

# ALLERJİK VE ALLERJİK OLMAYAN BRONŞ ASTMASINDA LENFOSİT ALTGRUPLARI VE AKTİVASYON BELİRLEYİCİLERİ\*

Bilun GEMİCİOĞLU, Nurhayat YILDIRIM, Nuray GÜREL,  
Suzan ADIN, Selim BADUR

**Background and Design.-** Peripheral blood lymphocyte subgroups and activation markers in bronchial asthma are studied mainly in cases with allergic or mixed etiology. This study investigates peripheral lymphocyte subgroups and activation markers in allergic and non allergic asthma cases and compares the results with suitable controls.

**Results.-** The study population consisted of 16 patients with allergic (A) asthma (10 women, 6 men with a mean age of  $32.4 \pm 9.1$  SD years); 14 cases with non allergic (NA) asthma / 10 women and 4 men with a mean age of  $33.2 \pm 7.8$  SD years) and 11 healthy (H) controls (5 women and 6 men with a mean age of  $32.9 \pm 8.9$  SD years). CD3 and CD4 were found to be increased in all (A and NA) asthma patients ( $p < 0.01$ ) whereas CD19 and CD40 were found to be elevated only in A group ( $p < 0.01$ ). In NA group there was an increase in CD45 RO and a decrease in HLA DR.

**Conclusion.-** Total T lymphocytes and helper T lymphocytes are increased in all asthma patients. Allergic asthma patients have elevated B lymphocyte markers (CD19, CD40); non allergic asthma patients have increased memory T lymphocytes.

**Gemicioğlu B, Yıldırım N, Gürel N, Adın S, Badur S. Lymphocyte subsets and activation markers in allergic and non-allergic asthma. *Cerrahpaşa J Med* 1998; 29 (2): 89-94.**

## GİRİŞ ▲

Bronş astması mültifaktöryel ve poligenik bir genetik zeminde çeşitli çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> İmmünopatogenezinde, immünolojik, nöral, nöral veya immünolojik olmayan mekanizmalar rol oynamakta ve bunlar birbirini etkileyerek astmaya özgü değişiklikleri ortaya çıkarmaktadır. Allerjik bronş astması olgularında immünolojik ve allerjik mekanizmanın ön planda bulunduğu, allerjik olmayan bronş astmasında ise nöral mekanizmanın öncül olduğu kabul edilmektedir.<sup>2,3</sup>

Bronş astması immünopatogenezinde son yıllarda lenfositler üzerinde pek çok çalışma yürütülmektedir.<sup>4-6</sup> Çeşitli lenfosit altgrupları ve aktivasyon belirleyicileri kullanılarak yapılan bu çalışmalarda; sadece allerjik grubun alındığı veya karışık olguların kullanıldığı gözlenmektedir.<sup>7-9</sup> Ayrıca her popülasyon ve yaşanan bölgeye özel farklar da olabilir. Çalışmalardaki sonucun doğruluğu seçilen yöntemlerle ilişkilidir. Kendi popülasyonumuzda stabil bronş astması olgularında, çalışmaların değerlendirilmesinde, periferik

kan lenfosit altgrupları ve aktivasyon belirleyicileri incelenirken, allerjik ve allerjik olmayan ayırımının gereği ortaya konmak istenmiştir.

Çalışmada önceden belirtilen amaç doğrultusunda, İstanbul'da yaşayan stabil dönemde, allerjik ve allerjik olmayan bronş astması olgularında ve sağlıklı sigara içmeyen gönüllü olgularda karşılaştırmalı olarak, periferik kanda lenfosit altgrupları ve aktivasyon belirleyicileri farklılıkları incelenmiştir. Ayrıca çalışmada CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD23, CD25, CD40, CD45RA, CD45RO, HLA-DR şeklinde çok geniş bir belirleyici seçimi yapılarak bu değerlerin stabil durumdaki astma olgu grupları ile sağlıklı erişkinlerdeki periferik kan düzeyleri de karşılaştırılmak istenmiştir.

## YÖNTEM VE GEREÇLER ▲

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, İstanbul'da yaşayan, astma tanısı alarak izlenen, stabil durumda kontrole gelmiş olgular çalışmaya alınmıştır. Bu olguların klinik ve solunum fonksiyon testlerine göre hafif veya orta derecelerde persistan bronş astması tanısı almış<sup>11</sup> olmaları istenmiştir. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda sağlıklı sigara içmeyen, solunum fonksiyonları normal, deri testleri negatif gönüllü olgular çalışmaya katılmıştır.

Astmatik olgular düşük düzeyde inhaler steroid veya sodyum kromoglikat, lüzum halinde veya sürekli inhaler formda  $\beta$ 2 kullananlardan seçilmiştir. Olguların en az 1 aylık stabil durumda olmaları ve lenfosit altgrupları ve aktivasyon belirleyicilerini ve prick deri testlerini etkileyecek ilaç kullanımı, ilave hastalık veya hamilelik, menstürasyon gibi bazı fizyolojik durumlarda olmaması istenmiştir.

Olguların Toraks Derneği, İstanbul Astma Çalışma Grubu Astma Formları kullanılarak, yakınmaları, kendi ve ailelerindeki atopi öyküleri sorgulanıp, fizik muayeneyi takiben solunum fonksiyon testleri istenmiştir. Solunum fonksiyon testleri Sensor Medics Wmax 22 pnömotakometre ile akım-volüm çizdirilerek değerlendirilmiştir. Akım-volüm eğrisinde en iyi zorlu vital kapasite ve birinci saniyedeki zorlu vital kapasite değerlendirilerek, astmatik olguların hafif veya orta derecede olması ve sağlıklı olguların fonksiyonel kusurlarının bulunmaması istenmiştir. Astma olgularının tanımlarının emniyeti açısından erken ve geç bronkodilatör cevapları değerlendirilmiş nonspesifik metakolin provokasyonları da yapılmıştır.

Olgulardan 8 cc venöz kan örneği alınmıştır. EDTA'lı tüpe alınan 2 cc ile kan sayımları medonic CA 610 cihazı ile yapıp, sonuçların normal sınırlarda olması istenmiştir. Bilhassa lökosit sayısı 4000 ile 9000/mm<sup>3</sup> arası olmasına dikkat edilmiştir.

3 cc venöz kan örneği serumu ile total (t) ve spesifik (s) IgE tayini yapılmıştır. t ve sIgE (D 1: dermatophagoides pteronyssinus, D2 dermatophagoides farinae), Ala STAT Allergy Immunoassay sistemi ile DPC likit faz allerjenleri kullanılarak, Mark 5 cihazı ile pipetleme, Sopheia 2000 ile spektrofotometrik okunarak ve Acer bilgisayardan değerlendirme alınarak yapılmıştır. II. derece ve üstü pozitif sIgE cevabı olarak kabul edilmiştir.

3 cc venöz kan ise heparinlenmiş tüpe alınarak, bekletilmeden İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarına ulaştırılıp, lenfosit altgrup ve aktivasyon belirleyicileri araştırılmıştır. Bu işlem için; 100 µl heparinize kana, 10 aıl monoklonal antikor eklenip, 10 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edilmiştir. FAGS lizis solüsyonu (Cat no: 349202, Becton Dickinson, ABD) 2 ml ilave edilmiştir. Vortekslenildikten sonra 10 dk oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. 1000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. 2 ml PBS ile 1000 rpm'de 5 dakika yıkama işlemi yapılmıştır. Süpernatant atılıp, 1 ml %0,5 formaldehitli PBS ile süspanse edilmiştir. Flow cytometry'de

(Becton-Dickinson FACScan) değerlendirilmiştir. Kullanılan aktivasyon belirleyicilerinin monoklonal antikoları ve firmaları şunlardır: CD2 Cat No 347593, CD3 Cat No 920003 (BectonDickinson ABD); CD4 Code No FR868, CD8 Code No FR 868, CD19 Code No F0968, CD56 Code No 87127 (Dako A/S Danimarka); CD23 Cat No 33615, CD25 Cat No 30794, CD40 Cat No 33074, CD45RA Cat No 31264, CD45R0 Cat No 31305, HLA-DR Cat No 34234 (PharMingen)

Bu arada olguların ön kol ön yüzlerine lancet iğnesi ile allerji deri testleri prick test olarak uygulanmış, kontrol negatif olduğunda histaminle oluşan bütün yan çapından daha büyük büller (3 mm ve üzeri olması istenerek) pozitif olarak değerlendirilmiştir. Test materyali olarak ALK firmasının soluprick seti 31 allerjeni kullanılamamıştır.

Yapılan, klinik, fonksiyonel ve allerji testleri değerlendirmelerine göre olgular 3 gruba ayrılmış, önceki belirtilen durumlara uygun olmayanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Allerjik grubu (A) oluşturan olguların, ailesinde veya kendinde atopi semptomları olmasına ve sadece ev tozu akarlarına pozitif deri testi ve sIgE ile kanıtlanmış süregen allerjisi bulunmasına özen gösterilmiştir. Buna göre 10 kadın, 6 erkek, yaş ortalaması, ortalama ± standart sapma (ort±SD) 32.4±9.1 olan astmalı olgular bu grupta yer almıştır.

Allerjik olmayan grubun (AO) ve sağlıklı erişkinlerin (S), kendi ve ailesinde atopi anamnezi bulunmamasına negatif deri testi ve ev tozu akarlarına 0 veya 1. derece sIgE düzeyi olmasına dikkat edilmiştir. Buna göre AO grupta 10 kadın, 4 erkek, yaş ortalaması 33.2±7.8 olan astmalı olgular yer almaktadır. Sağlıklı erişkin grup; 5 kadın, 6 erkek, yaş ortalaması 32.9±8.9'dur.

Yaş, tIgE, solunum fonksiyon testleri, lökosit sayısı ve lenfosit altgrup ve aktivasyon belirleyicilerinin sonuçları ort±SD olarak 3 gruba göre değerlendirilmiş, 3 grubun karşılaştırılması ANOVA testi uygulanarak yapılmıştır.

## BULGULAR ▲

Yöntem ve gereçlerde belirtildiği üzere yaş ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel fark olmayan, benzer kadın/erkek oranlarına sahip üç olgu grubunda çalışma yapılmıştır.

Sadece ev tozu akarlarına (*D. pteronyssinus* veya *D. farinae*) pozitif deri testi ve sIgE cevabı olan allerik gruptaki 16 olgunun; 8'inde (%50) allerjik rinit hikayesi de bulunmaktadır. 2 olgu (% 12.5). ise deri atopisi belirtmişlerdir. Olguların 12'sinde (%75) ailede atopi anamnezi bulunmaktadır. Total IgE ortalamaları 217±92 İÜ olup her iki gruptan da yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

AO astma olguları ve sağlıklı erişkinlerin, daha önce belirtildiği üzere deri testi negatif bulunmuştur. Akarlar için yapılan sIgE cevabı da hiçbir olguda II. dereceye ulaşmamıştır. Olguların hiçbirinde başka bir atopi belirtisi anamnezi alınmamıştır. AO astma olgularının 2'sinde (% 14.2) ailede astma anamnezi alınmıştır. AO grubun tIgE ortalama düzeyi 64.2±36 İÜ olup S grubundaki 48.2±28 İÜ'dir. Her ikisi de A gruptan düşüktür ( $p<0.001$ ).

Olgu gruplarına göre solunum fonksiyon testleri sonuçları Tablo I'de yer almaktadır. A ve AO olgu gruplarının solunum fonksiyon testleri arasında

anlamli bir fark saptanmamıştır.

Tablo I. Olgu Gruplarına Göre Solunum Fonksiyon Testleri

FVC(lt)	FVC(lt)	FEV1(%)	FEV1(lt)	FEV1(%)
A	2.9±0.8	84±5.1	2.4±0.98	70.6±8.1
AO	2.8±0.7	82±6.4	2.3±0.8	70.2±7.8
S	3.8±0.4	92.6±5.2	3.2±0.4	92.1±7.8

Olguların lökosit sayıları mm<sup>3</sup>'te ort±SD olarak; A grup: 6200±850, AO grup 5950±900 ve S grup 6600±1050 olup, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Olgu gruplarının lenfosit altgrup ve aktivasyon belirleyicilerinin % olarak ort±SD'ları Tablo II'de yer almaktadır.

Tablo II. Olgu Gruplarına % Olarak Lenfosit Alt Grup ve Aktivasyon Belirleyicileri Ortalamaları

	CD <sub>2</sub>	CD <sub>3</sub>	CD <sub>4</sub>	CD <sub>5</sub>	CD <sub>10</sub>	CD <sub>30</sub>	CD <sub>23</sub>	CD <sub>25</sub>	CD <sub>40</sub>	4E <sub>120A</sub>	CD <sub>45RO</sub>	HLA-DR
A	79.7	71.1	44.6	28	12.7**	15.3	5.7	4.1	14.3***	57.7	50.3	18.1
	16.5	±6.8	±3.3	±4	±4.9	±4.5	±2.6	±2.9	±5.1	±7.4	±8.7	±5.3
AO	82.1**	72.4	43.8	30.7	9.5	17.1	4.4	3.5	11.1	59.7	53.4*	15.9*
	±7.6	±4.6	±6.9	±6.4	±4.2	±5.3	±2.5	±1.8	±3.9	±6.2	±9.5	±5.9
S	79.2	68.9**	31.7	10.7	20.4	7	4.1	10.6	65.1	49.6	19.1	
	±9.4	±6.7	±6.4	±4.6	±3.1	±7.1	±1.2	±2	±3.6	±7.1	±10.9	±3.3

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

CD3 ve CD4'ün sağlıklı gruba göre A ve AO gruplarda arttığı gözlenmiştir (p<0.01). Allerjik olmayan grupta, diğer gruplara göre CD2, CD45RO artmış (p<0.05) HLA-DR azalmış (p<0.05) bulunmuştur. Allerjik grupta ise CD19, CD40 diğer gruplara göre artmıştır (sırası ile p<0.01, p<0.001). İstatistiksel anlamlılık gözlenmemiş olmasına karşın, Allerik gruptaki düşük CD8 ve CD56 oranları dikkat çekici olarak gözlenmiştir.

Bir diğer önemli nokta CD23 ve CD25'in her iki astmatik olgu grubunda ve sağlıklı olgularda, stabil dönemde farklılık göstermemiş olmasıdır.

## TARTIŞMA ▲

A, AO ve S şeklinde 3 ayrı grup olgunun, lenfosit altgrup ve aktivasyon belirleyicilerinde, genelde dikkati ilk çeken sonuç farklı bulguların gözlenmiş olmasıdır. Bu da olguların değişik immünolojik işleyişe sahip olmalarının bir göstergesi sayılabilir.

Çalışmada, sağlıklı olgularla, astmatik stabil olguların ayırımıdaki en belirgin özellik, total matür T lenfositlerin (CD3) ve helper T lenfositlerin (CD4) hem A, hem de AO olgu gruplarında artmış olmasıdır. CD3'ün A ve AO olgularda artışı CD4'deki artışla paraleldir. Şu halde stabil dönemde dahi astmatik olgularda CD4 aktivitesi sürmektedir.

Azzawi ve arkadaşları<sup>11</sup> stabil durumdaki atopik astmatikler, non astmatik atopik olgular ve nonatopik sağlıklı kontrollerin, santral ve subsegmental bronş mukoza biyopsilerini incelediklerinde iki ayrı dereceden farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Santral bronştan mukoza biyopsilerinde CD3, CD4, CD8, CD25 atopik astmatiklerde diğer iki gruba (non astmatik atopik

ve non atopik sağlıklı olgular) göre artmış olarak gözlenmiştir. Subsegmental biyopsilerde CD3, CD4, CD8'de atopik astmatiklerle diğer gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bu bulgular mukoza biyopsilerinde de alınan yere göre değişik sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. Bu karmaşık durum olguların hastalık dereceleri ile de ilişkili görünmektedir. Synek ve arkadaşları<sup>8</sup> astmadan ölen olgularda, ciddi astmada intraepitelyal CD3 düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir. Richmond ve arkadaşları da<sup>9</sup> çeşitli derecelerdeki astmatik olguları değişik zamanlarda (stabil dönemde olmak üzere), bronş mukoza biyopsisi olarak intraepitelyal T lenfositlerini incelemişler ve farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu nedenle aynı olguların değişik zamanlarda incelenmesinin kanda da farklı sonuçlar verip vermeyeceği göz ardı edilmemelidir.

İntrensek (AO) olgularda CD3 ve CD4 lenfositleri için Walker ve arkadaşları<sup>12</sup> atopiklere göre düşük düzey saptamışlarken Bentley ve arkadaşları<sup>13</sup> çalışmamızdaki gibi artmış CD3 ve CD4 belirleyicileri gözlemişlerdir. Çalışmamızda CD8 (supresor/sitotoksik) lenfositler A grubunda daha düşük görülmesine rağmen, diğer gruplarla anlamlı farklılık ortaya konamamıştır. Literatürdeki çalışmalarda benzer ve farklı sonuçlar gözlenmiştir.<sup>5-7,14</sup> periferik kanda astmatik olgularda Baric ve arkadaşları<sup>15</sup> CD8 düzeyini düşük saptamışlar ve IgE düzeyi artışı ile korele olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda allerjik olgularda tIgE düzeyindeki artışa paralel olarak CD19 ve CD40'da anlamlı artışlar saptanmıştır. CD19 ve CD40 ile t IgE düzeyi arasında ileri derecede korelasyon bulunmuştur. Ayrıca stabil dönemde de B lenfosit aktivitesinin sürdüğünün işaretidir. Bu bulgular allerjik olguların ayırımında çalışmadaki en önemli parametre olarak gözlenmiştir. Bu bulgu Renard ve arkadaşlarının<sup>16</sup> aktive T lenfositlerinin CD40 ekspresyonunu artırarak B lenfositleri prekürsörlerini proliferere ettiklerini göstermeleri ile de uyumludur.

Çalışmamızda gözlenen bir diğer bulgu A grubunda NK hücre belirleyicilerinden CD56'ların, sağlıklı olgulara göre düşük olduğudur. İstatistiksel anlamlılık gösterilememiş olmasına rağmen bu durum astmada artmış prostaglandin sentezinin CD56 belirleyicisi taşıyan NK hücrelerini baskılaması ile açıklanabilir. Literatürde NK hücrelerinin astma daki durumları çelişkili sonuçlar vermektedir.

Çeşitli çalışmalardaki bulgular IL-2 reseptörü CD25'in bilhassa akut evrede ve atopik olgularda arttığını göstermektedir.<sup>7-9,14</sup> CD25'deki artışını, Corrigan ve arkadaşları<sup>17</sup> bronş obstrüksiyonun artması ile paralel gittiğini de ortaya koymuşlardır. Metzgen ve arkadaşları<sup>18</sup> ise allerjen provokasyonundan soma kompartmanlaşma nedeni ile periferik kanda CD25 düzeyinin düştüğünü gözlemişlerdir. Çalışmamızdaki olgularda gruplara göre CD25 düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum, bilhassa atopik olgularda artmamış olması; olguların stabil olmaları, ağır obstrüksiyonlarının bulunmayışı veya kompartmanlaşmadan kaynaklanması olasılıklarını düşündürmüştür. HLA-DR belirleyicisinin allerjik olgularda artması ve

AO'da azalması literatürde beklenen bir bulgudur.<sup>7-9,12,14</sup> Çalışmamızda AO gruba göre allerjik olgularda artış olduğu gözlenmiş, ancak sağlıklı grupta da gözlenen artış nedeniyle istatistiksel anlamlılık gözlenememiştir. Çalışmamız popülasyonunda sağlıklı olgularda allerjik olgularla aynı düzeylerde olan HLA-DR artışı veya AO astmada düşük kalışı sorgulanması gereklidir. Aynı popülasyonda sağlıklılarda yapılacak çalışmalarla durum gözden geçirilmeyi gerektirmektedir.

FεRII reseptörü CD23 ekspresyonunun, CD19 ve CD40 artışları ile de paralel olarak allerjik olgularda arttığı bildirilmiştir.<sup>14,16,19,20</sup> Çalışmamızda bu bulgunun ortaya konmamış olması olguların akut evrede olmamasından stabil dönemde bulunmalarından kaynaklanabilir. Ancak sağlıklı grupta daha yüksek bir düzey gözlenmesi kompartmanlaşma nedeni ile periferdeki düzeyin düşük kalmış olabileceğini de akla getirmektedir. CD45RO, hafıza T hücre reseptörü olup, geç astmatik cevapta rol alır ve eozinofil akümülyasyonu ile paralel düzeylerde seyretmektedir.<sup>21</sup> Intrensek, AO astmada sağlıklılara göre artmış eosinofil infiltrasyonu bronş mukoza biyopsilerinde ortaya konmuştur.<sup>13</sup> Bu nedenle çalışmamızda S gruba göre, AO grupta artmış CD45RO düzeyleri, eozinofil akümülyasyonunun ve geç astmatik cevabın yansıması olarak gözlenmiştir. Ancak allerjik olgularda artışın saptanmayışı periferik kana stabil atopiklerde bulguların yansımamış olabileceğini akla getirmiştir.

Sonuç olarak, lenfosit altgrup ve aktivasyon belirleyicilerinin gruplar arası farklılıklarının, periferik kanda da saptanmış olması, bilhassa ilaç etkilerinin araştırılacağı çalışmalarda, çok ayrıntılı olgu seçimlerinin gerekliliğini ortaya koymuştur.

## ÖZET ▲

Stabil bronş astmasında periferik kanda lenfosit altgrupları ve aktivasyon belirleyicileri ile ilgili yapılan, çeşitli terapötiklerin etkilerini veya diğer hastalık grupları ile ayırımını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda sadece allerjik grup veya karışık olgular kullanılmaktadır. Yöntemlerin doğruluğunu irdeleyebilmek amacı ile allerjik ve allerjik olmayan İstanbul'lu astmalı olgularda ve sağlıklı sigara içmeyen erişkinler ile kontrollü olarak, lenfosit altgrupları ve aktivasyon belirleyicileri araştırılmıştır.

Allerjik grup 10 kadın, 6 erkek, yaş ortalaması 32.4±9.1; allerjik olmayan grup 10 kadın, 4 erkek, yaş ortalaması 33.2±7.8 olup; sağlıklı erişkin grup 5 kadın, 6 erkek yaş ortalaması 32.9±8.9'dur. Allerjik olgular sadece ev tozu akarlarına anamnez, deri testi ve sIgE ile kanıtlanmış allerjisi bulunanlardan seçilmiştir. Astmatik olgular, hafif ve orta grup olup, sistemik bir ilaç kullanmaması istenmiştir. "Flow cytometry" ile CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD23, CD25, CD40, CD45RA, CD45RO, HLA-DR belirleyicilerine bakılmıştır. Anova testi ile farklı olan grup değerlendirilmiştir.

CD3 ve CD4'ün sağlıklı gruba göre  $p < 0.01$  istatistiksel anlamlılık ile allerjik ve allerjik olmayan gruplarda birbirine paralel olarak arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu stabil dönemde de astma olgularında total ve helper T lenfositlerin aktif olduğunun işaretidir. Allerjik olmayan grupta diğer gruplara göre CD2, CD45RO, HLA-DR  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılıkla farklı bulunmuştur. Bu durum allerjik olmayan astma olgularında hastalık seyrinin daha ciddi olabileceğini düşündürmektedir. Allerjik grupta ise CD19, CD40  $p < 0.01$  ve  $p < 0.001$  anlamlılıkla diğer gruplardan artmış bulunmuştur. Bu allerjik grupta stabil dönemde de B lenfosit aktivitesinin artmış olduğunun göstergesidir.

Stabil dönemde allerjik ve allerjik olmayan astma olgularının periferik kan lenfosit altgrup ve aktivasyon belirleyicilerinde farklı artışlar olduğu ve astmada gelecek çalışmalarda ayrıntılı olgu seçimlerinin gerektiği sonucuna varılmıştır.

### KAYNAKLAR ▲

1. Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1749-1765.
2. Bellanti JA, Kadlec JV. Overview of immunemediated disease: Structure, function and regulation of the immune response. In *Bronchial Asthma*. EB Weiss, M Stein (eds) 3 th ed. Little Brown Comp. Boston, 1993;50-56.
3. Yıldırım N. Bronş astmasının patogenezi In: *Bronş Astması*. N. Yıldırım (ed) 1st ed. İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 1996;914.
4. Busse WW, Calhoun WF, Sedqwick JD. Mechanism of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 520-524.
5. Laitinen LA, Laitinen A. Structural and cellular changes in asthma. *Eur Respir Rev* 1994;4:348-351.
6. Holt PG. Current copcents in pulmonary immunology: regulation of primary and secondary T-cell responses to inhaled antigens. *Eur Respir Rev* 1996;6:128-135.
7. Busse WW, Coffman RL, Gelfand EW, Kay AB, Rosenwasser LJ. Mechanism of persistent airway inflammation in asthma. A role for T celles and T cell products. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:388-393.
8. Synek M, Beasley R, Frew AJ, Goulding D, Holloway L, Lampe C, Roche WR, Holgate ST. Cellular infiltration of the airways in asthma of varying severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:224-230.
9. Richmond I, Booth H, Ward C, Walters EH. Intrasubject variability in airway inflanmatiön in biopsies in mild to moderato stable asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 899-903.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, NHLBJ/WHO Workshop Report. National Heart, Lung, and Blood Institute Publication 1995;95-3659.
11. Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK. Identification of activated T llyrrhocytes and eosinoplis in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1407-1413.
12. Walker C, Bode E, Boer L. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct pattern of T cell activation and cytokine production. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:109-115.
13. Bentley AM, Menz G, Stoz C, Robinson DS> Bradley B. Jeffery PK, Durham SR, Kay AB. Identification of T llyrrhocytes, macrophages and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:500-506.
14. Frankel DJ, Holgate ST. Asthma. In: *Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood*. CW Bierman, DS Pearlman, G Shapiro, WW Busse (eds) 3. ed. WB Saunders Comp. Philadelphia, 1996;443-549.
15. Baric I, Reinen-Banovac Z, Verona E. T cell subset in asthmatic children. *Acta*

- Med 1993;47:119-122.
16. Renard N, Duvert V, Blanchard D, Bachnereau J, Saeland S. Activated CD4 T cells induce CD40 dependent proliferation of human B cell precursors. J Immunol 1994;152:1693-1701.
  17. Metzger WJ, Zavala D, Richerson HB. Local allergen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic-asthmatic lungs. Am Rev Respir Dis 1987;135:433-440.
  18. Metzger WJ, Zavala D, Richerson HB. Local allergen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic-asthmatic lungs. Am Rev Respir Dis 1987;135:433-440.
  19. Hogeer PH, Niggemann B, Ganschow R. Serum levels of sCD23 and sCD25 in children with asthma and healthy controls. Allergy 1994;49:217-221.
  20. Rabatic S, Gagro A, Medar-Lasic M. CD21CD23 ligand pair expression in children with allergic asthma. Clin Exp Immunol 1993; 94: 337-340.
  21. Schmekel B, Venge P. Markers for eosinophils and T lymphocytes as predictors of late asthmatic response. Allergy 1993;48:94-97.
- 

- İÜ Araştırma Fonu tarafından desteklenen "Bronş astmasında lenfosit altgrupları" başlıklı projenin bir bölümüdür. European Respiratory Society, 1997 Berlin Kongresinde sunulmuştur; *Anahtar Kelimeler:* Allerjik astma, Lenfosit altgrupları, Lenfosit belirleyicileri; *Key Words:* Allergic asthma, Lymphocyte subsets, Lymphocyte markers; *Alındığı Tarih:* 05 Mart 1998; Doç. Dr. Bilun Gemicioğlu, Prof. Dr. Nurhayat Yıldırım: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı; Uzm. Biol. Nuray Gürel, Uzm. Biol. Suzan Adın, Prof. Dr. Selim Badur: İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji-İmmünoloji Bilim Dalı. *Yazışma Adresi (Address):* Dr. B. Gemicioğlu, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.