

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**İMMUNOTERAPİNİN İNTERFERON- γ ve
T-LENFOSİT KOMPOZİSYONUNA OLAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. ALİ SEYEDRESULİ

İSTANBUL - 1999

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilimsel ve toplumsal konularda bilgilenmemi, yetişmemi sağlayan ve bana yön veren hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tahir Altuğ olmak üzere, Prof. Dr. Orhan Sunar'a, Prof. Dr. Nurettin Sözen'e, Prof. Dr. Demircan Akan'a, Prof. Dr. Nihat Şekercioğlu'na, Prof. Dr. Yalçın Oran'a, Prof. Dr. Tahir Altuğ'a, Prof. Dr. Hüsnü Özek'e, Prof. Dr. Cengiz Yağız'a, Prof. Dr. İrfan Devranoğlu'na, Prof. Dr. Ahmet Gökçel'e, Prof. Dr. Özgün Enver'e, Prof. Dr. Salih Çanakçıoğlu'na, Prof. Dr. Asım Kaytaz'a, Doç. Dr. İrfan Papila'ya, Doç. Dr. Nazım Korkut'a, Doç. Dr. Ferhan Öz'e, Doç. Dr. Ahmet Özdoğan'a, Doç. Dr. Mehmet Ada'ya, Doç. Dr. Murat Toprak'a, Doç. Dr. Ferhat Erişir'e, Doç. Dr. Doğan Şenocak'a, Doç. Dr. Harun Cansız'a ve Uzm. Dr. Fatih Öktem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmamda Allerji Polikliniği sorumlu öğretim üyesi Prof. Dr. Salih Çanakçıoğlu'na kendi hasta serilerinden ve çalışmalarından faydalanmama olanak sağladığı için, ayrıca tezimin düzenlenmesinde yardımlarını benden esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. İrfan Papila'ya içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımda bana her zaman destek olan aileme de teşekkür ederim.

Dr. Ali SEYEDRESULİ

→

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
- Cytokinler	2
- Rinit	21
- Ev tozu ve kenesi	22
- İmmünoterapi	23
- T ve B lenfositler	33
MATERYAL ve METOD	38
- Hasta seçimi	38
- Spesifik İmmünoterapi	41
- İFN- γ düzeyinin ölçümü	41
- Klinik değerlendirme	42
- Lenfosit alt gruplarının tayini	45
- Çalışma dizaynı	47
- İstatistik yöntemler	48
BULGULAR	49
TARTIŞMA	84
SONUÇ	90
ÖZET	91
KAYNAKLAR	92

GİRİŞ

Günümüz modern toplumlarında sanayileşmenin artması ile birtakım doğal ve sentetik ürünlerin insan yaşamının vazgeçilmez parçaları olmuştur. Çevredeki allerjen maddelerin son zamanlarda hızla artması sonucunda allerjik mekanizmaya bağlı birtakım hastalıklar çoğalmıştır. Bunun sonucunda da insanlarda önemli iş gücü kaybı meydana gelmiştir. Bu yüzden özellikle sanayileşmiş ülkelerde allerjiye bağlı önemli iş gücü kayıpları oluşması bu konu üzerinde hassasiyet ile durulmasına zemin hazırlamıştır.

Yapılan araştırmalarda allerjinin mekanizması, semptomlarının fizyopatolojisi ve mediatörleri detaylı bir şekilde ortaya konulmuştur. Buna paralel olarak da tedavi yöntemlerinin gelişmesi gündeme gelmiş ve günümüzde özellikle allerjiye karşı immunoterapi ile önemli başarılar elde edilmiştir.

Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda allerji semptomlarının oluşmasında B, T lenfositleri ve subgruplarının ürettiği cytokinlerin önemli rolleri olduğu ortaya çıkmıştır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmanın amacı allerjene özel yapılan immunoterapi ile lenfosit subgruplarında (T_4 , T_8) ve cytokin düzeylerinde (özellikle IFN- γ) ne gibi değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Böylece allerjik mekanizmalar ve bunun ötesinde immunolojik mekanizmaların işleyişleri hakkında daha detaylı bilgiye sahip oluruz. Bunun sonucunda allerjik, viral, otoimmun ve onkolojik patolojilerin tedavisinde yeni ufuklar açılmış olur.

GENEL BİLGİLER

Cytokin'lerin Genel Özellikleri:

Protein yapısında olan bu moleküllerin özellikleri aşağıdaki gruplara ayrılır.

1. Doğal ve spesifik immunitenin efektör fazlarında oluşan cytokinler, immun ve inflamatuvar yanıtların oluşmasında aracılık ve düzenleme yapmaktadırlar. Doğal immunitede Lipopolisakkarid (LPS) gibi mikropların oluşturduğu ürünler, direkt olarak mononükleer fagositleri uyarak Cytokinlerin sekresyonuna neden olurlar. Buna karşı T. hücrelerinden salgılanan cytokinler yabancı antijene karşı spesifik olarak ortaya çıkarlar. Bununla birlikte bu ayırım kesin değildir, çünkü bir hücre tipinden sentezlenen cytokinler çoğu kez diğer hücrelerden sentezlenecek cytokinlerin oluşumunu regule ederler.

2. Cytokin sentezi kendini sınırlayan-kısa bir olaydır. Cytokinler Pre-form moleküller şeklinde depolanmazlar. Her seferinde yeni gen transkripsiyonu ile yeni cytokinler sentezlenip, salgılanır.

3. Cytokin subgrupları belirli hücre tipleri tarafından sentezlenmelerine rağmen, birçok hücre çeşidini etki altına alabilmektedirler.

4. Cytokinlerin birbirlerine benzer birçok fonksiyonları vardır.

5. Cytokinler ayrıca diğer cytokinlerin sentezlenmesinde mediatör görev üstlenirler. Böylece immun ve inflamatuvar cevapların regulasyonunda negatif veya positif rol üstlenirler.

6. Cytokinler diğer cytokinlerin aktivitelerini etkilemektedirler. Bu etki antagonist veya sinerjist yönde olabilir.

7. Cytokinler diğerk polypeptid yapılı hormonlar gibi hedef hücre yüzeylerindeki spesifik reseptöre bağlanarak etkilerini gösterirler. Hedef hücreleri; cytokinin salgıladığı hücre (otokrin aktivite), komşu hücre (parakrin aktivite) veya vücudun başka bir bölgesindeki hücre (endokrin aktivite) olabilir.

8. Hücrelerin cytokinlere cevabı yavaş olmaktadır. Genellikle m-RNA ve proteinlerin sentezlenmesi saatler almaktadır.

9. Cytokinler birçok hedef hücreye büyüme hormonu gibi etki ederek hücrelerin bölünmelerini düzenlerler.

Cytokinlerin Fonksiyonları:

Genellikle spesifik cytokinler fonksiyon olarak 4 kategoriye ayrılmaktadırlar (56,75);

I. Mononükleer fagositlerin infeksiyon ajanları ile karşılaştığında oluşan doğal immunitenin regulasyonu.

II. T-lenfositlerin spesifik antijenle karşılaştıklarında oluşturdukları reaksiyonda, lenfositlerin aktivasyonu büyümesi ve farklılaşmasının düzenlenmesi.

III. T-lenfositlerin spesifik antijenle karşılaştıklarında oluşturdukları reaksiyonla nonspesifik inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunun sağlanması.

IV. Lökositlerin maturasyonu ve farklılaşmasının sağlanması.

I. Doğal İmmunitenin Regulasyonundan Sorumlu Cytokinler:

Bu gruptaki cytokinler viral infeksiyonlara karşı korunma ve bakterilere karşı inflamatuvar reaksiyonların başlamasında görev alırlar.

Tablo 1'de bu gruptaki cytokinler özetlenmiştir (1).

- Tip I interferon
- Tümör nekroz faktör
- İnterleukin-1 (İL-1)
- İnterleukin-6 (İL-6)
- Düşük molekül ağırlıklı inflamatuvar cytokinler

Tablo 1:

Cytokin	Gen sayısı	Polipeptid büyüklüğü	Hücre kaynağı	Hedef hücre	Her bir hedef üzerine primer etkileri
Tip I interferon	-20 IFN- α ; 1 IFN-b	18 kD (monomer)	Mononükleer fagosit, diğer (α); fibroblast, diğer (β)	Tümü NK hücreleri	Anti-viral, antiproliferatif, sınıf I MHC ekspresyonu Aktivasyon
Tümör nekroz faktörü	1	17kD (homotrimer)	Mononükleer fagosit, T hücreleri	Nötrofil Endotelial hücre Hipotalamus, Karaciğer Kas, Yağ T hücreleri, B hücreleri	Aktivasyon (enflamasyon) Aktivasyon (enflamasyon) koagülasyon) Ateş Akut faz reaktanları (serum amyloid A protein) Katabolizm (kaşeksi) Kostimulasyon
İnterleukin -I	2 (IL-1 α , IL-1 β)	17kD (monomer)	Mononükleer fagosit, diğer	T hücreleri, B hücreleri Endotelial hücre Hipotalamus Karaciğer Kas, yağ	Kostimulasyon Aktivasyon (enflamasyon, koagülasyon) Ateş Akut faz reaktanları (serum amyloid A protein) Katabolizm (kaşeksi)
İnterleukin-6	1	26kD (monomer)	Mononükleer fagosit, endotelial hücre, T hücreleri	T hücreleri B hücreleri Matür B hücreleri Karaciğer	Kostimulasyon Aktivasyon (enflamasyon, koagülasyon) Ateş Akut faz reaktanları (serum amyloid A protein) Katabolizm (kaşeksi)
Düşük molekül ağırlıklı inflamatuvar sitokinler	20+ ilişkili	8-10kD (monomer ya da dimer)	Mononükleer fagosit, endotelial hücre; fibroblast; T hücreleri; trombosit	Lökosit	Lökosit kemotaksis ve aktivasyonu

• **Tip I. İnterferon (Tip I İFN):**

Tip I. İFN'lar iki ayrı gruba ayrılmaktadır.

• 1. Grup: İFN- α olarak adlandırılır.

– 20. gen tarafından sentezlenen 18 kD (kilodalton) büyüklüğünde polipeptid yapısında bir cytokindir.

– İFN- α mononükleer fagositler tarafından üretildiklerinden bunlara “Lökosit İFN” da denilir.

• 2. Grup: İFN- β olarak adlandırılır.

– Tek bir gen tarafından sentezlenen 20kD büyüklüğünde glikoprotein yapısında bir cytokindir.

– İFN- β Fibroblastlar tarafından üretildiğinden bu gruba “Fibroblast İFN” da denilir.

Ayrıca nonspesifik olarak birçok hücre Tip I İFN üretebilir. Bu gruptaki İFN'ların sentezlenmesine neden olan en potent doğal uyarıcı viral enfeksiyondur (2).

Tip I İNF'ların dört temel biyolojik aktiviteleri vardır:

1. Viral replikasyonun inhibisyonu; Tip I İNF'ların anti-viral etkileri parakrine şekilde olmaktadır. Virus tarafından enfekte olan hücre ürettiği İFN'ler sayesinde komşu hücrede viral replikasyonu engelleyen birtakım enzimlerin sentezlenmesine neden olur (Örneğin; 2'-5' oligoadenylate synthetase).

2. Hücre proliferasyonunun inhibisyonu; etki mekanizması antiviral mekanizmaya benzemektedir. Fakat burada özellikle triptofan gibi esansiyel amino asitlerin sentezlenmesi engellenmektedir. İFN- β fizyolojik olarak doğal hücrelerin büyümesini inhibe etmektedir.

3. Doğal öldürücü (natural killer, NK) hücrelerin litik potansiyellerinin arttırılması.

4. MHC (major histocompatibility complex) molekülünün ekspresyonunun regülasyonu: Tip I IFN'lar class I MHC düzeyini artırırken Class II düzeyini azaltmaktadırlar. Birçok sitolitik T-lenfositlerin Class I MHC moleküllerine bağlanarak yabancı antijenlerin ayırt edilmesi işlemini bu gruptaki IFN'lar hızlandırmaktadır.

• **Tümör Nekroz Faktör (TNF):**

İnsan vücudunun gr (-) bakterilere ve diğer infeksiyon ajanlarına karşı oluşturduğu reaksiyonun temel mediatörlerindedir. Gram (-) bakterilerin hücre duvarlarından elde edilen Lipopolisakkarid (LPS) molekülleri (=endotoksin) birtakım immunolojik reaksiyonların oluşmasında aktif komponenttir. LPS düşük konsantrasyonlarda mononükleer fagositlerin fonksiyonunun stimülasyonuna ve β - hücrelerinin poliklonal aktivasyonuna sebebiyet verir; yüksek konsantrasyonlarda ise doku hasarına, DIC (disseminated intravascular coagulation), şok ve ölüm neden olur (Shwartzman reaksiyonu ile LPS moleküllerinin patolojik etkileri deneysel olarak gösterilmiştir) (3).

TNF'in sentezlendiği hücreler; LPS molekülleri tarafından aktive edilen mononükleer fagositler, antijen tarafından uyarılmış T-lenfositleri, NK hücreleri ve mast hücreleridir. Aynı zamanda T- lenfositleri tarafından üretilen IFN- γ mononükleer fagositlerden TNF'ün sentezlenmesini hızlandırmaktadır. TNF doğal ve edinilmiş immunitenin regülasyonu arasında önemli bağlantıyı sağlamaktadır.

• TNF'ün düşük konsantrasyonlardaki etkisi:

1. Lökositlerin, monositlerin ve lenfositlerin vasküler endothelial hücrelerine adhesyonunun artması.

2. Lökositlerin infeksiyon ajanlarını ortadan kaldırma işleminin hızlanması.

3. Mononükleer fagositleri ve diğer hücreleri aktifleyerek IL-1, IL-6, IL-8 gibi cytokinlerin üretilmesi.

4. β -lenfositlerin antikor üretmelerinin stimülasyonu.

5. CSF'ün (Colony-Stimulating Factor) vasküler endothelial hücreler ve fibroblastlarca sentezinin artırılması.

6. İFN'lara benzer antiviral etki.

• Konağın infeksiyon ajanına karşı fizyolojik cevabının oluşumunda, TNF'ün sistemik etkileri;

1. TNF ve İL-1 hipotalamustaki ısı merkezini etkileyerek (Endojen Pyrogen) vücut ısısının artmasına neden olurlar.

2. TNF, mononükleer fagositler ve endothel hücrelerine etki ederek IL-1 ve IL-6 sekresyonunu stimüle eder.

3. Karaciğeri etkileyerek akut faz reaktanlarının sentezlenmesi (Örneğin; amyloid A).

4. Vasküler epithelin prokoagulan ve antikoagulan dengesini değiştirerek koagulasyon sistemini aktifler.

5. Kemik iliği supresyonunu yapar. TNF'nin kronik uygulanması lenfopeni ve immun yetmezliğine neden olur.

6. Deneysel olarak hayvanlara uzun süreli TNF uygulandığında Kaşeksiye neden olur.

•TNF'ün yüksek konsantrasyonlardaki etkileri:

1. Myokardial depresyon ve vasodilatasyon yaparak doku perfüzyonun bozulması.

2. Yaygın damar içi koagülasyon (DIC)

3. Kan şekerinin hızlı düşüşü gibi ciddi metabolik bozukluklara neden olur.

Birçok biyolojik olayda IFN- γ , TNF'un etkinliğini ve hedef hücredeki reseptör aktivitesini arttırmaktadır.

• **İnterleukin-1 (IL-1):**

IL-1'in genel olarak fonksiyonları TNF'e benzemektedir. IL-1, TNF'e benzer şekilde mononükleer fagositlerden salgılanmasına rağmen epitel veya endothel hücreler gibi farklı kaynaklardan da sentezlenmektedir. Ayrıca IL-1 sentezlenmesinde T-lenfositler, LPS moleküllerinden daha etkilidirler (8,11).

• Düşük konsantrasyonda IL-1 immunoregulator etki gösterir:

1. CD₄ T-lenfositlerin proliferasyonunu, β - lenfositlerin büyümesini ve differansiyasyonunu sağlamaktadır.

2. (+) Feed back mekanizması ile mononükleer fagositlere ve endothel hücrelerine etki ederek kendi sentezini arttırmaktadır.

• Yüksek konsantrasyonlarda IL-1, TNF'e benzer şekilde ateş, akut faz reaktanlarının yükselmesi, kaşeksi yapmaktadır.

Bu iki cytokin grubunun benzerliklerine rağmen birtakım önemli farklılıkları bulunmaktadır (32).

- IL-1, TNF gibi tek başına doku hasarı yapmamaktadır.

- IL-1, TNF'ün inflamatuvar ve procogulatuvar özelliğini taklit etmesine rağmen TNF gibi Schwartzman reaksiyonu ve tümörün hemorajik nekrozunu yapmamaktadır.

- IL-1 in vitro çalışmalarda direkt olarak tümör hücrelerini lizise uğratmamaktadır.

- İL-1, TNF gibi MHC moleküllerinin ekspresyonunu arttıramamaktadır.

- İL-1'in kemik iliği supresyon etkisi daha azdır.

• **İnterleukin 6 (İL-6):**

Mononükleer fagositler, endothelial hücreler, fibroblastlar ve İL-1'e duyarlı olan hücrelerce sentezlenen 26kD boyutlarında polipeptid yapısında bir cytokindir.

İL-6'nın etkileri:

1. Hepatositler üzerine etki ederek fibrinojen gibi akut faz reaktanların sentezlenmesi (Akut faz reaktanları İL-1, IL-6 ve TNF tarafından sentezlenir).

2. Differansiyasyona uğramış β -lenfositler için growth factor olarak görev yapar. (Plasma hücre kaynaklı malinitelerde örneğin; plasmositoma veya myelomalarda İL-6 düzeyi normalden yüksek bulunmuştur).

3. Diğer cytokinlerle birlikte kemik iliğinde hemopoesi aktifler.

• **Düşük Molekül Ağırlıklı İnflamasyon Cytokinler:**

Son zamanlarda bulunan bu cytokin grubu 8-10kD boyutlarındadır ve internal disülfit halkası içerir.

Bu gruptaki cytokinler 3 farklı hücre grubu tarafından sentezlenir.

- Antijen ile aktiflenmiş T- lenfositlerinden

- LPS veya cytokin ile aktiflenmiş mononükleer fagositler, endothel hücreleri, fibroblastlar veya epitel hücrelerince

- Trombositlerce.

Bu gruptaki en önemli cytokin İL-8'dir. Özellikle nötrofillerin aktivasyonu ve kemotaksisinde önemli rol oynar.

II. Lenfositlerin Aktivasyonu, Büyümesi ve Differensiyasyonunu Düzenleyen Cytokinler:

Bazı cytokinler antijen ile uyarılmış T-lenfositler (özellikle CD_4^+) tarafından üretilirler. Bu gruptaki cytokinler İL-2, İL-4 ve Transforming growth factor- β (TGF- β)'dir. (Tablo 2'de lenfosit aktivasyonu, büyümesi ve farklılaşması ile ilgili cytokinler özetlenmiştir).

Tablo 2:

Cytokin	Gen sayısı	Polipeptid büyüklüğü	Hücre kaynağı	Hedef hücre	Her bir hedef üzerine primer etkileri
İnterleukin-2	1	14-17kD (monomer)	T hücreleri	T hücreleri NK hücreleri B hücreleri	Büyüme, sitokin üretimi Büyüme; aktivasyon Büyüme, antikor sentezi
İnterleukin-4	1	20 kD (monomer)	CD4+ T hücreleri	T hücreleri B hücreleri Mononükleer fagosit, B hücreleri	Büyüme Aktivasyon ve büyüme; izotip switching to IgE Fce RIIB ekspresyonu
Transforming büyüme faktör -b	2	14 kD (homodimer veya heterodimer)	T hücreleri, mononükleer fagosit, diğer	T hücreleri Mononükleer fagosit Diğer hücreler	Aktivasyon ve proliferasyonu engelleme Aktivasyonu engelleme Büyüme regülasyonu

İL-2 aynı zamanda T cell growth faktör (TCGF) olarak da adlandırılmaktadır. İL-2'nin temel görevi T-lenfositlerin hücre siklusunda G₁ fazından S fazına geçişlerini sağlamaktır. İL-2 çoğunlukla CD₄⁺ yardımcı T- lenfositlerce miktarda da CD₈⁺ süpresör T. lenfositler tarafından üretilir.

İL-2 üretildiği hücrelere etki ederek "autocrine growth factor" fonksiyonu yapmakla birlikte komşu CD₄⁺ ve CD₈⁺ lenfositlerine de etki etmek "paracrine growth factor" fonksiyonunu da gerçekleştirir. Fakat İL-2 sistemik dolaşıma katılmadığından "endocrine growth factor" görevi yoktur (67).

İL-2 IV. kromozomda bulunan tek bir gen tarafından kodlanan 14-17 kD boyutlarında glikoprotein yapısında bir cytokindir. Antijen ile uyarılan T-lenfosit tarafında 4 saat içinde sentezlenir ve salgılanır.

İL-2'nin lenfositler üzerindeki temel etkileri;

1. İL-2 T- lenfositler için majör autocrine growth factor dır. Aktive olmuş CD₄⁺ T-lenfositlerinden sentezlenen İL-2'nin miktarı immun cevabın şiddetini belirlemede önemli rol oynar. Buna ilaveten İL-2 T-lenfositleri aktifleyerek kendi sentezini ikinci kez artırır. Bu pik sekresyon İL-2'nin ilk salgılanmasından 24 saat sonra olur. Ayrıca İL-2 T-lenfositlerinden İFN- γ ve lenfotoksin salgılanmasını da stimule eder.

2. İL-2 NK hücrelerini aktive ederek cytolitik fonksiyonlarını artırır.

3. İL-2 B-lenfositlerine growth faktör gibi etki ederek antikor sentezini stimule etmektedir (68).

İnterleukin-4 (İL-4):

İL-4 CD₄⁺ T- lenfositler tarafından tek bir genden sentezlenen 20kD boyutunda polipeptid yapısında bir cytokindir.

İL-4'ün dört ana hücre grubuna olan önemli etkileri:

1. β -lenfositler için önemli bir growth (büyüme) ve differentiaon (farklılaşma) factor"dür. Böylelikle protein antijenlerine karşı β -lenfositlerinden antikor oluşumunda önemli katkı sağlar. Ayrıca yapılan çalışmalarda İL-4'ün Ig-E'nin üretiminde "anahtar faktör = Switch factor" olduğu ortaya çıkmıştır. Fareler üzerinde yapılan araştırmada İL-4'ün serum Ig-E düzeyini arttırdığı görülmüştür. Böylece allerjenlere karşı hipersensivite reaksiyonlarının oluşumunda İL-4'ün önemli bir cytokin olduğu ortaya çıkmıştır (49).

2. İL-4; İL-5 ve İL-6 üreten CD_4^+ T-lenfosit kolonlarına (+) feed back etki ederken, İFN- γ ve İL-2 üreten CD_4^+ T- lenfosit kolonlarına ise (-) feed back etkisi yapmaktadır.

3. İL-4 mast hücreleri için "growth factor" ve aynı zamanda İL-3 ile birlikte synenfik proliferatör görev üstlenmektedir.

4. İL-4 makrofajlar için aktivatör faktördür. Fakat mononükleer fagositlere etkisi İFN- γ dan daha azdır. Birçok durumda İL-4, İFN- γ mediatör aktivitesini antagonize eder.

• **Transforming Growth Factor- β (TGF- β):**

Antijen ile aktiflenmiş T-lenfositleri veya LPS ile aktiflenmiş mononükleer fagositler tarafından sentezlenen 14kD boyutlarında polipeptide yapısında bir cytokindir.

TGF- β 'nin fonksiyonu karışıktır. Birtakım hücrelerin büyümesini aktive ederken diğerlerini inhibe edebilir. Özellikle T-lenfositlerin ve makrofajların proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder. Genel olarak TGF- β nin hücrel immunite üzerine supresör etkisi vardır (62).

III. İnflamatuar Hücrelerini Aktive eden Cytokinler:

Antijen tarafından aktive edilmiş CD_4^+ ve CD_8^+ T-lenfositleri tarafından sentezlenen ve hücrel immunitenin regulasyonunda görev yapan cytokinler (Tablo 3).

Tablo 3:

Cytokin	Gen sayısı	Polipeptid büyüklüğü	Hücre kaynağı	Hedef hücre	Her bir hedef üzerine primer etkileri
İnterferon γ	1	21-24kD (homodimer)	T hücreleri NK hücreleri	Mononükleer fagosit Endotelial hücre NK hücreleri Tümör	Aktivasyon Aktivasyon Aktivasyon Sınıf I ve sınıf II MHC moleküllerinde artış
Lenfotoksin	1	24 kD (homotrimer)	T hücreleri	Nötrofil Endotelial hücre	Aktivasyon Aktivasyon
İnterleukin-5	1	20 kD (monomer)	T hücreleri	Eosinofil B hücreleri	Aktivasyon Büyüme ve aktivasyon
Migration inhibition factor	?	?	T hücreleri	Mononükleer fagosit	Motil durumdan immotil duruma dönüşüm

- İnterferon- γ
- Lenfotoksin
- İnterleukin-5
- Migration inhibition factor (MIF)
- İnterferon- γ (İFN- γ):

İFN- γ aynı zamanda immun veya Tip II interferon olarak da adlandırılmaktadır. İFN- γ , İL-2 tarafından uyarılmış CD_4^+ ve CD_8^+ T-lenfositlerce ve az bir miktarda da NK hücreleri tarafından üretilen 21-24kD büyüklüğünde, glycoprotein yapısında bir cytokindir. İFN- γ antiviral ve antiproliferatif etkisine rağmen immunoregülatör birçok fonksiyonu bakımından Tip I İFN'ler den ayrılır, Bu fonksiyonlar;

1. İFN- γ mononükleer fagositlerin potent aktivatörüdür. Makrofajların fagositoz yeteneklerini artırmaktadır. LPS veya TNF gibi ikincil uyaranlar ile makrofajlar tümör hücrelerini de fagosit ederler. Mononükleer fagositlerde bu tip fonksiyonların olmasına neden olan cytokinlere "Macrophage-activating factors (MAFs)" denir ki MAF'lerin başında İFN- γ gelmektedir.

2. Tip I. İFN'lerin aksine İFN- γ class I MHC molekülleri ekspresyonunu arttırır.

3. İFN- γ T ve β - lenfositler için büyüme faktörü olmamasına rağmen, lenfositlerin differansiyasyonundan önemli etkileri vardır. Ayrıca deneysel olarak da İFN- γ 'nin İL-4 aracıılığı ile oluşan IgE'nin düzeyini azalttığı gösterilmiştir.

4. Solunum yollarındaki nötrofillerin aktiflenmesi

5. NK hücrelerin aktiflenmesi

6. İFN- γ vasküler endothel hücrelerini etkileyerek CD_4^+ T-lenfositlerin damar dışına çıkışlarını kolaylaştırır.

Lenfotoksin (LT):

Aktiflenmiş T-lenfositler tarafından salgılanan 24kD büyüklüğünde glikoprotein yapısında bir cytokindir.

Lenfotoksin birçok özellik bakımından TNF'e benzemesine rağmen farklıdır. Farklılıkları;

– LT, T-lenfositlerden az miktarda sentezlenirken, TNF LPS ile aktive edilmiş mononükleer fagositler tarafından bolca sentezlenir.

– TNF sistemik dolaşıma katılarak doku hasarı yaparken LT'de bunlar görülmez.

Lenfotoksin, TNF gibi nötrofilleri aktive etmektedir. Ayrıca LT vasküler endothel hücrelerini uyararak lenfositlerin adhesyonunu kolaylaştırır (48).

İnterleukin-5 (İL-5):

CD₄⁺ T- lenfositler tarafından sentezlenen 20kD boyutunda bir cytokindir. İL-5'in fonksiyonları;

1. β-lenfositlerin büyümesini ve differansiyasyonunu sağlar. Ayrıca olgun β-lenfositlere etki ederek özellikle IgA sentezini arttırır.

2. Eosinofillerin büyümesini ve differansiyasyonunu sağlar. Böylece aktifte olan eosinofiller helmintleri yok ederler (64).

Migration İnhibition Factor (MIF):

T- lenfositler tarafından üretilen MIF sayesinde makrofajlar inflamatuvar dokularda birikirler.

IV. Hematopoiesisi Stimule eden Cytokinler:

Doğal ve spesifik immun cevabın oluşabilmesi için, kemik iliğindeki kök hücrelerin büyümesi ve farklılaşması gerekmektedir. Periferdeki her bir hücre grubunun kemik iliğinde özel bir kök hücresi bulunmaktadır.

Kemik iliğindeki kök hücrelerinin ekspansiyonunu ve differansiyasyonunu stimule eden cytokin grubuna “colony-stimulating factors (CSFs)” denilir. Kandaki herbir hücre gruba için ayrı CSF vardır (40).

TNF, LT, IFN- γ ve TGF- β gibi cytokinler CSF'lerin etkilerini azaltırken, İL-1 ve İL6 CSF'lerin etkilerini stimule ederler.

İmmatür lökositlerin büyümesini ve differansiyosyonunu sağlayan cytokinler (Tablo 4)'de özetlenmiştir.

Tablo 4:

Cytokin	Gen sayısı	Polipeptid büyüklüğü	Hücre kaynağı	Hedef hücre	Her bir hedef üzerine primer etkileri
İnterleukin-3	1	20-26kD (monomer)	T hücreleri	Immature progenitor	Tüm hücre dizinlerinin büyüme ve diferansiasyonu
Granülosit-makrofaj CSF	1	22kD (monomer)	T hücreleri, mononükleer fagosit, endotelial hücre, fibroblast	Immature progenitor Committed Progenitor Mononükleer fagosit	Tüm hücre dizinlerinin büyüme ve diferansiasyonu Granülosit ve mononükleer fagositlere diferansiasyon Aktivasyon
Makrofaj CSF	1	40 kD (dimer)	Mononükleer fagosit, endotelial hücre, fibroblast	Committed progenitor	Mononükleer fagositlere diferansiasyon
Granülosit CSF	1	19 kD (monomer)	Mononükleer fagosit, endotelial hücre, fibroblast	Committed progenitor	Granülositlere diferansiasyon
İnterleukin-7	1	25 kD (monomer)	Fibroblast, kemik iliği stromal hücreleri	Immature progenitor	Büyüme ve B lenfositlerine diferansiasyon

İnterleukin-3 (İL-3):

CD₄⁺ T-lenfositler tarafından sentezlenen bu cytokin kemik iliğindeki bütün kök hücrelerine etki ettiğinden “multilineage colony-stimulating factor” denilir.

Granulocyte-Macrophage CSF (GM-CSF):

Aktive olmuş mononükleer fagositler, vasküler endothel hücreler ve fibroblastlar tarafından üretilen 22kD büyüklüğünde glikoprotein yapısında cytokindir. Lokal etkili olan bu cytokin inflamatuvar bölgede lökositlerin olgunlaşmasını sağlar.

Monocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor:

GM-CSF gibi aktive olmuş mononükleer fagositler, endothel hücreler ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. 40kD boyutunda ve polipeptid yapıda olan bu cytokin; mononükleer fagositlerin differansiyasyonunda önemli görev üstlenir.

Granulocyte Colony-Stimulating Factor:

Diğer CSF'ler gibi fagositler, endothel hücreler ve fibroblastlar tarafından sentezlenmektedir. Fakat diğerlerinden farklı olarak periferdeki granüositlere etki ederek maturasyonları sağlar.

İnterleukin -7 (İL-7):

Kemik iliğindeki stromal hücrelerden salgılanır ve β-lenfositlerin büyümesini ve farklılaşmasını sağlar.

Böylece protein yapısında olan cytokinler doğal ve kazanılmış immunitenin regülasyonunda görev yapmaktadırlar. Tek veya birkaç çeşit hücre tarafından inflamasyon veya antijen stimülasyonu sonucu salgılanan cytokinler otokrin, parakrin veya endokrin olarak hedef hücreleri etkilemektedirler.

Cytokinler fonksiyonlarına göre dört ana gruba ayrılmaktadır:

I. Grup: Doğal immunitayı düzenleyen cytokinlerdir. Antiviral etkileri vardır. Bu grupta: Tip I IFN, TNF, IL-1, IL-6 ve düşük molekül ağırlıklı inflamatuvar cytokinler bulunur. Genelde mononükleer hücreler tarafından salgılanırlar.

II. Grup: B ve T lenfositlerin aktivasyonu, büyümesi ve differansiyasyonunu sağlayan bu gruptaki cytokinler antijen ile stimule edilmiş CD_4^+ T-lenfositler tarafından sentez edilirler. Bu grup içerisindeki cytokinlerden IL-2 T-lenfositler için growth factor, IL-4 IgE sentezinin regulasyonunda ve TGF- β lenfosit cevaplarının inhibisyonunda görev yapar.

III. Grup: Aktif inflamatuvar lökositlerin regulasyonunda görev alan bu cytokinler antijen ile uyarılmış, CD_4^+ ve CD_8^+ T-lenfositleri tarafından sentezlenir. Bu grupta mononükleer fagositlerin aktivatörü IFN- γ , nötrofillerin aktivatörü lenfotoksin ve eosinofillerin aktivatörü IL-5 bulunmaktadır.

IV. Grup: Genel olarak "colony stimulating factor" olarak adlandırılmaktadırlar. Nonspesifik efektör hücreler ve T-lenfositlerce salgılanan bu gruptaki cytokinler kemik iliğindeki kök hücrelerine inflamatuvar lökositlerin üretimi için etki etmektedirler.

Cytokinler, organizmanın patojen ajanlara karşı immun cevabının oluşmasında doğal immunitayla spesifik immunitate arasında korelasyonun sağlanmasında önemli görevler üstlenmektedirler.

RİNİT

Rinit, burun mukozasının inflamasyonudur. Bu inflamasyon sonucu sekresyon, konjesiyon, aksırık ve burun kaşıntısı problemleri ortaya çıkar. Bu olayların ortaya çıkmasında mast, bazofil ve eozinofil hücrelerinde salınan mediatörler ve nazal refleksler büyük rol oynamaktadır.

Rinit, allerjik ve non-allerjik olarak ikiye ayrılır. Allerjik rinitler sürekli ve mevsimsel olarak non-allerjik rinitler ise infektif ve non-infektif olarak ikiye ayrılır. Allerjik rinit'in genel popülasyonda görülme sıklığı %10-20'dir (81).

Sürekli allerjik rinit, burun tıkanıklığı, akıntısı, kaşıntısı ve aksırık ile karakterize mevsim seçmeyen, sürekli bir rinit halidir. Seröz burun akıntısı, konka ödemi ve soluk mukoza rengi klinik bulgularındır. Dermatophagoides farinea olan ev tozları keneleri, mantarlar ve vb. bu hastalığın ana nedenleridir. Hastanın hikayesi, cilt testleri, antijene spesifik IgE tayini ve nazal provakasyon testleri ile tanı konulur. Allerjiden uzak durmak, farmakoterapi ve spesifik immunoterapi ile hastalık tedavi edilir.

Non-allerjik rinitlerden olan NARES (Non allergic Rhinitis with Eosinophilic Syndrom)'te cilt testleri negatiftir. Ama nazal smear'de %15 üzerinde eozinofil tespit edilir. Allerjik rinitin tüm sign ve semptomlarını taklit eder. Tanıda hastanın hikayesi ve nazal smear dışında başka laboratuvar bulgularının değeri yoktur. Son yıllarda bu tip non-allerjik rinitin düzeyini tespit etmekte non-spesifik nazal provakasyon testleri kullanılmaktadır.

Ev Tozu ve Kenesi

Ev tozu : İnsan, hayvanların tüy ve deri döküntülerinin heterojen karışımı, mantar, bakteri ve böcek kırıntıları, sebze ve odun lifleri, yemek artıkları ve inorganik maddelerdir. Ev tozları solunum yollarının en önemli allerjenlerindendir. Tüm allerjik maddeler içinde en heterojenik yapıya sahip olanıdır (19).

Ev tozu kenesi ise, 300-400 mikron uzunlukta ve 200-250 mikron enindedir. Arthropoda (Eklem bacaklılar) şubesinin Arachnida (Örümcek ve benzerleri) sınıfının, Acarina (Akarlar, kene ve uyuz böcekleri) takımının, Tyroglyphidae familyasına bağlı böceklerdir. Ev tozunda ilk defa 1964 yılında saptanmıştır. 50 000 kene türünden sadece birkaçı ev tozu allerjisine neden olduğu için, yapılan teşhis çalışmaları sonucunda, Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae ve D. mikroceras ev tozunda antijenik substans olarak saptanmıştır (6,74,80).

Ev tozu keneleri çıplak gözle görülmezler. Yapılarının %80-85'i su olduğu için yaşadıkları ortamın nem oranının %80-90 olması gerekmektedir. Yüksekte, özellikle 1500m'den sonra bunlara ısı ve nem düştüğü için pek rastlanmamaktadır (44).

Yaz sonu ve sonbahar başında fazla miktarda bulunurlar. Yatak, yorgan, çarşafalarda beslenip ürerler, yumurtalarını bırakırlar ve burada ölürler. Hastanelerde, değişik evlerde ve evin değişik bölümlerinden toplanan ev tozlarında kene içeriğinde değişiklik bulunmaktadır. 1 gr ev tozunda takriben 4000 kadar kene bulunabilir (7).

İMMUNOTERAPİ

TANIM VE TARİHÇESİ

Allerjik rinit tedavisinin önemli bir kısmını teşkil eden bu tedavi metoduna aynı zamanda desensitizasyon veya hiposensitizasyon adı verilir, ancak bu terimler işlev mekanizmalarını tam olarak ifade edemediğinden terminolojide kavram kargaşasına sebep olmaktadır. Bu sebeple tedavinin etkisini ortaya koyan immunolojik mekanizma tipini belirleyen immunoterapi terimi daha yaygın olarak kullanılır.

Bazı özel klinik durumlarda antijenler spesifik IgE antikorlarını süratli bir şekilde nötralize etmek için uygun dozlarda ve sürelerde kullanılabilir. Bu ise gerçek desensitizasyon olarak değerlendirilir ve penisilin, insülin allerjilerinin tedavisinde gerekli olmaktadır. Allerjik rinitteki klasik immunoterapi ise antijenin değişen dozlarda ve belirli zaman aralıklarıyla antijenin yavaşça artan bir periyod içinde uygulanmasını içerir. Bu tedavideki değişikliklerden sorumlu işlev mekanizmalar ise spesifik IgE üretiminde azalma spesifik IgG üretiminde artış, hücresel cevaplılıkta spesifik veya nonspesifik azalma ile bu değişikliklerin kombinasyonudur.

İmmunoterapinin ilk kullanımı ve gelişimi 1800'lerin ortasında başlayan bilimsel çalışmaların sonunda ortaya konmuştur. İmmunoterapinin tarihi, 3 periyoda bölünebilir. Birinci periyod 1800'lerin ortasından 1900'lerin başına kadar, ikinci periyod 1900'lerin başından yüzyıl ortasına kadar, üçüncü periyod 1940'ların sonundan günümüze kadar devam eden dönemleri kapsar (47).

1. Periyod: 1911'de Noon ve Freeman tarafından immunoterapinin ilk kullanımı tamamen iki amaca dayalıydı. Birincisi, mevsimsel allerjik rinitin etyolojik ajanının polenler olduğu, ikincisi ise kuduz tetanus ve

difteriyi kontrol etmede aktif ve pasif immunizasyonun tedavisindeki etkinliğiydi. Mevsimsel allerjik rinitin semptomlarından polenlerin sorumlu olduğu 1835'de Wymann ve daha sonra 1873'de Blackley tarafından bildirilmiştir (26). 1903'de Dunbar mevsimsel allerjik rinit tedavisinde immunolojik yöntemler kullanarak atlara ve kazlara çayır polenine karşı antiserum ile tedavi uyguladı. 1909'da Noon, Dunbar'ın bu tedavi programını daha sonra geliştirerek aktif immunizasyon sürecini başlattı. Noon ve Freedman'ın yaptıkları tedaviden elde ettikleri sonuçların temelini antitoksin immunité ile elde ettiklerini düşündüler. Oysa bu yanlış anlama kısa bir süre sonra Von-Pirqueet'nin allerji veya değişmiş reaktivite konseptini ortaya koymasıyla rayına oturdu. Böylece 1900'lü yılların başında immunoterapi konusu tedavi programı olarak gündeme, aeroallerjenler için spesifik bir tedavi metodu olarak yerleşti.

II. Periyod: Noon'un ilk çalışmaları başarılıydı. Ancak 4 yıl sonra Cooke mevsimsel allerjik rinitli 114 hastadan polen immunizasyonu ABD'de immunoterapiyi resmen takdim etti. Bundan sonraki 10 ve 20 yıl ise araştırmaya öğretim ve deneyim ile geçen yıllar oldu. Prausnitz ve Küstner yaptıkları araştırmada balığa karşı allerjisi olan Küstner'in serumunu Prausnitz'e pasif olarak transfer ettiler. Bu transfer olabilen serum faktörünün karakteri, özellikleri Cooke ve arkadaşları tarafından kabul edildi. Daha sonra Harley Prausnitz-Küstner tarafından tarif edilen pasif transferi inhibe eden ikinci bir serum faktörünü ayırt etti. Coeeka'da bunu açıklayabilmek için blokan antikor terimini ortaya attı. Blokan antikorun keşfi immunoterapinin etki mekanizmasıyla ilgili araştırmalara yoğun bir etki yaptı. Sheerman ve ark., 1941'de uzun süreli (10-20 yıl) immunoterapiden sonra serum reagin titresi ve deri testi reaktivitesini değerlendirdiler ve sonuçta tedavinin ilk üç ayında reagin titresinin artmasına rağmen, doku duyarlılığının azaldığını gösterdiler. Bu periyotta immunoterapinin faydalarını açıklamak için birçok teori ileri sürüldü.

III. Periyod: İmmunoterapinin etkinliği için ilk kontrollü çalışma 1949'da yayınlandı ve diğerleri bunu izledi. İmmunoterapinin immunolojik sonuçlarını objektif olarak tayin etmek için invitro tekniklerin gelişimi ile kantitatif bir değerlendirmeye geçildi. İnvitro bazofil histamin salınımının gelişimi, blokan antikörlerin daha sensitif ölçümü, IgE'nin keşfi ve radioallergosorbent test tedavi sonuçlarının ortaya konması ile immunolojik parametreler tedaviye yerleştii (47).

İMMUNOPATOGENEZ

İmmunoterapinin faydalı etkisinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır. İmmunoterapinin etki mekanizmaları ile ilgili bilgilerin çoğu son yıllardaki gelişmeler çerçevesinde ortaya konmuştur.

BLOKAN ANTİKORLAR: İmmunoterapinin keşfedilen ilk immunolojik etkisi allerjenin injeksiyonundan sonra atopik veya nonatopik kişilerin serumunda görülen ısıya dayanıklı bir faktör olan blokan antikörlerin üretimidir. Blokan antikörler, kısmen veya tamamen Prausnitz-Küstner reaksiyonunu önlerler. Bu non-IgE antikörler, antijen için hücreye bağlı IgE ile yarışır, bu yüzden mast hücrelerine bağlı IgE antikörleri ile reaksiyona girebilen antijenin etkili konsantrasyonunu düşürürler (41,47).

İmmunizasyonla üretilen blokan antikörler IgG sınıfından antikörlerdir ama aynı zamanda IgA antikörleri bazı serumlarda gösterilmiştir. 1991 yılında Nakagawa yaptığı çalışmada immunoterapi esnasında artan spesifik IgG'lerin erken dönemde IgG₁ subgrupundan, daha sonra ise IgG₄ subgrupunun hakim olduğunu belirtmiştir (37).

Enjekte edilen allerjene karşı IgE antikör konsantrasyonu yükselir. İlk birkaç ayda bariz olarak artar ve antijen dozda artış devam etmesine rağmen bir platoya ulaşır. Lichtenstein ve ark., blokan antikör cevabının uygulanan antijen miktarıyla anlamlı olarak korele olduğunu bildirmektedirler (29). Bazı çalışmalar IgG seviyesinde yükselmeye

semptomlarda iyileşmenin korele olduğunu göstermektedir. Fakat spesifik allerjene karşı IgE antikor titresi semptomların şiddetiyle ilişkili değildir. Serumdaki blokan antikorların bulunması enjeksiyon idamesi devam ettiği sürece devam eder, tedavi kesildikten sonra seviye yavaş yavaş düşer (61,71).

REAJİNİK ANTİKORLAR: Allerjik reaksiyon, mast hücre membranındaki reseptöre bağlı IgE antikorunu gerektirir. Tedavi edilmemiş hastaların serum reajinik antikor konsantrasyonu onların semptom skoruyla koreledir. Tedavi edilmemiş kişilerin bazofillerinden invitro histamin salınımının doz cevabı serum IgE antikor seviyesi ile uyumludur. Bu gözlem, serum ve mast hücrelerine bağlı antikorlar arasında en azından tedavi edilmemiş hastalarda bir dengeyi gösterir. Bu denge de serum konsantrasyonu ile mast hücresi yüzeyindeki IgE antikor konsantrasyonunu yansıtabilir (47).

Sherman ve Connel, tedavi başladıktan sonra değişik aralarla serum reajinik antikor titresini ölçtüler ve tedavinin birkaç ayında antikor seviyesinin yükseldiğini ve çok daha sonra reajin titresinin tedavi edilmeyen kontrollerden biraz daha düşük olduğunu gözlemlediler. Levy ve Osler; polene maruz kalmadan önce, esnasında ve sonra lökositlerden invitro histamin salınımı tekniğini kullanarak sık aralarla IgE antikorların seviyesini ölçtüler. Tedavi edilmeyen hastalarda mevsimsel ragweed polene maruz kalmada anlamlı ama geçici serum antikor konsantrasyonu artması olurken, premevsimsel ragweed polene, immunoterapi yapılmış hastalarda beklenen antikor artışı meydana gelmemiştir (70).

Spesifik immunoterapi gören hastalarda direkt olarak injekte edilen antijene karşı IgE antikor titresinde başlangıçta artış olur ama sonra IgG antikor titresi yavaşça azalır. Bu azalma birkaç yılda meydana gelebildiği gibi 6-18 aylık çalışmalarda da dökümente edilmiştir. Mevsimsel allerjik rinit nedeniyle immunoterapi yapılan hastalarda IgE'nin mevsimsel artışı

baskılanmıştır. Gleich ve ark., böyle tedavi edilen hastalarda tedavisiz grupta %41'e kıyasla, tedavi edilen hastalarda ortalama %73 spesifik IgE'de azalma gözlemlenildi ve immunoterapinin mevsimsel IgE artışını baskıladığını ama antikorda mevsim sonu düşüşün olmadığını ortaya koydular (61).

Çayır polenine duyarlı mevsimsel allerjik rinitli hastalarda Haahtela ve ark., yaptıkları 3 yıllık immunoterapi sonucunda, serumda spesifik IgE'nin tedavinin ilk yılında yükseldiğini, ikinci ve üçüncü yılında ise düştüğünü gözlemlenildi (20). Dantzler ve ark. ise immunoterapinin ilk ayında spesifik IgE'de anlamlı bir değişiklik olmadığını belirtmektedirler (7). Fatal ve ark. ise farmakolojik tedavinin yetersiz olduğu hastalarda optimum doz kullanarak yaptıkları 24 haftalık immunoterapi sonucunda spesifik IgE'de bir azalma kaydettiler (13).

Üç aylık immunoterapi ile serum IgE antikor seviyesinde anlamlı azalma belirten hiçbir çalışma yoktur. Çoğu çalışmalarda 3-6 aylık immunoterapiden sonra serum IgE antikor seviyesinin hafifçe yükseldiği belirtilmektedir. Ayrıca uzun süreli immunoterapinin serum IgE seviyesini azalttığını gösteren pekçok çalışma bulunmaktadır (25,76).

İmmunoterapinin sonucu olarak allerjene spesifik IgE seviyesindeki azalma hastanın semptomlarının iyileşmesini izah etmede yetersiz olabilir (61).

İMMUNOTERAPİDE HÜCRESEL İMMUNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

İmmun cevabın hem yardımcı T lenfositleri, hem de baskılayıcı T lenfositleri ile düzenlendiği bilinmektedir. Kishimoto ve ark. immunizasyon durumuna bağlı olarak bazı deneylerde IgE antikor üretiminde yardımcı etkiyi ve bazılarında baskılayıcı aktiviteyi göstermeyi başardılar. Bu mekanizma ile ilgili ilk çalışma 1980 yılında Rocklin ve ark. tarafından yayınlandı. Rocklin ve ark. immunoterapi gören hastalarda yaptıkları

invitro çalışmalara otolog lenfositlerin antijen uyarımıyla olan proliferasyonlarını inhibe eden, dolaşan T hücrelerini gösterdiler ve bu değişikliğin tedavideki etkisini açıklayan bir mekanizma olabileceğini belirttiler (47,58).

Lenfosit subpopulasyonunu fraksiyon etmek için son tekniklerin mevcudiyetiyle, araştırmacılar atopik hastalarda immunoterapi öncesi ve sonrası lenfosit yüzey markırlarını saymak için çalışmalarını yoğunlaştırdılar. T hücresi subgrubu analizi yapan çalışmalarda IgM için Fc reseptörü taşıyan T hücresinin yardımcı etki yaptığı fakat IgG için Fc reseptörü taşıyan T hücrelerinin ise baskılayıcı etki yaptığı belirtildi. Tedavisiz atopik hastaların normal kontrollere kıyasla IgG için Fc reseptörü taşıyan T hücre sayısında bir azalmaya sahip olduğu ve immunoterapinin sonucu olarak IgG için Fc reseptörü taşıyan T hücrelerinin normal seviyeye yükseldiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (47).

Tamir ve ark. 1987 yılında mevsimsel allerjik rinitli hastalarda yaptıkları çalışmalarda immunoterapi esnasında meydana gelen baskılayıcı T hücre populasyonu azalmasının invitro IgE üretimini anlamlı olarak artırdığını, ama IgE'deki anlamlı bir azalma olurken, ragweed spesifik IgG'de azalma yapmadığını bildirmişlerdir (69).

İmmunoterapi ayrıca lenfosit proliferatif cevapta, lenfokinlerin meydana gelmesinde bir takım değişiklikler ortaya koyar. Bu konuda yapılan pek çok çalışmada meydana gelen değişiklikler belirtilmiştir. Örneğin, tedaviden önce ragweed allerjenine duyarlı hastaların mononükleer hücreleri spesifik ragweed antijen E ile kültüre edildiğinde ortaya anlamlı bir cevap çıkmıştır. Bu bulgu ise ragweed allerjenine duyarlı kişilerde olan ama normal kontrollerde olmayan invitro, lenfosit proliferasyonunu, ragweed antijeninin uyardığını ortaya koymaktadır. İmmunoterapiden sonra makrofaj inhibitör faktör ve lenfosit mitojenik faktör gibi en azından iki hücre ürününde azalmayla beraber lenfosit proliferasyonunda da düşüş gözlenmektedir (18,26,61).

Bu konudaki çalışmalarda kullanılan bir diğerk hücre grubu ise mast hücre analogu olan bazofillerdir. Bazofiller doza bağımlı olarak invitro antijenle temasta histamin salgırlar. Hücrelerin %50'sinin histamin salması için gerekli olan antijen konsantrasyonu hücre duyarlılığı diye adlandırılır. İmmunoterapiden sonra aynı histamin miktarının salınımını elde etmek için logaritmik birkaç kat daha fazla antijen gerekir. Hücrelerin azalmış reaktivitesi şu faktörlerden dolayı meydana gelebilir (29).

1. Serumda IgE miktarının azalması

2. IgE için reseptörlerin sayı ve kalitesinde azalma gibi hücresele faktörler.

3. Medyatör salınımına yol açan biokimyasal reaksiyonların hepsi ve herhangi birinde meydana gelen bazı değışiklikler (18,47,69).

Lichtenstein ve ark. ragweed allerjenine bağı mevsimsel allerjik rinitli hastalarda semptomların şiddetinin hücre duyarlılığı ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu bildirmektedirler. Assen ve arkadaşları ev tozu keneleri ekstratları ile yapılan immunoterapi sonrasında antijene bağı lökosit cevabında artma olduğunu bildirmektedirler.

Iliopoulos ve arkadaşları immunoterapinin, allerjenle provakasyona erken, geç ve provakasyon sonrası nazal reaksiyonu incelemek için yaptıkları çalışmada, immunoterapinin allerjenle nazal provakasyon sonrası burun tıkanıklığı, burun akıntısı, semptomları gibi nazal lavaj sıvısında ölçülen histamin, kinin seviyelerinin anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir (22).

Bu immunolojik etkilerin özeti Tablo 5'de gösterilmiştir (63).

Tablo 5: İmmunoterapinin İmmunolojik Etkileri

1. Kan bazofillerinden histamin salınımının azalması
2. Serumda blokan IgG antikorların artması
3. Sekresyonlarda IgG ve IgA antikorlarının artması
4. Dolaşan IgE antikor seviyesinin azalması
5. IgE antikorlarının mevsimsel artışının baskılanması
6. IgE üretimini inhibe etmek için antijen spesifik baskılayıcı T hücrelerinin stimülasyonu
7. Spesifik antijen varlığında lenfosit fonksiyonlarının bir dereceye kadar azalması

Sonuç olarak immunoterapiden sonra klinik semptomların iyileşmesinden tek bir faktör sorumlu değildir. Faktörlerin kombinasyonu rol oynamaktadır (47).

ENDİKASYONLARI

Allerjene spesifik immunoterapi yalnız IgE'ye bağlı allerjik hastalıklarda etkilidir. Kronik bronşitte, amfizemde, non IgE mekanizmalı rinitte, dermatolojide, romatolojik ve nörolojik hastalıklarda endike değildir. Bu tedavi metodu için hasta seçiminde çok dikkatli olunmalı, tıbbi kriterler allergolojide deneyimli klinisyenler tarafından dikkatlice uygulanmalıdır. İmmunoterapi endikasyonunda göz önüne alınacak hususları şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Allerjenin major uyarıcı olduğu IgE'ye bağlı hastalık tablosu.
2. Allerjenden kaçınmada başarısızlık.
3. İlaç tedavisinin yetersiz oluşu veya bu tedavi şeklinin tolere edilemeyen yan etkileri.
4. Uygun allerjen ekstratlarının mevcut olması.
5. Allerjen duyarlılığının sınırlı spektrumu olmamalı.
6. Diğer genel kontrendikasyonlar olmamalı.

IgE'ye bağlı hastalıklarda tek bir test yeterli bilgiyi sağlamaz; anamnez, cilt testleri ve/veya spesifik IgE antikorlarının invitro tayini ile teğhis edilebilir. Bazı vakalarda teğhis için direkt nasal provakasyon da gerekebilir (25,73).

Hastanın semptomlarına yol açan allerjik komponentler belirlendikten sonra allerjenden kağınma işlemleri uygulanmalıdır. Allerjenden kağınmanın önemi tartişılabilir. Allerjenden kağınmanın teknik olarak mümkün vakalarda kağınma işlemleri yapılmassa immunoterapiye başlanılmamalı. Allerjenden kağınma polen allerjisi için mümkün değildir. Hayvan kepek allerjenleri hastanın evinden evcil hayvanları kaldırarak azaltılabilir. Ama hastanın sosyal hayatı kısıtlı değilse hastanın bu allerjene indirekt maruz kalmasını tamamen elimine etmek mümkün değildir. Teoride ev tozu kenelerinin miktarının azaltılmasının zor olduğu görölmektedir (30,61,76).

İmmunoterapi atopik dermatitte ve allerjik gastroenteropatide endike değildir. Ancak atopik dermatitli hastalarda klinik tabloya ilave olarak astma veya allerjik rinit bulunuyorsa immunoterapi endikasyonu işler hale getirilmelidir. Bu tedavide ise özellikle immunoterapiye başlama dozu düşük tutulmalı, dozlardaki yükselme yavaş olmalıdır. Çünkü enjekte edilen allerjen titrasyonundaki hızlı artış dermatitin alevlenmesine sebep olabilir. İmmunoterapi besin allerjisinde endike değildir (41,71).

İmmunoterapi sonuçları hem hastanın hem doktorun aktif katılımına bağlı olduğundan kooperasyon kopukluğu oluşacağı durumlarda tedaviye başlamak kontrendikedir. İmmunoterapi; koroner kalp hastalığı, arteryel hipertansiyon, beta blokerlerle tedavi edilen hastalarda yapılmamalıdır. Pek çok ęalıřma immunoterapi esnasında herhangi bir teratojenik etki göstermemesine rağmen tedavi sırasında anafilaktik şok riski sonucu oluşabilecek abortus ve bunun fetusa zararlı etkisi olabileceğinden

gebelikte tedaviye başlamamak uygundur. Bununla birlikte immunoterapi esnasında gebelik meydana gelmişse anafilaktik şok riski olmasına rağmen çok kontrollü bir şekilde devam ettirilebilir. Ancak hasta tarafından teyit edilen en hafif bir reaksiyon tedavinin sonlanmasını gerektirir (30,39).

İmmunoterapi ürtikerde, immun kompleks allerjilerinde, allerjik kontakt dermatitlerde, hipersensivite pnömonitiste endike değildir.

T VE B LENFOSİTLERİN OLUŞUMU

Vücuttaki bütün lenfositler, embriyonun yönlendirilmiş lenfositik kök hücrelerinden kaynaklanmış olmasına karşın, bu kök hücreleri ne aktive olmuş lenfositleri oluşturmaya ne de antikor üretmeye yeterli değildir. Bu görevleri yapabilmeleri için timus ya da B hücrelerinin geliştiği alanlarda hazırlanmaları, örgütlenmeleri gerekir.

Timus Bezinin T Lenfositlerinin Ön Hazırlığındaki Rolü: T lenfositlerinin timusta örgütlenmesinin büyük bölümü doğumdan kısa süre sonra ve birkaç ay içinde gerçekleşir. Böylece bu peryottan sonra timus bezinin çıkarılması, genellikle hücre sel bağışıklık için gerekli T lenfositlerinin bağışıklık sistemini bozamaz. Kalp ve böbrek gibi organ transplantasyonlarında nakledilen dokunun reddedilmesinden bu tip hücre sel bağışıklık sorumludur. Deney hayvanlarında doğumdan belirli bir süre önce, timusun çıkarılması çok az bir doku reddi olasılığı ile transplantasyon yapılabilmesini sağlar.

Timik Hormon: T lenfositlerin hazırlanmasına ek olarak timusun timopoetin adı verilen bir hormonu salgılaması da olasıdır. Bu hormon, vücut sıvılarına katıldıktan sonra, timustan ayrılıp lenfoid dokulara göçmüş olan T lenfositlerinin aktivitesini artırır. Bu hormonun T lenfositlerinin proliferasyonunu hızlandırdığı ve aktivitelerini arttırdığı sanılmaktadır. Ancak, hormonun doğası ve fonksiyonu hakkında çok az şey bilinmektedir.

Fabricius Bursasının Kuşlarda B Lenfositlerinin Ön Hazırlığındaki Rolü: Fötal yaşamın sonuna doğru Fabricius bursası B lenfositlerini örgütler ve onları antikor üretmeye hazırlar. Bu fonksiyon doğumdan bir süre sonraya kadar devam eder. Memelilerde B hücrelerinin fötal hayatın ortalarında karaciğer, daha sonra da kemik iliği tarafından hazırlandığına inanılmaktadır.

İşlemede Geçmiş Lenfositlerin Lenfoid Dokuya Yayılması: Timus ve bursada hazırlık işlemini tamamlayan lenfositler birkaç saat kadar kanda serbest olarak dolaşır ve sonra lenfoid dokularda tutulurlar. Böylece lenfositler, lenfoid dokulardan kaynaklanmaz, fakat timus ve belki fotal karaciğer ve kemik iliğinde hazırlık işlemlerinden geçtikten sonra bu dokulara taşınırlar.

T Hücrelerinin Çeşitli Tipleri ve Fonksiyonları

Son birkaç yıl içinde T hücrelerinin farklı tiplerinin bulunduğu anlaşılmıştır. Bunlar üç büyük gruba ayrılırlar:

1. Sitotoksik T hücreleri,
2. Yardımcı T hücreleri,
3. Süpresör T hücreleri.

Bunların her birinin fonksiyonu tamamen değişiktir.

Sitotoksik T Hücreleri: Sitotoksik T hücreleri direkt olarak saldıran hücrelerdir mikroorganizmaları, hatta aynı zamanda kendi vücut hücrelerinin bazılarını öldürebilirler. Bu nedenle bu hücreler çoğu kez katil hücreler diye adlandırılır. Sitotoksik hücrelerin yüzeyindeki reseptör proteinler, onların organizmalara ya da yüzeyinde bağlayıcı-özgün antijen bulunan hücrelere sıkıca bağlanmalarına neden olur. Saldırdıkları hücreleri öldürürler. Bağlanmanın ilk etkisi, T hücrelerinin şişmeleri ve sitotoksik maddelerini saldırdıkları hücrenin içine direkt olarak boşaltmalarındır. Sitotoksik maddelerin T hücrelerinde yapılan başlıca lizozomal enzimler olduğu sanılıyor. "Katil" hücrelerin birbiri ardından farklı mikroorganizmalara saldırmaları, sadece biri yerine, birçok organizmayı öldürmeleri, ayrıca bu sırada kendilerine hiçbir zarar gelmemesi özellikle önemlidir.

Sitotoksik T hücreleri, özellikle viruslarla istila edilmiş doku hücreleri için letaldirler. Çünkü pek çok virus partikülü bu hücrelerin membranları tarafından tutulur ve viral antijeniteleri nedeniyle T hücrelerini çekerler. Sitotoksik hücreler ayrıca, kanser hücrelerini öldürme, transplante edilmiş kalp hücreleri ya da şahsın vücuduna yabancı olan öteki tip hücreleri tahrip etmede de önemli rol oynarlar.

Yardımcı T Hücreleri (Th, T₄, CD₄): Yardımcı T hücreleri, lenfositlerin en çok bulunanlarıdır. İsminden de anlaşıldığı gibi, bağışıklık sisteminin fonksiyonuna çeşitli yollarla yardımcı olurlar. Bu önemli fonksiyonlardan bazıları şunlardır:

1. B hücreleri, sitotoksik T hücreleri ve supresör T hücrelerinin antijenlerle aktivasyonunu arttırmaları. Yardımcı T hücreleri bulunmadığı zaman, lenfoid dokudaki B lenfosit klonları olduğu kadar, sitotoksik T hücreleri ve supresör T hücre klonları da genellikle antijenlerin pek çoğu ile zayıf bir şekilde aktive olurlar. Buna karşın yardımcı hücre klonları çok az miktarda antijenle ve antijenin çok az reaktif yeri olsa da aktive olabilirler. Oysa, öteki hücrelerin direkt aktivasyonu için antijenlerin de pek çok aktif yerinin bulunması gerekir. Halbuki T hücreleri bir kez aktive olduktan sonra, daha önce açıklandığı gibi, "lenfokinler" salgılayarak öteki lenfoid hücrelerin antijene cevabını arttırmaları.

2. Öteki T Hücrelerin Aktivitesinin Stimülasyonu: Yardımcı hücreler interlökin-2 denen maddeyi salgırlar. Lenfokinlerden biri olan bu madde, sitotoksik T hücreleri, supresör T hücreleri ve belki bazı tip yardımcı T hücreleri dahil, öteki T hücrelerinin aktivitesini artırır.

3. Makrofaj sisteminin aktivasyonu: Yardımcı T hücreleri, makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör denen diğer bir tip lenfokin salgırlar. Bu; makrofajın, istilacı organizmaya cevabında iki önemli rol oynar. İlk

olarak, kemotaksi ile enfekte bölgeye göçmüş olan makrofajların hareketini durdurur ya da yavaşlatır, böylece büyük bir makrofaj yığılması olur. İkinci olarak, daha etkin bir fagositoz yapmaları için makrofajları aktive ederek, onların çok sayıda istilacı organizmaya saldırıp tahrip etmelerini kolaylaştırır.

Süpresör T Hücreleri: (T_s , T_g , CD_8) Süpresör T hücreleri hakkındaki bilgi diğerlerinden daha azdır. Bunlar, sitotoksik ve yardımcı hücrelerin fonksiyonlarını baskırlar. Bu süpresör fonksiyonun, öteki hücrelerin aktivitesini düzenlemeyi amaçladığına ve böylece, vücut için de zararlı olabilecek aşırı bağışıklık reaksiyonlarından koruduğına inanılmaktadır. Bu nedenle süpresör T hücrelerine sıklıkla düzenleyici T hücreleri de denmektedir. Süpresör T hücrelerinin düzenleyici fonksiyonunu gösteren bir durum şudur: Yardımcı hücreler, süpresör hücreleri aktive ederler; bu hücreler yardımcı T hücrelerinin negatif feedback kontrolörü gibi davranırlar ve bu yardımcı T hücrelerinin aktivitesini otomatik olarak ayarlar. Süpresör T hücrelerinin, bağışıklık sisteminin, vücudunun kendi hücrelerine de zarar vermesini engellemesi de olasıdır.

Tablo 5. Lenfosit Kümeleri Yüzeysel Antijenlerinin (Cluster of Differentiation-CD) İmmunohistokimyasal İncelemeleri Sonucunda Belirli Gruplara Ayrılmıştır

CD Ag	Adı	Hücreyel alt grupları/fonksiyon
CD1a		Thimosit
CD2		T-lenfosit, NK hücre, thimosit
CD3		T-lenfosit antijen reseptörü
CD4		Yardımcı-T-lenfosit
CD6	"Pan T hücresi"	Çoğu (%90) T-lenfositler
CD8		Sitotoksik/ supresör T-lenfositler, NK hücreleri
CD11a	"LFA-1"	Lökosit adhezyon antijeni
CD11b	"Komplement reseptörü"	T-hücreleri, monositler, granüositler
CD11c	IgG için "Fc reseptörü" (tip II)	NK hücreleri
CD19	"Pan B hücresi"	B-lenfositler (erken)
CD22	"Pan-B hücresi"	B hücresi diferansiasyonu Ag (geç)
CD24		Pre-B hücreleri
CCD25	"TAC-1"	T ve B-lenfositler , büyük granüler lenfositler, IL-2 receptor
CD32	IgG için "Fc reseptörü" (tip I)	
CD45R	"common lökosit Ag"	T ve B-lenfositler, NK hücreleri, granüositler
CD54	"ICAM-1"	Aktive lenfositler, makrofajlar
CD56	"rinovirüs reseptörü"	NK hücreleri



MATERYAL VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

1995-1998 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı Allerji Polikliniği'ne burun tıkanıklığı akıntısı, burun kaşınması, aksırık, gözde kızarma ve sulanma yakınmalarıyla başvuran hastalardan geniş anamnez alınarak rutin Kulak Burun Boğaz muayeneleri yapıldı. Anamnez ve muayene bulguları rinite uyan hastalardan aşağıdaki tetkikler istendi:

1. Gaita da direkt ve selofan bant yöntemleriyle parazit tetkiki.
2. Burun ve Boğaz kültür-antibiyogramı.
3. Serum total IgE düzeyi tayini.
4. Akciğer grafisi.
5. Bilgisayarlı paranazal sinüs tomografisi.
6. Akciğer fonksiyon testleri.
7. Nazal smear.
8. İnvivo olarak komple prick testleri.

Bu testlerden yararlanılarak rinit tanısı yanı sıra rinitler arasında ayırıcı tanı yapıldı. Aynı tetkikler anamnez ve muayene bulguları normal olan sağlıklı 10 kişiden kontrol grubunu oluşturmak amacıyla da istenmiştir. Kontrol grubu ve hasta gruplarını oluşturabilecek adaylarda aşağıdaki belirtilen ön koşullar aranmıştır:

1. Gaita da parazit taşımamak.
2. Üst ve/veya alt solunum yolları infeksiyonu geçirmemiş olmak (son 1 ay'da).

3. Obstrüktif veya restriktif tip akciğer fonksiyon bozukluğu olmamak.
4. Herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmamak.
5. Herhangi bir ilacı sürekli kullanmamak.
6. Daha önce immunoterapi olmamak.
7. Herhangi bir burun veya paranazal sinüs operasyonu geçirmemiş olmak.
8. Gebe veya lohusa olmamak.
9. Buluş çağına erişmiş olmak, menapoz veya antropoza girmemek.
10. Testten en az üç hafta önceden itibaren lokal veya sistematik kortikosteroid, H1 ve/veya H2 reseptör blokerleri, antiallerjik diğer ilaçlar, ve son sekiz günde aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanmamış olmak.
11. Kontrol grubundakilerin anamnez, meyene ve laboratuvar bulguları ile allerjik bir patoloji saptanmamak.

Anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile Dermatophagoides pteronyssinus (Dp) ve Dermatophagoides farinea (Df) olan ev tozları kenelerine karşı duyarlı 40 allerjik rinitli hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grupları arasındaki ayırım immunterapi (IT) öncesi, bitimi ve 3. kontrol yılındaki İnterferon- γ (IFN- γ) ve immunoterapi öncesi ve sonrası T₄-T₈ lenfosit düzeylerine göre yapıldı. Böylece kontrol grubu ile birlikte beş grup oluşturuldu.

I. Grup	: İT öncesi IFN- γ düzeyleri ölçülen	10 kişi
II. Grup	: İT bitiminde IFN- γ düzeyleri ölçülen	10 kişi
III. Grup	: İT bitiminden 3. kontrol yılında IFN- γ düzeyleri ölçülen	10 kişi
IV. Grup	: İT öncesi ve sonrası T ₄ , T ₈ lenfosit düzeyleri ölçülen	10 kişi
V. Grup	: Kontrol grubu IFN- γ düzeyleri ölçülen	10 kişi
Toplam	:	50 kişi

Çalışmamıza dahil edilen allerjik rinitli 40 hastada ev tozları keneleri olan Dp ve Dfye reaksiyon göstermek ve başka herhangi bir allerjene duyarlı olmamak şartı arandı.

Sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunda prick test sonucu negatif ve nazal smear de %15'in altında eozinofil bulunması şartı arandı.

- **Spesifik İmmunoterapi (SİT):**

İlk 6 ay içinde 10 AU, 100 AU, 1000 AU ve 10.000 AU dozlarında Dp (%50) ve Df (%50) her hafta subkutan olarak yapıldı. Daha sonra ayda bir kere olmak üzere 2 yıl boyunca Klasik İT planı (10.000 AU) uygulandı (Hall, Haarlem, The Netherlands).

Her aşılardan sonra aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebilme olasılığı nedeni ile hastalar 30 dakika gözlem altında tutuldu. Hiçbir hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmedi.

İT bitiminden sonra 3 yıl süre ile hastalar rutin kontrollere çağırıldı.

- **IFN- γ düzeylerinin ölçülmesi:**

Çalışma grubunda serum IFN- γ düzeyleri SİT öncesi, SİT bitiminde ve SİT bitiminin 3. kontrol yılında ayrı ayrı ölçüldü. Ayrıca kontrol grubunda serum IFN- γ düzeyleri tespit edildi. Bu çalışmada, serum IFN- γ ölçümünde RİA kiti (Immunoradiometric assay For Interferon-gamma medgenix diagnostics-Belgium) kullanıldı.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Her bir hastanın muayene bulguları (konka ödemi, seröz akıntı, burun mukoza rengi) ve şikayetleri (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşınması, göz şikayetleri, aksırık) immunoterapi öncesinde, immunoterapi boyunca her ay ve immunoterapi sonrası değerlendirildi. Bu değerlendirmede aşağıdaki Semptom-Skor sistemi esas alınmıştır.

Aksırık,

- Yok
- + Hafif, günde 1-4 kez
- ++ Orta, günde 5-10 kez
- +++ Şiddetli, ızdırap veren nöbetler

Burun tıkanıklığı,

- Yok
- + Hafif-Solunumu bir miktar engel ancak rahatsızlık vermiyor
- ++ Orta-Burun delikleri tıkalı, hissedilir, çoğu kez ağızdan solunum ihtiyacı duyulur
- +++ Şiddetli-Burundan rahat solunum yapılamaz, uykuyu engelleyebilir, koku almayı değiştirir, sesin kalitesini etkiler.

Göz şikayetleri,

- Yok
- + Hafif şikayetler
- ++ Orta, günde 2-3 kez olan hafif şikayetler
- +++ Şiddetli, burun şikayetleri ile birlikte olan şiddetli ve gün boyu yanma, kızarma, sulanma, kaşıntı olması.

Burun akıntısı,

- Yok
- + Hafif-Günde 1-4 kez burun çekme veya silme
- ++ Orta-Günde 5-10 kez burun çekme veya silme
- +++ Şiddetli-Sıklıkla mendil kullanmaya ve silmeye rağmen burun serbestçe akar.

Burun kaşıntısı

- Yok
- + Hafif-Arasıra kaşınır
- ++ Orta-Yarım saat veya daha fazla devam eden kaşıntı can sıkıcıdır
- +++ Şiddetli-Uykuyu veya konsantrasyonu engelleyebilir.

Burun mukozasının rengi,

- Normal, dudak pembesi
- + Hafif, soluk kırmızı veya soluk pembe
- ++ Orta, kızarmış veya solmuş
- +++ Şiddetli, inflamasyonlu, anemik veya mavi

Konka ödemi,

- Yok
- + Hafif, nazal havayolunu hafifçe tıkayacak kadar alt ve orta konkanın büyümesi
- ++ Orta, bir veya iki taraflı nazal havayolunu tehlikeye sokacak kadar konka ödemi
- +++ Şiddetli, konkalar bir veya her iki nazal havayolunu tıkar.

Seröz akıntı,

- Yok
- + Hafif, mukozanın tamamen nemli olması
- ++ Orta, konka veya burun tabanı üzerinde sekresyonların var olması
- +++ Şiddetli, pasajı dolduran veya akan bol sekresyon

İstatistiksel testler için,

- : 1
- + : 2
- ++ : 3
- +++ : 4 olarak işaretlendi.

T₄ (yardımcı) ve T₈ (baskılayıcı) lenfosit alt gruplarının tayini:

Çalışmamızda T hücrelerinin alt gruplarının sahip olduğu hücre membran determinantlarını en iyi şekilde gösteren monoklonal antikolar kullanılmış ve hücreler immunflorasan tekniği ile sayılmışlardır. Kullanılan monoklonal antikolar Ventrex Research Lab. ürünleridir.

- Gerekli malzemeler :
1. Heparin: Liquemine Roche flacon 5ml
 2. Ficoll-Hypaque: Histopaque-1077.
Sigma 100ml veya Lymphoprop TM-L.
077 g/ml, Nyegaard 300ml.
 3. Hanks solüsyonu
 4. Steril enjektör ve iğne
 5. Lökosit solüsyonu (%3'lük glasiyal asetik asit)
 6. Pastör pipetleri
 7. Cam santrifüj tüpleri
 8. Plastik düz dipli tüpler (12 cc hacimli)
 9. Otomatik pipetler (50-200) mikrolit ve (2-10) mikrolitlik
 10. Lökosit pipeti.

- Yapılışı :
1. Heparinli tüpe 5-6 cc hasta kanı alınır.
 2. Hasta kanı Ficoll ile tabakalandırılır.
2500 dev/dak ile 15'-20' santrifüj edilir.
 3. Lenfosit tabakası alınır. 10' 1500 devirde santrifüj edilir. Süpernatant atılır.
 4. Üzerine Hanks solüsyonu konur.
Mikserden geçirilir. 5' 1500 devirde santrifüj edilir. Bu işlem 2 defa yapılır.
Lenfositler yıkanmış olur.

5. Yıkanmış lenfositlerin sayısı 1 cc Hanks solüsyonunda 2×10^6 hücreye ayarlanır.
6. Sayıları ayarlanmış lenfosit hücrelerinden 0.2'şer ml 2 ayrı tüpe konur.
7. 1. tüpe T4 monoklonal antikoru (1/10 dilüe edilmiş) 100 mikrolt. 2. tüpe T8 monoklonal antikoru (1/10 dilüe edilmiş) 100 mikrolt ilave edilip karıştırılır.
8. +4°C de buzlu beherde 30' bekletilir.
9. 500 devirde 5' santrifüje edilir süpernatant atılır. Üzerlerine Hanks solüsyonu konur. Mikserde karıştırılır. Toplam 3 kez olmak üzere yıkanır.
10. Son yıkamadan sonra üzerlerine 1/5 dilüe edilmiş fareye karşı IgG F 5ab) 2 antikoru 50 mikrolt konur. Mikserde karıştırılır. Tekrar +4°C de buzlu beherde 30' inkübe edilir.
11. 3 kez yıkama yapılır. En son lam-lamel arası bir damla alınarak flourescan mikroskobunda okunur. Ve sonuçlar okunan hücrelerin %'si şeklinde verilmiştir.

ÇALIŞMA DİZAYNI

Anamnez, KBB muayenesi ve Prick testi ile Dp ve Df'e duyarlı allerjik rinitli 40 kişi dört değişik gruba ayrılmıştır. Tüm hastaların allerjik düzeyleri ve semptomları klinik semptom skorları ile İT öncesi, İT bitiminde ve İT bitiminin 3. kontrol yılında tespit edilmiştir. İT öncesi ve İT sonrası klinik semptom skorları karşılaştırılarak İT'nin anlamlı bir etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. İstatistiksel çalışmalarda İT'nin kliniksel allerji semptomlarında anlamlı bir iyileşme sağladığı görüldükten sonra, I. gruptaki İT öncesi, İFN- γ düzeyi, II. gruptaki İT bitiminde İFN- γ düzeyi ve III. gruptaki İT bitiminin 3. kontrol yılındaki İFN- γ düzeyi kendi aralarında ve kontrol grubu İFN- γ düzeyi ile karşılaştırılarak allerjik hastalarda serum İFN- γ düzeyinin İT ile ne şekilde değiştığı araştırılmıştır. Ayrıca allerjik hastalarda İT ile hücrel immunité (T_4 , T_8 lenfositlerinin) kompozisyonunda ne gibi değişiklikler olduğu incelenmiştir.

İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ:

Çalışmamızda kullanılan istatistiksel yöntemler aşağıda verilmiştir.

- Grupların homojenizasyonunun değerlendirilmesinde Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W testi kullanılmıştır.

- Gruplar arasındaki tüm karşılaştırmalarda Wilcoxon Matched-Pair Signed-Ranks testi kullanılmıştır.

- Değişkenler arasındaki bağlantıyı araştırmak için Pearson Korelasyon analizi uygulanmıştır.

- Çalışmamızda anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı Allerji Merkezi'nde çalışmaya dahil edilen 40 hasta ve 10 sağlıklı insanın yaş dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7:

Grup/Yaş	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59
I. Grup	2	4	1	2	1
II. Grup	3	4	2	1	-
III. Grup	4	3	3	-	-
IV. Grup	4	2	3	1	-
Kontrol	4	6	-	-	-
Toplam	17	19	9	4	1

Hastalarımızın en küçüğü 15, en büyüğü 56 yaşındadır. Tüm grupların yaş ortalaması 25.4 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubu dahil olmak üzere 50 hastamızın 33'ü kadın, 17'si erkektir. Tablo 8'de gruplara göre hastalarımızın cinsiyet dağılımı verilmiştir.

Tablo 8:

Cins/Grup	I. Grup	II. Grup	III. Grup	IV. Grup	Kontrol	Toplam
Kadın	4	8	6	5	10	33
Erkek	6	2	4	5	-	17

Tablo 9'da çalışmamızın I. grubunu oluşturan 10 hastanın yaş, cins, İT öncesi klinik semptom skorları ve serum İFN- γ düzeyleri verilmiştir.

Tablo 9:

Sıra NO	Yaş	Cins	Klinik TÖ								Semptom Skoru TS								İFN-γ Öncesi
			BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA	BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA			
1	27	K	3	3	3	3	3	3	3	3	3								0.82
2	22	E	3	3	4	4	2	3	3	3									0.76
3	27	K	3	3	2	3	1	3	3	3									0.75
4	23	E	3	2	3	4	3	3	3	3									0.71
5	56	E	1	3	2	4	2	3	3	2									0.83
6	40	E	3	4	3	3	3	3	4	3									0.77
7	45	K	4	3	3	4	4	4	3	3									0.81
8	34	E	4	3	4	4	3	3	3	3									0.83
9	16	K	2	3	3	3	2	3	3	3									0.81
10	16	E	2	2	3	4	3	3	3	2									0.72

Tablo 10'da çalışmamızın II. grubunu oluşturan 10 hastanın yaş, cins, İT ncesi ve bitimindeki klinik semptom skorları ve ayrıca İT bitimindeki serum İFN-γ düzeyleri verilmiştir.

Tablo 11'de çalışmamızın III. grubunu oluşturan 10 hastanın yaş, cins, İT ncesi ve İT bitiminin 3. kontrol yılındaki klinik semptom skorları ve ayrıca İT bitiminin 3. kontrol yılındaki serum İFN-γ düzeyleri verilmiştir.

Tablo 12'de çalışmamızın IV. grubunu oluşturan 10 hastanın yaş, cins, İT ncesi ve İT bitimindeki klinik semptom skorlarını Prick testleri, T_4 , T_8 ve T_4/T_8 verilmiştir.

Tablo 10:

Sıra NO	Yaş	Cins	Klinik										Semptom Skoru					IFN- γ Öncesi
			TÖ					TS					TS					
			BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA	BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA	IFN- γ	
1	29	K	3	4	2	4	1	3	3	2	3	2	3	1	1	1	0.84	
2	20	E	1	3	4	4	1	3	3	1	1	1	2	2	2	1	0.88	
3	20	E	2	2	3	2	2	4	3	1	1	2	1	1	2	2	1.02	
4	36	K	2	4	3	4	4	3	3	1	1	1	1	1	1	1	0.87	
5	33	K	3	3	3	2	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	0.91	
6	18	K	3	4	4	3	4	4	4	1	2	2	1	1	2	2	2.6	
7	24	K	2	3	3	4	2	3	2	1	1	2	1	1	1	1	1.05	
8	41	K	4	4	3	3	4	3	3	2	1	1	2	2	3	1	0.68	
9	16	K	3	3	4	4	3	3	3	1	2	2	2	2	2	2	0.7	
10	18	K	2	4	4	4	4	3	3	1	1	2	1	1	1	1	1.29	

Tablo 11:

Sıra NO	Yaş	Cins	Klinik TÖ								Semptom Skoru TS								İFN-γ İT Öncesi
			BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA	BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA			
1	18	K	3	3	3	4	2	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1.19	
2	30	K	3	4	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	1	2	1.00		
3	17	K	3	3	3	3	2	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1.03		
4	15	E	3	3	4	3	2	3	3	3	1	1	2	1	2	1	0.98		
5	19	K	3	3	3	4	3	3	3	3	1	2	1	1	1	1	1.00		
6	21	E	2	2	2	3	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0.85		
7	27	E	4	2	2	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0.91		
8	27	E	2	3	3	2	1	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0.79		
9	36	K	3	1	2	3	2	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1.54		
10	30	K	3	4	4	4	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0.88		

Tablo 12:

Sıra NO	Yaş	Cins	Klinik										Semptom Skoru										IT Öncesi			IT Sonrası		
			TÖ					TS					T4	T8	T4/T8	T4	T8	T4/T8										
BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA	BK	BA	BT	AK	GS	KÖ							SA	T4	T8	T4/T8	T4	T8	T4/T8			
1	18	K	3	4	4	3	4	4	4	4	4	1	2	2	1	1	2	44	35	1/25	46	34	1.35					
2	18	K	2	4	4	4	4	3	3	3	1	1	1	1	2	1	1	48	25	1/92	29	43	0.67					
3	19	E	3	3	4	3	2	3	3	3	1	1	1	2	1	2	43	27	1/59	35	29	1.20						
4	32	E	4	3	3	2	2	3	3	3	1	1	1	1	1	1	50	20	2.5	48	27	1.77						
5	21	E	2	2	2	3	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	45	24	1.87	25	44	0.57						
6	19	K	2	2	3	3	2	2	2	2	1	1	1	2	1	1	40	31	1.29	39	34	1.14						
7	27	E	2	3	3	2	1	3	3	3	1	1	1	1	1	1	46	35	1.31	27	37	0.73						
8	38	E	3	4	3	3	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	54	22	2.45	45	25	1.80						
9	47	K	3	3	3	3	1	3	3	3	1	1	1	1	1	1	46	23	2	45	28	1.60						
10	30	K	4	3	3	3	2	3	3	3	1	1	1	1	1	1	43	29	1.48	35	39	0.89						

Tablo 13'de ise kontrol grubunu oluşturan 10 hastanın yaş, cins ve serum İFN- γ düzeyleri verilmiştir.

Tablo 13: V. Grup (Kontrol grubu İFN- γ)

Sıra NO	Yaş	Cins	İFN- γ
1	21	K	0.84
2	17	K	0.76
4	23	K	0.7
4	22	K	1.67
5	20	K	0.66
6	22	K	0.99
7	18	K	0.82
8	20	K	0.74
9	19	K	0.70
10	18	K	0.78

Tablo 14'de sıra ile kontrol, I. grup (İT öncesi serum İFN- γ düzeyleri ölçülen), II. grup (İT bitiminde serum İFN- γ düzeyleri ölçülen) ve III. grup (İT bitimi 3. yılında serum İFN- γ düzeyleri ölçülen) serum İFN- γ düzeyleri ve ortalamaları verilmiştir.

Tablo 14: Tüm Grupların İFN- γ Karşılaştırması

Sıra No	Kontrol grubu	I. Grup (İT öncesi)	II. Grup (İT bitimi)	III. Grup (İT bitimi 3. yıl)
1	0.84	0.82	0.84	1.19
2	0.76	0.76	0.88	1.00
3	0.70	0.75	1.02	1.03
4	1.67	0.71	0.87	0.98
5	0.66	0.83	0.91	1.00
6	0.99	0.77	2.60	0.85
7	0.82	0.81	1.05	0.91
8	0.74	0.83	0.68	0.79
9	0.70	0.81	0.70	1.54
10	0.78	0.72	1.79	0.88
Ortalama	0.86	0.78	1.13	1.02

Tablo 15'de II. ve III. grupların İT öncesi ve sonrası klinik semptom skorları toplamı ve ortalamaları verilmiştir.

Tablo 16'da IV. grubun İT öncesi ve sonrası klinik semptom skorları, toplamı ve ortalamaları verilmiştir.

Tablo 15: Klinik Semptom Skorları Karşılaştırılması (II. ve III. grupların)

Sıra No	II. Grup Klinik Skorları												III. Grup Klinik Skorları												II. Grup Semptom skorları toplamı		III. Grup Semptom skorları toplamı					
	İT Öncesi						İT Sonrası						İT Öncesi						İT Sonrası						İT Öncesi	İT Sonrası	İT Öncesi	İT Sonrası				
	BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA	BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA	BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA	BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA	İT Öncesi	İT Sonrası	İT Öncesi	İT Sonrası
1	3	4	2	4	1	3	3	2	3	2	3	1	1	1	3	3	3	4	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	30	18	21	7
2	1	3	4	4	1	3	3	1	1	1	2	2	1	1	3	4	3	3	3	3	3	3	2	3	2	1	2	19	10	22	16	
3	2	2	3	2	2	4	3	1	1	2	1	1	2	2	3	3	3	3	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	18	10	20	7
4	2	4	3	4	4	3	3	1	1	1	1	1	1	1	3	3	4	3	2	3	3	1	1	1	2	1	1	2	23	7	21	9
5	3	3	3	2	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	4	3	3	3	1	2	1	1	1	1	1	20	7	22	8
6	3	4	4	3	4	4	4	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	3	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	26	11	14	7
7	2	3	3	4	2	3	2	1	1	2	1	1	1	1	4	2	2	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	19	8	17	7
8	4	4	3	3	4	3	3	2	1	1	2	3	1	2	3	3	2	1	3	3	1	1	1	1	1	1	1	24	12	17	7	
9	3	3	4	4	3	3	3	1	2	2	2	2	2	2	3	1	2	3	2	3	2	1	1	1	1	1	1	1	23	13	16	7
10	2	4	4	4	4	3	3	1	1	2	1	1	1	1	3	4	4	4	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	24	8	24	7
Ort.																												22	10	19	8	

Tablo 16:

Sıra No	İT Öncesi								İT Sonrası								İT Öncesi toplam	İT Sonrası toplam
	BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA		BK	BA	BT	AK	GS	KÖ	SA			
1	3	4	4	F3	4	4	4		1	2	2	1	1	2	2	26	11	
2	2	4	4	4	4	3	3		1	1	2	1	1	1	1	24	8	
3	3	3	4	3	2	3	3		1	1	2	1	1	1	2	21	9	
4	4	3	3	2	2	3	3		1	1	1	1	1	1	1	20	7	
5	2	2	2	3	1	2	2		1	1	1	1	1	1	1	14	7	
6	2	2	3	3	2	2	2		1	1	1	1	1	2	1	16	8	
7	2	3	3	2	1	3	3		1	1	1	1	1	1	1	17	7	
8	3	4	3	3	4	4	4		1	1	1	1	1	1	1	25	7	
9	3	3	3	3	1	3	3		1	1	1	1	1	1	1	19	7	
10	4	3	3	3	2	3	3		1	2	1	1	1	1	1	21	8	
Ortalama																	20	8

Tablo 17'de IV. grubun İT öncesi ve sonrası T_4 , T_8 ve T_4/T_8 düzeyleri verilmiştir.

Tablo 17:

Sıra No	İT Öncesi			İT Sonrası		
	T_4	T_8	T_4/T_8	T_4	T_8	T_4/T_8
1	44	35	1.25	46	34	1.35
2	48	25	1.92	29	43	0.67
3	43	27	1.59	35	29	1.20
4	50	20	2.5	48	27	1.77
5	45	24	1.87	25	44	0.57
6	40	31	1.29	39	34	1.14
7	46	35	1.31	27	37	0.73
8	54	22	2.45	45	25	1.80
9	46	23	2	45	28	1.60
10	43	29	1.48	35	39	0.89
Ortalama	46	27	1.76	37	34	1.17

Tablo 18'de kontrol grubunun İFN- γ istatistik sonuçları verilmiştir.

Tablo 18

Kontrol Grubu	Ortalama	S.H.	S.Sapma	Min.	Mak.	N
İFM- γ	0.87	± 0.09	0.30	0.66	1.67	10

S.H: Standart hata

S.S: Standart Sapma

Tablo 19'da I. grubun İT öncesi İFN- γ istatistik sonuçları verilmiştir.

Tablo 19. Değişken

Grubu I.	Ortalama	S.H.	S.Sapma	Min.	Mak.	N
TO İFM- γ	0.78	± 0.01	0.05	0.71	0.83	10

Tablo 20'de II. grubun İT sonrası İFN- γ sonuçları ve İT öncesi-İT sonrası klinik semptom skorları ortalamasının istatistik sonuçları verilmiştir.

Tablo 20: Grup II.

Değişken	Ortalama	S.H.	S.Sapma	Min.	Mak.	N
TS İFM- γ	0.01	± 0.05	0.71	0.83	0.83	10
TS İFM- γ	1.13	± 0.19	0.60	0.68	2.60	10
TS klinik semp.	9.90	± 0.74	2.33	7.00	13.00	10
TS klinik semptom skoru	21.60	± 0.86	2.72	18.00	26.00	10

Tablo 21'de III. grubun İT bitiminden 3. kontrol yılında İFN- γ sonuçları ve İT öncesi -İT sonrası klinik semptom skorları ortalamasının istatistik sonuçları verilmiştir.

Tablo 21: Grup III.

Değişken	Ortalama	S.H.	S.Sapma	Min.	Mak.	N
TS İFM- γ	0.78	± 0.01	0.05	0.71	0.83	10
TS İFM- γ	1.02	± 0.07	0.21	0.79	1.54	10
TS klinik semp.	8.20	± 0.89	2.82	7.00	16.00	10
TS klinik semptom skoru	19.40	± 1.01	3.20	14.00	24.00	10

Tablo 22'de IV. grubun İT öncesi-İT sonrası T_4/T_8 , T_8 , T_4 ve klinik semptom skorları ortalamasının istatistik sonuçları verilmiştir.

Tablo 22: Grup IV.

Değişken	Ortalama	S.H.	S.Sapma	Min.	Mak.	N
TS T_4/T_8	1.17	± 0.15	0.46	0.54	1.80	10
TO T_4/T_8	1.67	± 0.20	0.64	0.31	2.50	10
TS klinik semp.	7.90	± 0.41	1.29	7.00	11.00	10
TS klinik semptom skoru	20.30	± 1.25	3.95	14.00	26.00	10
TÖ T_8	27.10	± 1.67	5.28	20.00	35.00	10
TS T_8	34.00	± 2.12	6.72	25.00	44.00	10
TS T_4	37.40	± 2.68	8.49	25.00	48.00	10
TÖ T_4	45.90	± 1.26	3.98	40.00	54.00	10

Kontrol, I., II. ve III. gruplar arasındaki İFN- γ düzeylerinin Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W yöntemi ile yapılan karşılaştırma sonuçları:

I. grup ile kontrol grubu arasındaki İFN- γ farkı:

- p: 0.8796 ($p > 0.05$)

- z: - 0.1515

II. grubun; Kontrol ve I. gruplara göre İFN- γ değişimindeki fark.

-p: 0.0469 ($p < 0.05$)*

- z:- 1/9876.

III. grubun; kontrol ve I. gruplara göre İFN- γ değişimindeki fark:

- p: 0.0069 ($p < 0.05$)*

- z: -2.7011

II. grubun İT öncesi (TÖ) ve İT sonrası (TS) klinik semptom skorları arasındaki fark:

- p: 0.0051 (p<0.05)*

-z: -2.8031

III. grubun İT öncesi (TÖ) ve İT sonrası (TS) klinik semptom skorları arasındaki fark:

- p: 0.0051 (p<0.05)*

-z: - 2,8031

IV. grubun İT öncesi (TÖ) ve İT sonrası (TS) ve İT öncesi T₄, T₈, T₄/T₈ ve klinik semptom skorları arasındaki fark:

T₄ için : - p: 0.0144 (p<0.05)*

- z: - 2.4463

T₈ için : - p: 0.0069 (p<0.05)*

- z: - 2.7011

T₄/T₈ için : - p: 0.0284 (p<0.05)*

- z: - 2.1915

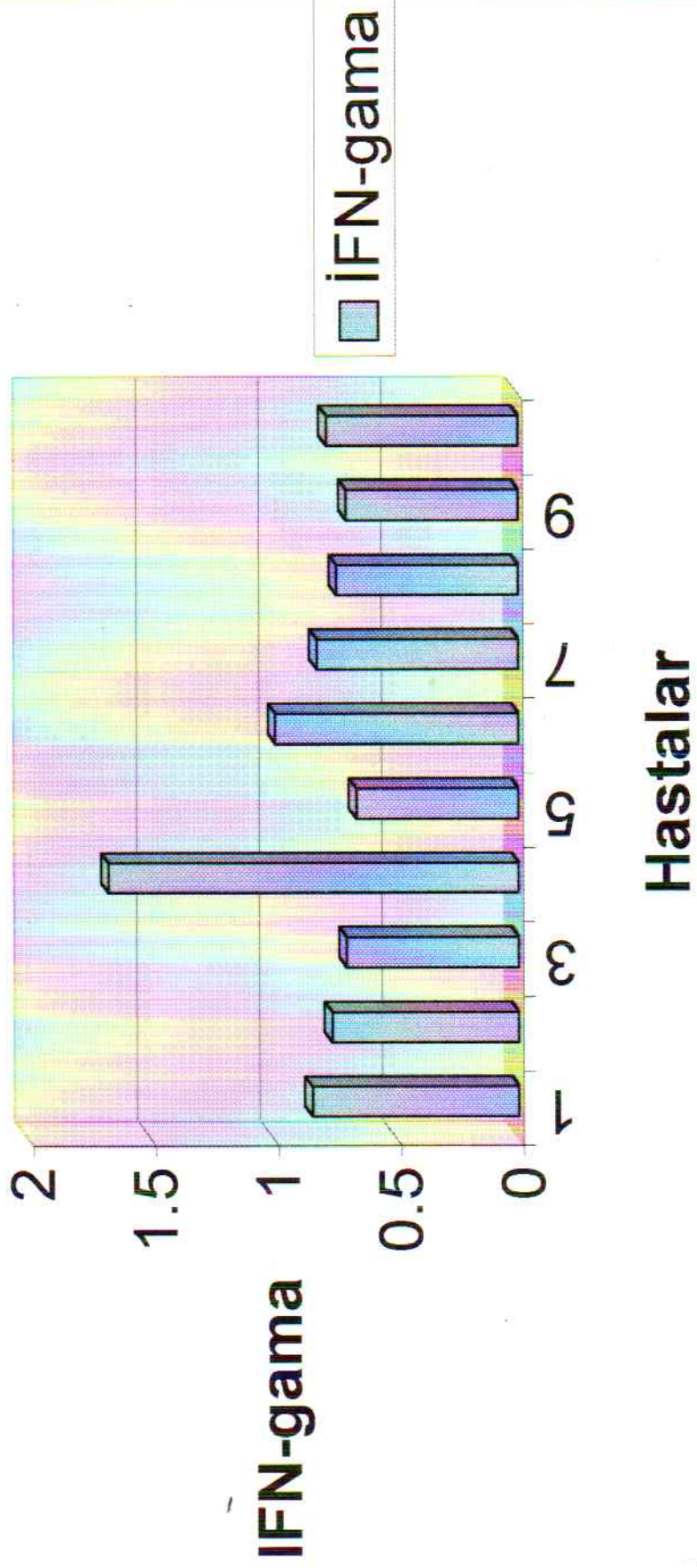
Klinik semptom skorları için

- p: 0.0051 (p<0.05)*

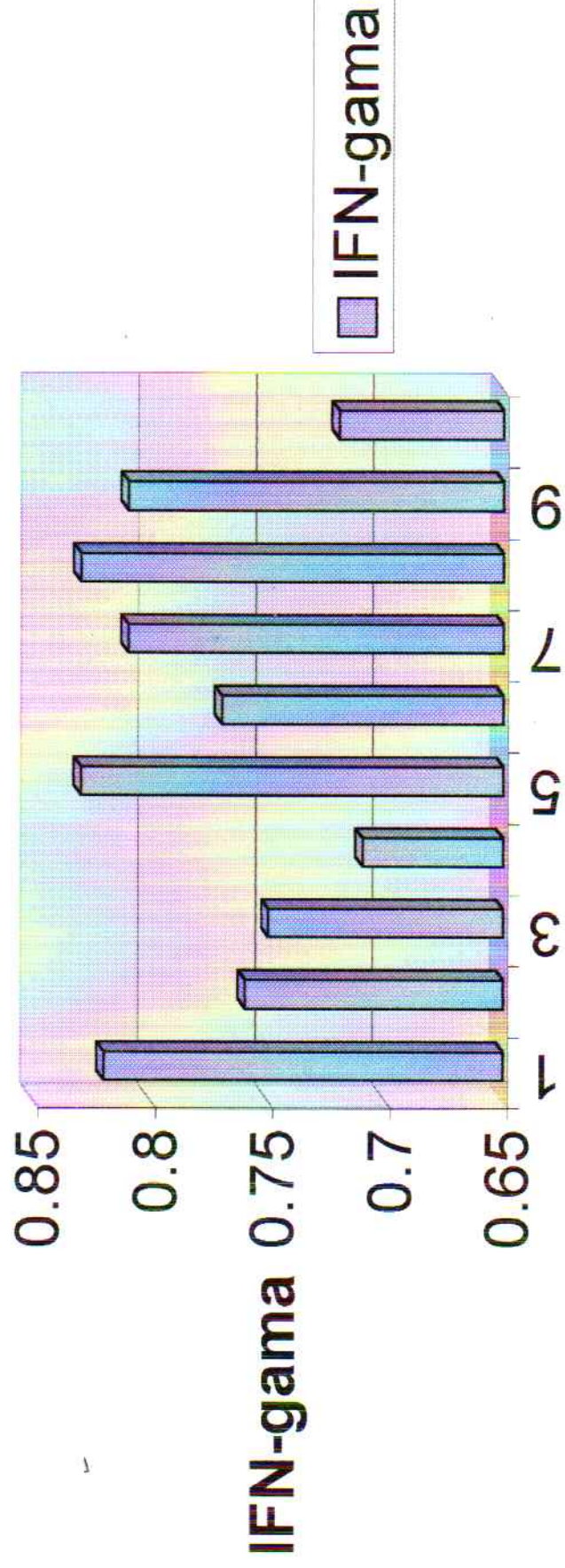
- z: - 2.8031

Not: (*)p<0.05 olduğundan istatistik açıdan anlamlı fark vardır.

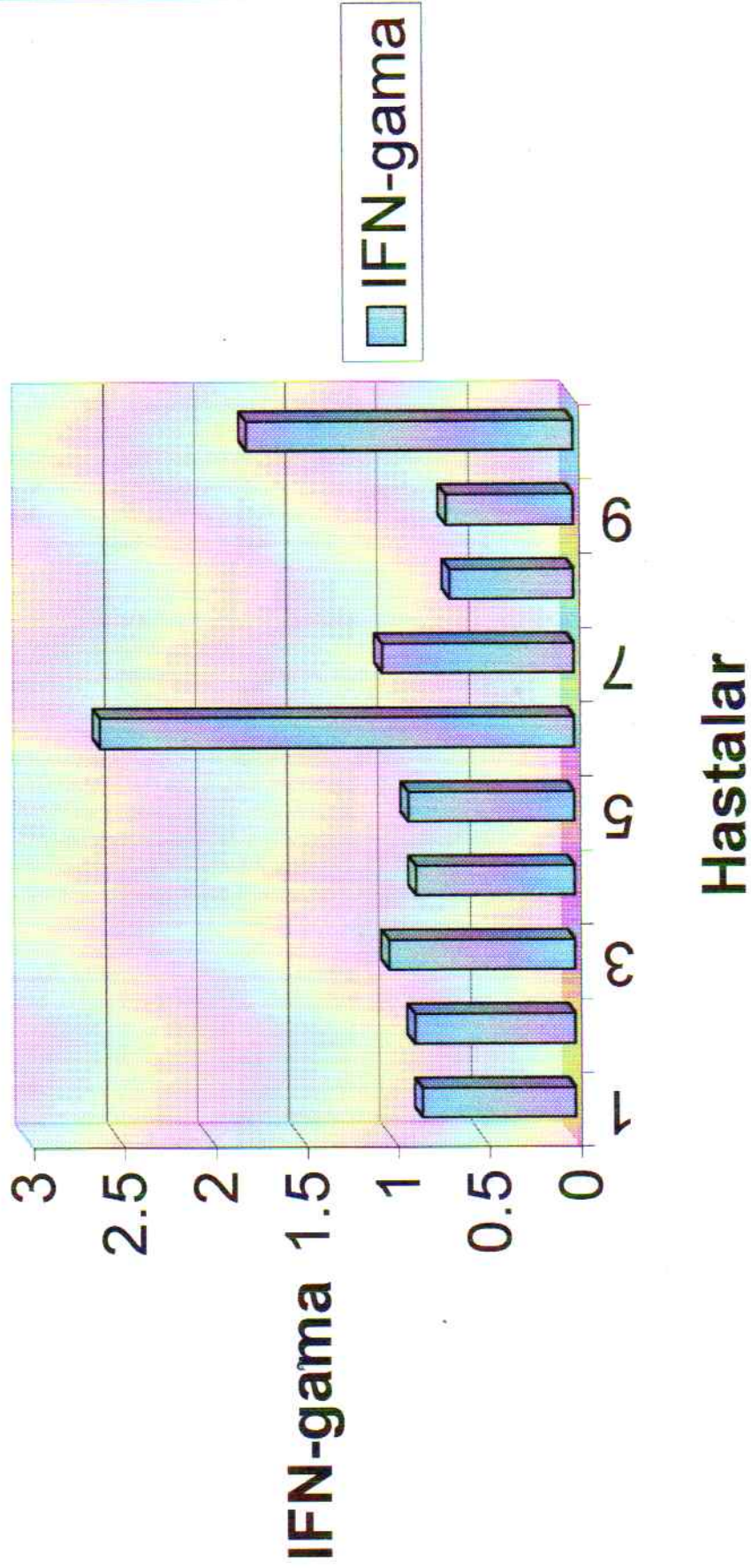
Grafik 1: Kontrol grubu IFN-gama düzeyleri



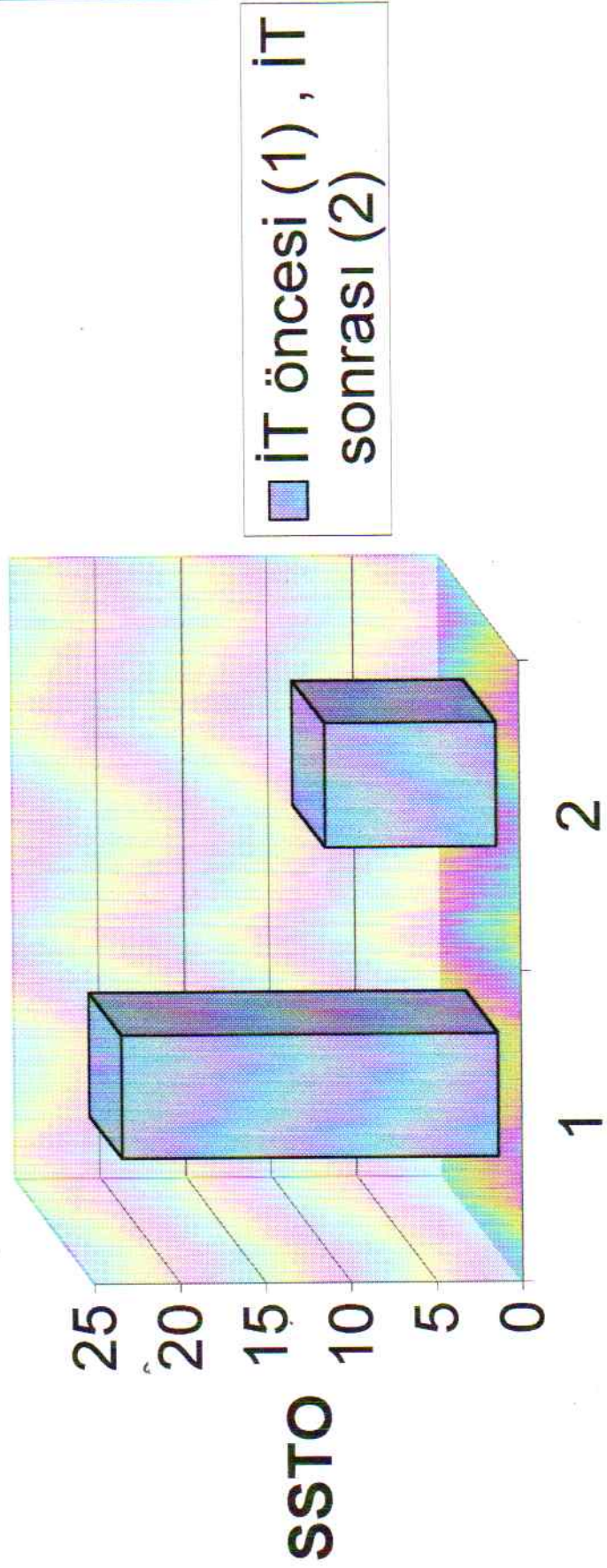
Grafik 2 : I. grup İT öncesi IFN-gama



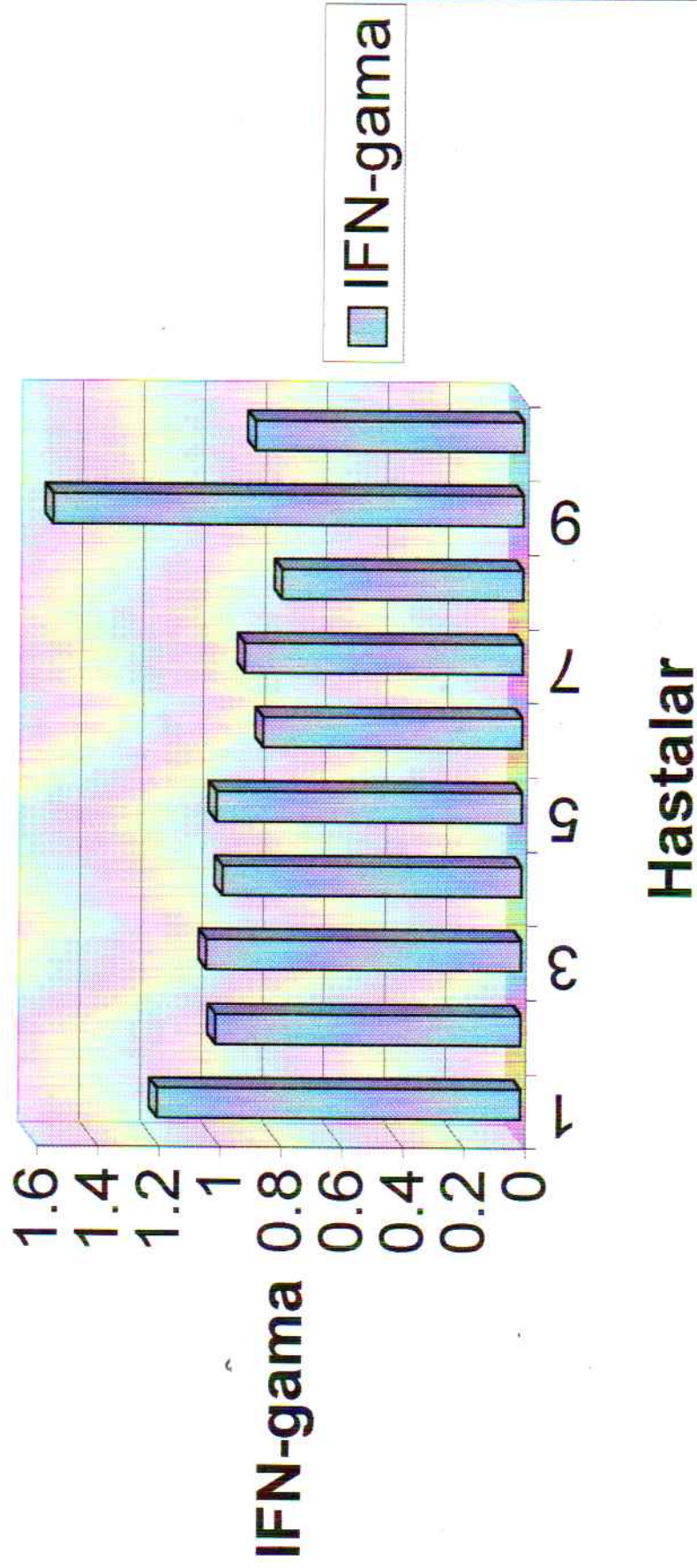
Grafik 3 : II. grup İT bitimi IFN-gama



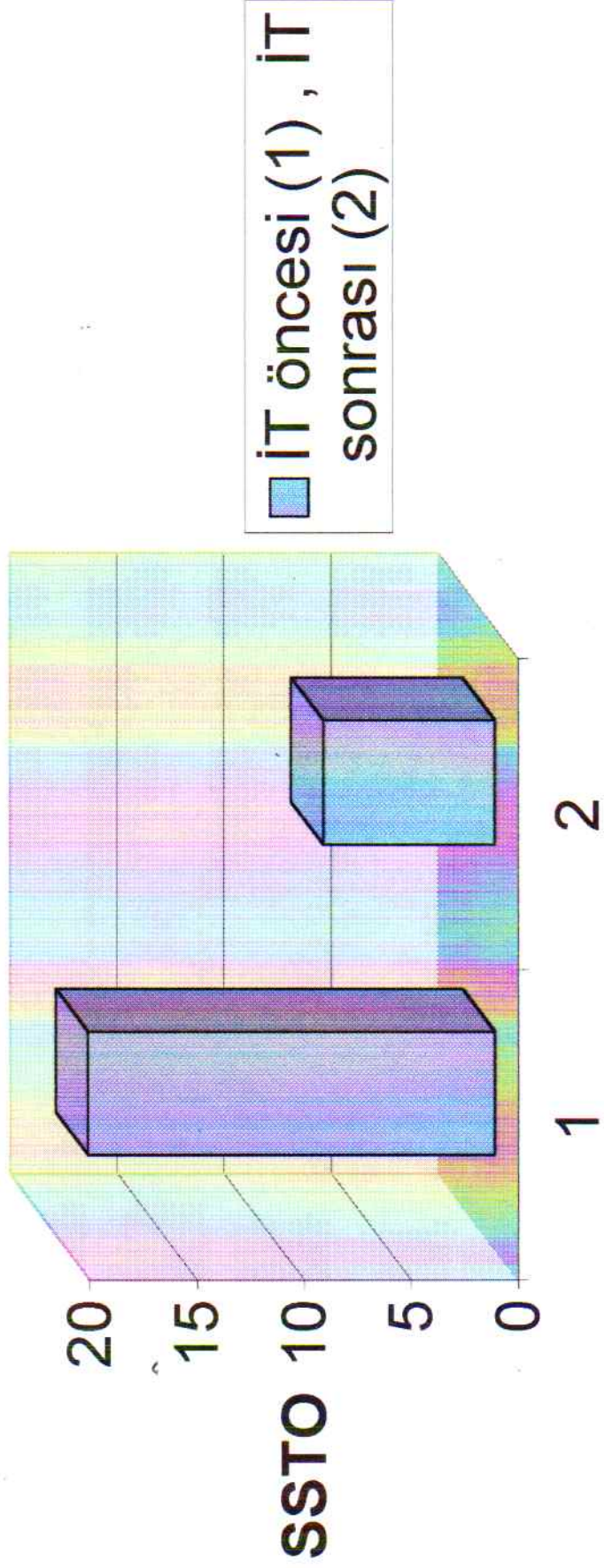
Grafik 4 : II. grup İT öncesi ve İT sonrası semptom skor toplamlarının ort. (SSTO)



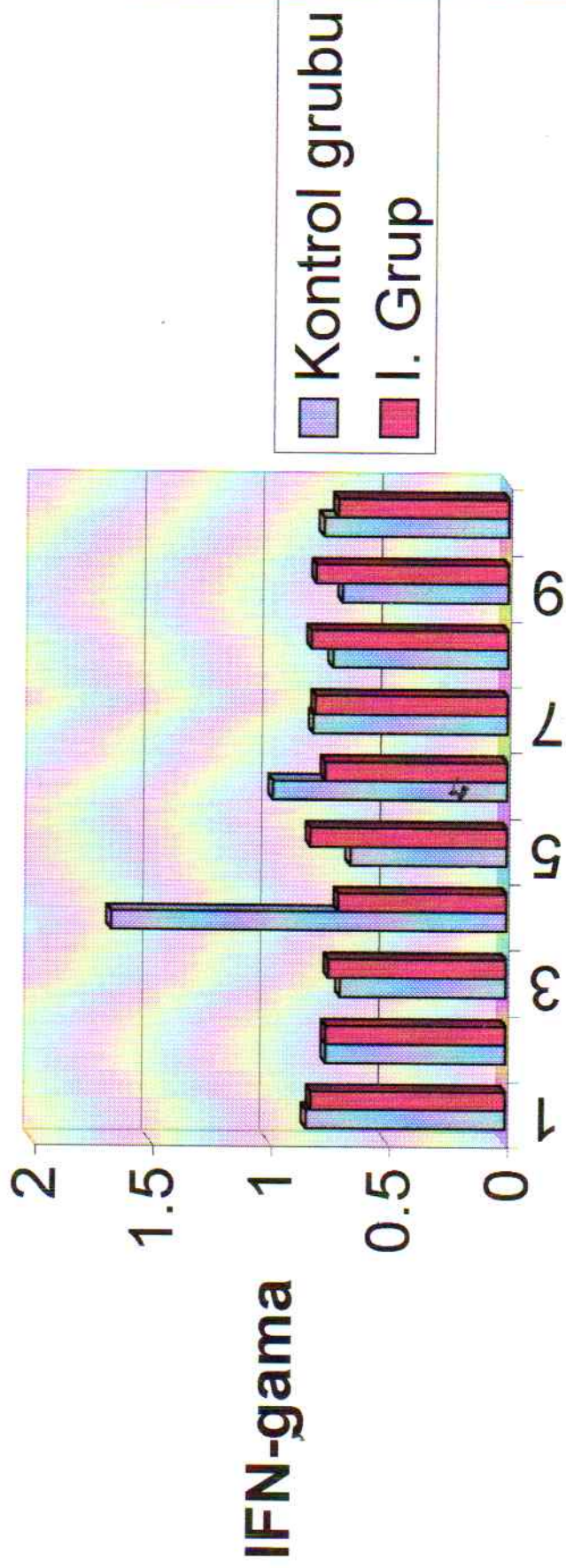
Grafik 5 : III. grup İT bitimi IFN-gama



**Grafik 6 : III.grup İT öncesi ve İT
sonrası semptom skor
toplamlarının ort. (SSTO)**

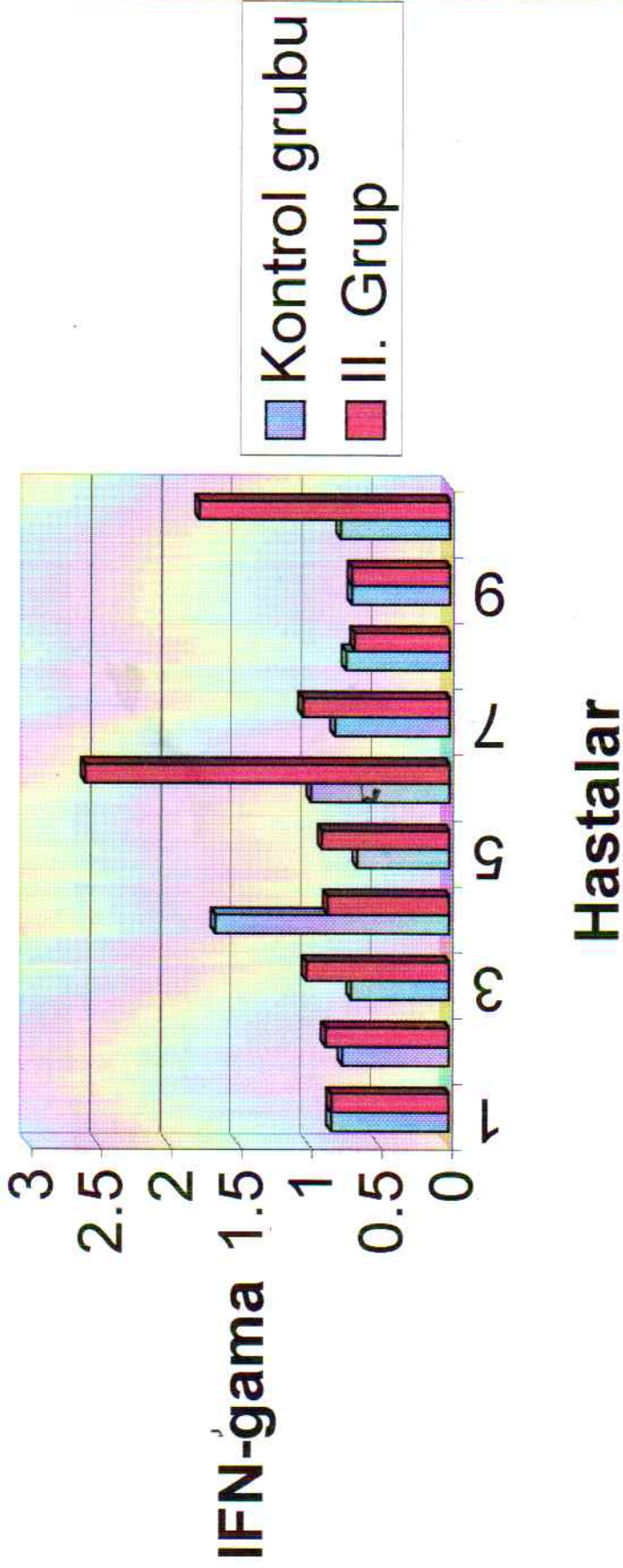


Grafik 7 : Kontrol ile I. grupların IFN- γ gama düzeylerinin karşılaştırılması

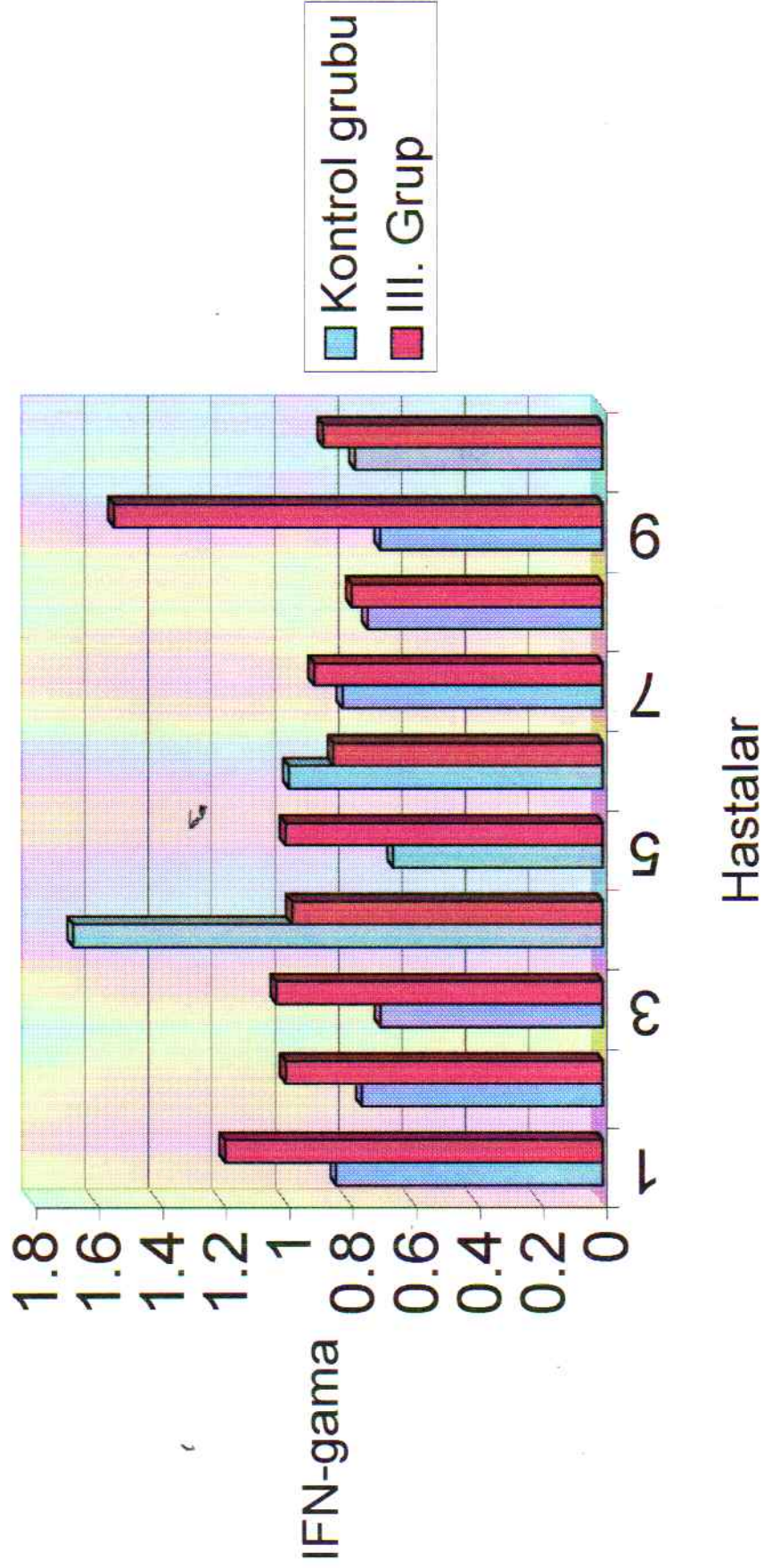


Hastalar

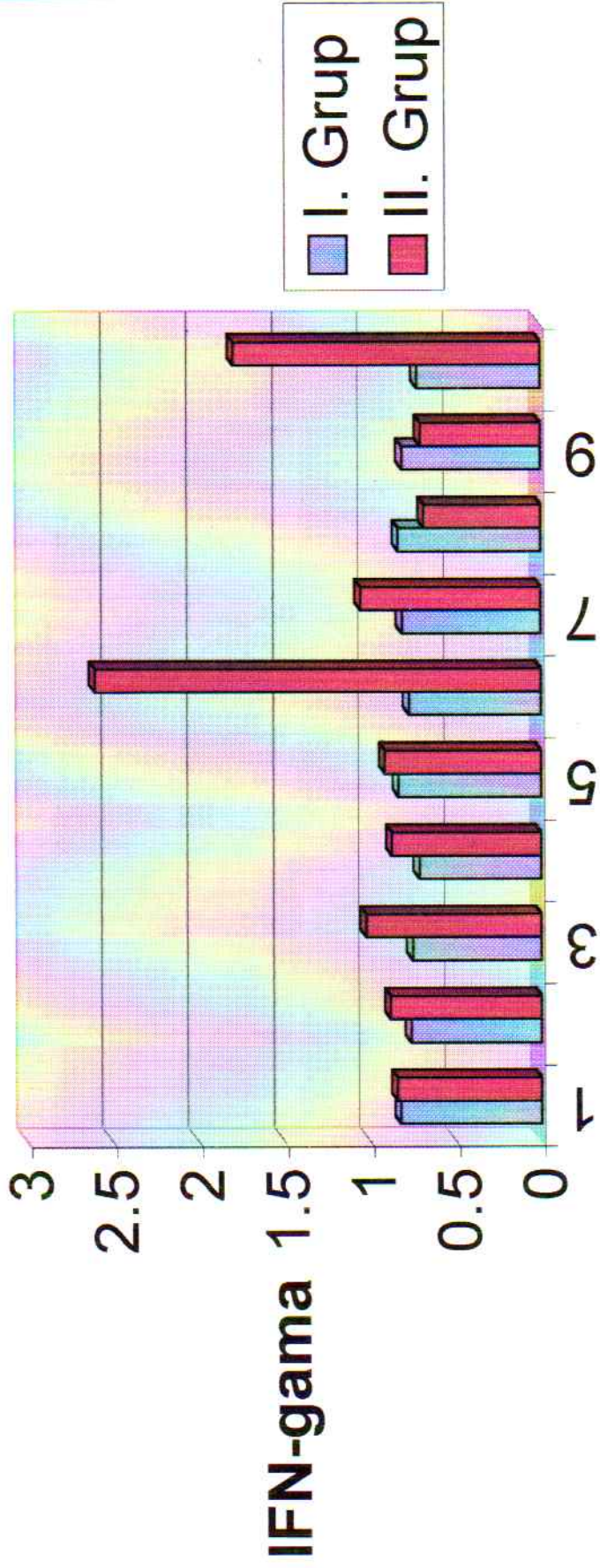
Grafik 8 : Kontrol ile II. grupların INF-gama düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 9 : Kontrol ile III. grupların IFN-gama düzeylerinin karşılaştırılması

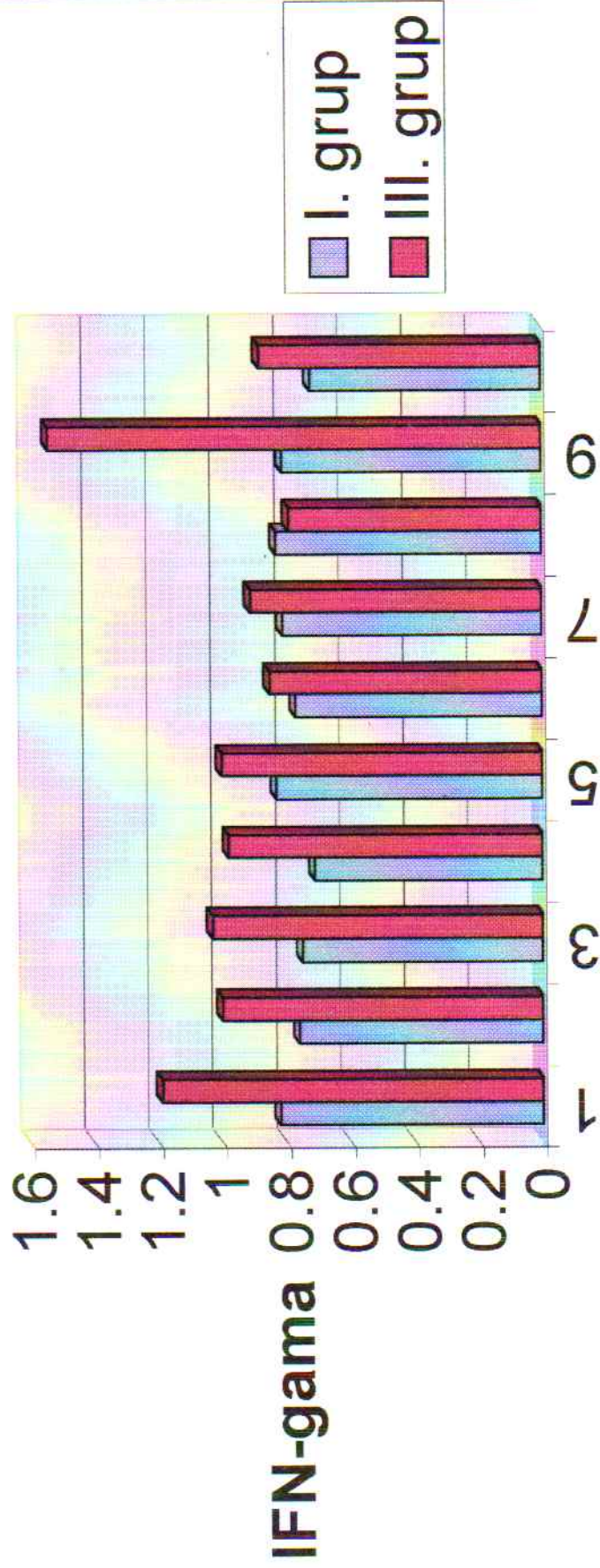


Grafik 10 : I. ile II. grupların IFN-gama düzeylerinin karşılaştırılması

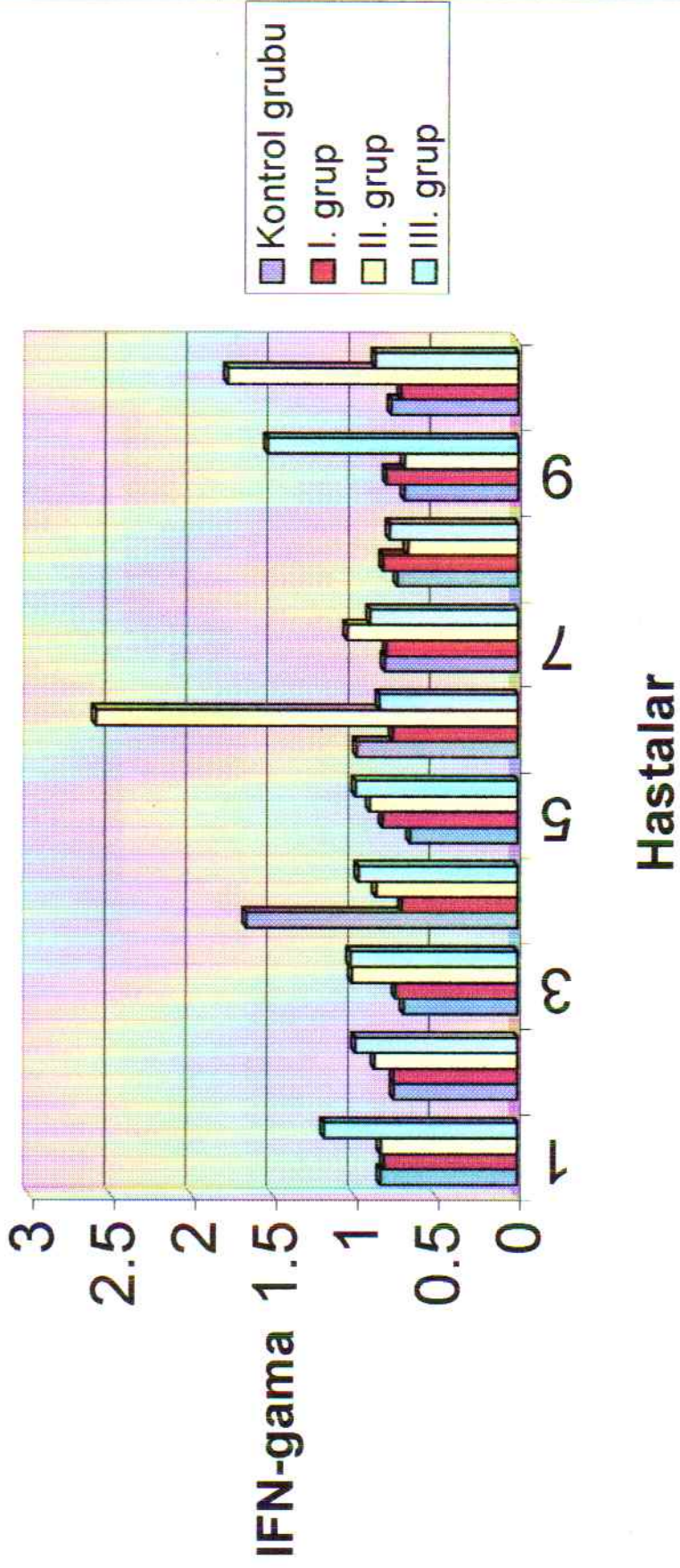


Hastalar

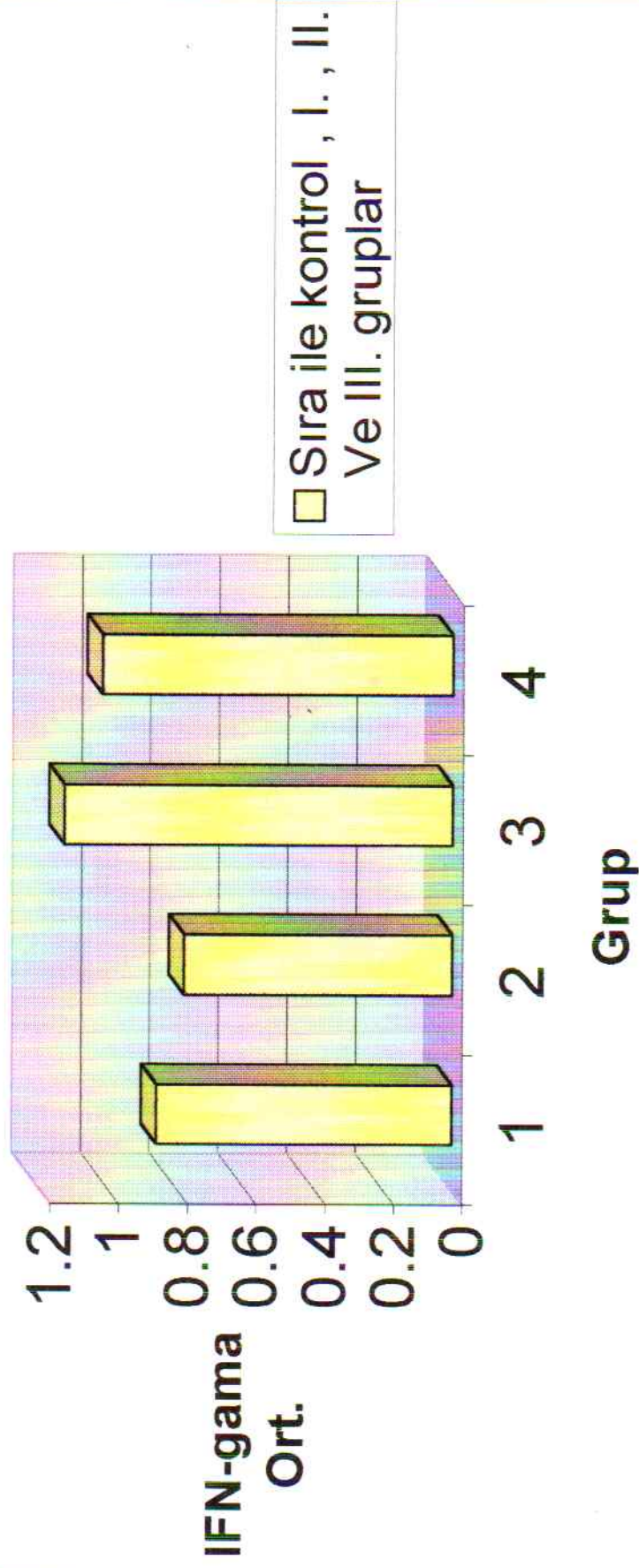
Grafik 11 : I ve III. grupların IFN-gama düzeylerinin karşılaştırılması



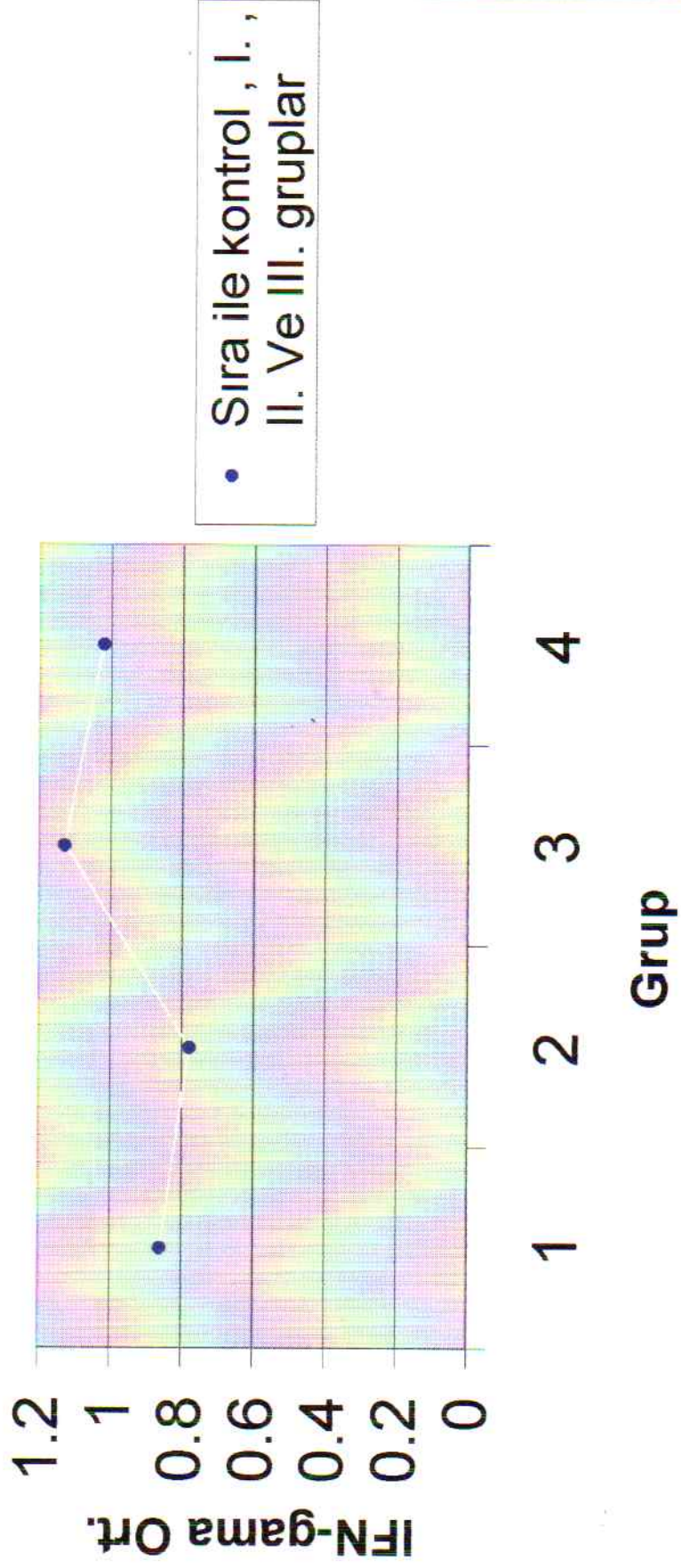
Grafik 12 : Kontrol , I. , II. ve III. grupların IFN-gama düzeylerinin karşılaştırılması



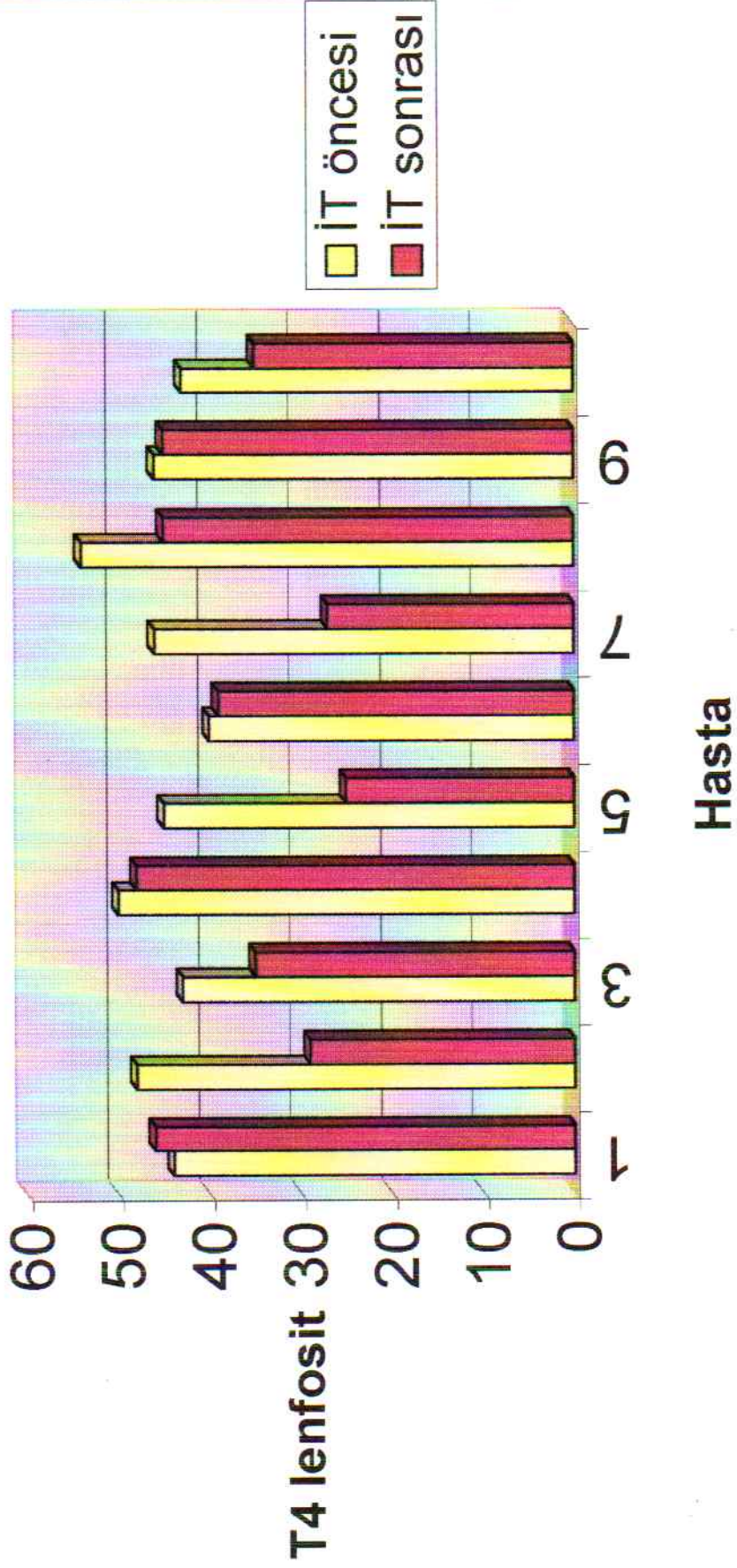
Grafik 13 : Kontrol , I. , II. ve III. grupların IFN-gama ortalamalarının düzeyleri



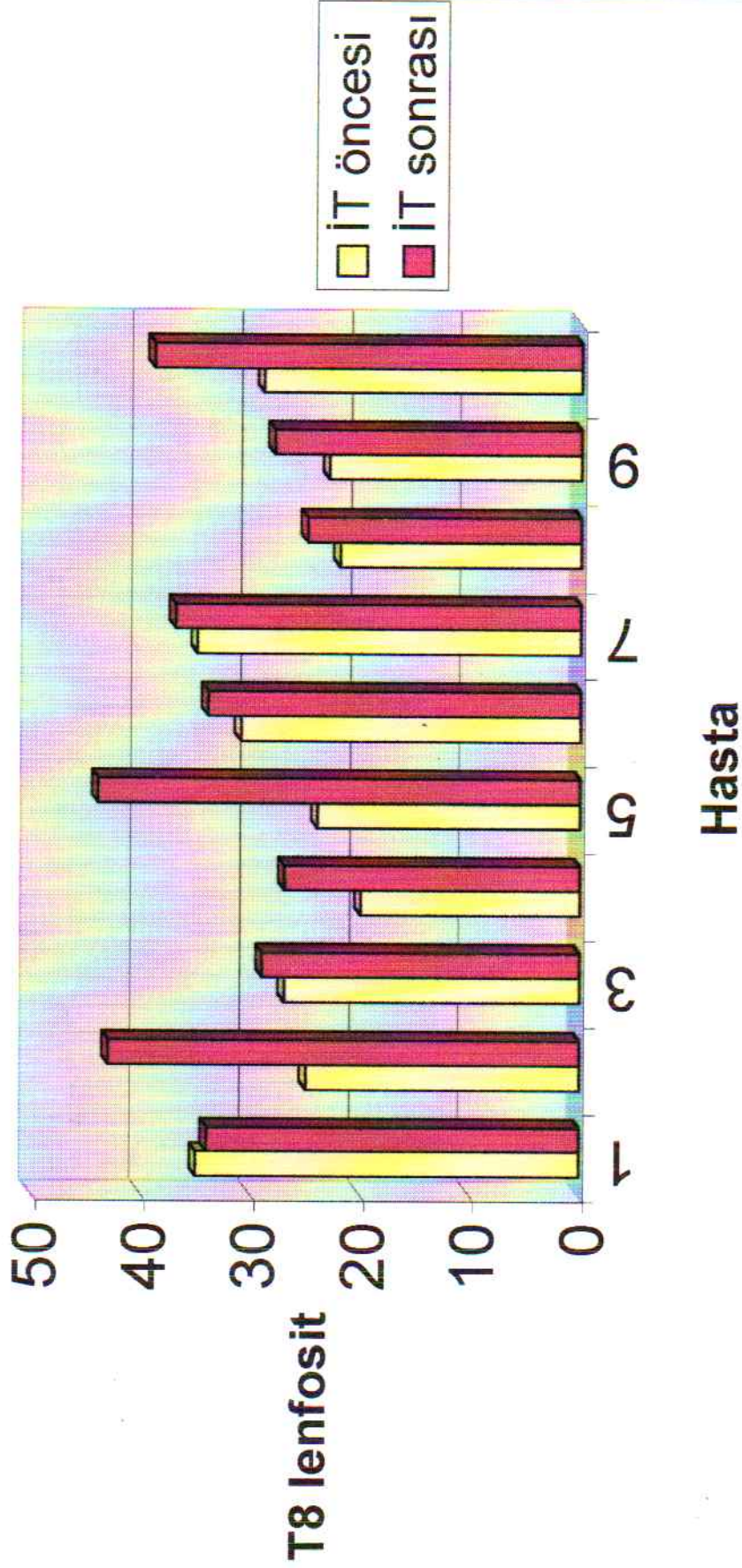
Grafik 14 : Kontrol , I. , II. ve III. grupların IFN-gama ortalamalarının düzeyleri



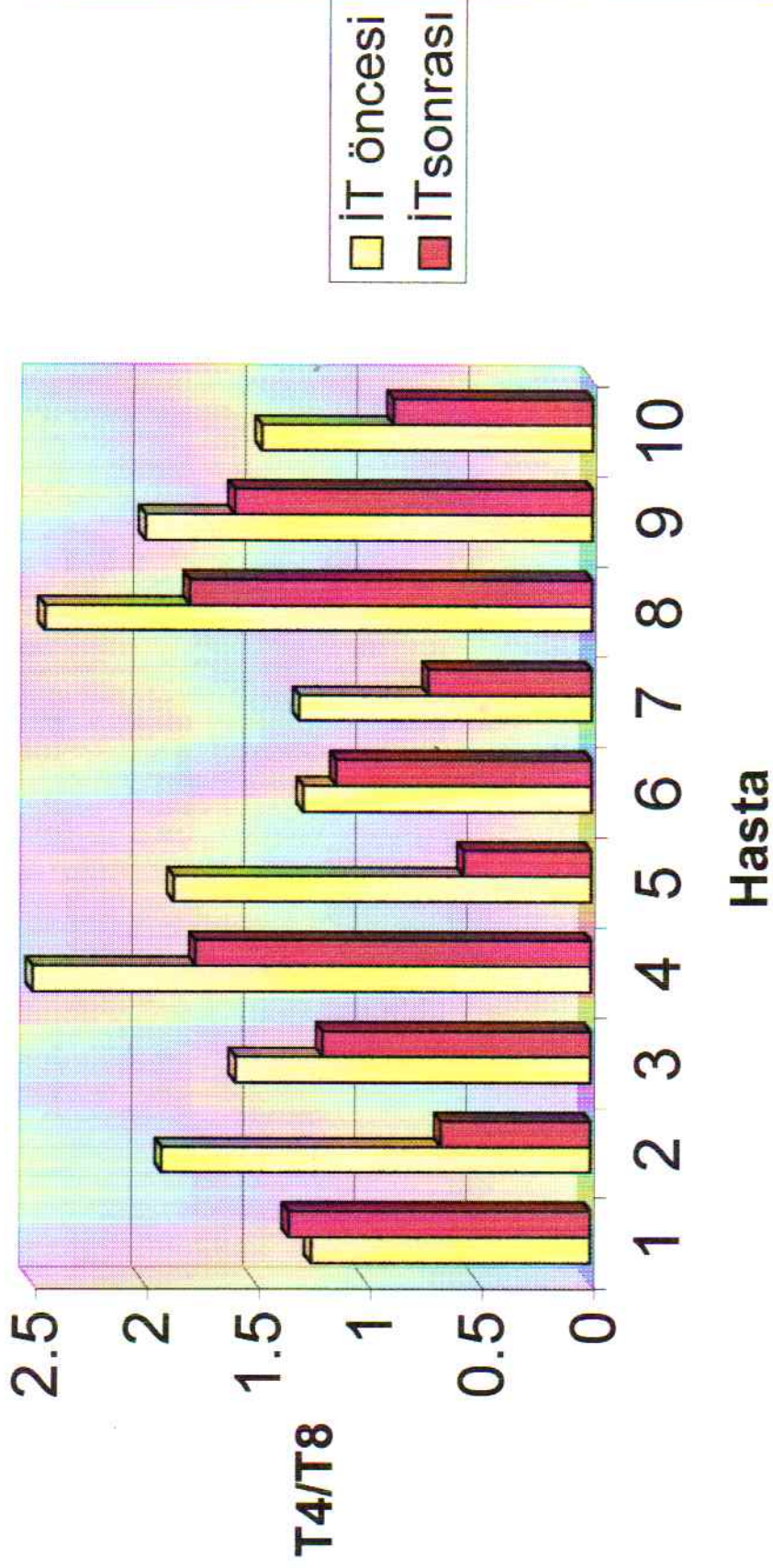
Grafik 15 : IV. grubun İT öncesi ve sonrası T4 lenfosit düzeyleri



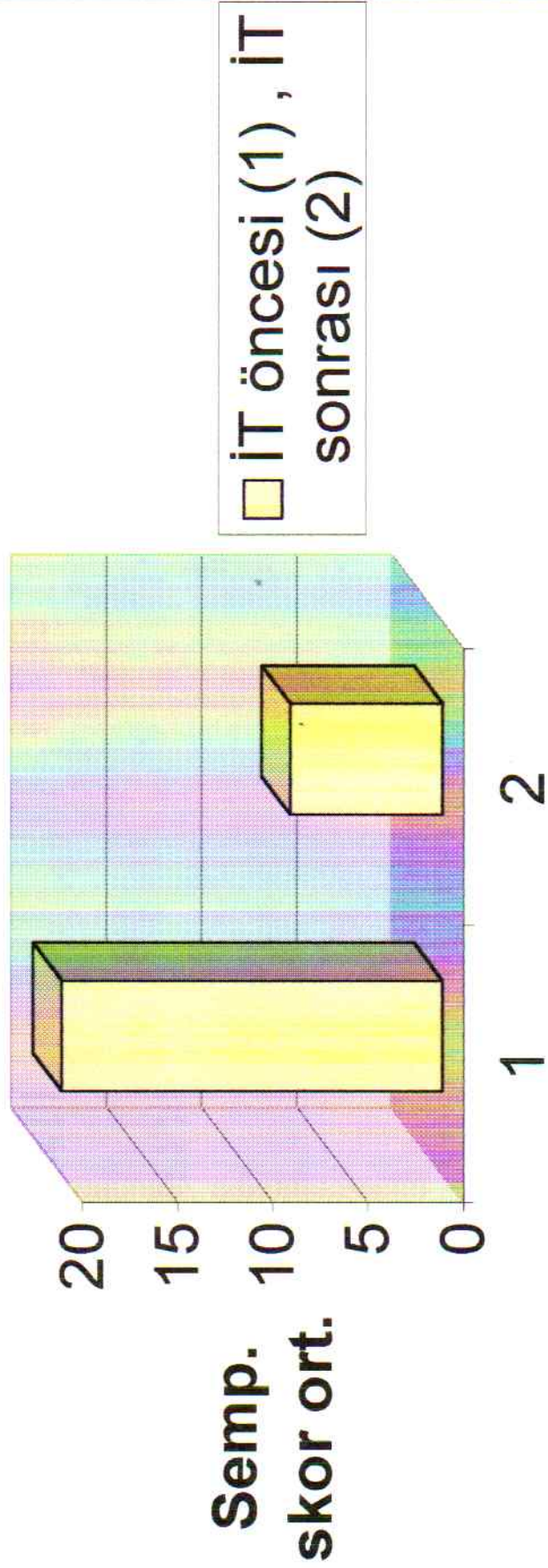
Grafik 16 : IV. grubun İT öncesi ve sonrası T8 lenfosit düzeyleri



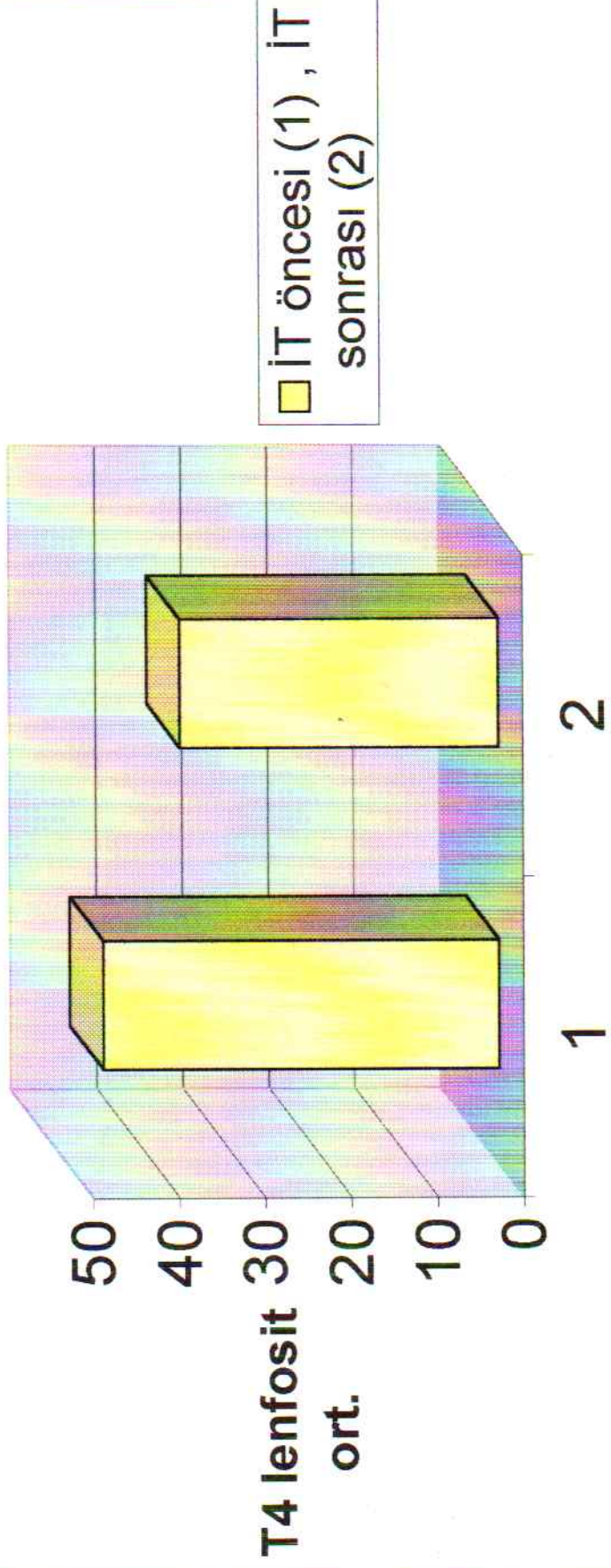
Grafik 17 : IV. grubun İT öncesi ve sonrası T4/T8 lenfosit düzeyleri



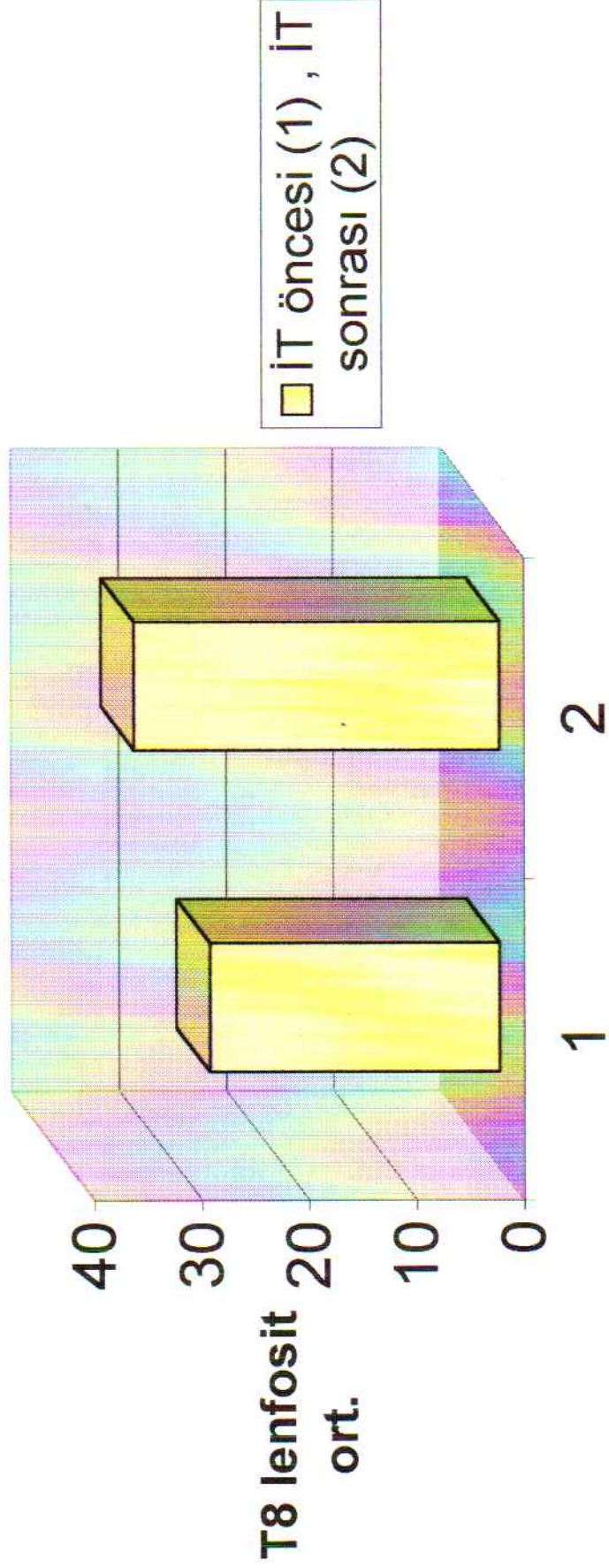
Grafik 18 : IV. grubun İT öncesi , İT sonrası klinik semptom skorları ortalamasının karşılaştırılması



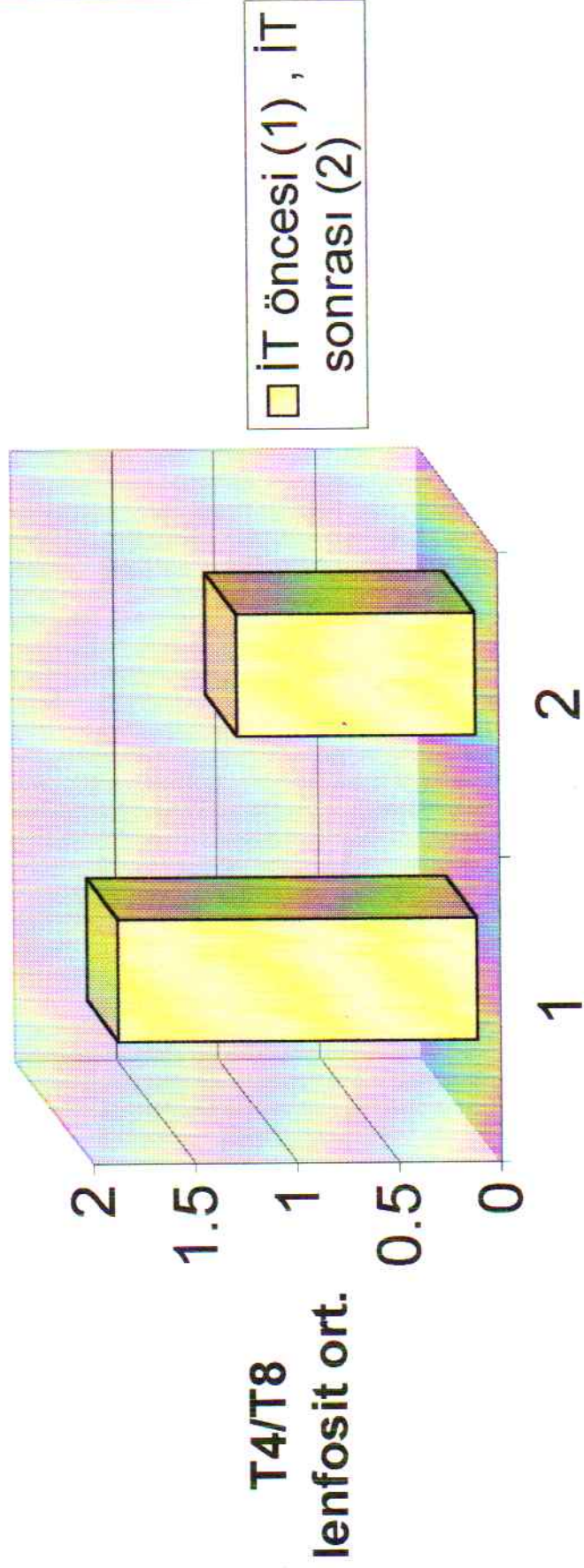
Grafik 19 : IV. grubun İT öncesi ve İT sonrası T4 lenfosit ortalamalarının düzeyleri



Grafik 20 : IV. grubun İT öncesi ve İT sonrası T8 lenfosit ortalamalarının düzeyleri



Grafik 21 : IV. grubun İT öncesi ve İT sonrası T4/T8 lenfosit ortalamalarının düzeyleri



TARTIŞMA

Allerjik hastalıkların immunolojik mekanizmalarının oluşması ve klinik semptomlarının ortaya çıkmasında allerjenin aktiflediği T-lenfositler, β -lenfositler ve ürünleri olan cytokinlerin direkt ve indirekt mekanizma ile önemli rolleri vardır. Uygulanan immunoterapi (İT) ile hücresele-humoral immunité kompozisyonunda önemli değişiklikler olmaktadır. Bunların başında da cytokin türlerindeki değişiklikler, T_4 - T_8 oranları ve T_4 hücre tiplerinin kendi içlerindeki değişiklikler gelmektedir. Böylelikle İT'nin akut ve kronik döneminde oluşan değişiklikler direkt veya indirekt yollarla allerji immunolojisini ve kliniğini baskılamaktadır.

Bu çalışma ile İT yapılan bireylerde tedavinin etkinliğinin ortaya konulmasından sonra İT öncesi ve sonrası belirli zamanlarda ölçülen serum İFN- γ düzeyini normal non-allerjik kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca İT ve periferik kandaki T-lenfosit (T_4 , T_8) kompozisyonundaki değişiklikler ortaya konuldu.

Allerjene spesifik immunoterapi allerjik bozuklukların tedavisinde önemli bir yöntemdir. İT aşağı yukarı 80 yıldan beri uygulanmaktadır. Fakat son yıllarda mekanizması aydınlatılabilmıştır (52). İT ile allerjene karşı deri testlerinde ve spesifik IgE düzeyinde azalma, spesifik IgG₄ seviyesinde artış ve allerjene spesifik lenfosit proliferasyonunda azalma görülmektedir (17).

Allerjen ile temas şekli ve konsantrasyonu vücudun allerjene spesifik T-lenfositlerinden salgılanan cytokin tipini ve miktarını belirler. Normalde antijen ile temas inhalasyon yolu ile olmaktadır. Ama İT ile subkutan yol ile kısa sürede, yüksek konsantrasyonlarda antijen teması olacağından

antijen sunan hücreler ile T-lenfositler arasındaki ilişkide değişiklik olmaktadır. Böylece T-hücreleri tarafından IL-4 üretileceğine İFN- γ üretilmektedir (9).

İT sonucunda gözlenen immunolojik değişikliklerin başında serum “blokan IgG antikorlarında” artış gelir (31).

Diğer değişiklikler ise;

- Erken dönemde IgE’de artış, fakat daha sonraları allerjen ile mevsimsel temaslarda IgE düzeyinde supresyon (51).
- Allerjene karşı in vitro lenfosit cevabında azalma (60)
- Mevsimsel eozinofilik kationik protein artışında inhibisyon (55)
- Histamin serbestleştirici faktör üretiminde azalma (28)
- Allerjene karşı nasal, kütanöz ve bronşial reaksiyonlarda azalma (42)
- Nazal mukoza mast hücrelerinde azalma (43)
- Mevsimsel polen ekspozisyonundan sonra bronşlara eozinofillerin akımında azalmadır (54).

Durhan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, başarılı bir İT ile T-lenfositlerin ve eozinofillerin lokal aktivitesinde azalma sonrasında allerjene karşı erken ve geç faz reaksiyonlarında inhibisyon olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca İT ile allerjenlerin indüklediği cytokinlerin (ki bunlar IgE sentezinin düzenlenmesinden sorumlu İL-4, eozinofillerin uyarılmasından sorumlu İL-3 ve granulocyte-macrophage colony stimulating factor) düzeyinde azalma olduğu ortaya çıkmıştır (50).

Tripton ve Peng’in çalışmalarında ise; konvansiyonel immunoterapi sonrası spesifik allerjene karşı klinik ve immunolojik birtakım değişiklikler olmaktadır. IT’nin erken safhasında allerjene karşı cilt ve nasal cevaplarda

azalma ve serum allerjene-spesifik IgE düzeyinde paradoksal artış görülmüştür. İT'nin geç döneminde ise serum anti Df ve Dp IgE düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Konvansiyonel İT'lerin erken dönemlerinde IgG₁ isotipinde yükselme olurken, geç dönemlerinde ise allerjene-spesifik IgG₄'de yükselme gözlenir (51,72). Bu çalışmada ayrıca ortaya konulan İT'nin diğer etkileri:

- Allerjenin indüklediği bazofil histamin salınımında azalma
- Mononükleer hücrelerden salgılanan histamin serbestleştirici faktörlerde azalma
- Epitelde bulunan metakronik mast hücre sayısında azalma
- Nazal mukozaya eozinofil migrasyonunda azalmadır.

Bütün bunların yanında son yıllarda İT'nin etki mekanizmaları üzerinde yapılan araştırmalarda özellikle T-lenfosit subgruplarının (T₄, T₈) ve bunlardan sentezlenen cytokinlerin çok önemli rollerinin olduğu ortaya konulmuştur.

HanGlass ve arkadaşlarına göre; İT ile β-lenfosit fonksiyonlarında olan değişiklikler İT'nin spesifik etkisi değildir.

Esas etkisi T-lenfosit kompozisyonuna ve subgruplarıdır. Bu etki majör olarak iki şekilde olmaktadır (21).

I. Allerjene spesifik CD₈ (T₈) T-suppressor lenfositlerde artış.

II. Allerjene spesifik CD₄ (T₄) T. helper lenfosit feno tipinde değişiklik.

Böylelikle İT ile T_{H2} hücreleri azalırken İFN-γ üreten lenfositlerde artış atopik bireylerde normal popülasyona göre CD₈⁺ T-lenfositlerinin oranı daha düşük bulunmuştur. İT ile CD₄/CD₈ oranında CD₈ lehine değişme olmaktadır (4). Yapılan bir çalışmada konvansiyonel İT ile suppressör T-lenfositlerinin (CD₈) yüzdesinde artma olduğu görülmüştür

(79). Ayrıca hiper-IgE sendromlu bireylerde İFN- γ uygulanması sonucunda CD4/CD₈ oranında değişme tespit edilmiştir (59). Ayrıca Gideon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; İT ile T-hücre kompozisyonunda önemli değişiklikler olduğunu göstermişlerdir (16,38). Bunlar;

- CD₈ populasyonunda artış
- CD₄ populasyonunda Th2 düzeyinde azalma,
T_{h1} düzeyinde artış

Çalışmamızda da VI. grubu oluşturan 10 allerjik hastaya uygulanan İT ile klinik semptom skorlarında belirgin gerileme (p=0.0051, p<0.05) (Grafik 18) görülmesinden yanında periferik kandaki

CD₄⁺ T-lenfosit düzeyinde azalma (p=0.0144, p<0.05) (Grafik 19)

CD₈⁺ T-lenfosit düzeyinde artma (p=0.0069, p<0.05) (Grafik 20)

ve CD₄⁺/CD₈⁺ oranında azalma (p=0.0284, p<0.05) (Grafik 21)

tespit edilmiştir.

Mosmann ve arkadaşları yaptıkları araştırmada helper T-lenfositlerini salgıladıkları cytokinlere göre iki ana gruba ayırmışlardır (35). *

T_{h1} => TL-2, İFN- γ , lymphotoxin

T_{h2} => IL-4, IL-5

T_{h2} lenfositlerden sentezlenen IL-4, β -lenfositlerin proliferasyonunda ko-faktör olarak görev yapması yanında LPS ile stimule olmuş β -lenfositlerin IgG₁ ve IgE salgılamasını provoke eder. İFN- γ ise T_{h1} hücreleri tarafından salgılanır ve IL-4 aracılığı ile olan β -lenfosit fonksiyonlarını inhibe eder (5,53,57).

Diğer bir çalışmada ise allerjik reaksiyonlar ve ayrıca İT'i sonucunda oluşan değişikliklerin indirekt yoldan T-lenfositlerce salınan cytokinler aracılığı ile olduğu görülmüştür (65). T_{h2} lenfosit subgrubu allerjik reaksiyonlardan sorumlu olan IL-4, IL-5 sentezini gerçekleştirirler. (IL-4 β -lenfositlerin allerjene spesifik IgE üretimini uyarır, IL-5'de kemik iliğinde eozinofillerin farklılaşmasını ve olgunlaşması sağlar). T_{h1} lenfositler ise allerjik reaksiyonların baskılanmasına neden olan İFN- γ , üretmektedir (14,15,34,36).

Gajewski ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada ise İT ile İFN- γ düzeyinde belirgin artış saptamışlar ve bununda selektif olarak allerjene spesifik Th_2 lenfosit klonlarının proliferasyonunu inhibe ederken, Th_1 lenfosit klonlarının proliferasyonunu aktive ettiğini göstermişlerdir (21).

Jutel ve arkadaşlarının İT uygulanan hastaların periferik kanlarından alınan mononükleer hücre kültürlerinde antijene spesifik İL-4 üretiminde azalma tespit etmelerinin yanı sıra İFN- γ sentezinden de artma olduğunu görmüşlerdir (24).

Çalışmamızda İT öncesi, İT bitimi ve İT bitiminin 3. kontrol yılında ölçülen serum İFN- γ düzeyleri kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İT görmemiş bireylerle kontrol grubu arasındaki İFN- γ düzeylerinde belirgin bir fark olmadığı ($p=0.8796$, $p>0.05$) (Grafik 7) görülmesine rağmen İT bitiminde ölçülen İFN- γ düzeyinin; kontrol grubu ile mukayese edildiğinde belirgin bir artışı olduğu ($p=0.0469$, $p<0.05$) (Grafik 8) ayrıca İT bitiminin 3. kontrol yılında bakır İFN- γ seviyesi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir yükselme ($p=0.0069$, $p<0.05$) (Grafik 9) ortaya çıkmıştır.

İT gören allerjik hastaların klinik semptom skorlarında belirgin azalma görülmesi (II. grup için $p=0.0051$, III. grup için $p=0.0051$) İT'nin klinik açıdan başarılı olduğunun kanıtıdır. Bunun yanında İT ile allerjik bireylerde İFN- γ düzeyinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir (Grafik 4 ve 6).

Hayglass ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları çalışmada İFN- γ 'nin indüklenme düzeyi İT'nin başarısını yansıtan en önemli kriter olduğunu göstermişlerdir (15).

İFN- γ 'nin etkileri üzerine yapılan uzun çalışmalar sonucunda ortaya çıkanlar;

- Makrofaj aktivasyonunda artma (45,46).
- MHC moleküllerinin ekspresyonu (27,78)
- Viral replikasyonun inhibasyonu (766,77)
- İL-4 tarafından aktive olmuş β -lenfositlerin inaktivasyonu
- İL-4 salgılayan Helper T-lenfositlerin (T_{h2}) proliferasyonunun inhibasyonu (15)
- Mast hücrelerinin inaktivasyonu (38)
- Eozinofil degranülasyonunun inhibasyonu (23).

İmmunoterapi ile klinik semptomlar açısından anlamlı iyileşmenin temelinde immunoterapinin humoral ve hücrel immunitede yaptığı değişiklikler ve düzenlemeler vardır. İmmunoterapi direkt ve indirekt mekanizmalarla allerjik reaksiyonları önlemekte veya baskılamaktadır.

I. Direkt mekanizma:

- * Blokan IgG'lerin düzeyinin artması
- * T_4 (CD_4 , T_h) lenfositlerin oranını, miktarını ve kompozisyonunu değiştirmesi:
 - İFN- γ üreten $Th1$ lenfositlerin düzeyinde artış
 - İL-4 üreten T_{h2} lenfositlerin düzeyinde azalma
- * T_8 (CD_8 , T_s) lenfositlerin oranında ve miktarında artış.

II. İndirekt Mekanizma:

İFN- γ düzeyinin artışı ile allerjik reaksiyonların indüklenmesinde önemli rol oynayan İL-4'ün baskılanması.

SONUÇ

- İmmunoterapi ile allerjik hastaların klinik semptomlarında anlamlı düzelme tespit edildi ($p<0.05$).
- İmmunoterapi görmemiş allerjik hastaları ile kontrol grubunun serum İFN- γ düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).
- İmmunoterapi gören allerjik hastaların serum İFN- γ düzeylerinde immunoterapi öncesi ve kontrol grubu düzeyine göre belirgin artış bulunmuştur ($p<0.05$).
- İmmunoterapi ile periferik kandaki T_4 lenfositlerde azalma, T_8 lenfositlerde artış ve T_4/T_8 oranında azalma anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).
- İmmunoterapi ile, İFN- γ düzeyindeki yükselme ve klinik semptom skorlarındaki düşme arasında ters korelasyon tespit edilmiştir.

ÖZET

Allerjik bireylerde immunoterapinin serum İFN- γ düzeyine ve T-lenfosit subgruplarına olan etkisini araştırmak amacıyla 40 allerjik rinitli hasta ile 10 sağlıklı bireyden beş çalışma grubu oluşturuldu.

- I. Grup : İT öncesi İFN- γ düzeyleri ölçülen 10 kişi.
- II. Grup : İT bitiminde İFN- γ düzeyleri ölçülen 10 kişi.
- III. Grup : İT bitiminin 3. kontrol yılında İFN- γ düzeyleri ölçülen 10 kişi.
- IV. Grup : İT öncesi ve sonrası T_4 ve T_8 lenfosit miktarı ölçülen 10 kişi.
- V. Grup : Kontrol grubu (İFN- γ düzeyi bakılan) 10 kişi.

I. grupta, immunoterapi öncesi serum İFN- γ düzeyi bakılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İkiisi arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

II. grupta ise İT öncesi-sonrası klinik semptomlara ve İT sonrası serum İFN- γ düzeyine bakıldı. İmmunoterapi ile klinik semptomlarda belirgin bir azalma görüldü. İT sonrası İFN- γ düzeyi, I. grup ve kontrol grubu düzeyleri ile karşılaştırılarak İFN- γ seviyesinde belirgin yükselme görüldü.

Aynı şekilde III. grupta da İT öncesi ve sonrası klinik semptomlara bakılarak İT ile semptomlarda azalma ortaya konuldu. Bu grupta İT sonrası 3. kontrol yılında bakılan serum İFN- γ düzeyi, I. grup ve kontrol grubu düzeyleri ile karşılaştırılarak anlamlı miktarda yüksek bulundu.

IV. grupta ise İT öncesi ve sonrası periferik kandaki T_4 , T_8 ve T_4/T_8 miktarlarına bakıldı. İT sonrasında T_4 düzeyinde azalma, T_8 düzeyinde artma ve T_4/T_8 oranında düşme görüldü.

KAYNAKLAR

1. Arai, K., F. Lee, A. Miyajima, S. Miyatake, N. Arai, and T. Yokota. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annual Review of Biochemistry* 59: 783-836, 1990.
2. Bakwill, F.R., and F. Burke. The cytokine network. *Immunology Today* 10: 299-304, 1989.
3. Beutler, B., and A. Cerami. The biology of cachectin-TNF: a primary mediator of the host response. *Annual Review of Immunology* 7: 625-655, 1988.
4. Canonica GW, Mingari MC, Melioli G, Colombatti M, Moretta L. Imbalances of T cell subpopulations in patients with atopic diseases and effect of specific immunotherapy. *J Immunol* 1979; 123: 2669-72.
5. Coffman, R., and J. Carty. 1986. AT cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon- γ . *J. Immunol.* 136: 949.
6. Çanakçıoğlu, H.: Orman Zoolojisi, İ.Ü. Orman Fakültesi Yayınları, No. 3011/319, s. VIII+259, 1982.
7. Dantzler, B.S., Tipton W.R., Nelson H.S., O'barr, P.T.: Tissue threshold changes during the first months of immunotherapy. *Annals of Allergy* 45: 213-216, 1980.
8. De Maeyer, E., and J. DeMaeyer-Guignard. *Interferons and Other Regulatory Cytokines*. New York, John Wiley & Sons, 1988.
9. DeKruiff RH, Fan Y, Umetsu DT. IL-4 Synthesis by in vivo primed keyhole limpet hemocyanin-specific CD₄⁺ T cells. *J Immunol* 1992; 149: 3468-76.

10. Devey E, Wilson DV, Wheeler AW. The IgG subclasses of antibodies to grass pollen allergens produced in hay fever patients during hyposensitization. *Clin Allergy* 1976; 6: 272-36.

11. di Giovine, F.S., and G.W. Dufl. Interleukin 1: the first interleukin. *Immunology Today* 11: 13-20, 1990.

12. Eggleston, P.A.: Upper airway inflammatory diseases and bronchial hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol* 81: 1036-41, 1988.

13. Fadal, R.G., Nalebuff, D.J.: A study of optimum dose immunotherapy in pharmacological treatment failures. *Arch. Otolaryngol* 106: 38-43, 1980.

14. Finkelman FD, Holmes J., Katona ID et al. Lymphokine Control of in vivo immunoglobulin isotype selection. *Annu Rev Immunol* 1990; 8: 303-33.

15. Gajewski TF, Fitch FW. Anti-Proliferative effect of $\text{INF-}\gamma$ inhibits the proliferation of $\text{T}_{\text{H}2}$ but not $\text{t}_{\text{H}1}$, murine helper T lymphocyte clones *J Immunol* 1988; 140: 4245-52.

16. Gideon Lack, Harold S. Nelson. Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon- γ production in CD_4^+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 530-8.

17. Gurka G, Rocklin R. Immunologic responses during allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. *Ann Allergy* 1988; 61: 239-43.

18. Gürbüz, L.: Ev tozu akarcıklarının bronş astmasındaki yeri. I. *Allerjik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, s. 157-162, 1985.*

19. Gürbüz, L.: Ev tozu akarcıklarının bronş astmasındaki yeri. I. *Allerjik Hastalıkları Sempozyumu, Ankara, s. 157-162, 1985.*

20. Haahtela, T., Wihl, J.A., Munch, E., Vilkkä, V., Hagelund, C.H., Watson, H.K.: Hyposensitization in hay fever with grass pollen extracts: A three-year study comparing a dialysed alum adsorbed extract with Allpyrall. *Annals of Allergy* 52: 355-362, 1984.

21. HayGlass KT, Stefura BP. Anti interferon- γ treatment blocks the IgE responses. *J Exp Med* 1991; 173: 279-85.

22. Iliopoulos, O., Proud, D., Adkinson, F., Creticos, P.S., Norman, P.S., Sobotka, A.K., Lichtenstein, L.M., Maclerio, R.M.: Effects of immunotherapy on the early, late and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: Changes in inflammatory mediators and cells. *J. Allergy Clin. Immunol* 87: 855-866, 1991.

23. Iwamoto I, Nakajima H, Endo H, Yoshida S. Interferon γ regulates antigen-induced eosinophil recruitment into the mouse airways by inhibiting the infiltration of CD₄⁺ T cells. *J Exp Med* 1993; 177: 573-6.

24. Jutel M, Hichler WF, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Muller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1995; 154: 4187-94.

25. Kay, A.B. Mechanisms and treatment of allergic rhinitis. In Kerr, A.G.; *Scott-Brown's otolaryngology*, vol 4, pp: 93-114, Butterworth, 1987.

26. Kerr, J.W., Murchison, L.E.: A controlled trial of pollen adsorbate in the treatment of hay fever. *Scot. Med J.* 8: 485-488, 1963.

27. King, D.P., and P.P. Jones. 1983. Induction of Ia and H-2 antigens on a macrophage cell line by immune interferon. *J. Immunol.* 131: 315.

28. Kuna P, Alam R, Kuzminska B, Rozniecki J. The effect of preseasonal immunotherapy on the production of histamine-releasing factor (HRF) by mononuclear cells from patients with seasonal asthma: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 816-24.

29. Lichtenstein, L.M., Norman, P.S., Winkenwerder, W.L.: Clinical and invitro studies on the role of Immunotherapy in ragweed hay fever. *American journal of Medicine* 44: 514-524, 1968.

30. Malling, H.J.: Principles of successful immunotherapy. *Clin. and Exp. Allergy* 21: 216-220, 1991.

31. Malling HJ, Djurup R. Diagnosis and immunotherapy of mold allergy. III. IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with *Cladosporium*. *Allergy* 1988; 43: 60-70.

32. Matsushima, K., and J.J. Oppenheim. Interleukin 8 and MCAF: novel inflammatory cytokines inducible by IL-1 and TNF. *Cytokine* 1: 2-13, 1989.

33. Mathews, K.P.: Other inhalant allergens. In: *Allergy Principles and Practice*. Vol. 2: 1190-1202, 1983.

34. Moore KW, Vieira P, Fiorentin DF, Trounstein ML, Khan TA, Mosmann TR. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the EBV gene BCRF1. *Science* 1990; 248: 1230-4.

35. Mosmann, T.R., H. Cherwinski, M.W. Bond, M.A. Giedlin, Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 136: 2348.

36. Mosmann TR, Bond MW, Coffman RL, Ohana J, Paul WE. T cell and mast cell lines respond to B cell stimulatory factor-1. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 5654-8.

37. Nakagawa, T.: The role of IgG subclass antibodies in the clinical response to immunotherapy in allergic disease. *Clin. and Exp. Allergy* 21: 289-296, 1991.

38. Natziger J, Arock M, Guillosson J.J, Wietzerbin J. Specific highaffinity receptors for interferon- γ on mouse bone marrow-derived mast cells: inhibitory effect on interferon- γ on mast cell precursors. *Eur J Immunol* 1990; 20: 113-7.

39. Nalebuff, D.J.: Allergic Rhinitis. In Cummings, C.W. Fredrickson, J.M., Harker, L.A., Krause C.J. Schuller, D.E.: *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, vol 1, ch. 36, The C.V. Mosby Company, 1986.

40. Nicola, N.A. Hematopoietic cell growth factors and their receptors. *Annual Review of Biochemistry* 58: 45-77, 1989.

42. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DYM. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-62.

43. Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 115-9.

44. Özkaragöz, K.: Orta Anadolu (Ankara) atmosferinde allerjenik bitki ve atmosferik polen ve mantar spor çalışmaları. I. Allerjik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, s. 163-178, 1985.

45. Pace, J., S. Russell, B. Torre S, H. Johnson and. P. Gray. 1983. Recombinant mouse γ Interferon induces the priming step in macrophage activation for Tumor Cell killing *J. Immunol.* 130: 2011.

46. Pace, J., S. Russell, P. Le Blanc. and D. Murasko. 1985. Comparative effects of various classes of mouse interferons on macrophge activation for tumor cell killing *J. Immunol.* 134: 977.

47. Patterson, R., Lieberman, P., Irons, J.S., Pruzansky, J.J., Metzger, W.J., Zeiss, C.R.: Immunotherapy. In Middleton, E. Reed, L.E., Ellis, E.F.; Allergy: Principles and Practice, vol 2, ppp: 1119-1142, The Mosby Company, 1983.

48. Paul, N.L., and N.H. Ruddle. Lymphotoxin. Annual Review of Immunology 6: 407-438, 1987.

49. Paul, W.E., and J. Ohara. B-cell stimulatory factor-1/interleukin 4. Annual Review of Immunology 5: 429-460, 1987:50.

50. Pene J, Rousset R, Briere F, et al. IgG production by normal human B cells induced by allergenic T cell clones is mediated by IL-4 and Suppressed by IFN- γ J Immunol 1988; 141: 1218-24.

51. Pengz, Naclerio RM, Norman PS, Adkinson NF Jr. Quantitative IgG and IgG-subclass responses during and after long-term ragweed immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 519-29.

52. R.M.O'Brien, K.A. Byron, G.A. Varigos and W.R. Thomas. House dust mite immunotherapy results in a decrease in Derp 2-specific IFN- γ and IL-4 expression by circulating T lymphocytes. Clinical and Experimental Allergy, 1997; Volume 27, pages 46-51.

53. Rabin, E., J. Mond, J. Ohara, and W. Paul. 1986. Interferon- γ inhibits the action of B cell stimulatory factor (BSF)-1 on resting B cells. J Immunol. 137: 1573.

54. Rak S, Bjornson A, Hakanson L, Sorenson S, Venge P. The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 878-88.

55. Rak S, Howhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyper-responsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470-80.

56. Reeves, R., and N.S. Magnuson. Mechanisms regulating transient expression of mammalian cytokine genes and cellular oncogenes. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* 38: 241-282, 1990.

57. Reynolds, D., W. Boom, and Abbas. 1987. Inhibition of B lymphocyte activation by interferon- γ . *J. Immunol.* 139: 767.

58. Rocklin, R.E., Sheffer, A.L., Greineder, D.K., Melmon, K.L.: Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization. *N. Engl. J. Med.* 302: 1213-1219, 1980.

59. Robinson LD. Gamma interferon induced changes in CD₄/CD₈ populations in hyper IgE syndrome *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 141.

60. Rocklin RE, Sheffer AL, Greineder DK, Melman KL. Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization *N Engl J Med* 1980; 302: 1213-9.

61. Rocklin, R.E.: Clinical and immunologic aspects of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis and/or allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol* 72: 323-335, 1983.

62. Roberts, A.B., and M.B. Sporn. Transforming growth factor. *Advances in Cancer Research* 51: 107-145, 1988.

63. Rosenberg, P.: Immunology and Allergy. In Lee, K.J.: *Essential otolaryngology*, pp: 759-773, Medical Examination Publishing Company, 1987.

64. Sanderson, C.T., H.D. Campbell, and I.G. Young. Molecular and cellular biology of eosinophil differentiation factor (interleukin-5) and its effects on human and mouse B cells. *Immunological Reviews* 12: 29-50, 1988.

65. Secrist H, Chelen CJ, Wen Yan, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 Production in CD₄⁺ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993; 178: 2123-30.
66. Spitalny, G., and E. Havell. 1984. Monoclonal antibody to murine gamma interferon inhibits lymphokine-induced antiviral and macrophage tumoricidal activities. *J. Exp. Med.* 159: 1560.
67. Smith, K.A. The interleukin 2 receptor. *Annual Review of Cell Biology* 5: 397-425, 1989.
68. Smith, K.A. Interleukin-2: Inception, impact and implications. *Science* 240: 1169-1176, 1988.
69. Tamir, R., Castracane, J.M., Rocklin, R.E.: Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis. *J. Allergy Clin. Immunol* 79: 591-598, 1987.
70. Terr, A.I.: Immunologic Bases for Infection Therapy of Allergic Diseases. *Med. Clin. of North America* 53: 1257-1264, 1969.
71. Terr, A.I.: Allergy Desensitization. In Stites, D.P., Terr, A.I.: *Basic and Clinical Immunology*, ch. 59, PP: 742-746, 1991.
72. Tripton WR, Nelson HS. Experience with daily immunotherapy in 59 adult allergic patients. *J Allergiy Clin Immunol* 1982; 69: 194-9.
73. Thompson, R.A., Bousquet, J., Cohen, F.S., Lausanne, V., Lambert, P.H.: Current status of allergen immunotherapy *The Lancet* 4: 259-261, 1989.
74. Unat, E.K.: Tıp Parazitolojisi-İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastahkları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, No. 2597/62, s. 11+823, 1979.

75. Van Snick, J. Interleukin-6: an overview. *Annual Review of Immunology* 8: 253-278, 1990.

76. Vervloet, D., Bremp, V.D., Charpin, D., Birnbaum, J.: Immunotherapy in allergic respiratory diseases. *Lung*, suppl, pp: 1013-1024, 1990.

77. Vogel S., K. English, and A. O'Brien. 1982. Silica enhancement of murine endotoxin sensitivity. *Infect. Immun.* 38: 681.

78. Wong, G.H.W., I. Clark-lewis, J.L. KcKimm-Breschkin. A.W. Harris, and J.W. Schrader. 1983. Interferon- γ induces enhanced expresion of Ia and H-2 antigens on B lymphoid, macrophage and myeloid cell Lines. *J. Immunol.* 131: 788.

79. Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blasen K, Virchow JC. Allergic and non-allergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokin production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 109-15.

80. Wurmbach, H.: *Lehrbuch der Zoologie, Band II.* Gustav Fischer Verlag-Stuttgart. s. XXII+838, 1962.

81. Uzmanlık tezi. Salih Çanakçıoğlu Allerjik rinitte tedavi sonuçlarının karşılaştırılması, İstanbul 1986.