total IgE levels were found to be higher in allergic cases than the controls. No statistically significant difference was observed, when compared levels of IgG, IgA and IgM in allergic cases with the healthy individuals.

As to relationships of cytokines IFN- γ , IL-4 and IL-13 with total IgE mentioned above, it was found that IFN- γ and IL-4 were not correlated with total IgE, and IL-13 showed negative but not statistically significant correlation. These results indicate that it is not possible to evaluate Th1 and Th2 polarisation by just investigating the relationship between cytokines and total IgE. In this study, while IFN- γ diminished in allergic cases when compared to the control group, IL-4 elevated approximately 10-fold and IL-13 approximately 7-fold. These results approve the in vivo effects of both cytokines on IgE synthesis. It is in vivo shown in this study that there is a statistically significant negative

correlation between IFN- γ and IL-4. This is a finding explaining the polarisation of Th1 and Th2 lymphocyte subgroups. Not observing the same relationship between IFN- γ and IL-13 make strong the possibility of IL-13 to be abundantly produced by some other cells.

In this study, the relationship amongst levels of hormones, DHEA and cortisol, and cytokines such as IL-4, IL-13 and IFN- γ indicator for Th1/Th2 polarisation. When compared all the allergic cases for DHEA and cortisol levels, it was observed that cortisol levels increased and DHEA levels did not alter in allergic cases. The elevation of cortisol levels may lead to triggering Th2 cells by suppressing Th1 cells, and this may create the main reason of allergy. On the other hand, there was a statistically significant correlation between total IgE and cortisol levels. However, it was necessary to find negative correlation between cortisol and IFN- γ levels, and positive correlation between cortisol and IL-4 levels to complete the loop-mechanism.

When considered asthma and urticaria cases separately, it was observed that cortisol levels elevated, but DHEA-SO₄ levels did not alter. In allergic asthma cases, observing the statistically significant correlation between elevations of DHEA and IL-13 levels approves the hypothesis for mediatory role of DHEA in Th2 cell polarisation. However, as happened in urticaria cases, absence of a correlation between other cytokines and IgE and not altering of IL-4 and IFN- γ by DHEA levels do not give the chance to complete the hypothetical picture mentioned above.

In the study, a significant positive correlation was observed between cortisol and total IgE levels in children with urticaria. The same relationship was not found, when statistically considered the whole allergic and asthma cases.

Consequently, this study was carried out to enlighten Th1 and Th2 polarisation in vivo in allergy. On the basis of the study, suppression of IL-4 and IL-13 production or blockage of them by antibodies, or diminishing of Th2 population and then their cytokine production via maintenance of Th1 dominance by IFN- γ administration may take an important place in Type I allergy treatment in future.

KAYNAKLAR

1. Adams D.O., Hamilton T.A. (1984) The cell biology of macrophage activation. *Ann Rev Immunol.*, 2, 283.
2. Adams D.O., Hamilton T.A. (1992) Molecular basis of macrophage activation: diversity and its origins. In *The Macrophage*, eds. C.E. Lewis and J. O'D. McGee. Oxford University Press, Oxford pp. 75.
3. Akdis CA., Blesken T., Akdis M., Alkan SS., Heusser CH., Blaser K., *Eur J.* (1997) Glucocorticoids inhibit human antigen-specific and enhance total IgE and IgG4 production due to differential effects on T and B cells in vitro. *Eur Immunol* 27(9):2351.
4. Alleveto PA., Deegun, NJ., Chu J-V. (1984) A case of IgE Myeloma: Methodology and Review of the Literature. *Henry Ford Hospital Med. J* 32: 134.
5. Arai K., Le F., Miyajima A., Miyataka S., Narai N. and Yokota T. (1990) Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Ann Rev Biochem.* 59, 783.
6. Armstrong B., Dinan B., Jick H. (1976) Fatal drug reactions in patients admitted to surgical services. *Am J Surg* 132:643.
7. Austen KF. Systemic anaphylaxis in the human being. (1974) *N Engl J Med.*, 291, 661.
8. Barner M., Mohrs M., Brombacher F., Kopf M. (1998) Differences between IL-4R alpha-deficient and IL-4-deficient mice reveal a role for IL-13 in the regulation of Th2 responses. *Curr Biol.*, 8, 669.
9. Beaven MA., Metzger H. (1993) Signal transduction by Fc receptors: the FcεRI case. *Immunol Today*, 14, 222.
10. Beer DJ., Rocklin RE.(1987) Histamin modulation of lymphocyte biology: Membrane receptors, signal transmission, and functions. *Crit Rev Immunol.*, 7, 55.
11. Belisle S., Schiff I., Tulchinsky D., The use of constant infusion of unlabeled dehydroepiandrosterone for the assessment of its metabolic clearance rate, its half-life, and its conversion into estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 Jan; 50(1):117.

12. Benjamin DC., Berzofsky JA., East IJ., Gurd FR., Hannum C., Leach SJ., Margoliash E., Michael JG., Miller A., Prager EM., et al. (1984) The antigenic structure of proteins: a reappraisal. *Ann Rev Immunol.*, 2, 67.
13. Berezin S., Schwartz SM., Glassman M., Newman LJ. (1989) Gastrointestinal milk intolerance of infancy. *Am J Dis Child.*, 143, 361.
14. Bernstein IL. (1982) Isocyanate-induced pulmonary disease: a current prospective. *J Allergy Clin Immunol.* 70, 24.
15. Bernton HS., Brown H. (1970) Insect allergy: the allergenicity of the excrement of the Cockroach. *Ann Allergy*, 28, 543.
16. Bertnstein IL. (1998) The proceedings of the task force on guideliness for standardising old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 82: 487.
17. Bock SA., Atkins FM. (1990) Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J pediatr.*, 117, 561.
18. Bock SA. (1987) Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*, 79, 683.
19. Bock SA., Sampson HA., Atkins FM., Zeiger RS., Lehrer S., Sachs M., Bush RK., Metcalfe DD. (1988) Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual [see comments] *J Allergy Clin Immunol.*, 82, 986.
20. Bogdan C., Vodovotz Y., Paik J., Xie Q.-w., Nathan C. (1994) Mechanism of suppression of nitric oxide synthase expression by interleukin-4 in primary mouse macrophages. *J Leu Biol.*, 55, 227.
21. Braun C., Huang SK., Bashian GG., Kagey Sobotka A., Lichtenstein LM., Essayan DM. (1997) Corticosteroid modulation of human, antigen-specific Th1 and Th2 responses. *J Allergy Clin Immunol* 100(3):400.
22. Bruce MG., Strobel S, Hanson DG, Ferguson A. (1987). Irradiated mice lose the capacity to process fed antigen for systemic tolerance of delayed-type hypersensitivity. *Clin Exp Immunol.*, 70, 611.

23. Buckley RH., Metcalfe DD. (1982) Food allergy. *JAMA.*, 248, 2627.
24. Bukantz S.C., Lockey R.F. (1993) IgE immediate hypersensitivity, *Bronchial Asthma Mechanisms and Therapeutics*. Little, Brown and Company, Boston. pp.68.
25. Bulut V., Aygen M., Gödekmerdan A., Yılmaz E., Bozkurt H., Yılmaz M. (1999) Askariyazlı çocuklarda gözlenen aşırı duyarlılıklarda Th1-Th2 kutuplaşması ve özgül İgE üretimi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 29:96.
26. Businco L., Benincori N., Cantani A. (1984) Epidemiology, incidence and clinical aspects of food allergy. *Ann Allergy*, 53,615.
27. Campbell DE., Hill DJ., Kemp AS. (1998) Enhanced IL-4 but normal interferon-gamma production in children with isolated IgE mediated food hypersensitivity. *Pediatr Allergy Immunol* 9(2):68.
28. Cebra JJ., Komisar JL., Schweitzer PA. (1984) CH isotype "switching" during normal B-lymphocyte development. *Ann Rev Immunol*, 2,493.
29. Chang-Yung M., Giclas PC., Henson PM. (1980) Activation of complement by plicatic acid, the chemical compound responsible for asthma due to Western red cedar. *J Allergy Clin Immunol.*, 65, 333.
30. Chapman MD., Platts-Mills TAE. (1980) Purification and characterization of the major allergen from *dermatophagoides pteronyssinus* antigen P₁. *J Immunol.*, 125, 587.
31. Chatteraj SC., Watts NB. (1986) "Textbook of Clinical Chemistry" (Tietz NW). *Endocrinology*. 997-1171. West Washington Square. Philadelphia.
32. Chen R., Burke TF., Cumberland JE., Brummet M., Beck L., Casolaro V., Georas SN. (2000) Glucocorticoids inhibit calcium- and calcineurin-dependent activation of the human IL-4 promoter. *J Immunol* 164 (2):825.
33. Clark EA., Lane PJJ. (1991) Regulation of human B-cell activation and adhesion. *Ann Rev Immunol.*, 9,97.
34. Classen DC., Pestotnic SL., Evans RS., Burke JP. (1992) Computerized surveillance of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA.*, 266, 2847.

35. Clein NV. (1958) Cow's milk allergy in infants and children. *Int Arch Allergy* 13:245.
36. Coca AF., Cooke RA. (1923) On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness. *J Immunol*, 8,163.
37. Coffman R.L., Leberman D.A., Rothman P. (1993) Mechanism and regulation of immunoglobulin isotype switch. *Adv Immun.*, 54, 229.
38. Cooke RA., Barnard JH., Hebal S. (1935). Serologic evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hayfever). *Exp Med.*, 62, 733.
39. Coombs RRA., Gell PGH. (1975) Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and diseases. Gell PGH, Coombs RRA, Lachman PJ, eds. *Clinical Aspects of immunology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 761.
40. Cuups TR., Fauci AS. (1982) Corticosteroid- mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev.*, 65, 133.
41. Das SD., Narayanan PR., Kolappan C., Colston MJ. The cytokine response to bacille in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 Oct; 2(10):836.
42. Davis MM., Bjorkman PJ. (1988) T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature*, 334, 395.
43. De Franko AL: (1987) Molecular aspects of B-lymphocyte activation. *Ann Rev Cell Biol.*, 3, 143.
44. Del Prete G, Romagnani S. (1994) The role of Th1 and Th2 subsets in human infectious diseases. *Trends Microbiol.*, 2, 4.
45. de Shazo RD., Smith DL (editors). (1992) *Primer on allergic and immunologic diseases*, second edition. *JAMA.*, 268, 2785-2794.
46. De Swarte RD. (1986) Drug Allergy: an overview. *Clin Rev Allergy*, 4, 143.
47. De Swarte RD. (1997) Drug Allergy. Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA., Zeiss CR, eds. *Allergic diseases: Diagnosis and management*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 317.

48. de Vries JE. (1998) The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Allergy Clin Immunol*, 102(2):165.
49. de Vries JE., Carballido JM., Sornasse T., Yssel H. (1995) Antagonizing the differentiation and functions of human T helper type 2 cells. *Curr Opin Immunol* 7(6):771.
50. deWeck AL. (1991) Pharmacologic and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 11, 461.
51. Didier A., Cador D., Bongrand P., Furstoss R., Fourmeron P., Senft., Philip Joet F., Charpin D., Vervloet D. (1987) Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol.*,79, 578.
52. Ditto A, Grammer LC. (1997) Food Allergy. *Allergic Disease: Diagnosis and management*. 5th ed. (Patterson R., Grammer RC., Greenberger PA). (eds) Lippincott, pp. 285.
53. Doherty T.M. (1995) T-cell regulation of macrophage functions. *Curr.Opin.Immun.*, 7, 400.
54. Dolecek C., Steinberger P., Susani M., Kraft D., Valenta R., Boltz Nitulescu G. (1995) Effects of IL-4 and IL-13 on total and allergen specific IgE production by cultured PBMC from allergic patients determined with recombinant pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 25(9):879.
55. Enberg RN., Leickly FE., McCullough J., Bailey J., Ownby DR. (1987) Watermelon and ragweed share allergens. *J Allergy Clin Immunol.*, 79, 867.
56. Eriksson NE. (1978) Food sensitivity reported by patients with asthma and hay fever. *Allergy*, 33, 189.
57. Essayan D., Krishnaswamy G., Oriente A., Lichtenstein LM., Huang SK. (1999) Differential regulation of antigen-induced IL-4 and IL-13 generation from T lymphocytes by IFN-alpha. *J Allergy Clin Immunol*, 103 (3 Pt 1):451.
58. Essayan DM., Han WF., Li XM., Xiao HQ., Kleine Tebbe J., Huang SK. (1996) Clonal diversity of IL-4 and IL-13 expression in human allergen-specific T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 98 (6 Pt 1):1035.

59. Fernandez-Botran, R., Sanders, V.M., Mosmann, T.R., Uhr, J.W. and Vitetta, E.S. (1988) Lymphokine-mediated regulation of the proliferative response of clones of Th1 and Th2 clones. *J Exp Med.*, 168, 543.
60. Finkelman FD., Holmes J., Katona IM., Urban JF Jr., Beckmann MP., Park LS., Schooley KA., Coffman RL. (1990) Lymphokine control of in vivo immunoglobulin isotype selection. *Ann Rev Immunol.*, 8, 303.
61. Finkelman FD., Katona IM., Urban JFJ., Holmes J., Ohara J., Tung AS., Sample JV., Paul WE. (1988) IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J Immunol.*, 141, 7, 2335.
62. Frank MM., Fries LF. (1991) The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunol Today*, 12, 322.
63. Gajewski TF. and Fitch FW. (1988) Anti-proliferative effect of IFN-g in immune regulation. I. IFN-g inhibits the proliferation of Th2 but not Th2 murine HTL clones. *J Immunol.*, 140, 4245.
64. Gauchat JF., Aubry JP., Mazzei G., Life P., Jomotte T., Elson G., Bonnefoy JY. (1993) Human CD40-ligand: molecular cloning, cellular distribution and regulation of expression by factors controlling IgE production. *FEBS Lett*, 315, 259.
65. Geha RF. (1992) Regulation of IgE synthesis in humans. *J Allergy Clin Immunol.*, 90, 143.
66. Gellert M. (1992) Molecular analysis of V(D)J recombination. *Ann Rev Genet.*, 10, 359.
67. Gell PGH, Coombs RRA. (1963) *Clinical aspects of Immunology*, Oxford, Blackwell.
68. Gooding LR. (1992) Virus proteins that counteract host immune defences. *Cell*, 71, 5.
69. Gordon J., Guy GR. (1987) The molecules controlling B lymphocytes. *Immunol Today*, 8, 339.
70. Gray D. (1993) Immunological memory. *Ann Rev Immunol.*, 11, 49.

71. Haas H., Falcone FH., Holland MJ., Schramm G., Haisch K., Gibbs BF., Bufe A., Schlaak M. (1999) Early interleukin-4: its role in the switch towards a Th2 response and IgE-mediated allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 119(2):86.
72. Harriman W., Völk H., Defranoux N., Wabl M. (1993) Immunoglobulin class switch recombination. *Ann Rev Immunol*, 11:361.
73. Hart PH., Vitti GJ., Burgess DR., Whitty G.A., Piccoli D.S., Hamilton J.A. (1989) Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: suppression of human monocyte tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and prostaglandin E₂. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 86, 3803-3807.
74. Heiner DC., Sears JW. (1960) Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *Am J Dis Child*, 100, 500.
75. Hoekstra MO., Hoekstra Y., De Reus D., Rutgers B., Gerritsen J., Kauffman HF. (1997) Interleukin-4, interferon-gamma and interleukin-5 in peripheral blood of children with moderate atopic asthma *Clin Exp Allergy* 27(11):1254.
76. Homburger HA., Katzmann JA. (1993) Methods in laboratory immunology. Principles and interpretation of laboratory tests for allergy. In Middleton, EJr., Reed JE., Ellis EF. (eds). *Allergy Principles and Practice*. 4th ed. St. Louis, Mosby-Yearbook, S:554.
77. Horner WE., Helbling A., Salvaggio JE., Lehrer SB. (1995) Fungal allergens. *Clin Microbiol Rev.*, 8, 161.
78. Horwitz RJ., Bush RK. (1997) Allergens and Other Factors Important in Atopic Disease. *Allergic Disease: Diagnosis and management*. 5th ed. (Patterson R., Grammer RC., Greenberger PA. eds) Lippincott, pp. 75.
79. Howe W., Venables KM., Topping MD., Dally MB., Hawkins R., Law JS., Taylor AJ. (1983). Tetrachlorophthalic anhydride asthma: evidence for specific IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol.*, 71, 5.

80. Huang SK., Xiao HQ., Kleine Tebbe J., Paciotti G., Marsh DG., Lichtenstein LM., Liu MC. (1995) IL-13 expression at the sites of allergen challenge in patients with asthma. *J Immunol* 155(5):2688.
81. Hunter T. (1994) Cytokine production. *Nature* 366, 114.
82. Høst A., Halken S. (1990) A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy*, 45, 587.
83. Imboden JB. (ed) (1997) T Lymphocytes & Natural Killer Cells. In" *Medical Immunology*. 9th ed. (Stites DP., Terr AI., Parslow TG. eds). pp. 130.
84. Ishizaka K., Ishizaka T. (1967) Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol.*, 99, 1187.
85. Ishizaka K., Ishizaka T. (1971) Mechanism of reaginic hypersensitivity. *Clin Allergy*, 1, 9.
86. Jick H. (1985) Adverse drug reactions: the magnitude of the problem. *J Allergy Clin Immunol.*, 74, 555.
87. Jung T., Moessner R., Dieckhoff K., Heidrich S., Neumann C. (1999) Mechanisms of deficient interferon-gamma production in atopic diseases *Clin Exp Allergy* 29(7):912.
88. Kalimi M., Shafagoj Y., Loria R., Padgett D., Regelson W. (1994) Anti-glucocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Mol Cell Biochem.*, 131, 99.
89. Kappes D., Strominger J. (1988) Human class II histocompatibility complex genes and proteins. *Annu Rev Biochem* 57, 991.
90. Kappler JW., Roehm N., Marrack P. (1987) T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell*, 49, 273.
91. Katz SI., Hall RP III., Lawley TJ., Strober W. (1980) Dermatitis herpetiformis: the skin and the gut. *Ann Intern Med.*, 93, 857.
92. Kemp SF., Lockey RF., Wolf BL., Lieberman P. (1995) Anaphylaxis. *Arch Intern Med.*, 155, 1749.
93. Keren DF. (1989) *Flow Cytometry in Clinical diagnosis*. ASCP Press.
94. Kern RA. (1921) Dust sensitization in bronchial asthma. *Med Clin North Am*, 5:751.

95. Khorram O. (1996) DHEA: a hormone with multiple effects. *Curr Opin Obstet Gynecol.*, 8, 351.
96. Kılıçturgay K.(ed) (1997) *Hipersansitivite (Aşırıduyarlılık). İmmunoloji, Güneş ve Nobel Yayınevi.* pp. 209.
97. Kinet JP. (1989) The high-affinity receptor for IgE. *Curr Opin Immunol.*, 2, 499.
98. King TP., Hoffman D., Láwenstein H., Marsh DG., Platts Mills TA., Thomas W. (1995) Allergen nomenclature. *Allergy*, 50, 765.
99. Klink M., Clin MG., Halonen M. (1990) Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol*, 85: 440.
100. Koning H., Neijens HJ., Baert MR., Oranje AP., Savelkoul HF. (1997) T cell subsets and cytokines in allergic and non-allergic children. I. Analysis of IL-4, IFN-gamma and IL-13 mRNA expression and protein production. *Cytokine* 9(6):416.
101. Kroboth PD., Salek FS., Pittenger AL., Fabian TJ., Frye RF. (1999) DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol*, 39, 327.
102. Kuby J. *Immunology.* (1997) 3rd edn. Cells and Organs of the Immune System. New York: WH Freeman and Co., 47.
103. Kuitunen P., Visakorpi JK., Savilahti E., Pelkonen P. (1975) Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance: clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child*, 50: 351.
104. Langeland T. (1983) A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. VI. Occurrence of proteins crossreacting with allergens in hen's egg white from turkey, duck, goose, seagull, and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy*, 38, 399.
105. Lawlor GJ., Fischer TJ. and Adelman DC. (eds). (1995) *Manual of Allergy and Immunology*, 3rd ed. Little, Brown. U.S.A.
106. Levine BB. (1966) Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases in man. *N Engl J Med.*, 275, 1115.

107. Lewis S., Gellert M. (1989) The Mechanism of antigen receptor gene assembly. *Cell* 59:585.
108. Liew FY. (1989) Functional heterogeneity of CD4⁺ T cells in leishmaniasis. *Immunol Today*, 10, 40.
109. Liew FY., Li Y., Severn A., Millot S., Schmidt J., Salter M., Moncada S. (1991) A possible novel pathway of regulation by murine T helper type-2 (Th2) cells of a Th1 cell activity via the modulation of the induction of nitric oxide synthase on macrophages. *Eur J Immunol.*, 21, 2489-2494.
110. Li H., Sim TC., Alam R. (1996) IL-13 released by and localized in human basophils. *J Immunol* 156(12):4833.
111. Lotze M. (1991) In vivo administration of recombinant human Interleukin-4 to patients with cancer. *J Cell Biochem* 33 (suppl) (abstract).
112. Lowenthal JW., Castle BE., Christiansen J., Scherurs J., Rennick D., Arai N., Takabe Y. and Howard M. (1988) Expression of high affinity receptors for murine interleukin 4 (BSF-1) on hemopoietic and nonhemopoietic cells. *J Immunol.*, 140, 456.
113. Lybargar JA., Gallagher JS., Pulver DW., Litwin A., Brooks S., Bernstein IL. (1982) Occupational asthma induced by inhalation and ingestion of garlic. *J Allergy Clin Immunol.*, 69,448.
114. Maggi E. (1998) The TH1/TH2 paradigm in allergy. *Immunotechnology*, 3, 233.
115. Marchant A., Goetghebuer T., Ota MO., Wolfe I., Ceesay SJ., De Groote D., Corrah T., Bennett S., Wheeler J., Huygen K., Aaby P., McAdam KP., Newport MJ. (1999) Newborns develop a Th1-type immune response to *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin vaccination. *Immunol.*, 163(4):2249.
116. Mason D., Fowell D. (1992) T-cell subsets in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 4, 728.
117. Mazur G., Baur X., Modrow S., Becker WM. (1988) A common epitope on major allergens from non-biting midges (Chironomidae). *Mol Immunol.*, 25, 1005.

118. Michel FB., Marty JP., Quet L., Cour R. (1977) Penetration of inhaled pollen into the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*, 115, 609.
119. Milad MA., Ludwig EA., AnnÈ S., Middleton E Jr., Jusko WJ. (1994) Pharmacodynamic model for joint exogenous and endogenous corticosteroid suppression of lymphocyte trafficking. *J Pharmacokinet Biopharm.*, 22, 469.
120. Minty A., Chalon P., Derocq J., Dumont X., Guillemot JC., Kaghad M., Labit C., Leplatois P., Liauzun P., Miloux B et al. (1993) Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature*, 362, 248.
121. Modlin RL., Nutman TB. (1993) Type 2 cytokines and negative immune regulation in human infections. *Current Opin Immunol* 5, 511.
122. Moore KW., O'Garra A., de Waal Malefyt R., Vieira P., Mosmann TR. (1993) Interleukin-10. *Ann Rev Immunol.*, 11, 165.
123. Mosmann T.R. and Coffman R.L. (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol.*, 7, 145.
124. Mosmann TR., Moore KW. (1991) The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol Today.*, 12:A49.
125. Mosmann TR., Sad S. (1996) The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today.*, 17, 138.
126. Mowat AM. (1987) The regulation of immune responses to dietary protein antigens. *Immunol Today.*, 8, 93.
127. Munakata Y., Umezawa Y., Iwata S., Dong RP., Yoshida S., Ishii T., Morimoto C. (1999) Specific inhibition of TH2-type cytokine production from human peripheral T cells by terfenadine in vitro. *Clin Exp Allergy* 29(9):1281.
128. Nathan C.F. (1987) Secretory products of macrophages. *J Clin Invest.*, 79, 319.
129. Natvig JB, Kunkel HG. (1973) Immunoglobulins: Classes, subclasses, genetic variants, and idiotypes. *Adv Immunol.*, 16, 1.
130. Noh GW., Lee KY. (1998) Blood eosinophils and serum IgE as predictors for prognosis of interferon-gamma therapy in atopic dermatitis. *Allergy* 53(12):1202.

131. Nordlee JA., Taylor SL., Jones RT. (1981) Yunginger JW. Allergenicity of various peanut products as determined by RAST inhibition. *J Allergy Clin Immunol*, 68, 376.
132. Nossal GJV. (1989) Immunologic tolerance and the collaboration between antigen and lymphokines in lymphocyte signalling. *Science*, 245, 145.
133. O'Garra A. and Murphy K. (1995) Role of cytokine in development of Th1 and Th2 cells. *Chem Immunol.* in press.
134. Oppenheim JJ., Ruscetti FW. (1997) Cytokines. In" *Medical Immunology*". (Stites DP., Terr AI., Parslow TG.eds). 9th ed. 10, 146.
135. Papadopoulos NG., Bossios A., Syrigou EI., Gourgiotis D., Saxoni Papageorgiou P. (1998) Interferon-gamma pretreatment of peripheral blood mononuclear cells partially restores defective cytokine production in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 9(3):125.
136. Parillo JE., Fauci AS. (1979) Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 19, 179.
137. Parker CW. (1987) Lipid mediators produced through the lipooxygenase pathway. *Ann Rev Immunol.*, 5, 65.
138. Parker DC: (1993) T cell-dependent B-cell activation. *Ann Rev Immunol.*, 11, 331.
139. Parslow TG. (1997) Immunogens, Allergens, & Vaccines. *Medical Immunology*. 9th (Stites DP., Terr AI., Parslow TG.) (eds) Appleton, pp. 5: 74.
140. Parslow TG. (1997) Immunoglobulins & Immunoglobulin Genes. *Medical Immunology*. 9th (Stites DP., Terr AI., Parslow TG. eds) Appleton, pp. 95.
141. Parslow TG. (1997) Lymphocytes & Lymphoid Tissues. In" *Medical Immunology*. 9th (Stites DP., Terr AI., Parslow TG. eds) Appleton, pp. 43.
142. Parslow TG. (1997) The Immune Response. *Medical Immunology*. (Stites DP, Terr AI, Parslow TG. eds). 9th ed. pp. 63.
143. Patterson R. (1987) Formaldehyde reactions and the burden of proof. *J Allergy Clin Immunol.*, 79, 705.

144. Patterson R., Grammer RC., Greenberger PA. (1997) Allergic Disease: Diagnosis and management. 5. Lippincott.
145. Paulley LW. (1954) Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea. *Br Med J*, 2, 1328.
146. Pegram M., Mitsuyasu RT. (1996) Immune Modulation Interferons and Interleukins. *Clinical Immunology, Principles and Practice* (Rich RR, Fleisher TA, Schwarts BD, Shearer WT, Strober W. eds). pp. 2030-2045. Mosby. Year book.
147. Pestka S., Langer JA., Zoon KC., Samuel CE. (1987) Interferons and their actions. *Annu Rev Biochem*, 56, 727.
148. Picker LJ., Butcher EC. (1992) Physiological and molecular mechanism of lymphocyte homing. *Annu Rev Immunol*, 10, 561.
149. Powell GK. (1978) Milk-and soy-induced enterocolitis of infancy: clinical features and standardization of challenge. *J pediatry*, 93, 553.
150. Punnonen J., Yssel H., de Vries JE. (1997) The relative contribution of IL-4 and IL-13 to human IgE synthesis induced by activated CD4+ or CD8+ T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 100, 792.
151. Puri R., Siegel J. (1993) Interleukin-4 and cancer therapy, *Cancer Invest.*, 11, 473.
152. Ravetch JV., Kinet J. (1991) Fc receptors. *Annu Rev Immunol.*, 9, 457.
153. Ravn P., Boesen H., Pedersen BK., Andersen P. Human T cell responses induced by vaccination with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-GuÉrin. *J Immunol* 1997 Feb; 158(4):1949.
154. Reiner S.L. and Seder R.A. (1995) T helper cell differentiation in immune response. *Curr Opin Immunol*. 7, 360.
155. Remold H., Welte K., Rubin B. and Murray H.W. (1984) Activation of human macrophages: comparison of other cytokines with IFN- γ . *J Exp Med*. 160, 601.
156. Roitt I., Brostoff J., Male D. (eds) (1998). *Complement. Immunology* 5th ed. pp. 43.

157. Roitt I., Brostoff J., Male D. (eds) (1998). Development of the Immune System. Immunology. 5th ed. pp. 155.
158. Roitt I., Brostoff J., Male D. (eds) (1998). Hypersensitivity-Type I. Immunology. 5th ed. pp. 301.
159. Roitt I., Brostoff J., Male D. (eds) (1998). Hypersensitivity-Type II. Immunology. 5th ed. pp. 319.
160. Roitt I., Brostoff J., Male D. (eds) (1998). Hypersensitivity-Type III. Immunology 5th ed. pp. 329.
161. Roitt I., Brostoff J., Male D. (eds) (1998). Hypersensitivity-Type IV. Immunology. 5th ed. pp. 341.
162. Roitt I., Brostoff J., Male D. (eds) (1998). The lymphoid system. Immunology. 5th ed. Mosby, pp. 31.
163. Rolink A., Melchers F. (1991) Molecular and cellular origins of B lymphocyte diversity. Cell, 66, 1081.
164. Romagnani S. (1995) Biology of human Th1 and Th2 cells. J Clin Immunol, 15, 301.
165. Romagnani S. (1991) Type 1 T helper and type 2 T helper cells: functions, regulation and role in protection and disease. Immunol Today., 12, 256.
166. Ryan DH., Fallon MA., Horan PK. (1988) Flow cytometry in the clinical laboratory. Clin Chem Acta., 171, 125.
167. Sampson HA. (1991) Food hypersensitivity and atopic dermatitis. Allergy Proc, 12, 327.
168. Sampson HA. (1989) Infantile colic and food allergy: fact or fiction? J Pediatr, 115, 583.
169. Sanderson CF. (1992) Interleukin-5, eosinophils, and disease. Blood, 79, 3101.
170. Sands W.A., Bulut V., Severn A., Xu D., Liew, F.Y. (1994) Inhibition of nitric oxide synthesis by interleukin-4 may involve inhibiting the activation of protein kinase C epsilon. Eur J Immunol. 24, 2345-2350.

171. Schatz DG., Oettinger MA., Schlissel MS. (1992) V(D)J recombination: molecular biology and regulation. *Annu Rev Immunol.*, 10, 359.
172. Schneider LC., Baz Z., Zarcone C., Zurakowski D. (1998) Long-term therapy with recombinant interferon-gamma (rIFN-gamma) for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 80(3):263.
173. Schwartz RH. (1989) Acquisition of immunological self-tolerance. *Cell*, 57, 1073.
174. Schwartz RH. (1992) Costimulation of T lymphocytes: Role of CD28 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell*, 71, 1065.
175. Scott P., Kaufmann SHE. (1991) The role of T cell subsets and cytokines in the regulation of infections. *Immunol Today.*, 12, 346.
176. Sedgwick JD., Holt PG. (1986) Induction of IgE-secreting cells in the lymphatic drainage of the lungs of rats following passive antigen inhalation. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 79, 329.
177. Sela M. (1969) Antigenicity: Some molecular aspects. *Science*, 166, 1365.
178. Serafin WE., Austen KF. (1987) Current concepts: Mediation of immediate hypersensitivity reactions. *N Engl J Med*, 317, 30.
179. Sheffer AL., Tong AK., Murphy GF., Lewis RA., McFadden ER Jr., Austen KF. (1985) Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol*, 75, 479.
180. Sher A., Coffman RL. (1992) Regulation of immunity to parasites by T cells and T cell-derived cytokines. *Annu Rev Immunol.*, 10, 385.
181. Shimizu Y., Shichijo M., Hiramatsu K., Takeuchi M., Nagai H., Takagi K. (1998) Mite antigen-induced IL-4 and IL-13 production by basophils derived from atopic asthma patients. *Clin Exp Allergy*, 28(4):497.
182. Siraganian RP. (1993) Mechanism of IgE-mediated hypersensitivity, *Allergy Principles and Practice*, St.Louis: Mosby, pp. 105.
183. Solomon WR. (1984) Aerobiology of pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*, 74, 449.

184. Solomon WR., Matthews KP. (1988) Aerobiology and inhalant allergens. Allergy principles and practice (Middleton E Jr., Reed CE., Ellis EF., Adkinson NF Jr., Yunginger JW. eds). 3rd ed. St Louis : CV Mosby, 312.
185. Spiegelberg HL. (1974) Biological activities of different classes and subclasses. Adv Immunol., 19, 259.
186. Spilker B. (1991) Guide to clinical trials. New York: Raven Press, 565.
187. Stanciu LA., Shute J., Promwong C., Holgate ST., Djukanovic R. (1997) Increased levels of IL-4 in CD8+ T cells in atopic asthma. J Allergy Clin Immunol 100(3):373.
188. Stevens RL., Austen KF. (1989) Recent advances in the cellular and molecular biology of mast cells. Immunol Today, 10, 381.
189. Stites DP., Rodgers RPC., Folds JD., Schmitz J. (1997) Medical Immunology. 9th ed. (Stites DP., Terr AI., Parslow TG. eds.). pp. 211.
190. Stobo JD. (1980) Mitogens. Clinical Immunobiology. (Bach FH., Good RA. eds). Academic Press, pp. 55.
191. Strannegård IL., Larsson LO., Wennergren G., Strannegård O. (1998) Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. Allergy. 53(3):249.
192. Sutton BJ., Gould HJ. (1993) The human IgE network. Nature, 366, 421.
193. Suzuki N., Suzuki T., Sakane T. (1996) Hormones and lupus: defective dehydroepiandrosterone activity induces impaired interleukin-2 activity of T lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Med Interne (Paris) 147, 248.
194. Swain SL., McKenzie DT., Dutton RW., Tonkonogy SL. and English M. (1988) The role of IL-4 and IL-5: Characterization of a distinct helper T cell subset that makes IL-4 an IL-5 (Th2) and requires priming before induction of lymphokine secretion. Immunol Rev., 102, 77.
195. Tan HP., Lebeck LK., Nehlsen Cannarella SL. (1992) Regulatory role of cytokines in IgE-mediated allergy. J Leukoc Biol, 52, 115.

196. Taylor SL., Bush RK., Selner JC., Nordlee JA., Wiener MB., Holden K., Koepke JW., Busse WW. (1988) Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, 81, 1159.
197. Teramoto T., Fukao T., Tashita H., Inoue R., Kaneko H., Takemura M., Kondo N. (1998) Serum IgE level is negatively correlated with the ability of peripheral mononuclear cells to produce interferon gamma(IFN γ): evidence of reduced expression of IFN γ mRNA in atopic patients. *Clin Exp Allergy* 28(1):74.
198. Terr AI. (1997) Anaphylaxis & Urticaria. In "Medical Immunology" 9th ed. (Stites DP., Terr AI., Parslow TG. eds.). pp. 409-418.
199. Terr AI. (1997) Mechanisms of Hypersensitivity. *Medical Immunology*. 9th ed. (Stites DP., Terr AI., Parslow TG. eds). pp. 388.
200. Thompson A (editör). (1993) *Cytokine Handbook*. 2. ed. Academic Press.
201. Tovey ER., Chapman MD., Platts-Mills TAE. (1984) Mite faeces are a major source of house dust allergens. *Nature*, 289, 592.
202. Trinchieri G. (1993) Interleukin-12 and its role in the generation of Th1 cells. *Immunol Today*, 14, 335.
203. Umland SP., Nahrebne DK., Razac S., Beavis A., Pennline KJ., Egan RW., Billah MM. (1997) The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4⁺ T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 100(4):511.
204. Venkitaraman AR., Williams GT., Dariavach P., Neuberger MS. (1991) The B-cell antigen receptor of the five immunoglobulin classes. *Nature* Aug; 352(6338):777.
205. Vitetta ES., Berton MT., Burger C., Kepron M., Lee WT., Yin XM. (1991) Memory B and T cells. *Annu Rev Immunol*, 9:193.
206. von Boehmer H. (1990) Developmental biology of t cells in t cell receptor transgenic mice. *Annu Rev Immunol.*, 8, 531.
207. Weiss A., Imboden J. (1987) Cell surface molecules and early events involved in T lymphocyte activation. *Adv Immunol.*, 4, 1.

208. Weiss ME., Adkinson NF., Hirshman CA. (1989) Evaluation of allergic drug reactions in the perioperative period. *Anesthesiology*, 71, 483.
209. Weller PF. (1991) The immunology of eosinophils. *N Engl J Med*, 324:1110.
210. Williams BRG. (1991) Signal transduction and transcriptional regulation of interferon- α - stimulated genes. *J Interferon Res*, 11, 207.
211. Wills-Karp M. (1999) Immunologic basic of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol*, 255.
212. Winberg SL., Lieberman L. (1995) Anaphylaxis. *Immunol Allegy Clin N Amer*, 15, 447.
213. Wu CY., Wang K., McDyer JF., Seder R. (1998) Prostaglandin E2 and dexamethasone inhibit IL-12 receptor expression and IL-12 responsiveness. *J Immunol*, 161(6):2723.
214. Yednock TA., Rosen SD. (1989) Lymphocyte homing. *Adv Immunol*, 44, 313.
215. Zola H. (1987) The surface antigens of human B lymphocytes. *Immunol today*, 8, 308.

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Aynı yıl Van İli Saray İlçesi Örenburç Sağlık Ocağı'nda göreve başladım. 1993-94 yıllarında Van İl Sağlık Müdürlüğü görevinde bulundum. 1994 yılının sonlarında Elazığ Devlet Hastanesi'ne tayin oldum ve aynı yıl Eylül ayında Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açmış olduğu Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji doktora programına girdim. 1998 yılına kadar Elazığ Devlet Hastanesi'nde çalıştım. 1998 yılından beri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve 2 çocuk babasıyım.



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde tüm imkanları kesintisiz seferber eden, üstün bilgi, engin tecrübe ve aydınlatıcı tavsiyeleriyle çalışmaya ışık tutan F.Ü., Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer Prof.Dr. Mustafa YILMAZ başta olmak üzere, Doç.Dr.M.Ziya DOYMAZ, Doç.Dr.Zülal Aşçı, diğer öğretim üyeleri ve laboratuvar çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma disiplinini kendisinden öğrendiğim, engin hoşgörü, sevgi ve eğitimdeki samimi yaklaşımlarıyla şahsımı motive eden çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Vedat Bulut'a şükran borcumu ifade etmek isterim.

Fırat Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Erdal Yılmaz başta olmak üzere diğer öğretim üyelerine ve asistanlarına, ayrıca başta Fırat Üniversitesi Araştırma Fonu İşletme Müdürlüğü (FÜNAF) olmak üzere, Montwell Ltd. Şirketi'ne ve Türkiye'de mümessilleri oldukları Dr.Fook GMHB Şirketi'ne (Almanya) destek ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışma sürecinde gösterdiği sabır, maddi ve manevi desteğiyle örnek davranış sergileyen eşime teşekkür ederim.

Dr.Süleyman ÖNAL

Dr. Süleyman Önal