

757233

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

157233

**TİP I AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARINDA BETA-  
GLUKAN'IN TH POLARİZASYONUNA ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ**

**Ahmet GÖDEKMERDAN  
ELAZIĞ - 2004**

ONAY SAYFASI

*[Handwritten Signature]*

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

*[Handwritten Signature]*  
Doç. Dr. Vedat Bulut  
Immunoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

*[Handwritten Signature]*  
Doç. Dr. Vedat Bulut

Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. S. Sercan KILIC *[Handwritten Signature]*

Doç. Dr. Ayhan AKDUZ *[Handwritten Signature]*

Doç. Dr. Cemal AYBAY *[Handwritten Signature]*

Yrd. Doç. Dr. Başak Coşkun *[Handwritten Signature]*

Doç. Dr. Vedat Bulut *[Handwritten Signature]*

## TEŐEKKÜR

Doktora çalıőmam sűresince her konuda yardımlarını esirgemeyen, değerli fikirlerinden yararlandığım danıőman hocam ve Anabilim Dalı Baőkanım sayın Doç.Dr.Vedat Bulut'a sonsuz teőekkűrlerimi sunarım.

Ayrıca, bir çok konuda yardımlarını gűrdűęűm İmműnoloji AD. űęretim űyelerine ve bilhassa Yrd. Doç. Dr. Mehmet Őzden'e; flow sitometrik űlűmler sırasında űzverili yardımlarını esirgemeyen İbrahim Aral'a ve Cimőit Karacimőit'e; laboratuvar personelimize ve Anabilim Dalı sekreterlerimize çok teőekkűr ederim.

Akademik kariyerim boyunca sabırla desteęini esirgemeyen eőim ve çocuklarıma da teőekkűrű bir borç bilirim.



## İÇİNDEKİLER

1.	ÖZET .....	1
2.	ABSTRACT.....	2
3.	GİRİŞ .....	3
3.1.	Aşırı duyarlılık (hipersensitivite) .....	3
3.2.	Tip I aşırı duyarlılık tepkimeleri.....	5
3.3.	Astım .....	6
3.4.	Allerjik rinit.....	8
3.5.	İmmün sistem hücreleri.....	10
3.5.1.	B Lenfositler .....	10
3.5.2.	T Lenfositleri.....	11
3.6.	İzotip çevrimi.....	17
3.7.	Sitokinler.....	18
3.7.1.	IFN- $\gamma$ .....	20
3.7.2.	IL-4.....	21
3.8.	CD23.....	22
3.9.	CD26.....	23
3.10.	CD30.....	24
3.10.1.	CD30 sunumu .....	25
3.11.	Beta-glukan.....	27
3.11.1.	Moleküler yapısı.....	27
3.11.3.	Beta-1,3-glukanın immün sisteme etkileri .....	28
3.12.	Flow sitometri.....	33
3.12.1.	Flow sitometrinin klinikteki önemi .....	33
3.13.	Amaç .....	34

4.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4.1.	Olgular .....	35
4.2.	Flow sitometrik analizler.....	36
4.3.	Serum total IgE ve sitokin düzeylerinin ölçümü.....	36
4.4.	İstatistiksel analiz.....	37
5.	BULGULAR.....	38
6.	TARTIŞMA.....	46
7.	KAYNAKLAR .....	63
8.	ÖZGEÇMİŞ .....	73



## TABLO LİSTESİ

**Tablo I.** Th subsetlerinin sitokin profilleri

**Tablo II.** Gruplara ait tanımlayıcı bilgiler

**Tablo III.** Flow sitometrik ölçüm sonuçları

**Tablo IV.** Serum total IgE ve sitokin ölçüm düzeyleri



## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Flow sitometride  $CD4^+ CD26^+$  T hücrelerinin görünümü
- Şekil 2:** Flow sitometride  $CD4^+ CD30^+$  T hücrelerinin görünümü
- Şekil 3:** Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası  $CD4^+$  T hücre oranları
- Şekil 4:** Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası  $CD4/CD8$  T hücre oranları
- Şekil 5:** Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası  $CD23^+$  hücre oranları
- Şekil 6:** Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası  $CD4^+CD26^+$  T hücre oranları
- Şekil 7:** Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası  $CD4^+CD30^+$  T hücre oranları
- Şekil 8:** Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası total IgE düzeyleri
- Şekil 9:** Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası IL-4 düzeyleri
- Şekil 10:** Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası IFN- $\gamma$  düzeyleri

## KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
CD	: Cluster of differenciation
DPP IV	: Dipeptyl peptidase IV
ELISA	: Enzim linked immunosorbent assay
G-CSF	: Granulosit colony stimulating factor
GINA	: Global Initiative for Asthma
GM-CSF	: Granulosit-monocyte- colony stimulating factor
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
ITAM	:İmmunoreceptor activation motifs
MHC	: Major histocompatibility complex
MoAb	: Monoklonal antibody
NGF	: Nerve Growth Factor
NIH	: National Institutes of Health
NK	: Natural Killer
PAF	: Platelet activating factor
Tc	: T sitotoksik
TCR	: T cell receptor
TdT	: T Deoksinükleotidil transferaz
Th	: T helper
TNF	: Tümör nekroz faktör
TÖ	: Tedavi öncesi
TS	: Tedavi sonrası
WHO	: World Health Organization

## 1.ÖZET

Beta-glukan; immunostimulan olup bağışıklık sistemini güçlendirir ve bir beslenme desteği olarak kullanılır. Medikal anlamda ürün sınıfı “biyolojik cevap düzenleyici”dir. Çalışmamız, Tip I aşırı duyarlılık olgularında klasik tedaviye eklenen beta-glukanın Th polarizasyonuna etkisini araştırmak amacıyla allerjik rinitli ve astmalı hastalar arasından, aşağıda belirtilen gruplar oluşturularak gerçekleştirildi.

Grup 1: Klasik tedavi alanlar (n=30)

Grup 2 : Klasik tedavi + beta-glukan alanlar (n=30)

Hastalardan tedavi öncesi ve 45 günlük tedavi sonrası kan alınarak sonuçlar değerlendirildi.

Flow sitometrik yöntemle lenfosit subtipleri (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup>) oranları hesaplandı. Serum total IgE ve sitokin düzeyleri (IL-4, IFN- $\gamma$ ) ELIZA yöntemiyle ölçüldü.

Flow sitometrik ölçümlerde: Sadece klasik tedavi alan Grup 1’de tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık görülmezken; Grup 2’de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup> lenfosit oranlarında ve CD4/CD8 oranında anlamlı artış; CD23<sup>+</sup> ve CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> lenfosit oranlarında ise anlamlı azalma vardı.

Total IgE serum seviyeleri her iki grupta tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalmıştı. IL-4 serum seviyesi Grup 2’de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalmıştı. IFN- $\gamma$  serum seviyeleri her iki grupta tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştı.

Sonuç olarak, astımlı ve allerjik rinitli hastalarda klasik tedaviye beta-glukanın eklenmesi, immün yanıtı Th1 yönünde polarize etmektedir. Bu veri, hastalığın tedavisinde beta-glukan ilave edilmesinin faydalı olabileceğini göstermektedir. Bu olumlu etkinin ne kadar devam ettiğinin anlaşılabilmesi için klinik parametrelerin de dahil edildiği uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Allerjik rinit, astma, beta-glukan, lenfosit alt grupları, sitokin

## 2. ABSTRACT

Beta-glucan stimulates and strengthens the immune system. Therefore it is used as a nutritional supplement. In medical product terminology, it is classified as “biological response modifier”. This study was undertaken to investigate the effects of beta-glucan, an agent added to classical therapy in type I hypersensitivity reactions, on Th polarization.

The study was performed on subjects selected among patients with allergic rhinitis and asthma, and the following groups were formed:

Group 1 receiving classical therapy (n=30)

Group 2 receiving classical therapy + beta-glucan (n=30)

Blood samples were obtained from patients before and 45 days after the commencement of the treatment and evaluated. Lymphocyte subtypes (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup>) ratios were determined by using flow-cytometry. Serum levels of total IgE and cytokines (IL-4, IFN- $\gamma$ ) were measured by ELISA.

In flow-cytometric analysis; significant changes between pre- and post-treatment values of classical therapy applied Group 1 patients were not observed. In Group 2, post-treatment CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup> lymphocyte percentages and CD4/CD8 ratio significantly increased while CD23<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> cells percentages significantly decreased in comparison to the pre-treatment values. Serum levels of total IgE were significantly reduced in both groups as compared to the pre-treatment values. IL-4 concentrations were significantly decreased in Group 2 as compared to the pre-treatment findings. However, serum IFN- $\gamma$  levels in both groups were significantly increased in comparison to the pre-treatment values.

As a result, the inclusion of beta-glucan to the treatment of patients with allergic rhinitis and asthma polarizes the immune response towards Th1. This data presents that the addition of beta-glucan will positively affect the treatment of these diseases. We consider that in order to conclude how long this positive effect continues, studies involving clinical parameters have to be carried out for longer evaluation periods.

**Key words:** Allergic rhinitis, asthma, beta-glucan, lymphocyte subtypes, cytokine

### 3. GİRİŞ

#### 3.1. Aşırı duyarlılık (hipersensitivite)

Antijen (immünojen) niteliğindeki maddelere karşı oluşan bağışık yanıt, organizmanın yararınadır ve organizmaya, o antijen maddelerine (özellikle mikroorganizmalara) karşı direnç kazandırır. Böyle gelişen tepkimelere bağışıklık denilmektedir. Bunun aksine, bağışık yanıt bazı hallerde koruyucu ve iyileştirici olmaktan çıkarak, dokular ve organlar için hasarlayıcı nitelik kazanabilir. İşte, organizmada antijen niteliğindeki maddelere karşı oluşan değişmiş (reaktif) bağışık yanıt, bazı dokuların incinmeleri ve hastalıklarının ortaya çıkması ile organizmaya zarar verici nitelikte olursa bu tür tepkimelere aşırı duyarlılık veya kısaca allerji denilmektedir. Allerji deyimini ilk kullanan Von Pirquet olmuştur. “Alos= değişik, ergos= iş-eylem” anlamında kullanarak, antijen karşısında organizmanın bağışıklık yerine değişik bir yanıt vermesini kasetmiştir (13, 67).

Eğer aşırı duyarlılık, normal kişilerden farklı şekilde, genetik olarak belirlenen anormal bir durum sonucu oluşuyorsa buna atopi veya atopik allerji denir. Ebeveynleri allerjik olan kişilerde allerji oluşma olasılığının belirgin biçimde daha yüksek olduğu bilinmektedir. IL-4R'nün sitoplazmik domeninde 576 pozisyonundaki glutamin yerine arginin gelmesiyle oluşan mutant reseptörün (R576 alleli), atopinin güçlü bir nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Bu mutasyonun, reseptörün sinyal fonksiyonunu değiştirerek taşıyıcı kişilerde allerjik hastalıklara yatkınlık oluşturduğu sanılmaktadır (67).

Aileler arasında yapılan geniş çaplı araştırmalarda anne ve babanın allerjik olması halinde doğacak çocukların %50'sinin, tek bir ebeveynin allerjik olması

halinde çocukların %30'unun, anne ve babanın hiç birinin allerjik olmadığı durumlarda ise doğacak çocukların %15'inin allerjik olabileceği gösterilmiştir (9,95).

Aşırı duyarlılık, bağışık yanıt gibi ya antikorlar aracılığı ile ve onlara bağımlı olarak veya doğrudan duyarlı hücrelere bağılı olarak yani, hücresele tepkimeler şeklinde oluşurlar. Antikora bağımlı aşırı duyarlılık tepkimelerine bazen erken aşırı duyarlılık tepkimeleri, hücresele aşırı duyarlılık tepkimelerine de geç aşırı duyarlılık tepkimeleri adı da verilmektedir. Buradaki erken ve geç sözcükleri antijenin organizmaya girmesiyle tepkimenin ortaya çıkması arasındaki zamanı kasetmektedir. Ne kadar zamanın erken, ne kadarının geç sınırları içinde sayılacağı konusunda çıkan tartışmalar ve antijenin verilmesinden sonra tepkimelerin ortaya çıkış sürelerinin, bu tepkimelerin tüm özelliklerini tanımlayamamaları olgusu, bugün aşırı duyarlılık tepkimelerinin değişik şekilde sınıflandırma çabalarını hızlandırmıştır (13). Coombs ve Gell (3) tarafından tarif edilen sınıflandırma günümüze kadar güncelliğini kaybetmemiştir. Oluş mekanizmalarına göre dört tip aşırı duyarlılık tepkimesi tanımlanmıştır:

Tip I (anaflaktik) aşırı duyarlılık tepkimeleri

Tip II (sitotoksik) aşırı duyarlılık tepkimeleri

Tip III (antijen-antikor kompleksine bağılı) aşırı duyarlılık tepkimeleri

Tip IV (hücresele veya geç tip) aşırı duyarlılık tepkimeleri

Bunlardan ilk üç tipi antikor (anaflaktik tipte IgE'ye, subakut tipte IgG ve IgM'ye bağılı) aracılığı ile olup birkaç dakika veya birkaç saatte beliren deri reaksiyonu oluşturabilir (erken aşırı duyarlılık tepkimeleri), dördüncü tip ise hücresele (T lenfositleri ve makrofajlara bağılı) yanıt şeklinde olup, 48-72 saatte beliren deri

reaksiyonu ile izlenir (geç tip aşırı duyarlılık tepkimeleri) (47, 67).

Aşırı duyarlılık tepkimelerinin hepsi antijen niteliğindeki maddelere karşı oluşur. Bu antijenler çoğu kez doğal çevrede bulunurlar. Nadiren ve özel koşullarda endojen yani organizmanın kendi yapısından da kaynaklanabilir. Çoğu enfeksiyon etkenleri de aşırı duyarlılığa yol açan iyi antijenlerdir. Genel kurala bağlı olarak antijenler organizmaya yabancı maddelerdir. Aşırı duyarlılık oluşturma yeteneğindeki antijenlere allerjen denilir (13). Allerji, antijenle ilk temastan sonra değil, genellikle ikinci ve daha sonraki karşılaşmalarda meydana gelir (47).

Aşırı duyarlılık tepkimelerinin, hem organizmayı zararlıdan koruyabilen, hem de onu hasarlayabilen iki farklı yüzü vardır. Mesela, hücrel sitotoksisite, virüsle enfekte hücrelerin veya malign hücrelerin ortadan kaldırılmasına aracılık ederken, dokularda giderilemeyen ağır hasarlayıcı etkilere de neden olabilir. Yine, nötralizan antikorlar, toksin veya viral antijenleri tutarak zararsız hale getirirken bu etki spesifik fonksiyon yapan moleküllere yönelirse, pernisiyöz anemi, miyastenia gravis, hipertroidi... gibi patolojilerin ortaya çıkmasında rol alabilir (67).

### **3.2. Tip I aşırı duyarlılık tepkimeleri**

Anafilaksi ve atopiye bağlı tepkime ve hastalıklarda (astma, allerjik rinit, atopik dermatit, allerjik konjonktivit) tip I aşırı duyarlılık tepkimeleri gözlenir. Atopik kişide, karşılaşılan allerjenin, antijeni sunan hücre tarafından işlenerek Th lenfositlere sunulması, Th2 lenfositlerin aktivasyonu ile B lenfositten IgE

salınması ve bunun özellikle aktive olmuş bazofiller, mast hücresi, B lenfosit ve eozinofiller gibi Fc reseptörü bulunan hücelere bağlanarak, kişinin sensitize olması ile başlar. Organizma yeniden aynı allerjene maruz kaldığında duyarlı bu hücelerden salınan mediatörler ve çeşitli maddelerin oluşturduğu patolojik reaksiyonlar görülür (47, 60).

Hem teorik hem de deneysel bulgular atopik hastalıkların tek ya da çoklu çevresel allerjenlere Th2 baskın yanıtları neticesinde geliştiği görüşünü destekler. Bu görüşe göre, Th2 hücreleri varlığında hem TCR vasıtasıyla tanınan allerjen peptitler hem de B hücreleri tarafından IgE üretimi için (IL-4, IL-13) mast hücreleri gelişmesi (IL-4, IL-10), aşırı mukus üretimi (IL-5, IL-13) eozinofil toplanması (IL-5) allerjik inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin salınımına yol açarlar. Hem insan hem de hayvan modellerinden allerji ve astıma ait deneysel veriler elde edilmiştir. İnsanlardan elde edilen veriler şunları göstermektedir:

- 1- Allerjenler atopiklerdeki Th2 yanıtlarını indüklerler, atopik olmayanlarda yapmazlar.
- 2- Th2 hücreler atopik kişilerin hedef organlarında tesbit edilebilir.
- 3- Başarılı spesifik immünoterapi, allerjen spesifik yanıtı Th2'den Th1'e değiştirebilir (117).

### **3.3. Astım**

Astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Çevresel ve genetik risk faktörlerinin etkisi ile oluşan bu inflamasyonda mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere değişik hücreler rol oynamaktadır. Kronik hava yolu inflamasyonu, patolojik olarak bronş duvarında epitel

deskuamasyonu, vazodilatasyon, ödem, düz kas hipertrofisi, mukus hipersekresyonu, subepitelyal fibrozis ve müköz bez hipertrofisi gibi yapısal değişikliklere ve bunun sonucunda bronş hiperreaktivitesine neden olmaktadır (138).

Elimizde bulunan bütün kanıtlar, hastalığın gerek fizyolojik, gerekse klinik anormalliklerinin temelinde, hava yollarının kronik iltihabının varlığına işaret etmektedir. Astım patogenezinin her geçen gün daha iyi öğrenilmesi, bu hastalığın tanımlamasının da aynı şekilde değişmesine neden olmuştur. Bu konudaki en son tanımlama, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve NIH (National Institutes of Health) desteğiyle gerçekleştirilen GINA (Global Initiative for Asthma) bünyesinde faaliyet gösteren uluslararası uzmanlar tarafından şu şekilde yapılmıştır:

“Astım, hava yollarının, özellikle mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositleri olmak üzere bir çok hücrenin rol oynadığı, kronik iltihap hastalığıdır. Duyarlı bireylerde bu iltihap, özellikle geceleri ve/veya sabahın erken saatlerinde olmak üzere tekrarlayan hırıltılı solunum, nefes daralması, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olur. Bu semptomlar genellikle, kendiliğinden veya tedaviyle reversibl karakter taşıyan, yaygın, ancak değişken olabilen bir hava akımı sınırlanmasına eşlik eder. İltihap ayrıca hava yollarının, çeşitli uyaranlar karşısında hiperreaktivite göstermesine de neden olur” (35,136).

Duyarlılığı artmış hava yolları, sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile bronkokonstriktör yanıt verirler. Sonuç olarak bronşiyal astım üç özelliğiyle tanımlanır. Bunlar:

1. Kronik hava yolu inflamasyonu
2. Bronş aşırı duyarlılığı

### 3. Diffüz, reversibl hava yolu obstrüksiyonudur (136).

İnflamasyonun bronş astımının patogenezindeki yerinin belirlenmesi ile birlikte tedavide bronkodilatatörlerin yanısıra antiinflamatuvar ilaçlar ön plana çıkmaya başlamıştır. Kortikosteroidler, teofilin, kromolinler ve lökotrien reseptör antagonistleri antiinflamatuvar tedavide kullanılmaktadırlar. Özellikle inhaler steroidler bu grupta en sık ve en etkin olarak kullanılan ilaçlardır. Hava yolu inflamasyonunun her kademesinde etkili olan steroidlerin kullanımı, astımın kontrolünde önemli bir aşama sağlamıştır. Lökotrienlerin astım patogenezinde önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Kortikosteroidlerin ise eskiden bilinenin aksine lökotrien yolunu pek etkilemedikleri görülmüştür (16,79). Kortikosteroidler eozinofillerden oksijen radikallerinin salınımında yeterli baskılayıcı etki sağlayamamaktadırlar (11). Her ne kadar sistemik kullanımda görülen yan etkiler inhale steroidlerle görülme de özellikle 2000mcg/gün ve üzeri dozlarda kandidiyazis, ses kısıklığı ve boğaz kuruluğu yanında katarakt riskinin de arttığı bildirilmiştir (137,138).

#### 3.4. Allerjik rinit

Rinit, burun mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, aksırık, burun kaşıntısı semptomlarının ikisi veya daha fazlası ile karakterizedir. Ayrıca, gıcık tarzında öksürük ve postnazal akıntı şikayetleri mevcuttur. Rinit ifadesini kullanmak için semptomlar bir saatten fazla sürmelidir (9,112). International Rhinitis Management Working Group'un 1994 yılında yayımlanan konsensus raporuna göre rinitler allerjik, infeksiyöz ve diğer tipler olmak üzere üç şekilde sınıflandırılmıştır. Allerjik rinit, atopik hastalıklar

arasında en sık karşılaşılan bir durumdur. Yapılan çalışmalar sonucu çocukların %10'u ve erişkin çağdakilerin %20-25'inin allerjik rinitli olduğu bildirilmiştir (9).

Allerjik rinitte hastaların duyarlılaşması allerjen ile karşılaşma sonrasında ortaya çıkar. Allerjen ile tekrar karşılaşma sonucu IgE bağımlı tip I hipersensitivite mekanizmaları aracılığı ile mediatör salınımı ve hücre invazyonu gerçekleşir. Mediatörler burundaki hücreler, nazal vasküler yapılar ve submukozal bezler üzerine etki ederek allerjik rinitin klinik bulgularına yol açarlar (61). Tedavisinde allerjenden sakınma, farmakolojik yaklaşım (antihistaminikler, kortikosteroidler, antikolinergikler, sodyum kromoglikat, dekonjestanlar, serum fizyolojik), immünoterapi ve eğitim önerilmektedir (9).

Son 30 yıl içerisinde, özellikle gelişmiş ülkelerde, hem allerjik rinit hem de bronşial astım prevalansı bir artış göstermiştir. Bronşial astım çocukların %20'sini, erişkinlerin ise %0.5-10'unu etkilemektedir. Allerjik perennial rinit ise insanların %13'ünde bulunmaktadır. Türkiye'de hastalık prevalansları hakkında yapılan çalışmalardan birinde Kalyoncu (63), muayene edilen 1036 çocuktan %17.4'ünde bronşial astım ve %28'inde allerjik rinit bulunduğunu bildirmiştir. Gittikçe prevalansları artan her iki patolojinin birlikte bulunması da sıkça rastlanan bir durumdur. Bir çalışmaya göre allerjik astımı bulunanların %75'i, non-allerjik astımı bulunanların %40'ı perennial rinit şikayetlerine de sahiptir. Bronşial astımlı hastaların %28-78'inde burun semptomlarının kliniğe eşlik ettiği belirtilmektedir. Genel olarak allerjik riniti olan hastalarda bronşial astım gelişme durumu normal popülasyonun dört katı kadar olduğu kabul edilmektedir (37).

ABD'de 1994 yılında sekiz milyondan fazla hasta muayenehanelere allerjik rinit nedeniyle başvurmuştur. Bu durumun toplum nüfusunun %15-31'ini

teşkil ettiği; bunların çoğunluğunu da genç erişkinlerin oluşturduğu bilinmektedir. Ayrıca, allerjik rinitin ekonomik etkileri de azımsanmayacak boyutlardadır. ABD’de yıllık toplam tıbbi maliyet 3.5 milyar dolara ulaşmaktadır (134).

### **3.5. İmmün sistem hücreleri**

#### **3.5.1. B Lenfositler**

Gebeliğin 10. haftasından sonra, B lenfositleri yüzey IgM moleküllerini taşımaya başlarlar. Yüzey IgA, IgG ve IgD izotipleri de 10-12. haftalardan sonra üretilirler. IgD üretilmeden, IgM’ nin sentezlendiği evrede B hücreleri tam olarak olgunlaşmadığından antijene yanıt vermezler, işlevsel olarak inaktifler (klonal anerji) (91). B hücrelerinin kemik iliğindeki gelişim süreci içinde, kök hücrelerden sonra, pre-B hücreleri, en erken primitif B hücreleridir (125). Pre-B hücrelerini takiben erken B lenfosit evresine ulaşılır. Daha sonra, hücreler olgun B lenfosit evresine geçerek dolaşıma girerler (46,116). Yüzeylerinde IgM/IgD moleküllerini taşıyan B hücreleri, antijenik bir uyarıya maruz kaldıklarında, başta IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 ve interferon olmak üzere aktive T hücreleri ve makrofajlardan salınan çoğalma ve farklılaşma faktörlerinin etkisi altında sayıları artar ve plazma hücrelerine dönüşürler (124). Antijen özgüllüğü birbirinin aynı olan bütün immünoglobülin izotip molekülleri bir B hücrelerinde yapılabılır (klonal restriksiyon) (43). B hücrelerinin küçük bir grubu daha uzun süre yaşayabilir, ancak % 60-80 kadarı 7-10 gün içinde ölürlür. Bundan dolayı, B hücre popülasyonunu belli bir oranda tutabilmek için kemik iliğinde devamlı olarak yeni hücre yapılmasına ve kan dolaşımına verilmesine ihtiyaç vardır. Her gün  $20 \times 10^6$

yeni yapılmış Ig-pozitif küçük B hücresi kemik iliğinden kan dolaşımına geçer ve dolaşımdaki lenfositlerin % 25 kadarını B lenfositleri oluştururlar (42).

Plazma hücreleri 9-12 mikron çapında olup, kendilerini uyaran antijene karşı özgül immünoglobülin sentezleyen hücrelerdir. B hücrelerinden plazma hücresine farklılaşmayan bir grup, özgül antijenik uyarıyı tanıyarak saklayan bellek (memory) hücrelerine dönüşürler. 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, yüzeylelerinde IgM ve IgD moleküllerinin yanısıra IgG ve IgA moleküllerini de üretirler. B hücrelerinin yaşam süreleri oldukça sınırlı olmasına rağmen, bellek hücreleri uzun yıllar boyu konakta kalırlar (106,109). B hücrelerinin gelişimi için önemli sitokinler vardır. Bunlardan başlıca etkili olanlar IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 ve IL-10'dur (143).

### 3.5.2. T Lenfositleri

İntrauterin yaşam sırasında, gebeliğin yedinci 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 ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  ve  $\alpha$  genleri), CD4 ve CD8 molekülleri üretilir (99,143). 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 altı ay sonraya kadar bu artış devam eder ve daha sonraları yavaş yavaş azalarak erişkindeki seviyeye

düŖer. Bir çocuk veya eriŖkindekiyle kıyaslandığında yenidoğanda T hücre sayısı ve total lenfosit sayısı daha fazladır (99).

Kemik iliğinden gelen prekürsör hücreler timus korteksine girdikten sonra medullaya doğru yol alırken, timus stroması tarafından yönlendirilen bir seri değişikliğe maruz kalırlar. Timusta bu olgunlaşmaya olanak tanıyan ortamın üç önemli kısmı vardır: Timik epiteliyal 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 (66). Timus korteksine ulaşan, kemik iliğindeki 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<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup> bulunur. Bunu takiben, CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup> fenotipine sahip (çift negatif) ve sonra CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> fenotipine sahip (çift pozitif) ve TCR taşıyıcı hücreler gelişir. Sonunda, medullada CD2 ve CD3 markerlerini ortak olarak taşıyan (CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>), fakat birinde ayrıca CD4<sup>+</sup>; diğesinde ise CD8<sup>+</sup> 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 özgülüğünü tayin ederler. Timositlerin timusta olgunlaşması üç günlük süre içinde tamamlanır. Hergün, tüm timositlerin % 1 ve günlük üretimin % 3 kadarı timusu terkeder, % 97 kadarı ise timusta ölür.

Apopitoza uğrayan timositlerin %75'i CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (çift pozitif), %13'ü ise CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> (çift negatif) hücrelerdir (99).

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 gösterir. CD45RA<sup>+</sup> izoformu naif; CD45RO<sup>+</sup> izoformu ise aktivasyon durumunda olan T hücrelerinde üretilir. MHC klas-II antijenleri sadece aktive T hücrelerinde üretilirler (101). Bundan başka, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 gibi çeşitli sitokinler T hücre gelişmesine yardımcı olurlar. Olgun T hücreleri kan dolaşımına geçtikten sonra lenf nodülleri, dalak ve 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. Bu oran önemli derecede değiştiğinde immün yetmezlik veya otoimmün hastalıklar gibi çeşitli hastalıklar meydana gelebilir (51, 101).

CD4 yüzey markeri taşıyan alt grup, geç duyarlıktan sorumlu efektör hücrelerle, sitotoksik ve regülatör 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 (101).

### 3.5.2.1. T helper (Th) alt grupları

Th alt grup hücreleri heterojen bir populasyona sahip olup kandaki lenfositlerin %35-60 kadarını oluştururlar (64). 1989 yılında Mosmann ve ark. ları (85), fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, sitokin prodüksiyonlarına göre iki Th subseti tanımladılar. İnsanlarda da bu subsetlerin bulunduğu bilinmektedir.

Muhtemelen ortak prekürsör hücreden farklılaşarak gelişen Th hücreleri istirahat halindeyken bir antijenle uyarıldığında IL-12, IFN- $\gamma$  veya IL-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 belirgin Th2 cevabı ortaya çıkabilir (IL-4 etkisi ile IgE artışı, IL-5 etkisi ile eozinofili ve IL-3, IL-4, IL-9, IL-10 etkisi ile mastositoz). Th1 yanıtı ise baskılanmış yani, IL-2 ve IFN- $\gamma$  yapımı bloke edilmiş durumdadır (40,85).

Th1 tipi hücreler, B hücrelerini, yüksek tutkunluklu Fc $\gamma$  reseptörlerine ve kompleman komponentlerine bağlanan IgG1 ve IgG3 antikorlarını sentezlemeye yöneltir (92). Th1 hücrelerinin asıl fonksiyonu, kendi ürettiği sitokinlerle makrofajların fagositoz ve mikrop öldürme yeteneklerini güçlendirerek, enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlamaktır (24).

Th2 subset hücreleri ise B hücrelerini, IgM, kompleman fikse etmeyen IgG1 ve IgE sentezine yöneltirler. Dolayısıyla B hücreler, akut ve kronik yangı ve geç tip hipersensitivitede hücrel immün yanıtı inhibe ederler (43,92). Bunlar, Th1 hücrelerinin aksine çoğunlukla CD30 markeri taşırlar (127). Th hücrelerinin ürettikleri farklı sitokinler Tablo-I'de gösterilmektedir (114).

**Tablo I.Th subsetlerinin sitokin profilleri**

Sitokin	Th1	Th2	Th3	Th0
IFN- $\gamma$	++	-	-	Th1-h2
TNF- $\beta$	++	-	-	tip sitokinler
IL-2	++	-	-	
IL-3	++	++	-	
IL-4	-	++	-	
IL-5	-	++	-	
IL-6	-	++	-	
IL-10	-	++	+	
IL-13	-	++	-	
GM-CSF	++	+	-	
TNF- $\alpha$	++	+	-	
TGF- $\beta$	-	-	++	

Th2 alt grubundaki lenfositler, IgE dahil olmak üzere, antikor üretiminde etkin olarak rol oynarlar ve eozinofiliyi uyarırlar (43). Th1 alt grubundaki lenfositler ise, özellikle opsonizan antikor yapımına katkıda bulunmakla birlikte, esas olarak sitolitik aktivite işlevi görürler (83). Th1 alt grubundaki hücrelerin %77'si sitolitik aktivite gösterirler. Buna karşılık, Th2 alt grubundaki hücrelerin ancak %18'inde sitolitik etkinlik görülür (101). Bu özellikleri göz önünde tutulduğunda Th1 klonlarının hücrel immün yanıtta; Th2 klonlarının ise esas itibarıyla sıvısal immün yanıtın ortaya çıkmasında aktif rol oynadıkları görülmektedir (83).

Th subset klonlarından birinin sentezlediği sitokinler, diğer Th subset klonuna ait sitokinlerin yapımını aşağı çekebilir. Örneğin, IL-12 ve IFN- $\gamma$ , Th2 hücrelerini baskımlarken, Th1 hücrelerini stimüle ederek polarizasyonu Th1 lehine çevirirler. Bu ayrıntıların anlaşılmasıyla, insanda immün yanıtların, normal durum

ve hastalık hallerinde sitokinler aracılığı ile çapraz düzenlendiği konusu dikkati çekmiştir. HIV enfeksiyonunda, başlangıçta oldukça güçlü bir Th1 yanıtı ortaya çıkar, ancak enfeksiyonun AIDS'e gelişmesi, IL-2 ve IFN- $\gamma$  yapımının kaybolması ve IL-4 ve IL-10 yapımının artması ile beraber seyreder (40).

Th grubunda, başka fenotiplerin de bulunabileceği sanılmaktadır. Farelerde virjin (antijenle hiç temas etmemiş) T hücreleri ilk yapıldıklarında sadece büyük miktarda IL-2 sentezlerler, ama diğer sitokinleri sentezlemezler. Th0, IL-2, IFN- $\gamma$ , GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 sitokin üretimine sahip bir diğer ara fenotiptir. Th3 alt grubu ise immün sistemin genel kontrol sitokini olan TGF- $\beta$ 'yı üretir (58,62,114,117).

### **3.5.2.2. Sitotoksik T (Tc) lenfositleri**

Bunlarda MHC sınıf-I moleküllerine karşı CD8 reseptörleri bulunur. Sitotoksik işlev gören efektör T hücreleridir. Ancak, bu hücreler optimal düzeyde etkinlik gösterebilmek için, CD4 hücrelerinin yardımına ihtiyaç duyarlar. CD8<sup>+</sup> T hücreleri esas itibarıyla, Th1 hücrelerinin sitokin profiline benzer özelliklere sahiptirler. Ancak, IL-2 sentez yetenekleri daha zayıftır. Bu hücreler, organizmaya zararlı veya yabancı hücrelere (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 hücrelere bağlanıp onların membran bütünlüğünü bozarak hücreyi parçalar ve öldürürler. Öldürme olayı, Tc lenfositleri için MHC uygunluğu ile sınırlanmıştır (52,54,58).

### 3.5.2.3. Regülatör T lenfositler (T reg hücreler)

Sitotoksik ve yardımcı T lenfosit hücre etkinliğini baskılayarak immün reaksiyonların aşırıya kaçmasını engelleyip immün sistemin dengede kalmasını sağlarlar. Yetersiz regülatör T hücre aktivitesi, otoimmün hastalıklar ve atopiye yol açabilir. TGF- $\beta$ , IL-4 ve IL-10 sentezleyerek IL-2 üreten T lenfositlerini baskıladıkları düşünülmektedir. Efektör T lenfosit hücrelerinin aktivasyonunu hücre-hücre teması ve inhibitör sitokinlerin sekresyonu ile kontrol ederler (27,41,70,76).

### 3. 6. İzotip çevrimi

İmmün yanıtta bir yabancı antijene karşı ilk oluşan antikorlar IgM izotipindedir ve bu antikorlar kısa süreli olup akut dönem antikorlarıdır. Bunu takiben IgG, IgA ve IgE antikorlarının immünoglobülin-klas çevrimlenmesi gerçekleşir. Bu dört major izotipin ayrı ayrı özel biyolojik işlevleri vardır. Bundan dolayı izotip çevrimlenmesinin klinik açıdan önemi büyüktür. IgG, interstisyel sıvıların uzun süreli devam eden başlıca antikorudur. IgA, mukozanın yüzey koruyucu antikorudur. IgE ise allerjide uyarılan antikordur. İzotip çevrimlenmesi, B hücreleri ile CD4<sup>+</sup> T hücreleri arasında işbirliğini gerektirir. İzotip çevrimlenmesi için iki uyarım mevcut olmalıdır. Bu uyarılar, interlökin üretimi ve CD40L'ın, T hücresindeki CD40'a bağlanması ile ortaya çıkarlar. IgM'den IgE'ye çevrimlenerek antikor yapımı gerçekleşecekse, IL-4, B hücresinin IgE geninin, CD40 ligandına bağlanması ile seti harekete geçirerek, çevrimleme makinesine girişi sağlar. Bu işlemde V bölgesini kodlayan gen, IgM kodlayan genin yanındaki

konumundan ayrılır ve IgE kodlayan genin yanındaki konuma yerleşir. Bazı sitokinlerin immünoglobulin izotip şalterini düzenlemede temel etkinlikleri bulunduğu gösterilmiştir. IL-10, IgG1 veya IgG3; TGF- $\beta$ , IgA1 veya IgA2; IL-4, özellikle IL-13 ile birlikte ise, IgE ve IgG4 yönüne izotip çevrimi yaparlar (31,81).

IL-4, IL-6, IL-7, IL-11, Stem Cell Faktör ve G-CSF gibi faktörlerin B hücrelerinin gelişmesinde rolü büyüktür. IL-10, B hücrelerinin yaşam süresini uzatırken, IL-13, B hücrelerini hücre döngüsüne sokar. IL-2, IL-5, IL-6, IL-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 (57).

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 yanıtı oluştururlar (23, 53).

### **3.7. Sitokinler**

İmmün ve yangısal olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması sitokin denen ve çoğu 6-60kD molekül ağırlığında bir grup potent peptid veya glikoprotein yapısındaki çözünür maddenin aracılığı ile olur. İmmün sistem hücreleri arasında pek çok önemli etkileşim, çözünür aracı moleküller olan sitokinler tarafından kontrol edilir. Çok sayıda yapısal olarak farklı ve genetik olarak birbirlerinden ilişkisiz olan sitokin tanımlanmıştır. Sitokinler, antijen için

özgül olmamakla beraber antijenin, ortaya çıkan sitokin profilinin oluşmasında yönlendirici etkisi olabilir. Sitokinlerin oluşumu ve hedef hücreleri etkilemeleri için çoğunlukla bir stimülasyonu gerektirirler; kendi aralarında agonist ve antagonist etkileşimler gösterebilirler (94).

Önceleri sitokinler, doğal ve spesifik immünitinin hücrel kaynakları göz önüne alınarak, monokinler ve lenfokinler olarak sınıflandırılmıştır. Doğal immünite görev alan sitokinlere, esas olarak mononükleer fagositlerden kaynaklandıklarından monokinler adı verilmiştir. Monokinler direkt olarak mikroorganizmaların uyarısı ile veya spesifik immünitinin bir parçası olarak, T lenfositlerin uyarısı ile salınabilirler. Spesifik immünite yer alan sitokinlerin büyük kısmı ise, aktif durumdaki T lenfositlerce yapıldığından lenfokinler olarak adlandırılmışlardır. Lenfokinler; diğer lenfositlerin gelişmesinde, aktivasyonunda ve proliferasyonunda rol oynadıkları gibi, ayrıca mononükleer fagositler, nötrofiller ve eozinofiller gibi diğer inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve regülasyonunu da sağlarlar. Ancak, bu sitokinlerin hücre kaynaklarının ve etkilerinin tam olarak öğrenilmesinden sonra, lenfokin ve monokin şeklindeki sınıflandırmanın uygulanabilirliği kalmamıştır. İnterlökin terimi de başlangıçta; lökositler arasında etkileşimi sağlayan, esas olarak lökositlerce sentez edilip, yine esas etkilerini diğer lökositler üzerine yaptığı düşünülen moleküller için kullanılmıştır (14,69).

Sitokinler fonksiyonları bakımından immün sistemin hormonları olarak düşünülebilirlerse de birçok özellikleri ile endokrin hormonlardan ayrılmaktadırlar. Sitokinler, özelleşmiş bezler tarafından değil, birçok farklı hücrelerce yapılmaktadırlar. Hormonların aksine, genelde etkilerini uzak hedef

dokularda değil, parakrin veya otokrin şekilde lokal olarak gösterirler. Bu şekilde etki gösteren 100'ün üzerinde sitokin ayırt edilmiştir. Düşük moleküler ağırlıklı bu regülatuar proteinler, hedef hücrelerdeki yüksek afiniteli spesifik reseptörlere bağlanarak,  $10^{-10}$ - $10^{-12}$  M gibi çok düşük konsantrasyonlarda etki edebilirler. Bir çok sitokin, glikoprotein yapıda olmasına karşın, glikolizasyon, biyolojik fonksiyonları için gerekli değildir. Sitokinler genelde solubl formda etki ederken, IL-1- $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  hücre yüzeyinden ayrılmadan membran formunda etkili olabilmektedir.

Sitokinler, immün cevabı stimülasyon ya da inhibisyon yoluyla regüle etmek, lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşmalarını sağlamak, inflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive etmek ve reaksiyon yerine toplayarak orada tutmak, ateş ve akut faz cevabını oluşturmak, fibroblast aktivasyonu ve kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunmak, bazı hipofiz hormonlarının ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınımlarına neden olmak, kemik iliğine etki ile hematopoetik regülasyona katılmak ve antiviral etkinlik gibi çok çeşitli etkilerde bulunmaktadır (52,55).

### 3.7.1. IFN- $\gamma$

Diğer IFN'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. IFN- $\gamma$  dışındaki IFN'ler Tip I veya antiviral IFN'ler ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ ,  $\delta$ ) olarak ayrı ele alınırlar. Hemen tüm CD8<sup>+</sup> hücreler tarafından salgılanmakla beraber, Th1 tip CD4<sup>+</sup> hücreler tarafından da üretilirler. Az

miktarda NK (Naturel killer=Doğal katil) hücreler de bu üretime katılırlar. Hemen tüm hücreler IFN- $\gamma$ R bulundurur. Bu reseptörlerin uyarımı Class I MHC yapımını artırır. Böylece mekanizma yine çalışmaya başlar. Diğer taraftan Tip I IFN'lerin aksine, IFN- $\gamma$  Class II MHC yapımını uyarır. Bu da, MHC II taşıyan hücrelerin CD4<sup>+</sup> hücrelere antijen sunmasını ve immün yanıt oluşumunu tamamlar. IFN- $\gamma$  aynı zamanda güçlü bir makrofaj etkinleştiricisidir. Makrofajlar IFN- $\gamma$  ile uyarıldıklarında mikrobisidal etkilerinin yanısıra daha az olmak üzere bir sitotoksik etki kazanırlar ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi monokinler salgırlar. IFN- $\gamma$ , nötrofilleri, NK hücreleri ve damar endotel hücrelerini de etkinleştirir. Venüllerdeki endotel hücreleri uyarıldıklarında yüksek endotelial venül denilen bir yapı kazanarak nötrofiller için daha yapışkan bir konuma gelirler. IFN- $\gamma$  Tc ve B hücrelerinin farklılaşmasını arttırmak ve onları etkin hücreler haline getirmekle beraber, bu hücrelerin çoğalması üzerine etkisizdirler. Hatta bu hücrelerin çoğalmalarını azaltabilirler. IFN- $\gamma$ , Th hücre polarizasyonunu Th1 hücrelerinin lehine artırır. Bu nedenle, hücre sel immüniteyi harekete geçirirken, sıvısal immüniteyi baskılar. Bir taraftan, Th2 hücre yapımını azaltarak IL-4 üretimini baskımlarken diğer taraftan IL4' ün B hücreleri üzerine olan etkisini de engeller. Böylece, IgG4 ve IgE üretimini önler (2,69,94,104).

### 3.7.2. IL-4

IL-4, Th2 tip CD4<sup>+</sup> hücreler, timositler, bazofiller ve mast hücreleri tarafından salgılanır. Bir çok özelliği IL-13 ile ortaktır. Antijenle karşılaşan B lenfositler için etkili bir kostimulatördür. B lenfositlerin proliferasyonunu ve

antikor yapımını sağlarken, özellikle immünoglobülin sınıf değişiminde merkezi bir rol oynar. Aktif B lenfositlerini IgG4 ve IgE sentezine yönlendirir ve IgE üretimi için temel düzenleyicidir. Aynı zamanda düşük tutkunluklu Fcε reseptörlerinin sayısını da artırır. Diğer etkileri, Th2 uyarımını sağlamak ve Th1 hücrelerinin uyarımını ve işlevlerini baskılamaktır. Th2 hücrelerinin uyarılması ise eozinofil ve mast hücrelerinin çoğalmasını ve etkinliğini artırır. Bu nedenlerle, allerjik hastalıklarda IL-4 merkezi bir rol oynar. IL-4, makrofajlar üzerine de etkilidir. Makrofajların sitosidal etkilerini artırır ve Class II MHC üretimini uyarır, NO üretimini ise engeller. Yine, etkin monositlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi sitokinlerin salınmasını da azaltır. Hücrel immüniteyi kontrol eden Th1 lenfositlerin gelişimini inhibe eder. Diğer taraftan, hücrel immün yanıtı baskıladığı için T hücre güdümlü otoimmün hastalıklar ve graft-versus-host (GVH) hastalığının tedavisi için umut vermektedir (2,69,94).

### 3.8. CD23

CD23, 45 kD ağırlığında tip II integral membran glikoproteinidir. C tipi lektin süper ailesindedir. IgE nin düşük afiniteli reseptörüdür. Aktive B hücrelerinde, foliküler dentritik hücrelerde, manto bölgesi B hücrelerinde, monosit ve eozonofillerde bulunur. B lenfositleri IL-4 ile kültüre edildiğinde CD23 sunumu artmaktadır. sCD23 (solubl CD23) molekülü, B hücreleri için otokrin büyüme faktörü rolü görür ve IgE izotip çevrimi için gereklidir (73).

### 3.9. CD26

Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) olarak da bilinen nonintegrin reseptör CD26, multi fonksiyonlara sahip 110-120 kDa'luk bir transmembran serin aminopeptidaz glikoprotein olup, T hücrelerinin aktivasyonu sırasında selüler trafiği ekstraselüler matrikse yönlendirir ve potansiyel kostimülatördür. Timüste T hücrelerinin matürasyonu sırasında belli bir etkiye sahiptir. Hem hücre içi hem de hücre yüzeyinde bulunur. CD26 T, B lenfositler, NK gibi immün sistem hücreleri dahil farklı doku ve hücre tiplerinde yaygın şekilde bulunur. Matür ve hafıza T hücrelerinde daha yüksek seviyede olmak üzere, farklı T hücresi alt gruplarında farklı konsantrasyonlarda bulunur. Bu durum, T hücreleri antijen bağımlı veya nonspesifik hücre aktivasyonu altındayken, molekülün kontrolünü sağlar. Bununla ilişkili olarak CD26, immünolojik fonksiyon spektrumu ile ilişkili olarak görünmektedir. Örneğin: CD26, T hücre aktivasyonu sırasında bir kostimülatör molekül olarak karakterize edilir. Burada, IL-2 üretimi ve IL-2 reseptörü artışını sağlamak için ikinci bir sinyal olarak çalışır. TCR kompleksinin bazı komponentlerine direkt bağlanması ve enzimatik aktivitesi nedeniyle, T hücre aktivasyonunda CD26'nın katılımı gereklidir. CD26'nın çapraz bağlanması T hücre aktivasyonuna hizmet ederken; spesifik tripeptid veya antikorlar kullanılarak molekülün aktivitesi engellenirse immünosüpressif bir etkinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (122).

### 3.10. CD30

CD30, TNF-NGF (Tumor Necrosis Factor-Nerve Growth Factor) süper familyasının bir üyesi olup, glikoprotein yapısında bir transmembran reseptörüdür. İlk olarak Hodking hastalığı olan bireylerde Reed-Sternberg hücrelerinin üzerinde tanımlanmış (7) ve hematolojik malignensilerde bir marker olarak klinik kullanıma girmiştir. Daha sonra sağlıklı kişilerin aktive olmuş lenfositlerinde (CD4<sup>+</sup> T hücrelerinde) CD30<sup>+</sup> saptanmıştır (12,120). 1990 yılının ortalarında Th2/Th0 fenotipindeki insan T hücre klonlarının CD30'u taşıdığı ve solubl formda ortama saldığı sCD30, in vitro olarak gösterilmiştir. CD30 molekülünün fizyolojik ve patolojik durumlarda, otoimmün fenomen de dahil olmak üzere, önemini açıklamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır (88).

1982 yılında Hodking hastalığındaki Reed-Sternberg hücreleriyle reaksiyona girmesi için kullanılan monoklonal antikorlar (Ki-1 MoAb) CD30 molekülünü identifiye etmiştir. Daha sonra bu antijenin diffüz large-cell lenfomaların bir grubunda daima eksprese edildiği saptanmıştır. Son zamanlarda anti-CD30 MoAb'ı aracılığıyla CD30 molekülünü kodlayan gen klonlanmıştır. CD30 ligandını (CD30L) kodlayan genin klonlanmasıyla, CD30L'nın TNF ligand süperfamilyasına homolog olduğu bulunmuştur (12). CD30 geni kromozom 1q36'da lokalizedir. Diğer TNF reseptör süperfamilyasının üyeleriyle (NGF, CD40, CD27 ve OX40 gibi) yakın lokalizasyondadır (142).

CD30'un hücre membranını baştan başa katettiği ve sinyal iletiminde rol aldığı ve 120kDa molekül ağırlığına sahip bir transmembran proteini olduğu gösterilmiştir. CD30 antijeninin solubl formu daha küçük molekül ağırlığına sahiptir (85 kDa). Muhtemelen membrana bağlı CD30'un proteolitik enzimlerle

parçalanması sonucu sCD30 oluşmaktadır. sCD30 ilk olarak serumda ve CD30<sup>+</sup> hücre süpernatantlarında saptanmıştır. Ancak, bugün oldukça hassas teknikler geliştirilmiş ve hücre kültür süpernatantları, serum, plazma, idrar veya diğer biyolojik örneklerden en küçük sCD30 konsantrasyonları bile rahatlıkla saptanabilir hale gelmiştir (50,84,142).

CD30 antijeni, T hücre kökenli sitokinlerin etkisiyle oluşan T hücre proliferasyonu ve B hücre matürasyonunda regülatuar rol üstlenir. Bu hücrelerle ilgili immün olaylarda, gerekli olan sinyali taşıyan CD30 antijeninin, intrasellüler sinyal iletimiyle ilgili rolüne ait bilgiler oldukça sınırlıdır. CD30'un T hücre reseptörüne bağlanmasıyla hücre içine kalsiyum girişi olduğu gösterilmiştir. T hücre reseptörü olmayan hücrelerde kalsiyum girişine rastlanmamıştır. Bu bilgi CD30'un özellikle T hücreleriyle ilgili immün olaylarda sinyal taşıyıcı rol oynadığını destekler gibi gözükmektedir (142). Ancak, CD30 molekülleri tahrip edilmiş farelerin normal Th2 diferansiyasyonuna ve efektör cevaba sahip oluşu, Th2 gelişimi için CD30'un mutlaka gerekli olmadığını göstermiştir (88).

### **3.10.1. CD30 sunumu**

CD30 sunumu aktivasyon ve proliferasyona bağlıdır. Dinlenme halindeki hücrelerde CD30 bulunmaz. Ancak, mitojenlerle (phytohemagglutinin, Stafilokokal protein-A) veya virüslerle (EBV, Human T Cell Leukemia virus 1-2) stimülasyon olursa sunum gerçekleşir. Hem T hem de B hücrelerinden, virüslerle stimülasyon sonucu CD30 antijeni sunulur. CD30 molekülünün, aktive insan CD4<sup>+</sup> T hücre klonlarından Th2 tip sitokin profiline sahip hücreler tarafından sunulduğu gösterilmiştir. Aktif durumdaki perifer kan T lenfositlerinin

%3-31'inin CD30 markeri taşıdığı bildirilmiştir (6). Monosit ve makrofajlar CD30(-) hücrelerdir (143). Dolaşımda istirahat halindeki periferik kan lenfositlerinin çok küçük bir bölümünde CD30 antijeni vardır (<%1-2). Aktivasyondan hemen sonra yüzeyde CD30 ekspresyonu gerçekleşir ve molekülün 85kDa'luk ekstrasellüler kısmı (sCD30) ayrılır. Erişkinlerde sCD30'un serum konsantrasyonu oldukça düşüktür. Bunun tersine yeni doğarlarda, infantlarda ve laktasyon boyunca kolostrumda yüksek seviyelerde bulunmuştur (87,88).

CD30 antijeninin asıl olarak Th2 lenfositlerden eksprese edildiği pek çok çalışmayla desteklenmiştir. İnsan aktive CD4<sup>+</sup> T hücre klonlarında CD30 ekspresyonunu araştıran çalışmalarda, Th2 klonlarının ve bir grup Th0 klonunun aktivasyondan sonra CD30'u eksprese ettiği bulunmuştur (6). Yazarlar CD30 sunumunun Th polarizasyonunun tesbitinde kullanılabilineceğini ve Th2 tip immün yanıtlarla ilişkili hastalıklarda dominant olduğunu bildirmişlerdir (12,75).

CD4<sup>+</sup> T hücre klonlarını Th0-1-2 sitokin üretim profiline göre gruplandırıp CD30 ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada, Th1 hücre klonlarında CD30'un mRNA'sı hiç saptanmamış ve membrana bağlı CD30 ile sCD30 düzeyleri ise saptanamayacak kadar düşük bulunmuştur. Th2 klonlarında ise CD30'un mRNA'sı, membrana bağlı ve solubl formları yüksek düzeylerde saptanmıştır. Th0 klonlarındaysa sayılan formlar orta düzeyde bulunmuştur. Çalışmada, Th2 tip sitokin üretim paternine sahip insan T hücrelerinin proliferasyon ve aktivasyon yolağında CD30 ekspresyonunun kritik öneme haiz olduğu vurgulanmıştır (6,30).

Yapılan pek çok araştırma, CD30 ekspresyonunun ortamda IL-4 varlığında gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca CD30<sup>+</sup> T lenfositlerin, B hücrelerinin

immünoglobulin üretimine yardımcı oldukları saptanmıştır. CD30 ekspresyonunun hem başlangıcında hem de idamesinde IL-4'e ihtiyaç duyduğu bulunmuştur (87,88).

Allerjik hastalıklarda sCD30 düzeyindeki artış CD30<sup>+</sup> T hücrelerin artması sonucu gelişir (77,118,148). Th2 baskınlığındaki patolojilerde artmış sCD30 seviyesi, hastalığın aktivitesi hakkında bilgi veren bir marker olarak değerlendirilebilir. Bu durumda aktive CD30 hücrelerince üretilen aynı sitokinler koruyucu değil yıkıcı etkiye sahiptir (88).

### **3.11. Beta-glukan**

#### **3.11.1. Moleküler yapısı**

İmmünomodülatör aktiviteleri hakkında geniş şekilde araştırma yapılan beta-glukanlar, bakteri, maya, mantar, yosun ve yulaf ve arpa gibi bazı tahıl bitkilerinin hücre duvarlarının önemli bir bölümünü oluştururlar. Kaynak ve izole edilme tipine bağlı olarak beta-glukanların yapısı değişmektedir. Biyolojik aktivitelerinde solubilité primer yapı, molekül ağırlığı ve dallanma gibi farklı fizikokimyasal parametreler rol oynar. En yaygın araştırılan beta-glukan *Saccharomyces cerevisiae*'den (ekmek mayasından) elde edilen üzerinde yapılmıştır. Maya ve mantarların hücre duvarı glukanları, glukopiranozil rezidülerinin yan zincirlerine bağlı  $\beta$ -1,6 ihtiva eden D glukoz ana zincirine bağlı  $\beta$ -1,3 den oluşur. 1,3 ve 1,4 bağlı beta-glukanlar yaklaşık  $2 \times 10^6$  moleküler ağırlıklı bir polisakkarit-protein polimer kompleksi olarak yulaf ve arpanın endosperm hücre duvarında bulunur. Kimyasal olarak beta-1,3-glukan diye

bilinen saflaştırılmış mayanın ticari ismi NSC-24'dür (139,150). Teknik olarak bu madde sadece yüksek derecede saflaştırılmış glukozdan yapılmış bir polisakkarid molekülüdür. Beta-1,3-glukan, enerji depolanmış glukoz içeren polisakkaridlerden farklıdır; çünkü, glukoz üniteleri arasındaki bağlantı farklıdır. Daha spesifik olarak, bu bileşiği eşsiz yapan da beta-1,3-glukan bağlantısıdır. Bu madde genelde emniyetli olarak bilinir ve bilinen hiçbir toksisitesi ya da yan etkisi yoktur (22).

Değişik tip beta-glukanlardan aktivitesi en yüksek olanı, ekmek mayası hücre duvarından (*S. cerevisiae*) izole edilenidir. Moleküler çalışmalarda üç boyutlu modelinin bir heliks olduğu görülmüştür. Makrofaj hücre membranı üzerinde, bu polisakkarid zinciri için spesifik reseptörler bulunmuştur. Bu reseptörlerden tüm hayvanlar, kuşlar, ve balıklarda da saptanmıştır (22, 28,150). Bu reseptörün uyarılması ile hücrelerin aktive olduğu bildirmiştir. Daha sonra değişik doğal kaynaklardan farklı moleküler boyutta ve sekonder yapıda izole edilen beta-glukanların mikrobik ve parazitik enfeksiyonlara ve tümörlere karşı konak savunma mekanizmasının aktivasyonunu sağlama kabiliyeti araştırılmıştır (29,139,140,146).

İnsan lökositlerinin beta-glukanlara cevabı üzerindeki son analizler, beta-glukanlar tarafından primer olarak bağlanma ve fagositik/sitotoksik yanıtlardan  $\alpha_M\beta_2$  integrin CR3 veya yeni bulunan bir reseptör olan dectin-1'in sorumlu olduğunu göstermiştir (150).

### **3.11.3. Beta-1,3-glukanın immün sisteme etkileri**

Çok sayıdaki yayında solubl ya da partikül beta-glukanların immunomodülatör özellikleri bulunduğu görüldü. Farklı konsantrasyonlarda

intraperitoneal, subkutan ve intravenöz gibi çeşitli uygulama yolları test edildi. En kolay olmasına rağmen beta-glukan ile oral tedavi yıllarca gözardı edilmiştir. Bununla birlikte, son 15 yıl içinde bu maddenin tekrar ilgi çekmesi ile oral beta-glukan uygulaması konusunda önemli çalışmalar yapılmıştır (139).

İmmün sistemin yönlendirilmesi çalışmalarında, *S. cerevisiae*'dan izole edilen beta-1,3 glukanın hayvan deneylerinde bazı hastalık proseslerini değiştirebildiği ve böylece aşıya benzer bir etki gösterdiği görülmüştür. Bunu izleyen yıllardaki yayınlarda bir immünomodulatör olarak önemli bir rolü bulunduğu gözlemini destekleyen birçok çalışma yapılmıştır. Deimann ve Faimi (32), çalışmalarında doza-bağımlı olarak beta-1,3-glukanın karaciğerde makrofajların birikmesine neden olduğunu görmüşler ve bu maddenin immün sistemleri etkileyebilme mekanizmasını araştırmaya başlamışlardır. Beta-glukanın immün sistem üzerindeki etkileri konusundaki ilk çalışmalar farelerde yapılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda beta-glukanın toprak kurdu, karides, balık, tavuk, sıçan, tavşan, kobay, koyun, domuz ve inek gibi çok çeşitli türlerde güçlü immunostimulan aktiviteleri bulunduğu görülmüştür (139). Hayvanlarda yapılan çalışmaları takiben 1970'lerin sonuna doğru insan çalışmaları başlamıştır (22).

Beta-glukanlar adjuvan, immunostimulan ve lökositlerin bilhassa makrofaj ve NK hücrelerinin aktivitelerini değiştiren maddeler olarak davranırlar. Bu maddelerin asıl etkileri makrofaj aktivasyonu yoluyla olmaktadır. Aktive edilmiş makrofaj; vücudumuzun ilk savunmasıdır. İmmün cevabın başlaması ve idamesinde önemli bir rol oynar. Bir makrofaj, tümör hücrelerini nonspesifik olarak tanıyabilir ve öldürebilir; yabancı maddeleri yutabilir. Aynı zamanda immün sistemini stimüle edip harekete geçirebilen birkaç gerekli sitokini

üretebilir; kemik iliğinin immün hücre üretimini artırabilir. Makrofajın immünolojik fonksiyon gösterebilmesi için, belirli morfolojik değişiklikler içeren bir aktivasyon durumundan geçmesi gerekir. İmmün sistemin iç düzenleyicileri olarak hareket eden bir seri sitokinin üretiminde bir artış meydana gelir. Bu aktivasyonu endotoksin (bakterilerin kimyasal ürünleri), bakteri, virüs ya da kimyasallar gibi farklı stimülüsler başlatabilir. İn vivo ve in vitro çalışmalar, beta-glukanların fagositoz, lizozomal enzim aktivitesi ve IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın sekresyonu gibi makrofaj aktivasyonlarını indüklediğini göstermiştir. Farelerde yapılan çalışmada oral ve parenteral olarak verilen beta-glukanın önemli derecede fagositik aktiviteyi, spesifik antikor üretimini ve IFN- $\gamma$  sekrete eden hücreleri artırdığı, selüler ve humoral immün fonksiyonları artırarak bakteriyel ve parazitik infeksiyonlara karşı direnç sağladığı gösterilmiştir (10,18,19,22,25,28, 89,150).

Önceki çalışmaların büyük bir bölümü enjektabl beta-glukanlar ile yapılmıştır. Oral yoldan uygulanan beta-glukan tarafından alveolar makrofaj fonksiyonunun artırıldığı ve buna büyük bir olasılıkla barsak duvarındaki peyer plaklarının aracı olduğu kaydedildi. Oral uygulamada sıçanların kanında Th hücrelerin sayısının arttırdığı görüldü. Bu ümit verici çalışmalara dayanarak, daha sonra dikkatler oral uygulanan beta-glukanların etkilerine odaklandı. Bu çalışmalardan özetle beta-glukanların başlıca makrofajlar, nötrofiller ve NK hücreler olmak üzere konak immün defans mekanizmalarını stimule etme fonksiyonları bulunduğu düşünülmüştür (17,128,133,139).

Yapılan bir çalışmada farelere oral olarak verilen beta-glukan, immunomodülatör aktiviteli üç önemli sitokin olan IL-2, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üretimini arttırmış, in vivo kanser hücresi üremesini inhibe etmiş (tümör boyutu

ve vaskülarizasyon) ve antraks enfeksiyonuna karşı profilaktik bir koruma sağlamıştır. Beta-glukan verilen hayvanlardan izole edilen dalak hücrelerinin 72 saat in vitro enkübasyonundan sonra ölçülen bu üç sitokin düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak artmıştır. Beta-glukanın antraks ve tümör koruyucu etkilerini oluşturan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Çalışmacılar, bu maddenin aktif komponenti ile barsak mukozası peyer plakları içindeki M hücrelerinde bulunan beta-glukan reseptörleri arasındaki spesifik etkileşmeler yoluyla, sitokinler tarafından sistemik bir sinyalin (barsağa bağlı lenfatik sistem yoluyla) oluşturulduğu, bunun da doğal immün sistem komponentlerini [makrofajlar, nötrofiller (PMN) ve doğal katil (NK) hücreler] daha yüksek bir aktivasyon düzeyine çıkarıp, konak savunma mekanizmalarının ilk etabını arttırdığını düşünmüşler. Bu üç önemli sitokin; IL-2, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ , sadece fizyolojik olaylarda değil aynı zamanda konak koruma reaksiyonlarının biyoregülasyonunda da önemli bir roller oynarlar. IL-2, aktive edilmiş CD4 ve bazı CD8 T lenfositler tarafından üretilen bir sitokindir. Majör T hücre büyüme faktörü olmasına ek olarak, aynı zamanda sitotoksik T hücre prekürsörlerinin, NK hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonu, aktive edilmiş insan B lenfositlerinin ve monositlerin aktivasyonunu stimüle eder. TNF- $\alpha$ , başlıca monositler/ makrofajlar ve T lenfositler tarafından salınan pleiotropik sitokindir, Gram negatif bakterilere karşı doğal immunitenin başlıca aracısı ve inflamatuvar cevap ve septik şokun da ana aracısıdır. İmmün interferon olarak da adlandırılan IFN- $\gamma$ , antijenik ya da mitojenik stimülasyon sonucu başlıca T lenfositler tarafından üretilir. IFN- $\gamma$  aktivitesi sonucu MHC ekspresyonu indüksiyonu, makrofaj aktivasyonu ve lenfositlerin diferansiyasyonu etkilerini gösterir (128,133,139).

Bir seri çok merkezli ve kapsamlı çalışmada beta-glukan uygulanan hastalarda enfeksiyon oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu ve HIV enfeksiyonlu hastalarda antiviral aktivite kaydedildiği bildirilmiştir (29,36,139,146).

Oral beta-glukan tedavisi, kolon kanseri modelinde tümör büyümesini yavaşlatmıştır. Çalışmalarda beta-glukan immünotedavisinin doğal immün hücrelerin aktivasyonuna, tümör isid aktivitelerinin stimülasyonuna, sitokinlerin üretimine ve hücre sel yanıtlarda artışa yol açtığı görülmüştür (34,130,132).

Ayrıca, şiddetli travma bulunan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda enfeksiyöz komplikasyonları azaltarak mortalite insidansında da anlamlı bir düşüğe neden olmuştur (39).

Beta-glukanın aynı zamanda bir serbest radikal azaltıcı olduğu görülmüştür. Radyasyon uygulanması sırasında ve sonrasında kan makrofajlarını serbest radikal ataklarından koruyabilmiştir. Serbest radikallerin yaşlanmayı hızlandırma, kanser ve diğer dejeneratif hastalıklara neden olma potansiyeli konusundaki güncel bilgiler gözönünde tutularak, bu etkinin önemli olduğu vurgulanmıştır (22). ABD Silahlı Kuvvetleri Radyobioloji Enstitüsü'nde yapılan çalışmada, sıçanlara letal dozlarda radyasyon verilmesinden sonra bir doz beta-1,3-glukan oral yoldan uygulanmış ve sonuçta sıçanların % 70'inin radyasyonun zararlı etkilerinden tamamen korunduğu görülmüştür (102,103).

Özetle, bu maddenin enfeksiyon, tümör ve radyasyon hasarı gibi olumsuz olaylara karşı savunma araçlarından biri olup; antioksidanlar, lipid azaltıcılar, antibiyotikler ve diğer terapötiklerin olumlu etkilerine bir ilave katkı sağladığı ve bilinen herhangi bir toksisite ya da yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

### 3.12. Flow sitometri

Hücrelerin biyokimyasal ve fiziksel özelliklerinin senelerdir klasik mikroskop özellikleri kullanılarak saptanmasına karşılık, günümüzde flow sitometri, temel olarak hücrelerin büyüklüğü, vizkozitesi ve granülaritesine bağlı olarak tek hücre seviyesinde araştırma imkanı sağlamaktadır. Flow sitometri sistemi, süspansiyon halindeki hücrelerde yüzey antijenlerinin belirlenmesi, lenfosit alt gruplarının tayini, lösemi ve lenfoma tipleni, DNA analizi, fagositoz, otoantikor tayini, RNA ve protein içerik analizi, apoptoz, mikroorganizma tayini, drug uptake ölçümleri, hücre içi kalsiyum iyon tayini ve kromozom analizi gibi bir çok konuda kullanılmaktadır. Modern flow sitometri, bilgisayar teknolojisi, optik ve elektronik alandaki teknik gelişmeler, monoklonal antikorların üretimi, sitokimyasal boyamalar ve florokrom kimyasındaki gelişmelerin birarada uygulanması sonucu ortaya çıkmıştır. Bir örneğin flow sitometri ile analizinde hücrelerin süspansiyon haline getirilmesi ve monoklonal antikor ile işaretlenmesi ana kuraldır (15, 148).

#### 3.12.1. Flow sitometrinin klinikteki önemi

1-Çok sayıda hücreyi hızla sayabilme özelliği. Işık mikroskopunda bir defada  $10^2 - 10^3$  hücre yaklaşık beş dakikada incelenebilirken, flow sitometride  $10^3 - 10^6$  hücre bir dakika gibi kısa bir sürede incelenebilir.

2- Çok az sayıdaki neoplastik hücreyi geniş bir hücre popülasyonu içinden saptama imkanı sağlar.

3- Sorting denen işlem ile hücre alt gruplarının ayırımı ve karışık hücre popülasyonlarının saflaştırılması sağlanır (113).

### 3.13. Amaç

Tip I aşırı duyarlılık, allerjen olarak isimlendirilen antijenle yapılan temasın hemen arkasından allerji gelişmesi halidir. Çeşitli organlarda ortaya çıkan ve IgE'nin başlattığı bu reaksiyonlardan en sık olarak görülenler allerjik rinit, astım ve atopik dermatit olup gelişmiş ülkelerde %30'lara varan yüksek oranlarda gözlenmektedir. Ülkemizde de görülme sıklığı gittikçe artan atopik hastalıkların tanı ve tedavi maliyetleri çok yüksek miktarları bulmaktadır. Üstelik, tedavi için yapılan çeşitli uygulamalar (desensitizasyon gibi) ve ilaçlar yetersiz kalmakta ve semptomatik olmaktan ileri gidememektedir. Bu yüzden, atopik hastalıkların tedavisi için yeni açılımlar gerekmektedir.

Yukarıda anlatılanların ışığında; bu çalışma, Tip I aşırı duyarlılık olgularında non-spesifik bir immunostimulan olan beta-glukanın klasik tedaviye ilave edilmesinin Th polarizasyonuna etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Olgular

Araştırma, Mayıs 2003 - Mayıs 2004 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi KBB ve Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvuran Tip I aşırı duyarlılıklı hastalar (allerjik rhinitli ve astımlı) arasından, aşağıda belirtilen gruplar oluşturularak gerçekleştirildi.

Grup 1: Klasik tedavi alanlar (n=30)

Grup 2 : Klasik tedavi + beta glukan alanlar (n=30)

Astımlı hastalar stabil dönemde olup hafif persistant astım kliniğine sahiptiler. Stabilitenin sürdürülmesi için, Astım Konsensus Raporu'ndaki tedavi kriterlerine göre; hastalara 45 gün inhaler steroid ve uzun etkili inhaler beta-2 mimetik ajan verildi. Allerjik rinitli hastalar ise yine aynı süre boyunca nazal kortikosteroid kullandılar.

Öncelikle, çalışmaya alınan hastalardan kan alabilmek ve çıkacak sonuçları yayınlayabilmek konusunda yazılı belge ile izin alındı. Çalışma öncesi ve sonrası hastaların klinik semptom ve bulguları özenle değerlendirildi ve genel sağlık kontrolleri yapılarak çalışma formlarına kaydedildi.

Kan analizleri Fırat Tıp Merkezi İmmünoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Hastalardan tedavi öncesi ve 45 günlük tedavi sonrası kan alınarak sonuçlar değerlendirildi.

#### **4.2. Flow sitometrik analizler**

Her iki tedavi grubuna dahil bireylerden yaklaşık 2 ml EDTA'lı kan örneği alınarak iki saat içerisinde analizler yapıldı. Flow sitometride lenfosit hücre (CD3, CD4, CD8, CD19, CD23, CD26, CD30) oranları hesaplandı. Bu amaçla floresanla (FITC veya PE) işaretli monoklonal antikorlar (Coulter Immunotech, France) kullanılarak Coulter EPICS XL-MCL (Beckman Coulter, USA) cihazında çalışıldı. EDTA'lı tüp içerisindeki periferik kan örneğinden, tam kan lizis yöntemiyle eritrositler uzaklaştırıldı. Akabinde her tüp için uygun gate içerisinde 5000 hücre sayıldı ve analizleri yapıldı. Her bir monoklonal antikorla reaksiyon veren lenfositler, floresan özelliklerine göre ayrılıp sayıları yüzde olarak rapor edildi.

#### **4.3. Serum total IgE ve sitokin düzeylerinin ölçümü**

Flow sitometrik analiz için kan örneği alınırken eş zamanlı olarak total IgE ve sitokin tayinleri için de yaklaşık 5 ml kan alındı ve örnekler 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj (Lobofuge 200-Heraeus sepatech Instruments, Germany) edildi. Ayırıştırılan serumlar, sitokin analizleri yapılana kadar  $-80^{\circ}\text{C}$  ısıda derin dondurucuda (New Brunswick Scientific,  $-80^{\circ}\text{C}$  Ultra Low Freezer, U-57085, USA) bekletildi.

Serum total IgE ölçümü için Immunoglobulin E ELISA Kit (Genesis Diagnostics, United Kingdom) kullanıldı. Okutma işlemi EL<sub>x</sub>800 Microplate Reader (USA) cihazında yapıldı. Sonuçlar IU/ml olarak elde edildi.

IFN- $\gamma$  ve IL-4'ün serum düzeyleri ölçümü için sırasıyla Biosource human IFN- $\gamma$  ELISA kiti ve Biosource human IL-4 ELISA kiti (California,USA) kullanıldı. Sonuçlar pg/ml olarak belirlendi.

#### **4.4. İstatistiksel analiz**

İstatistik analizler için bilgisayar ortamında SPSS 10.0 paket programı (SPSS Inc. software, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Çalışmalar sonunda elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri eşik alındı. Grupların karşılaştırılmasında Paired Samples test ve verilerin korelasyon analizi için de Pearson korelasyon testi kullanıldı.

## 5. BULGULAR

Klasik tedavi verilen Grup 1; 17 kadın ve 13 erkek hasta; klasik tedaviye ilaveten beta-glukan verilen Grup 2 ise 16 kadın ve 14 erkek hasta olmak üzere her iki grup 30'ar (toplam 60 kişi) kişiden oluşturuldu. Her grupta 15 allerjik rinit ve 15 astımlı hasta bulunmaktaydı. Çalışma gruplarına ait tanımlayıcı bilgiler Tablo II'de verildi.

**Tablo II.** Gruplara ait tanımlayıcı bilgiler

Gruplar	Yaş	Cinsiyet (E/K)
Klasik tedavi (Grup 1)		
Allerjik rinit (n:15)	22±12	6/9
Astım (n:15)	27±10	7/8
Klasik tedavi+beta glukan (Grup 2)		
Allerjik rinit (n:15)	24±11	7/8
Astım (n:15)	29±13	6/9

Yapılan ölçümlerde:

CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup> ve CD4/CD8 lenfosit oranlarında Grup 1'de tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark görülmezken, Grup 2'de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir artış vardı (sırasıyla p<0.01, p<0.001 ve p<0.05).

CD23<sup>+</sup> ve CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> lenfosit oranlarında ise Grup 1'de tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark görülmezken, Grup 2'de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma vardı (p<0.035 ve p<0.001).

Total IgE serum seviyeleri Grup 1'de ve Grup 2'de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalmıştı (p<0.001).

IL-4 serum seviyesi Grup 1'de tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark görülmezken, Grup 2'de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir

azalma saptandı  $p<0.001$ .

IFN- $\gamma$  serum seviyeleri Grup 1’de ve Grup 2’de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştı ( $p<0.001$ ).

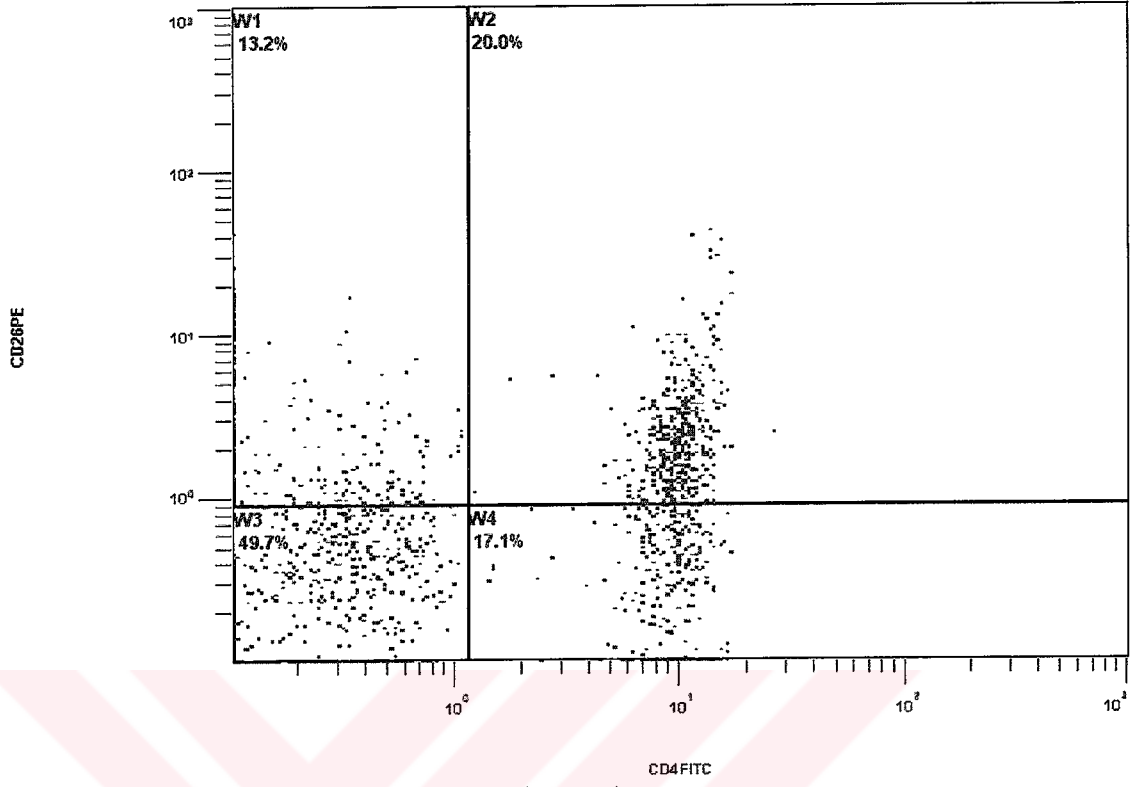
Gruplara ait markerlerin tedavi öncesi ölçüm değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

Grupların flow sitometrik ölçüm sonuçları Tablo III’de, total IgE ve sitokin ölçüm sonuçları Tablo IV’de verildi.

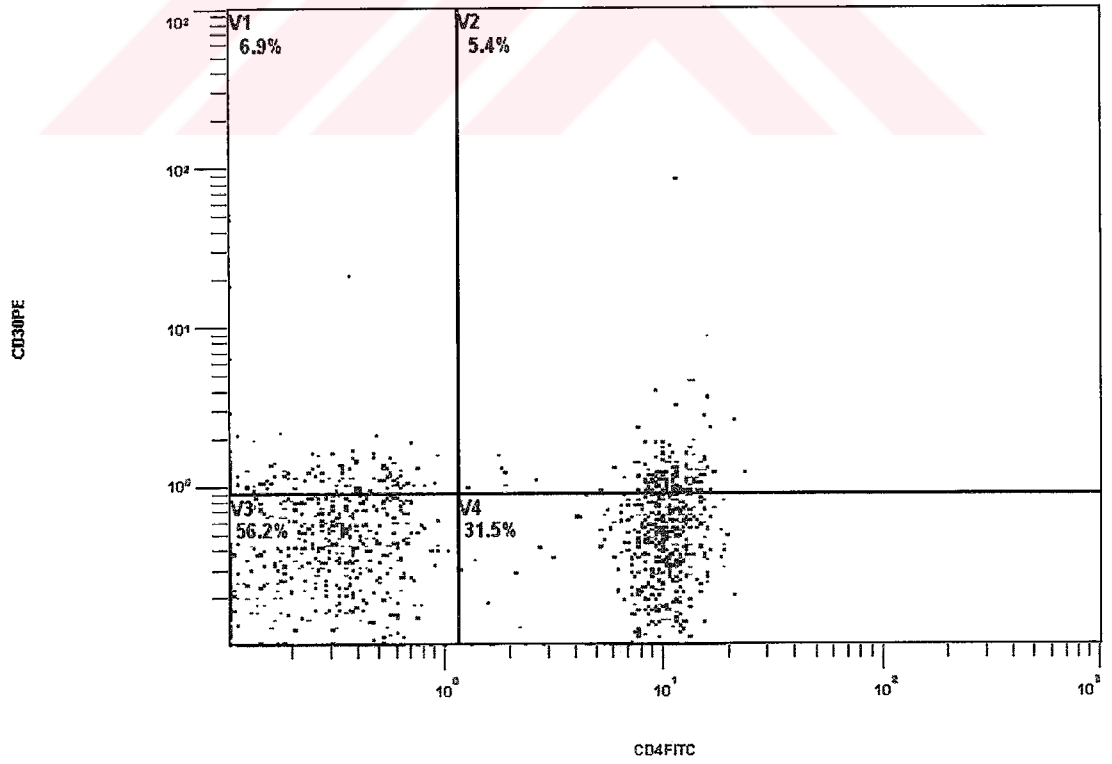
**Tablo III.** Flow sitometrik ölçüm sonuçları

Lenfosit alt grupları	Grup 1		Grup 2	
	(Tedavi öncesi) (n=15)	(Tedavi sonrası) (n=15)	(Tedavi öncesi) (n=15)	(Tedavi sonrası) (n=15)
CD3 (%)	67.86±8.65	70.03±7.72	71.04±6.80	72.38±7.93
CD4 (%)	42.44±6.63	41.33±6.64	40.97±8.08*	44.30±5.02
CD8 (%)	26.48±6.42	26.93±6.59	25.22±6.50	24.63±6.60
CD4/8	1.78±0.69	1.64±0.53	1.77±0.69*	1.97±0.75
CD19 (%)	12.29±5.51	11.00±3.65	10.83±3.66	10.77±4.02
CD23 (%)	8.85±4.75	10.38±4.62	11.33±6.06*	8.44±3.61
CD4/26 (%)	17.4±3.27	17.75±3.20	16.03±9.06*	18.40±2.06
CD4/30 (%)	3.13±2.10	2.84±1.76	3.78±1.70*	1.82±1.02

\*  $p<0.05$  (Tedavi öncesi-sonrası)



Şekil 1: Flow sitometride CD4<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup> T hücrelerin görünümü

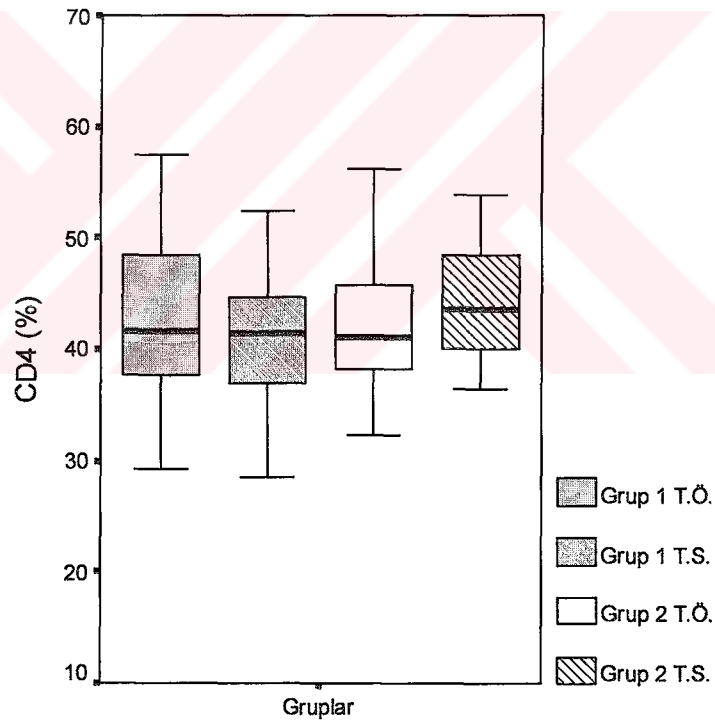


Şekil 2: Flow sitometride CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> T hücrelerinin görünümü

**Tablo IV.** Serum total IgE ve sitokin ölçüm düzeyleri

Total IgE sitokinler	<u>Grup 1</u>		<u>Grup 2</u>	
	(Tedavi öncesi) (n= 15)	(Tedavi sonrası) (n=15 )	(Tedavi öncesi) (n=15 )	(Tedavi sonrası) (n=15 )
IgE (U/ml)	372±322*	126±116	291±214*	68±41
IL-4 (pg/ml)	3.15±2.64	2.35±1.53	3.40±2.56*	1.23±0.92
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	1.70±1.15*	2.55±1.36	1.58±1.11*	3.78±2.07

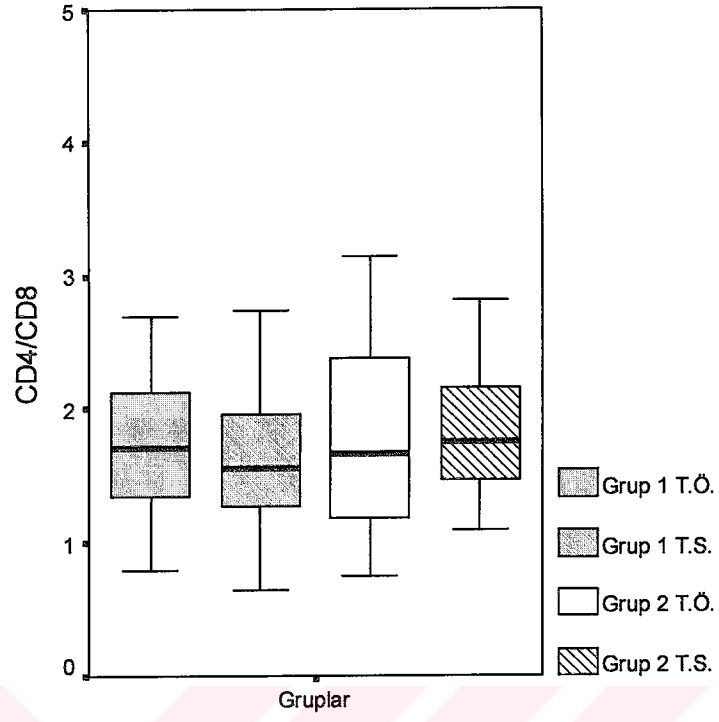
\* p<0.05 (Tedavi öncesi-sonrası)



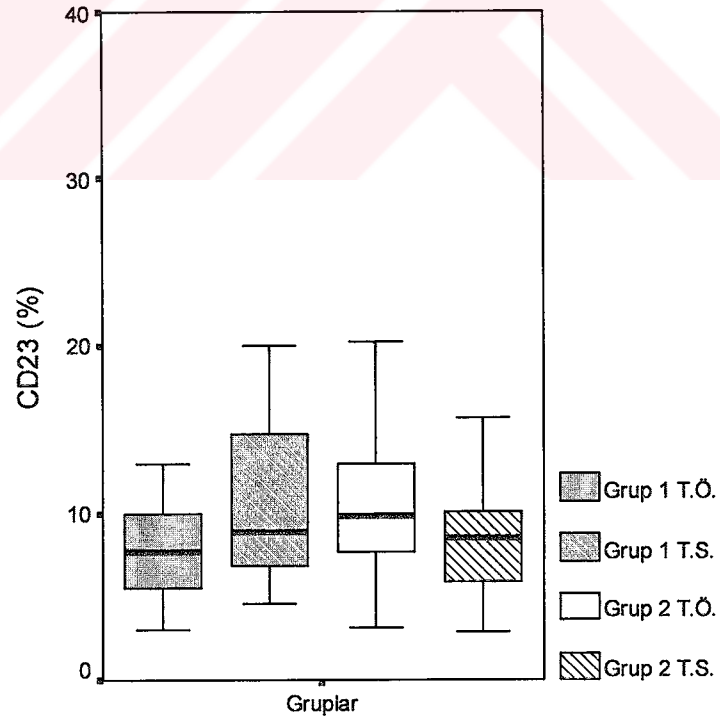
\*TÖ: Tedavi öncesi

\*TS: Tedavi sonrası

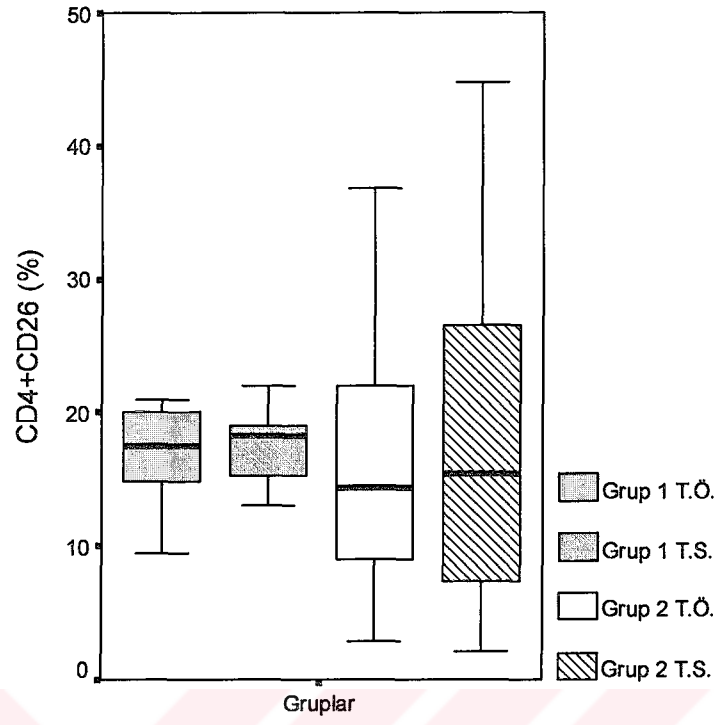
**Şekil 3:** Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası CD4<sup>+</sup> T hücre oranları



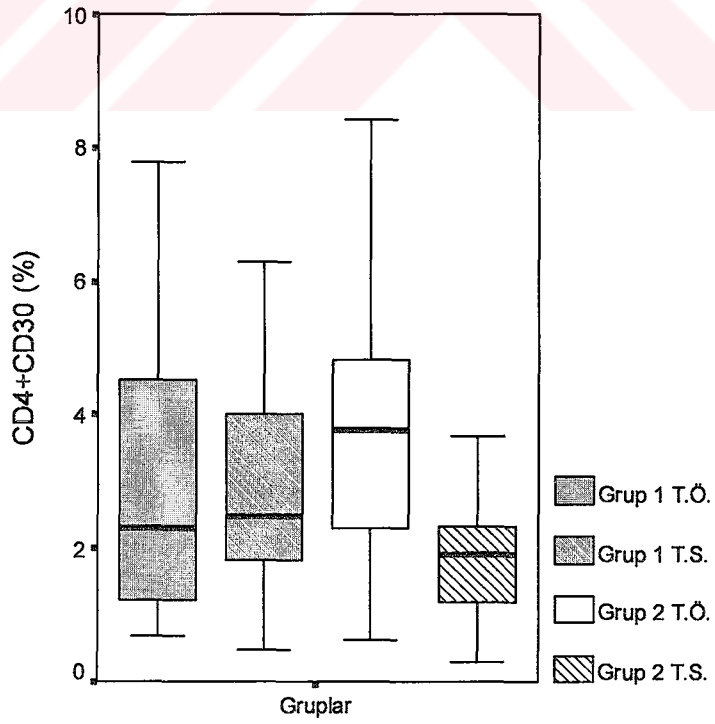
Şekil 4: Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası CD4/CD8 T hücre oranları



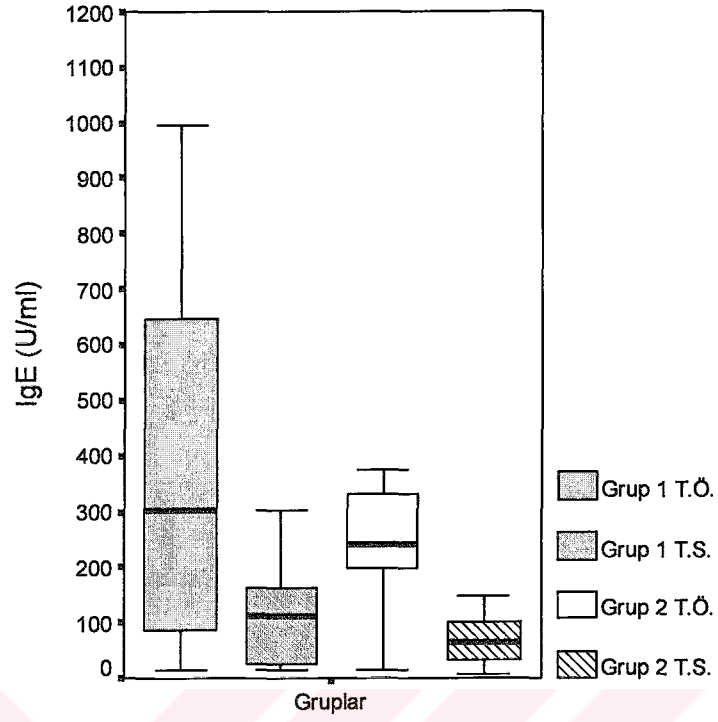
Şekil 5: Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası CD23<sup>+</sup> hücre oranları



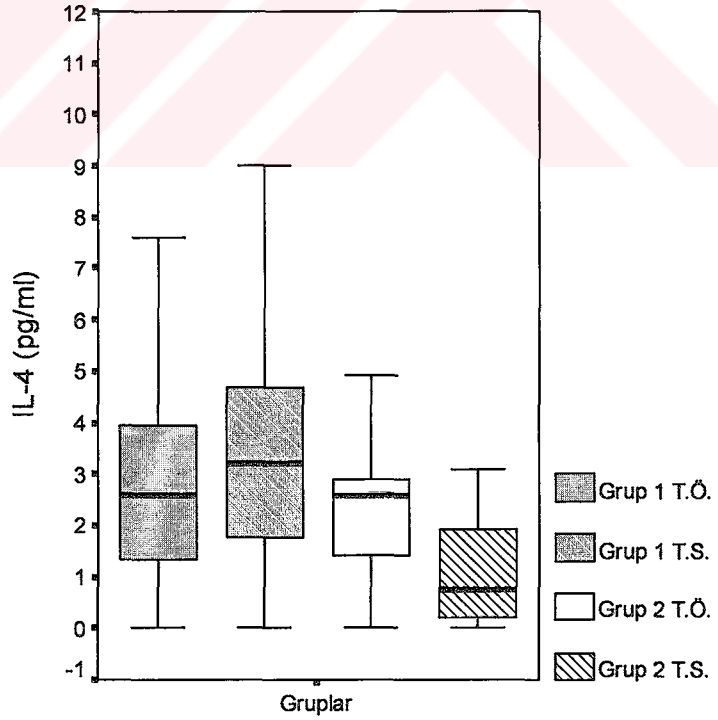
Şekil 6: Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası CD4<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup> T hücre oranları



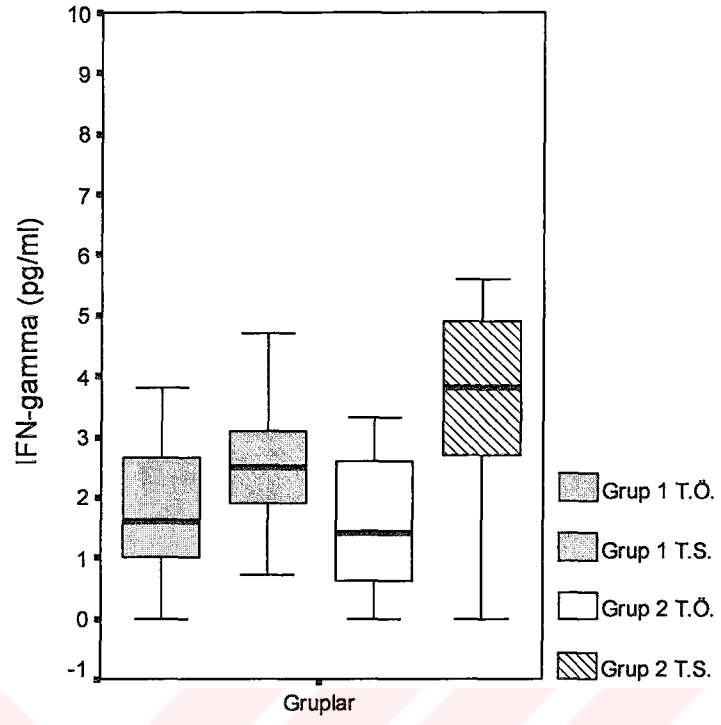
Şekil 7: Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> T hücre oranları



Şekil 8: Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası total IgE düzeyleri



Şekil 9: Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası IL-4 düzeyleri



Şekil 10: Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası IFN- $\gamma$  düzeyleri

## 6. TARTIŞMA

Günümüzde allerji ve hipersensitivite sözcükleri eş anlamda kullanılmaktadır. Allerjik hastalıkların bir bölümünü atopik hastalıklar oluşturur. İnsanların bir çoğu çevremizdeki polenler, sporlar, hayvan tüyü, ev tozu ve besinler gibi farklı antijenlere karşı duyarlıdırlar. Bu duyarlılık kişilerde genetik olarak mevcuttur ve duyarlılığa eğilim haline atopi denilmektedir.

Son 20 yıl içinde, batı ülkelerinde astım prevalansı iki kat artmıştır. Bütün dünyada, çocuk ve genç erişkinlerde astım gelişme hızı yılda %5-6'dır. Bu durum, sağlık harcamalarının artmasına, okul ve çalışma zamanlarından kayba neden olmaktadır. Bu nedenlerle astım ve allerjik rinit üzerinde yoğun araştırmaların sürdürüldüğü hastalıklardır (126).

Astım tedavisinde bronkodilatör tedavisine antiinflamatuvar ilaçların (cromoglikat, nedocromil, inhalasyon kortikosteroidleri) eklenmesi, tıbbın son yıllardaki en büyük başarılarından birisi olmuştur. Ancak, astma en yaygın kronik hastalıklardan birisidir ve sıklığı bazı toplumlarda %10'a kadar ulaşabilmektedir. Kullanılmakta olan tedavi olanakları başarılı olmasına rağmen, halen bazı hastalarda tedavi yetersiz kalabilmektedir. Bunun muhtelif sebepleri:

- Gerek teofilin, gerek beta-2 agonistlerin bir çok yan etkilerinin olması,
- Çoğu hastanın günlük doz sayısını aksatabilmesi,
- Ölçülü doz el nebulizatörlerinin uygulama zorlukları nedeniyle uyum probleminin ortaya çıkabilmesi,
- Daha önemlisi, astım patogenezinin multifaktöriyel nitelikte olması nedeniyle her hastada ilaç etkinliği uniform olamaması, şeklinde sıralanmaktadır (86). Bütün bu nedenlerle yeni ilaçların araştırılma çabaları sürmektedir.

İnflamasyon kompleks bir olaydır. Astıma patogenezinde rolü olan mediyatörler, bunların reseptörleri, hücrel ürünler (serbest oksijen radikalleri, proteazlar, sitokinler, vb.), vitamin, mineral ve besin takviyesi ve immünolojik manipülasyon (immünoşpresif ilaçlar, immünoştimulan ilaçlar, tedavi amaçlı kullanılan monoklonal antikorlar ve immünoşregülatuar sitokinler vb.) araştırmacıların hedef aldıkları konulardır. Son yıllarda geliştirilen bazı maddelerden; lökotrien sentezini inhibe edenler (Zileuton: A-64077, MK-0591, vb.), lökotrien reseptör antagonistleri (Zafirlukast, MK-571, MK-679) ve PAF antagonistleri tedavide kullanılan diğeri bir grup ilaçtır (8,38).

Atopik hastalıklar arasında en sık karşılaşılan allerjik rinit, çocuklarda %10, adölesan çağda %20-25 oranında görülebilir. Belirtiler en çok adölesan çağda başlamakla birlikte her yaşta görülebilir (3). Hastalık belirtilerinin çok rahatsız edici oluşu, çeşitli komplikasyonlara yol açması ve iş gücü kaybına neden olması yüzünden allerjik rinit mekanizması hakkında daha çok araştırma yapılmakta ve yeni tedavi şekilleri ve daha az yan etki içeren ilaç arayışı devam etmektedir.

CD4<sup>+</sup> lenfositlere T-yardımcı (Th) hücreleri denmektedir. Kandaki lenfositlerin %50-60 kadarını farklı subpopülasyonlara sahip Th hücreleri oluştururlar (1). Uyarılan CD4<sup>+</sup> T hücreler Th1, Th2 ve Th3 olmak üzere üç alt sınıfa ayrılmaktadır. Bu alt sınıfların salgıladıkları sitokin profilleri birbirinden farklıdır. Bu farklı sitokinlerin etkisi ile alt sınıf hücreler fonksiyonel olarak da birbirinden farklılık göstermektedir. Astım ve allerjik rinit gibi tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarının etiyolojisi bilinmemektedir. Genetik ve çevresel etkenler başta olmak üzere suçlanan çeşitli faktörler vardır. Etiyopatogenezde; Th

subgrupları olan Th1-Th2 dengesindeki bozukluk, son yıllarda önem kazanan teori olarak kabul görmektedir. İmmün sistem, antijenin şekline göre (hücre içi veya hücre dışı) hücrenel (Th1 tipi) veya sıvısal (Th2 tipi) ağırlıklı cevap hazırlar. Th hücrelerinin sitokin profiline göre, Th1 (tip 1) ve Th2 (tip 2) subsetlerine ayrılması çeşitli hastalıklar ile sitokinler arasındaki ilişkileri anlamamızı kolaylaştırmıştır. Th1 hücreleri; IL-2, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\beta$  yaparak hücrenel immüneyi stimüle ederler ve viral, bakteriyel, fungal, protozoal enfeksiyonlara karşı mücadele ederler. Th2 hücreleri ise başlıca IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 yaparak sıvısal immüneyi stimüle ederler, antikor sentezinden ve özellikle IgE izotip çevriminden sorumlu tutulmaktadır (59,67). Yapılan çalışmalar bu iki ayrı hücre grubu arasındaki dengenin hücrenel ve sıvısal immün yanıtta belirleyici olduğunu ortaya koymuştur. Th polarizasyonu olarak adlandırılan bu olgu günümüzde pek çok hastalığın etiyopatogenezinin aydınlatılmasında yardımcı olmuş ve bu polarizasyonun tedavilerle yönlendirilmesi yeni tedavi protokollerini gündeme getirmiştir. Yakın bir gelecekte, immünomodülasyonla klinik gidişatın değiştirilmesi ve tedavisinin yapılmasında Th1-Th2 polarizasyonunun temel belirleyici unsur olması beklenmektedir. Ayrıca, klinik seyirin değerlendirilmesinde laboratuvarlarda bu polarizasyonun izlenmesi önemli yararlar sağlayabilir (21).

Adjuvan ve immunostimulan olan Beta-glukanların fagositik aktiviteyi, spesifik antikor üretimini ve IFN- $\gamma$  sekrete eden hücreleri artırdığı, hücrenel ve sıvısal immün fonksiyonları artırarak enfeksiyonlara ve tümörlere karşı direnç sağladığı bildirilmiştir (150).

Literatürde bugüne kadar, beta-glukanın tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarındaki etkilerini konu alan herhangi bir araştırma mevcut değildir. Bu nedenle, çalışmamız beta-glukanın tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarındaki etkilerini inceleyen ilk araştırmadır.

Allerjik hastalıklar ile ilgili yapılan araştırmalarda farklı tanı ve tedavi yaklaşımları mevcuttur. Dolayısıyla, bu çalışmalardan elde edilen veriler de çok farklı olacaktır. Ancak, hangi yöntemle olursa olsun, sonuçta immün yanıtın şekli açısından veriler karşılaştırılabilir ve tedavilerin etkinliği değerlendirilebilir. Araştırmamızda immün yanıtın şeklini ortaya çıkarmak için hem T hücre markerleri, hem total IgE, hem de sitokin konsantrasyonları ölçümü yapılarak immün yanıt çok yönlü olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda astım ve allerjik riniti bulunan hastaların tedavisinde iki ayrı protokol kullanılmış olup; klasik tedavi alan grubun tedavi sonundaki ölçümlerinde Th polarizasyonunda sınırlı bir değişim izlendiği halde, klasik tedaviye beta-glukanın ilave edildiği grupta Th polarizasyonunun Th1'e yöneldiğini gösteren kuvvetli bulgular elde edildi.

Yapılan flow sitometrik ölçümlerde: CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup> lenfosit oranları ve CD4/CD8 oranında klasik tedavi alan Grup 1'de tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark görülmezken, tedaviye beta-glukan eklenen Grup 2'de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir artış vardı. Yine CD23<sup>+</sup> ve CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> lenfosit oranlarında Grup1'de tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark görülmezken, Grup 2'de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma mevcuttu. Serum total IgE ölçümlerinde Grup 2'de daha fazla olmak üzere her iki grupta da tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı.

Sitokinlerden, IL-4 serum seviyesinde Grup 1'de tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark görülmezken, Grup 2'de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma vardı. IFN- $\gamma$  serum seviyeleri ise Grup 2'de daha yüksek olmak üzere her iki grupta tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştı.

İmmün denge için CD4/CD8 oranı önem taşır. Çünkü, bu hücreler birbirlerinin fonksiyonlarını olumsuz geri besleme ile kontrol ederek immün yanıtın en uygun düzeyde sürdürülmesini sağlarlar. Normalde bu oran 2/1 civarında bulunur. İmmün sistem, T hücre popülasyonlarının büyüklüğünü, bunlardan bazılarının artması veya azalması karşısında, popülasyonlar arasında denge kurarak sabit tutmaya çalışır (51,70).

Harmanci ve ark.ları (56), Eskişehir'de 32 astmatik ve 10 non-atopik non-astmatik kişide T lenfositlerinin rolü ve klinik ciddiyet, atopik durum ve bronşial hiperreaktivitesinin ilişkisini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada, bronşial hiperreaktivitelilerde periferik kandaki CD4/CD8 oranının kontrol grubuna göre farklı olmadığını, astmatiklerde NK aktivitesinin arttığını saptamışlardır.

CD4<sup>+</sup> T lenfositlerin, astımlılarda bir proinflamatuvar sitokin kaynağı olarak çalıştığı bildirilmektedir (72). Astımlı hastalarda T hücre aktivasyonu ve Th2 tip sitokinlerin artışı gözlenmiştir. Fakat, CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin nisbi rolünün ne olduğu bilinmemektedir. Astımlı hastalarda kontrole göre CD4/CD8 oranı yüksek olarak saptanmış ve tedavi ile bu oran düşmüştür (44). Kore'de Lee ve arkadaşlarının (78) akut astım ataklı hastalarda T lenfosit subsetlerinin rolünü araştırmak için yaptığı çalışmada; periferik kan ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısındaki CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T lenfosit oranları flow sitometri ile ölçülmüş, astımlı

hastaların periferik kanında CD4/CD8 oranı kontrollere göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Tedaviden sonra ise yine anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Buna karşılık, astımlı hastalar kontroller ile kıyaslandığında BAL'da yüksek CD8<sup>+</sup> oranı eğilimi ve düşük CD4/CD8 oranı saptanmıştır. Astımlılarda, T subsetleri açısından periferik kan ve BAL kıyaslandığında; CD4<sup>+</sup> T hücreleri periferik kanda, CD8<sup>+</sup> T hücreleri ise BAL'da daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, akut astım atağı sırasında periferik kanda aktive olmuş CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin ve Th2 sitokinlerin üretiminin arttığı; ancak BAL'da CD8<sup>+</sup> T hücre oranlarının kontrole göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Özellikle atak sırasında CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin havayolunda daha fazla biriktiği düşünülmektedir (78). Buna rağmen, allerjik astım, atopik ve non atopik astım ve rinitli hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda periferik kan veya BAL sıvısında CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> hücre oranlarının kontrol grubuna göre farklı olmadığı ve immünoterapi, teofilin ve glukokortikoid tedavisi alanlarda da anlamlı bir değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir. (48,74,121,131).

Pitsch ve arkadaşları (107), orta derecede astımlı ve mevsimsel allerjik rinitli hastalarda T lenfositlerinin diferansiasyonunda CD30'un rolünü araştırmak üzere periferik kanda flow sitometri ile yaptıkları çalışmada, allerjik rinitli hastalarda CD8<sup>+</sup> T lenfositlerinin astımlılara göre daha yüksek olduğu ve diğer hücre oranlarında önemli bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Londra'da ciddi akut astımlı hastalar ile non-astmatik allerjik kontrol grubuyla yapılan çalışmalarda CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T lenfositlerin her ikisinin oranının önemli derecede yüksek olduğu, tedaviden sonra bu oranların düştüğü, non-astmatik allerjik kontrol grubunda ise anlamlı bir değişiklik gözlenmediği ve ciddi

akut astım patogeneğinde  $CD4^+$  T lenfosit aktivasyonunun önemli olduğu bildirilmiştir (26,49).

Huş ağacı poleni ile sensitize edilen rinokonjonktivit ve astımlı 15 hastada immünoterapinin BAL ve periferik kan T lenfosit subsetlerine etkisinin flow sitometri ile incelendiği bir çalışmada; polen sezonu boyunca  $CD3^+$  ve  $CD4^+$  T lenfositleri önemli derecede artmış,  $CD8^+$  T lenfositleri oranı ise değişmemiş olarak bulunmuştur. İmmünoterapi yapılmayan kontrol hastalarında periferik kandaki T lenfosit subsetlerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. BAL'da ise her iki grupta da sezon öncesi ve sezon boyunca T lenfosit subsetleri değerlerinde değişiklik görülmemiştir (111).

Wang ve Zhang'ın (144) yaptığı çalışmada, Tripterygium polyglucoside (TII) prednisone ile tedavi edilen ve tedavi almayan orta veya ciddi derecede astımlı hastalarda periferik kandaki  $CD4^+$  T lenfositlerin, TII prednisone alan gruplarda tedaviden sonra azaldığını,  $CD8^+$  T lenfositlerin ise arttığını, kontrol grubunda ise herhangi bir değişiklik olmadığını gözlemişlerdir.

Furukido ve arkadaşları (45), bir selektif Th2 sitokin (IL-4, IL-5) inhibitörü olan Suplatast tosilate (IPD-1151T) ile tedavi edilen 20 allerjik rinitli hastada tedaviden sonra immünhistokimya ile yapılan boyamada nazal mukozada  $CD4^+$  ve  $CD4/CD8$  oranının azaldığını bulmuşlardır.

Astımda proinflamatuvar sitokinlerin kaynağı olarak  $CD4^+$  T hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle, İngiltere'de kortikosteroid bağımlı astımlılarda bir anti- $CD4^+$  monoklonal antikör olan keliximab (IDEC CE9.1) ile yapılan çalışmada,  $CD4^+$  T lenfositlerde azalma olurken  $CD8^+$ 'lerde anlamlı bir azalma

saptanmamıştır (72).

Çalışmamızda beta-glukan alan hastaların CD4<sup>+</sup> T lenfosit oranları, tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştı. CD8<sup>+</sup> T lenfosit oranında ise tedavi ile anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Buna karşılık, klasik tedavi alan hastaların bu hücre oranlarında ise anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. CD4<sup>+</sup> T hücreler, oldukça heterojen fonksiyon gösterebilmektedirler. Bu hücrelerin yüzey markerları, solubl moleküller ve ürettikleri sitokin profiline bakılarak Th polarizasyonunun yönünü belirlemek mümkündür. Dolayısıyla literatürle uyuşmayan CD4<sup>+</sup> hücre oranının yüksekliği sadece oransal olarak değerlendirilmemelidir. Çalışmadan elde edilen diğer yüzey markerları ve sitokin seviyeleri açısından ele alındığında, bu hücre oranındaki artışın Th1 yönünde hücre artışı şeklinde olabileceği söylenebilir. Çünkü, allerjik hastalıklarda uygulanan diğer tedavilerden farklı olarak beta-glukanın Th1 hücre klonlarını ve dolayısıyla IFN- $\gamma$  sekrete eden hücreleri artırarak etki ettiği düşünüldüğünde; beta-glukan tedavisi ile CD4<sup>+</sup> hücre oranlarının artması olasıdır. CD4/CD8 oranındaki yükselmenin de artmış CD4<sup>+</sup> T lenfosit oranı nedeniyle oluştuğunu düşünmekteyiz.

Allerji, organizmada çevresel bir faktöre karşı fazla miktarda IgE yapılması ile başlar. IgE molekülünün allerjik hastalıkların patogenezinde kilit rol aldığı bilinmektedir. Sağlıklı kişilerin serumlarında 150 IU/ml'den daha az düzeylerde IgE bulunur. Allerjisi olanların serumlarında IgE düzeyi artar. Mast hücreleri, bazofiller ve trombositlerin yüzeyinde IgE'nin Fc parçası için reseptörler (Fc epsilon reseptörleri) vardır. Bu hücrelerin yüzeyine bağlanmış olan IgE molekülleri arasında allerjenin köprü oluşturmasını takiben hücre degranülasyonu meydana gelir ve allerjik reaksiyonların klinik bulgularından

sorumlu olan vazoaktif mediatörler, kemotaktik faktörler ve sitokinler salınır ve yeni mediatörler sentezlenmeye başlar. IgE, B lenfositlerinde sentezlenir. Allerjisi olanlarda fazla miktarlarda sentez edilen IgE'nin, son yıllarda, sadece ani tip hipersensitivite yanıtında değil allerjik inflamasyonun devam etmesinde de önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir (59).

Allerjik hastalıklar farklı immünolojik formlarda olup kompleks genetik altyapı zemininde gelişen atopik bozukluklardır. Farklı organları hedeflerler ve hastaların çoğunda yükselmiş total IgE seviyesi ile karakterizedirler (4,129). Allerjenlere karşı IgE sınıfı spesifik antikorlar oluşur. Bu antikorlar genelde koruyucu olmaktan çok, duyarlandırıcı antikorlardır; deri ve diğer dokulardaki mast hücreleri ile bazofillere bağlanabilme yeteneği taşırlar. Mast hücreleri ve bazofiller IgE bağlayacak reseptörlere sahiptirler. FcεRI ve FcεRII olmak üzere, iki IgE reseptörü vardır. FcεRI, bilinen en güçlü reseptör olup sadece mast hücreleri ve bazofillerde bulunur (115). FcεRI, IgE'yi güçlü biçimde bağlayan bir α zinciri, sinyalizasyondan sorumlu iki γ zinciri ve reseptör sinyalizasyonunu regüle eden bir β zinciri taşır. Bu reseptör, allerjenin IgE ile bağlanmasında ve mast hücrelerinin degranülasyonu için gerekli sinyallerin iletiminde görev yapar. Farelerde gösterildiği gibi anti-IgE antikorları, IgE'nin α zincirine bağlanmasını inhibe ederek, allerjenin, mast hücrelerine ve bazofillere bağlı IgE ile çapraz bağlanmasını önlerler. FcεRII, düşük afiniteli bir reseptör olup, başlıca makrofajlarda, aktive B lenfositlerde, eozinofillerde, timik epitel ve trombositlerde gösterilmiştir (100). Allerjik rinitli hastalarda FcεRII taşıyan monosit ve T hücre sayısında artış bulunmaktadır (5).

Her ne kadar klasik olarak, FcR'lerinin efektör hücrelerde aktivasyonu tetiklediği bilinmekle beraber, yeni olarak bu reseptörlerin ITAM (immunoreceptor activation motifs) ile tetiklenen aktivasyonun inhibisyonunda da rol aldıkları gösterilmiştir. FcR'lerinin işlevleri hücreden hücreye değişir. Bazofil ve mast hücreleri yüzeyindeki FcεRI, IgE ile etkileşime girerek allerjik reaksiyonları başlatır. B lenfositleri yüzey FcR'leri bölgesel antikör düzeylerini algılayarak ihtiyaç halinde bu hücrelerin antikör üretimi yapmalarını sağlar (68).

Aşırı duyarlıkta temel olay, allerjene karşı IgE antikörlerinin oluşmasıdır. Burada, allerjenin mukoza yüzeylerinde dendritik hücreler tarafından alınması ve işleminden geçirilerek naif T hücrelerine sunulması söz konusudur. Bu taktirde naif CD4<sup>+</sup> T hücreleri Th2 subset hücrelerine farklılaşırlar ve sentezledikleri sitokinlerle B lenfositlerini IgE yapımına çevirirler; mast hücrelerini ve bazofilleri allerjik mediyatörleri üretmeye endüklerler. Allerjik cevaplara katılan T lenfositlerinin büyük çoğunluğunu Th2 sitokin (IL-4, IL-5 ve IL-13) profili taşıyan bellek T hücreleri oluştururlar. Bu sitokinler, allerjik inflamatuvar cevaplara katılarak IgE sentezini regüle ederler (67).

Astımlı hastalarla ilgili yapılan bir çalışmada, serum sCD23 konsantrasyonlarının yüksek olduğu, IgE düzeyleri yönünden farklılık olmadığı ve tedavi ile sCD23 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, sCD23 ile IgE düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (135).

Yine, sCD23'ün allerjik hastalıkların patofizyolojindeki rolünün araştırıldığı bir çalışmada, astım ve mevsimsel rinitli hastalarda total IgE ve sCD23 düzeylerinin kontrollere göre yüksek bulunduğu ve IgE ile sCD23 arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (33).

Serum sCD23 düzeylerinin 7-12 aylık allerjik bebeklerde allerjik olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve sCD23 ile IgE düzeyleri arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (93).

*Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt)-sensitiv 21 hastada immünoterapinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, hastaların %81'inde total IgE düzeylerinin tedavi ile azaldığı saptanmıştır (71).

Bir hücre yüzey molekülü olan CD23, rinit ve astma gibi allerjik rahatsızlıklarda IgE üretimi ve inflamasyona tesir eden muhtemel farklı yollardan biridir. ABD'de Rosenwasser ve arkadaşlarının (119) orta derecede dirençli allerjik astmalı 30 hastada bir anti-CD23 monoklonal antikoru olan IDEC-152'nin emniyet, klinik aktivite ve farmakokinetik profilini araştırmak için yaptığı çalışmada; ilaca bağılı lokal ve genel yan etkiler görüldüğü, IgE konsantrasyonlarında devamlı ve doza bağımlı olarak düşme olduğu ve IDEC-152'nin emniyetli ve allerjik astmada klinik aktivite için bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (119).

Omalizumab (Xolair rhuMAb-E25- rekombinant insan monoklonal anti-IgE antikoru) verilen astım ve allerjik rinitli olgularda bu tedavi ile ortalama IgE düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (82,108,141).

Fare modellerinde oral PG102 (*Actinidia sp.*den elde edilen suda eriyebilen ekstrakt) ve ginsenoside Rh1 (antiinflamatuvar ve antitümör aktiviteli) verilerek Th1-Th2 sitokin profili ile IgE ve CD23 düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda allerjik antiinflamatuvar etki görüldüğü, serum total IgE düzeylerinin azaldığı, CD23 düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik gözlenmediği, bildirilmiştir (96, 98).

Bu çalışmada klasik tedavi alan hasta grubunda CD23<sup>+</sup> lenfosit oranlarında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark görülmezken; beta-glukan alanlarda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma mevcuttu. Serum total IgE ölçümlerinde ise her iki grupta da tedavi sonunda anlamlı azalma olmakla birlikte beta-glukan alan grupta bu azalma daha belirgin olarak saptandı. Ayrıca, her iki grupta da tedavi sonu IgE düzeyleri ile CD23 oranları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Sonuçlarımız, tedaviye eklenen beta-glukanın, astım ve allerjik rinitlerde IgE ve onun reseptörü olan CD23 düzeylerinde önemli derecede düşmeye neden olarak inflamasyonun etkin derecede azaltılmasında etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Th1-Th2 polarizasyonu bazı doğrudan ve geri-beslemeli düzenleme mekanizmalarınca yönetilir. Th1 yanıtı Th2 yolunu iki şekilde engeller: IFN- $\gamma$  ve IL-12 Th2 oluşumunu inhibe eder, IFN- $\gamma$  aynı zamanda B hücrelerinde antikor sınıf çevrimini engeller, diğer taraftan, IFN- $\gamma$  kendisini üreten Th1 hücre yanıtını bir süre sonra durdurur. Aynı şekilde, Th2 yanıtı da Th1 yolunu inhibe eder (21).

Astım gelişimi sırasında eozinofillerin yanısıra, lenf nodüllerinde aktive olan antijene özgü lenfositlerin de inflamasyona katılarak akciğer dokusunda toplandığı ve bunların CD4<sup>+</sup> T hücreleri olup IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 tipi sitokinleri yaptıkları bildirilmektedir (126).

Beta-glukanlı ve beta-glukansız ortamda, insan periferik mononükleer hücreleri üzerinde beta-glukanın IFN- $\gamma$  üretme kapasitesinin araştırıldığı bir çalışmada; inkübasyondan altı gün sonra yapılan ölçümlerde beta-glukanın anlamlı bir şekilde IFN- $\gamma$  üretimini artırdığı gösterilmiştir (20).

Fu ve arkadaşlarının (44) allerjen spesifik T hücre subsetlerinin rolünü araştırmak üzere atopik olmayan gönüllüler, tedavi altında olmayan astımlı çocuklar ve immunoterapi alan çocuklarda yaptığı çalışmada: CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin ürettiği IL-4 düzeylerinin immünoterapi sonrasında, kontrol ve tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Buna rağmen, IFN- $\gamma$ 'nın tedavi edilen grup ile tedavi edilmeyen grup arasında anlamlı değişiklik göstermediği bildirilmiştir. Yazarlar, verilerine dayanarak Th2 sitokin profilinin immünoterapinin düzenleyici mekanizması ile yakından ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bir selektif Th2 sitokin (IL-4, IL-5) inhibitörü olan Suplatast tosilate (IPD-1151T) ile tedavi edilen 20 allerjik rinitli hastada; IL-4, IL-5, IL-13, ve IFN- $\gamma$  ile IL-5/IFN- $\gamma$  oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı, IL-4/IFN- $\gamma$  oranının ise değişmediği bildirilmiştir (45).

IFN- $\gamma$  defektli farelerde IFN- $\gamma$  tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, bir haftalık tedavinin havayolu cevabını bazal seviyelere geriletmediği; dört haftalık tedavinin ise tedavi edilmemiş farelerde gözlenen düşük havayolu cevabı düzeylerini azaltmada başarısız olduğu saptanmıştır (149).

Kortikosteroid bağımlı astımlılarda keliximab (IDEC CE9.1) ile yapılan çalışmada, CD4<sup>+</sup> T lenfositlerde azalma olurken; CD8<sup>+</sup>lerde ve CD4<sup>+</sup> hücrelerinin eksprese ettiği IFN- $\gamma$ , IL-4 ve IL-5 oranlarında ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (72).

C57BL/6 dişi farelerden alınan dalak hücrelerinde beta-glukanın invitro etkilerinin araştırıldığı bir deneysel çalışmada, beta-glukan verilmesinin lenfosit

proliferasyonu ve IFN- $\gamma$  üretimini azalttığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, beta glukanın kuvvetli bir uyaran varlığında zararlı olabilecek immün sistem hiperaktivitesini azaltıcı yönde regüle edebileceği öne sürülmüştür (105).

Ovalbumin ile sensitize edilmiş fare modellerinde oral PG102 (*Actinidia sp.*den elde edilen suda eriyebilen ekstrakt) verilerek Th1-Th2 sitokin profili düzeylerinin araştırıldığı çalışmada; Th2 sitokin (IL-4, IL-5 ve IL-10) düzeylerinin azaldığı, Th1 sitokin (IL-12 ve IFN- $\gamma$ ) düzeylerinin ise arttığı saptanmıştır (96,98).

Leonard ve arkadaşları (80), atopik astmatik, non-astmatik ve normal kişilerde ev tozu akar antijenleri ile stimüle edilen periferik mononükleer hücrelerin CD30 ekspresyonu ve invitro sitokin cevabını karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada; PHA ile stimüle edildiğinde atopik astım ve atopik non-astımlı olgularda IL-4'ün ölçülebilir düzeyde olduğu, kontrol grubunda ise ölçülemeyecek düzeyde olduğu saptanmıştır. Ayrıca, *D. pteronyssinus* ile stimüle edildiğinde IL-4'ün atopik astım ve non-astımlılarda anlamlı düzeyde arttığı, sağlıklı grupta ise minimal artış gösterdiği saptanmıştır. IFN- $\gamma$  düzeyi, atopik hastalarda sağlıklılara göre daha düşük düzeyde bulunmuştur. CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> ekspresyonunun IFN- $\gamma$  üretimi ve IFN- $\gamma$  / IL-4 oranı ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda, klasik tedavi alanlarda IL-4 serum seviyesinde, tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark görülmezken; beta-glukan alan grupta tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma saptanmıştır. IFN- $\gamma$  serum seviyeleri ise beta-glukan alan grupta daha yüksek olmak üzere her iki grupta da tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştı. IFN- $\gamma$ 'nın

allerjenin indüklediği havayolu inflamasyonunu ve aşırı cevabını geriletmede temel rol oynadığı ve IFN- $\gamma$  tedavisinin astımın da dahil olduğu allerjik hastalıkları kontrol edebileceği öne sürülmüştür (149). Bu bilgiler ışığında, sonuçlarımıza göre özellikle beta-glukanın ilave edilmesinin tedaviyi daha olumlu yönde etkilediği düşünülebilir. Beta-glukan tedavisi ile IL-4'ün azalması ve IFN- $\gamma$ 'nın artması ile tedavide istenen yönde değişme göstererek allerjinin temel patolojisi olan Th2'ye polarize olmuş immün yanıtın Th1 cevabına yönlendirilmesi sağlanabilmektedir.

Th1-Th2 hücre yüzey moleküllerini araştırmak üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. CD30 aktive Th2, CD26 ise aktive olmuş Th1 hücreleri üzerinde eksprese edilir. CD30'un, atopik bozukluklar için potansiyel olarak araştırılabilecek bir marker ve yeni tedavi yaklaşımları için bir hedef molekül adayı olabileceği düşünülmektedir (77,90,117). Yapılan çalışmalarda CD26 hücre yüzey ekspresyonunun Th1 sitokin üretimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Periferik mononükleer hücreler IL-4 ile inkübe edildiğinde CD26 düzeyinin anlamlı derecede düştüğü, IFN- $\gamma$  ve IL-12 ile inkübe edildiğinde ise CD4<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup> ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Tüm sitokin üreten aktive CD4 hücrelerinin CD26 eksprese ettiği; ancak, CD26 ekspresyonunun artışının IFN- $\gamma$  üreten hücrelerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (145).

İnek sütü allerjisi olan ve olmayan atopik dermatitli bebeklerin kanlarında inek sütü proteinlerine karşı spesifik T hücre klonlarının araştırıldığı bir çalışmada, CD30 düzeylerinin allerjisi olanlarda allerjisi bulunmayanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, CD26 ekspresyon

düzelelerinin ise sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. İnek sütünne tolerans gelişiminden sonra CD30 düzeyleri düşmüş, buna karşılık CD26 ekspresyonu ise normal seviyelerine yükselmiştir (123).

Japonyada major polen allerjisi nedenlerinden biri olan Hop Japanese (Hop J) polen immünoterapisinin klinik ve immünolojik etkilerini incelemek amacıyla yapılan araştırmada, serum sCD30 düzeylerinin, immünoterapiden bir yıl sonra anlamlı düzeyde azaldığı, sCD23 ve total ve spesifik IgE düzeylerinde ise anlamlı değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir (97). Ciddi allerjik astımlı hastalarda, fluticasone propionate tedavisinin sCD30 salınımına olası rolünün araştırıldığı çalışmada, tedavi alan hastalarda bazal sCD30 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Bu ilaçla tedavi sonrası sCD30 serum seviyesi ölçülemeyecek düzeylere kadar düşmüştür (110).

Aktif atopik dermatitliler ve non-atopik sağlıklı kontrollerde plazma solubl CD26 ve CD30 düzeylerinin araştırıldığı çalışmada, her ikisinin de seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu saptanmıştır. Plazma sCD30 düzeylerinin IgE, sCD25 ve sCD26 düzeylerine göre tanı koymada daha değerli olduğu, bununla birlikte sCD30 ve sCD26 nın her ikisinin de artmış düzeylerinin atopik dermatitin klinik olarak tanınması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın önemli bir sonucu da klasik tedaviden sonra sCD30 plazma düzeylerinin önemli derecede düşmesine rağmen sCD26 konsantrasyonlarında ise önemli bir değişikliğin izlenmemesidir (65).

Çalışmamızda, CD4<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup> lenfosit oranları yönünden sadece klasik tedavi alanlarda tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark görülmezken,

tedaviye beta-glukan eklenen hastalarda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir artış vardı.  $CD4^+CD30^+$  lenfosit oranlarında ise sadece beta-glukan alan grupta tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma mevcuttu. Klasik tedavi ile Th1 ve Th2 hücre klonlarında anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen beta-glukan ile bu alt gruplarda Th polarizasyonunun Th1 yönüne kaydığını göstermektedir.

Sonuç olarak, astımlı ve allerjik rinitli hastalarda klasik tedaviye beta-glukanın eklenmesi, immün yanıtı Th1 yönünde polarize etmektedir. Bu veri, hastalarda tedaviye beta-glukan ilave edilmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Tip I aşırı duyarlılık durumlarında, immün yanıtaki değişimlerin, hastalığın klinik seyrine olan etkilerinin araştırılması ve bu etkilenmenin ne kadar devam ettiğinin anlaşılabilmesi için klinik parametrelerin de dahil edildiği uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (1997). Cells and tissues of the immune system: Lymphocytes. "Cellular and Molecular Immunology" 3<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia: 16-23.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (eds). (1997). Cytokines: Interferon- $\gamma$ . "Cellular and Molecular Immunology" 3<sup>th</sup> ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia: 250-277.
3. Akça A, Bakır M. (2002). Çocukluk çağında görülen allerjik hastalıklara genel bakış. Aktüel Tıp Dergisi 7(5): 20-31.
4. Akdis CA, Blaser K, Akdis M. (2004). Role of apoptosis in allergic inflammation. 4<sup>th</sup> Balkan Congress of Immunology-Abstract Book: 20-264.
5. Aktaş E. (2004). Lökosit yüzey molekülleri. "Flow Sitometri ve Tıpta Kullanımı" Deniz G, Yılmaz T, Yıllar G (eds). Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul: 39.
6. Alzona M, Jack HM, Fisher R. (1995). IL-12 activates IFN- $\gamma$  production through the preferential activation of CD30(+) T cells. The Journal of Immunology 154: 9-16.
7. Annunziato F, Manetti R, Cosmi L. (1997). Opposite role for interleukin-4 and interferon- $\gamma$  on CD30 and lymphocyte activation gene-3 expression by activated naive T cells. Eur J Immunol. 27: 2239-2244.
8. Aydılek R, Bozkanat E. (1998). Bronşial astmada alternatif tedaviler. "Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma" Aydılek R (ed), Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul; Cilt 2: 591-595.
9. Aydılek R, Kalpakçioğlu F. (1998). Allerjik rinit. "Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma". Aydılek R(ed). Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul: 79-85.
10. Babineau TJ, Marcello P, Swails W, Kenler A, Bistran B, Forse RA. (1994). Randomized phase I / II trial of a macrophage-specific immunomodulator (PGG-Glucan) in high-risk surgical patients. Annals of Surgery (Ann Surg) 220 (5):601-609.
11. Barnes PJ, Pederson S, Busse WW. (1998). Inhaled Corticosteroids in COPD. Am J Respir Crit Care Med. 157: 3-11.
12. Bengtsson A: (2001). The role of CD30 in atopic disease. Allergy. 56: 593-603.
13. Bilgehan H. (1999). Aşırı duyarlılık tepkimeleri (allerji). "Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi" Faktütel Kitabevi Barış Yayınları, İzmir: 492-530.
14. Bilgehan H. (1999). Bağışık yanıtta başlıca hücreler arası ilişkiler sitokinler. "Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi" Barış Yayınları, İzmir: 350-360.
15. Bilgiç Gazioğlu S. (2004). Flow sitometrinin tarihçesi, çalışma metodolojisi. "Flow Sitometri ve Tıpta Kullanımı" Deniz G, Yılmaz MT, Yıllar G (ed.) :1-11.
16. Bisgaard H. (2001). Pathophysiology of the Cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene reseptor antagonists in asthma. Allergy. 56 (Suppl. 66): 7-11.
17. Browder W. (1983). Effect of enhanced macrophage function on early wound healing. Surgery. 93(3): 448-454

18. Browder W, Williams D, Peter L, Pretus H, Jones E, McNamee R. (1988). Effect of enhanced macrophage function on early wound healing. *Surgery*. 104(2):224-230.
19. Browder W, Williams D, Pretus H, Olivero G, Enrichens F, Mao P, Franchello A. (1990). Beneficial effect of enhanced macrophage function in the trauma patient. *Ann Surg*. 211(5): 605-613.
20. Budak F, Oral HB, Goral G. (2004). Saccharomyces cerevisiae beta glucan induces interferon-gamma production in T cells via IL-12. 4<sup>th</sup> Balkan Congress of Immunology-Abstract Book: 88.
21. Bulut V. (2004). İnfeksiyon hastalıklarında Th1-Th2 yanıtı. "İmmünolojide Gelişmeler-IV". Deniz G, Saruhan-Direskeneli G (eds). Erka Matbaacılık, İstanbul: 157-167.
22. Carrow DJ. (1996).  $\beta$ -1,3-Glucan as a primary immune activator. *Townsend Letter for Doctors and Patients*: 84-91.
23. Clark EA, Lane PJL. (1991) Regulation of human B-cell activation and adhesion. *Ann Rev Immunol*. 9: 97-127.
24. Coffman RL, Leberman DA, Rothman P. (1993) Mechanism and regulation of immunoglobulin isotype switch. *Adv Immun*. 54: 229-270.
25. Compton R, Williams D, Browder W. (1996). The beneficial effect of enhanced macrophage function on the healing of bowel anastomoses. *The American Surgeon*. 62(1): 14-18.
26. Corrigan CJ, Kay AB. (1991). CD4 T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 94(1-4):270-1.
27. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. (2002). CD4(+) regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Curr Opin Immunol*. 14(6):771-8.
28. Czop JK, Austen KF. (1985). Properties of glycans that activate the human alternative complement pathway and interact with the human monocyte beta-glucan receptor. *J Immunol*. 135(5): 3388-93.
29. Davis JM, Murphy EA, Brown AS, Carmichael MD, Ghaffar A, Mayer EP. (2004). Effects of oat beta-glucan on innate immunity and infection after exercise stress. *Med Sci Sports Exerc*. 36(8):1321-7.
30. Dayan M, Segal R, Mozes E. (1997). Cytokine manipulation by methotrexate treatment in murine experimental SLE. *J Rheumatol*. 24: 1075-82.
31. DeFranco A. (2001) B-cell development & the humoral immune response. "Medical immunology" 10<sup>th</sup> ed. (Stites DP, Terr AI, Parslow TG, Imboden JB (eds). Lange/ McGraw-Hill Companies, New York: 115-130.
32. Deimann W, Fahimi HD. (1980). Hepatic granulomas induced by glucan. An ultrastructural and peroxidase-cytochemical study. *Lab Invest*. 43(2):172-81.
33. Di Lorenzo G, Drago A, Pellitteri ME, Candore G, Colombo A, Potestio M, Di Salvo A, Mansueto S, Caruso C. (1999). Serum levels of soluble CD23 in patients with asthma or rhinitis monosensitive to *Parietaria*. Its relation to total serum IgE levels and eosinophil cationic protein during and out of the pollen season. *Allergy Asthma Proc*. 20(2):119-25.
34. Di Luzio NR, Williams DL, McNamee RB, Edwards BF, Kitahama A. (1979). Comparative tumor-inhibitory and anti-bacterial activity of soluble and particulate glucan. *Int J Cancer* 24:

773-779.

35. Djukanovic R, T. Holgate S. (2000). Astım Atlası. Pekus M (Çeviren) 1. Baskı, İstanbul: Novartis.
36. Dkernodle S, Gates H, Kaiser AB. (1998). Prophylactic anti-infective activity of poly-[1-6]-  $\beta$  -D-Glucopyranosyl- [1-3]-  $\beta$  -D-Glucopyranose glucan in a guinea pig model of staphylococcal wound infection. *Antimicrob Ag Chemoth* 42(3):545-549.
37. Ergin NT. (1999). Rinitis ve alt solunum yolları. "Rinitler" Önerci M (ed). Kutsan Ofset, Ankara: 43-59.
38. Erk M. (1998). Astma tedavisinde yeni ilaçlar. *Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma*, Aydılek R (ed), Özlem Grafik Matbaacılık Ltd. İstanbul; Cilt 2: 562-565.
39. Felipe J, Silva M Rocha, Maciel F MB, Scares AM, Mendes NE. (1993). Infection prevention in patients with severe multiple trauma with the immunomodulator beta 1-3 polyglucose (glucan). *Gynecology & Obst.* 177 :383-389.
40. Fernandez-Botran R, Sanders VM, Mosmann TR, Uhr JW, Vitetta ES. (1988) Lymphokine-mediated regulation of the proliferative response of clones of Th1 and Th2 clones. *J Exp Med.* 168: 543-558.
41. Fike DJ. (1997). Cells and tissues of the immune system. Sheean C (ed). "Clinical Immunology Principles and Laboratory Diagnosis" 2<sup>nd</sup>. Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia: 7-18.
42. 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: 303-333.
43. Finney M, Guy GR, Michell Rh, Gordon J, Dugas B, Rigley KP, Callard RE. (1990). Interleukin 4 activates human B lymphocytes via transient inositol lipid hydrolysis and delayed cyclic adenosine monophosphate generation. *Eur J Immunol.* 20:151-156.
44. Fu CL, Ye YL, Lee YL, Chiang BL. (2003). Both allergen-specific CD4 and CD8 Type 2 T cells decreased in asthmatic children with immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 14(4):284-91.
45. Furukido K, Takeno S, Ueda T, Hirakawa K, Yajin K. (2002). Suppression of the Th2 pathway by suplastat tosilate in patients with perennial nasal allergies. *Am J Rhinol.* 16(6):329-36.
46. Gellert M. (1992) Molecular analysis of V(D)J recombination. *Ann Rev Genet.* 26: 425-446.
47. Gemicioğlu B. (1998). İmmünolojiye giriş: Aşırı duyarlılık reaksiyonları. "Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma" Recep Aydılek (ed). Özlem grafik Matbaacılık, İstanbul: 21.
48. Gemou-Engesaeth V, Fagerhol MK, Toda M, Hamid Q, Halvorsen S, Groegaard JB, Corrigan CJ. (2002) Expression of activation markers and cytokine mRNA by peripheral blood CD4 and CD8 T cells in atopic and nonatopic childhood asthma: Effect of inhaled glucocorticoid therapy. *Pediatrics.* 109 (2):24.
49. Gemou-Engesaeth V, Kay AB, Bush A, Corrigan CJ. (1994). Activated peripheral blood CD4 and CD8 T-lymphocytes in child asthma: correlation with eosinophilia and disease severity. *Pediatr Allergy Immunol.* 5(3):170-7.
50. Gerli R, Bistoni O, Russano A. (2002). In vivo activated T cells in rheumatoid synovitis.

Analysis of Th1 and Th2-type cytokine production at clonal level in different stages of disease. *Clin Exp Immunol.* 129: 549-555.

51. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. (2003). Cells and organs of the immune system: Lymphocytes. "Immunology" W.H. Freeman and Company, New York: 37.
52. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. (2003). Cytokines (Chapter 12). "Immunology" 5<sup>th</sup> ed. W.H. Freeman and Company, New York: 276-298.
53. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. (2003). B-cell generation, activation, and differentiation. (Chapter 11). "Immunology" 5<sup>th</sup> ed. W.H. Freeman and Company, New York: 247-275.
54. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. (2003). Cell-mediated effector responses (Chapter 14). "Immunology" 5<sup>th</sup> ed. W.H. Freeman and Company, New York: 319-337.
55. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. (1997). Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 17: 65-74.
56. Harmanci E, Gulbas Z, Ozdemir N, Elbek O, Isik R. (1998). Lymphocyte subtypes in asthma: relationship with the clinical status and bronchial hyperreactivity. *Allerg Immunol (Paris).* 30(8): 245-248.
57. Harriman W, Volk H, Defranoux N, Wabl M. (1993) Immunoglobulin class switch recombination. *Ann Rev Immunol*, 11: 361-384.
58. Imboden JB. (2001) T Lymphocytes & Natural Killer Cells. "Medical immunology" 10<sup>th</sup> ed. (Stites DP., Teff Al., Parslow TG, Imboden JB (eds). Lange/ McGraw-Hill Companies, New York: 131-147.
59. Işıtmangil G, Annayev B. (2002). Allerjide immünolojik kavramlar. *Aktüel Tıp Dergisi.* 7(5): 1-5.).
60. Jung T, Moessner R, Dieckhoff K, Heidrich S, Neumann C. (1999). Mechanisms of deficient interferon-gamma production in atopic diseases. *Clin Exp Allergy.* 29:912-919.
61. Kalaycı CÖ. (1999). Allerjik rinit patogenezi. "Rinitler" Önerci M (ed). Kutsan Ofset, Ankara: 29-41
62. Kalaycı Ö. (2000). Astımda immünopatolojik mekanizmalar. *Türkiye Klinikleri Allerji-Astım Astım Özel Sayısı.* 2(2): 67-72.
63. Kalyoncu AF. (1994). Allerjik rinitin Türkiye'deki epidemiyolojisi. *KBB Bülteni.* 4:123-124.
64. Kappes D, Strominger J. (1988). Human class II histocompatibility complex genes and proteins. *Annu Rev Biochem.* 57: 991-1028.
65. Katoh N, Hirano S, Suehiro M, Ikenaga K, Yamashita T, Sugawara N, Yasuno H. (2000). Soluble CD30 is more relevant to disease activity of atopic dermatitis than soluble CD26. *Clin Exp Immunol.* 121(2):187-92.
66. Keren DF. (1989) Flow Cytometry in Clinical diagnosis. ASCP Press: 55.
67. Kılıçturgay K. (2003). Aşırı duyarlılık. "İmmunoloji 2003" Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa: 339-353.

68. Kılıçturgay K. (2003). İmmünglobülinler: Fc Reseptörleri. "İmmunoloji 2003" Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa: 92-95.
69. Kılıçturgay K. (2003). Sitokinler. "İmmunoloji 2003". Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa: 113-151.
70. Kılıçturgay K. (2003). T lenfositleri (T hücreleri). "İmmünoloji 2003" Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa: 29-39.
71. Koker O, Guneser S, Altintas D, Kozanoglu M. (1994). Effect of specific immunotherapy in Dermatophagoides pteronyssinus allergic children. *Acta Paediatr Jpn.* 36(2):150-2.
72. Kon OM, Sihra BS, Loh LC, Barkans J, Compton CH, Barnes NC, Larche M, Kay AB. (2001). The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4+ T-cells in asthma. *Eur Respir J.* 18(1):45-52.
73. Koning H, Neijens HJ, Baert MR, Oranje AP, Savelkoul HF. (1997). T cell subsets and cytokines in allergic and non-allergic children. 1. Analysis of IL-4, IFN gamma and IL- 13 MRNA expression and protein production. *Cytokine.* 9:416-426.
74. Krug N, Erpenbeck VJ, Balke K, Petschallies J, Tschernig T, Hohlfeld JM, Fabel H. (2001) Cytokine profile of bronchoalveolar lavage-derived CD4(+), CD8(+), and gammadelta T cells in people with asthma after segmental allergen challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 25(1):125-131.
75. Kucukdeveci AA, Mckenna SP, Kutlay S. (2000). The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *International J of Rehabilitation Research.* 23: 31-38
76. Kuniyasu Y, Takahashi T, Itoh M, Shimizu J, Toda G, Sakaguchi S. (2000). Naturally anergic and suppressive CD25(+)CD4(+) T cells as a functionally and phenotypically distinct immunoregulatory T cell subpopulation. *Int Immunol.* 12(8):1145-55.
77. Latza U, Davis S, Wilhelm D, McKnight B, Seyfarth M, Stein H. (1999). Soluble cytokine receptor CD30 in atopic disorders: a case- control study. *Clin Exp Allergy.* 29(1):97-104.
78. Lee SY, Kim SJ, Kwon SS, Kim YK, Kim KH, Moon HS, Song JS, Park SH. (2001). Distribution and cytokine production of CD4 and CD8 T-lymphocyte subsets in patients with acute asthma attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 86(6):659-64.
79. Leigh R, Vethanayagam D, Yoshida M, Watson RM, Rerecich T, Inman MD O'Byrne PM. (2002). Effects of montelukast and budesonide on airway responses and airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 166: 1212-1217.
80. Leonard C, Tormey V, Burke C, Poulter LW. (1997). Allergen-induced cytokine production in atopic disease and its relationship to disease severity. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 17(3):368-75.
81. Lewis S, Gellert M. (1989) The Mechanism of antigen receptor gene assembly. *Cell* 59: 585-588.
82. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, Townley R, Casale TB. (2004). Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcepsilonRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol.* 113(2):297-302.)
83. Maggi E. (1998). The TH1/TH2 paradigm in allergy. *Immunotechnology.* 3: 233-244.

84. Miossec P, Berg W. (1997). Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 40: 2105-2115.
85. Mosmann TR, Coffman RL. (1989). TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol*. 7: 145-173.
86. Muz MH. (1998). Bronşiyal astma tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri. "Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma" Aydılek R (ed), Özlem Grafik Matbaacılık Ltd. İstanbul. Cilt 2: 566-585.
87. Nakamura T, Lee RK, Nam SY, Podack ER, Bottomly K, Flavell RA. (1997). Roles of IL-4 and IFN-gamma in stabilizing the T helper cell type 1 and 2 phenotype. *J Immunol*. 158(6):2648-53.
88. Nakamura T, Lee RK, Nam SY. (1997). Reciprocal regulation of CD30 expression on CD4(+) T cells by IL-4 and IFN- $\gamma$ . *The Journal of Immunology*. 158: 2090-2098.
89. Nicolosi R, Bell SJ, Bistran BR, Greenberg I, Forse RA, Blackburn GL. (1999). Plasma lipid changes after supplementation with beta-glucan fiber from yeast. *Am J Clin Nutr*. 70(2): 208-12.
90. Nogueira JM, Pinto PL, Loureiro V, Prates S, Gaspar A, Almeida MM, Pinto JE. (1998). Soluble CD30, dehydroepiandrosterone sulfate and dehydroepiandrosterone in atopic and non atopic children. *Allerg Immunol (Paris)*. 30(1):3-8.
91. Nossal GJV. (1989). Immunologic tolerance and the collaboration between antigen and lymphokines in lymphocyte signalling. *Science*: 245.
92. O'Garra A, Murphy K. (1996). Role of cytokine in development of Th1 and Th2 cells. *Chem Immunol*. 63:1-13.
93. Ohshima Y, Katamura K, Miura M, Mikawa H, Mayumi M. (1995). Serum levels of interleukin 4 and soluble CD23 in children with allergic disorders. *Eur J Pediatr*. 154(9):723-8.
94. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. (2001). Cytokines. "Medical Immunology" 10<sup>th</sup> (Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB (eds). Lange/ McGraw-Hill Companies, New York: 148-166.
95. Öneş SÜ. (1999). Hipersensitivite reaksiyonları. *Aktüel Tıp Dergisi* 4(9): 485-493. Aydılek R, Kalpakçioğlu F. (1998). Allerjik rinit. "Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma" Aydılek R(ed). Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul: 79-85.
96. Park E, Kim B, Jong H, Son M, Kim M Jin S. (2004). Control of IgE and allergy<sup>®</sup>-related Th1 and Th2 cytokines by PG102, a water-soluble extract from *Actinidia sp.*, AAAAI 60th Annual Meeting Program and Abstracts of papers presented during Scientific Sessions - February 2004 Page S323.
97. Park HS, Nahm DH, Kim HY, Suh YJ, Cho JW, Kim SS, Lee SK, Jung KS. (2001). Clinical and immunologic changes after allergen immunotherapy with Hop Japanese pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 86(4):444-8.
98. Park EK, Choo MK, Han MJ, Kim DH. (2004). Ginsenoside Rh1 possesses antiallergic and anti-inflammatory activities. *Int Arch Allergy Immunol* 133(2):113-20.
99. Parker DC. (1993) T cell-dependent B-cell activation. *Ann Rev Immunol*. 11: 331-360.

100. Parslow TG. (2001). The CD classification of haematopoietic cell surface markers. "Medical Immunology" 10<sup>th</sup> ed. Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB (eds). Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York: 761-762.
101. Parslow TG. (2001). Lymphocytes & lymphoid tissue: T cells. "Medical Immunology" 10<sup>th</sup> ed. Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB (eds). Lange/ McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York: 40-60.
102. Patchen ML, D'Alesandro MM, Brook I, Blakely WF, MacVittie TJ. (1987). Glucan: Mechanisms involved in its "radioprotective" effect. *J Leukocyte Biol.* 42:95-105.
103. Patchen ML, MacVittie TJ, Solberg BD, Souza LM. (1990). Survival enhancement and hemopoietic regeneration following radiation exposure: Therapeutic approach using glucan and Granulocyte Colony-stimulating Factor. *Experimental Hematology.* 13:1042-1048
104. Pegram M, Mitsuyasu RT. (1996). Immune Modulation Interferons and Interleukins. "Clinical Immunology, Principles and Practice" Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W (eds). Mosby Year book: 2030-2045.
105. Pelizon AC, Kaneno R, Soares AM, Meira DA, Sartori A. (2003). Down-modulation of lymphoproliferation and interferon-gamma production by beta-glucan derived from *Saccharomyces cerevisiae*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 98(8):1083-7.
106. Picker U, Butcher EC. (1992). Physiological and molecular mechanism of lymphocyte homing. *Annu Rev Immunol.* 10 : 561-591.
107. Pitsch T, Brzoza Z, Rogala B. (2003). Immunophenotype of peripheral blood mononuclear cells in atopic diseases. *Wiad Lek.* 56(11-12):541-4 (article).
108. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, Gustafsson H, Sandstrom T, Rak S. (2002). The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 110(1):68-71.
109. 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<sup>+</sup> or CD8<sup>+</sup> T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 100: 792-801.
110. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Ruello G, Marotta G, Merendino RA. (2000). Effect of fluticasone propionate on soluble CD30 release in patients with severe allergic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 10(5):283-5.
111. Rak S, Hallden G, Sorenson S, Margari V, Scheynius A. (1993). The effect of immunotherapy on T-cell subsets in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid in pollen-allergic patients. *Allergy.* 48(6):460-5.
112. Ricketti AJ. (1997). Allergic rhinitis. "Allergic Diseases Diagnosis and Management" Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA (eds). Lippincott-Raven, New York: 183-207.
113. Riley RS, Mahin EJ, Ross W. (1993). Clinical applications of flow cytometry. Chapter 7: 325-414.
114. Roitt I, Brostoff J, Male D. (2001). Cytokines and cytokine receptors. "Immunology" 6<sup>th</sup> ed. Mosby, UK; 119-129.
115. Roitt I, Brostoff, Male D. (2001). Antibodies: FcReceptors. "Immunology" 6<sup>th</sup> ed. Mosby, UK; 76-77.

116. Rolink A, Melchers F. (1991). Molecular and cellular origins of B lymphocyte diversity. *Cell*. 66: 1081-10942.
117. Romagnani S, 2000. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 85: 9-18.
118. Romagnani S. (2000). The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 105 (3): 399-408.
119. Rosenwasser LJ, Busse WW, Lizambri RG, Olejnik TA, Totoritis MC. (2003). Allergic asthma and an anti-CD23 mAb (IDEC-152): results of a phase I, single-dose, dose-escalating clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 112(3):563-70.
120. Rossi FM, Degan M, Francia RD. (2001). CD30L up-regulates CD30 and IL-4 expression by T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 107: 418-422.
121. Ruiz de Leon Loriga J, Lluch Perez M, Valero Santiago A, Zamorano Calderon M, Huguet Casals J, Malet Casajuana A, Garcia Calderon PA. (1989) Evaluation of immune parameters (including specific IgG4) during immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 17(3):119-27.
122. Ruiz P, Zacharievich N, Hao L, Viciano AL, Shenkin M. (1998). Human thymocyte dipeptidyl peptidase IV (CD26) activity is altered with stage of ontogeny. *Clin Immunol Immunopathol*. 88(2):156-68.
123. Schade RP, Van Ieperen-Van Dijk AG, Versluis C, Van Reijssen FC, Kimpen JL, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Van Hoffen E. (2002). Cell-surface expression of CD25, CD26, and CD30 by allergen-specific T cells is intrinsically different in cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 109(2):357-62.
124. Schatz DG, Oettinger MA, Schlissel MS. (1992). V(D)J recombination: molecular biology and regulation. *Annu Rev Immunol*. 10 : 359-383.
125. Schwartz RH. (1989). Acquisition of immunological self-tolerance. *Cell*. 57: 1073-1081.
126. Sebik F. (2004). Astımda kemokinler. "İmmünolojide Gelişmeler-IV" Deniz G, Saruhan-Direskeneli G (eds). Erka Matbaacılık, İstanbul: 129-133.
127. Sher A, Coffman RL. (1992). Regulation of immunity to parasites by T cells and T cell-derived cytokines. *Ann Rev Immunol*. 10: 385-409.
128. Soltys J, Quinn MT. (1999). Modulation of endotoxin- and enterotoxin-induced cytokine release by in vivo treatment with beta-(1,6)-branched beta-(1,3)-glucan. *Infect Immun*. 67(1):244-52.
129. Stoms W. (2002). Allergens in the pathogenesis of asthma: potential role of anti-immunoglobulin E therapy. *Am J Respir Med*.1(5):361-8.
130. Taguchi T. (1987). Clinical efficacy of lentinan on patients with stomach cancer: end point results of a four-year follow-up survey. *Cancer Detect Prev Suppl*.1:333-49.
131. Tohda Y, Kubo H, Iwanaga T, Fukuoka M, Nakajima S. (2001). Influence of theophylline on activated lymphocytes and eosinophils in peripheral blood and sputum. *Int Med Res*. 29(6):528-36.
132. Tokunaka K, Ohno N, Adachi Y, Miura NN, Yadomae T. (2002). Application of Candida solubilized cell wall beta-glucan in antitumor immunotherapy against P815 mastocytoma in

mice. *Int Immunopharmacol.* 2(1):59-67

133. Tsukada C, Yokoyama H, Miyaji C, Ishimoto Y, Kawamura H, Abo T. (2003). Immunopotential of intraepithelial lymphocytes in the intestine by oral administrations of beta-glucan. *Cell Immunol.* 221(1):1-5.
134. Turgut S. (2002). Alerjik rinit ve rinosinüzit. *Aktüel Tıp Dergisi.* 7(5):37-40.
135. Turktas I, Demirsoy S, Koc E, Gokcora N, Elbeg S. (1996). Effects of inhaled steroid treatment on serum eosinophilic cationic protein (ECP) and low affinity receptor for IgE (Fc epsilon RII/sCD23) in childhood bronchial asthma. *Arch Dis Child.* 75(4):314-8.
136. Türkteş H. (1996). Astma patogenezi 2. Baskı, Ankara: Bozkır Matbaacılık,: 77-92.
137. Türkteş H. (2000). Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 1:ek 1.
138. Türkteş İ. (1998). Astma. 1. Baskı, Ankara: Bozkır Matbaacılık: 61-75.
139. Vetvicka V, Terayama K, Mandeville R, Brousseau P, Kournikakis B, Ostroff G. (2002). Pilot Study: Orally- administered yeast 1,3-glucan prophylactically protects against anthrax infection and cancer in mice. *Journal of American Nutraceutical Assc (JANA).* 5:1:1-5.
140. Vetvicka V, Thornton BP, Wieman TJ, Ross GD. (1997). Targeting of natural killer cells to mammary carcinoma via naturally occurring tumor cell-bound iC3b and  $\beta$ -glucan-primed CR3 (CD11b/CD18). *The Journal of Immunology.* 159:599-605.
141. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, Fox H, Surrey K. (2004). Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 59(7):709-17
142. Vinante F, Krampera M, Morosato L. (1999). Peripheral T lymphocyte cytokine profile (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4) and CD30 expression/release during measles infection. *Haematologica.* 84: 683-689.
143. Vitetta ES, Berton MT, Burger C, Kepron M, Lee WT, Yin XM. (1991) Memory B and T cells. *Annu Rev Immunol.* 9:193-217.
144. Wang XH, Zhang ZY. (2001). Effect of tripterygium polyglucoside on T-lymphocyte subsets and serum interleukin-5 level in asthma patients. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 21(1):25-7 (Article).
145. Willheim M, Ebner C, Baier K, Kern W, Schratlbauer K, Thien R, Kraft D, Breiteneder H, Reinisch W, Scheiner O. (1997). Cell surface characterization of T lymphocytes and allergen-specific T cell clones: correlation of CD26 expression with T(H1) subsets. *J Allergy Clin Immunol.* 100(3):348-55.
146. Williams DL, Browder IW, Di Luzio NR. (1983). Immunotherapeutic modification of *Eschenchia coli*-induced experimental peritonitis and bacteremia by glucan. *Surgery.* 93(3): 448-454
147. Yamamoto J, Adachi Y, Onoue Y, Kanegane H, Miyawaki T, Toyoda M, Seki T, Morohashi M. (2000). CD30 expression on circulating memory CD4<sup>+</sup> T cells as a Th2-dominated situation in patients with atopic dermatitis. *Allergy.* 55(11):1011-8.
148. Yılmaz MT. (2004). Flow sitometrinin kullanım alanları. "Flow Sitometri ve Tıpta Kullanımı" Deniz G, Yılmaz MT, Yıllar G (ed.) :13-17.

149. Yoshida M, Leigh R, Matsumoto K, Wattie J, Ellis R, O'Byrne PM, Inman MD. (2002). Effect of interferon-gamma on allergic airway responses in interferon-gamma-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 166(4):451-6.
150. Yun CH, Estrada A, Van Kessel A, Park BC, Laarveld B. (2003). Beta-glucan, extracted from oat, enhances disease resistance against bacterial and parasitic infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.*35(1):67-75.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

1963 Erzurum doğumluyum. 1980 – 1983 yılları arasında Kabataş Erkek Lisesi ve 1983-1989 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okudum. 1989-1991 yıllarında Erzincan Sağlık Müdürlüğü yaptım. 1991-1995 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. doktorası yaptım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji A. D.'de öğretim üyeliğine atandım. 2000 yılında Tıbbi Mikrobiyoloji A. D.'nda Doçentlik ünvanımı aldım. 1996'dan beri lisans ve lisansüstü eğitimde ders vermekteyim. Halen 13 yabancı, 40 adet yerli makalem; 24 uluslararası ve 47 adet ulusal bildirim mevcut. *Kan Hastalıkları Atlası* kitap yazarlığı ve *Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji* kitabında bölüm yazarlığı yaptım. Türk İmmünoloji Derneği, Türkiye Parazitoloji Derneği, Sağlığı Geliştirme ve Sigara ile Mücadele Derneği, Hidatidoloji Derneği ve TEMA üyesiyim. Evli ve iki çocuk babasıyım. Orta derecede İngilizce bilmekteyim.