

Astım İmmünopatogenezi

Asthma Immunopathogenesis

Dr. Arzu Didem YALÇIN

SBÜ, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Alerji ve Klinik İmmünoloji Ünitesi, Antalya

ÖZET

Alerjik ve/veya alerjik olmayan astımın immünohistopatofizyolojisi, çok sayıda proinflamatuvar sitokin ve enflamatuvar aracı ile karmaşık bir inflamasyona sahiptir. Astım semptomları tekrarlar ve astımdaki hava yolu inflamasyonu kalıcıdır. Hava yolu inflamasyon paterni, astımın tüm klinik formlarında ve alerjik, alerjik olmayan veya aspirin kaynaklı tüm yaş gruplarında benzer görünmektedir. Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositleri, dendritik hücreler (DC'ler), makrofajlar ve nörofiller, enflamatuvar süreçlerde yer alan birincil hücrelerdir. İmmüoglobulin E (IgE), ürtiker ve alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi astımın patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar.

Anahtar Kelimeler: Astım, immünohistopatofizyoloji, proinflamatuvar sitokin, inflamatuvar süreç, alerji.

SUMMARY

The immunohistopathophysiology of allergic and/or nonallergic asthma has a complex inflammation with numerous proinflammatory cytokines and inflammatory mediators, although asthma symptoms are recurrent and the airway inflammation in asthma is persistent. The airway inflammation pattern appears to be similar in all clinical forms of asthma and in all age groups, including allergic, non-allergic, or aspirin-induced. Mast cells, eosinophils, T lymphocytes, dendritic cells (DCs), macrophages, and neutrophils are the primary cells involved in the inflammatory processes. Immunoglobulin E (IgE) plays a central role in the pathophysiology of asthma, as in other allergic diseases, such as urticaria and allergic rhinitis.

Keywords: Immunohistopathophysiology, asthma, proinflammatory cytokines, inflammatory mediators, allergy.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Arzu Didem YALÇIN
SBÜ, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Alerji ve Klinik İmmünoloji Ünitesi, Antalya
e-posta: adidyal@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.012

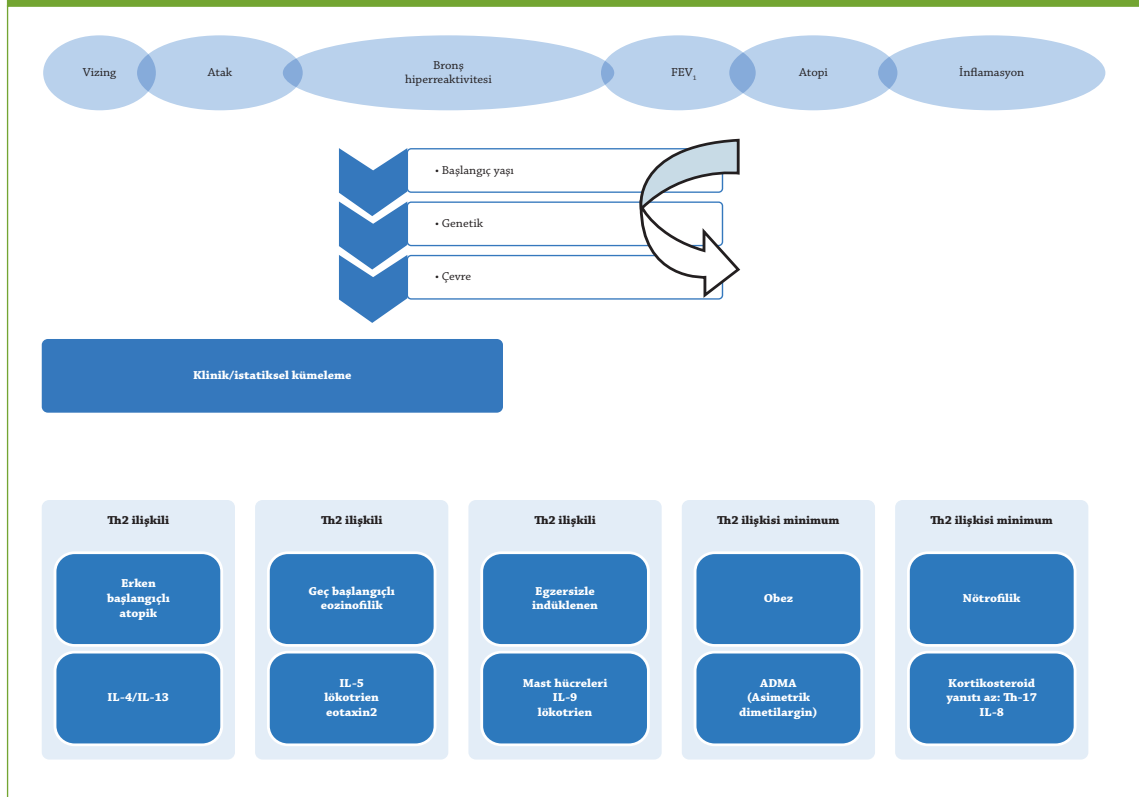
Alerjik ve/veya alerjik olmayan astımın immünohistopatofizyolojisi, çok sayıda proinflamatuvar sitokinler ile karmaşık bir inflamasyona sahiptir⁽¹⁻⁴⁾. Astım, çocukları ve değişik yaş gruplarından erişkinleri etkileyen, tekrarlayan ataklar ile seyreden, hava yolu aşırı duyarlılığı, aşırı mukus salınımı, geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ve hava yolu remodeling ile karakterize kronik hava yolu inflamasyonudur. Astım, havayolunun çeşitli yapısal değişiklikleri ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve klinik ve istatistiksel analize göre TH2 ilişkili ve TH2 ilişkisi minimum olarak sub gruplarda değerlendirilir (Şekil 1).

En sık rastlanan kronik hastalıklardan biri olup, dünya çapında 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Bu rakamın ülkemiz için yaklaşık 3.5 milyon kişi civarında olduğu düşünülmektedir. Astım prevalansı ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte, ortalama %1-28 arasında değişmektedir. Ülkemizde, bölgesel olarak %8 ila %12.6 arasında prevalans bildirilmiştir. Polenizasyon ve takson çeşitliliğinin alerjik mediatör salınımı ve doku toksisite^(8,9). Anafilaksi tarihte ilk kez M.Ö. 2643 yılında Eski Mısır'ın kurucusu Firavun Menses'in arı sokması so-

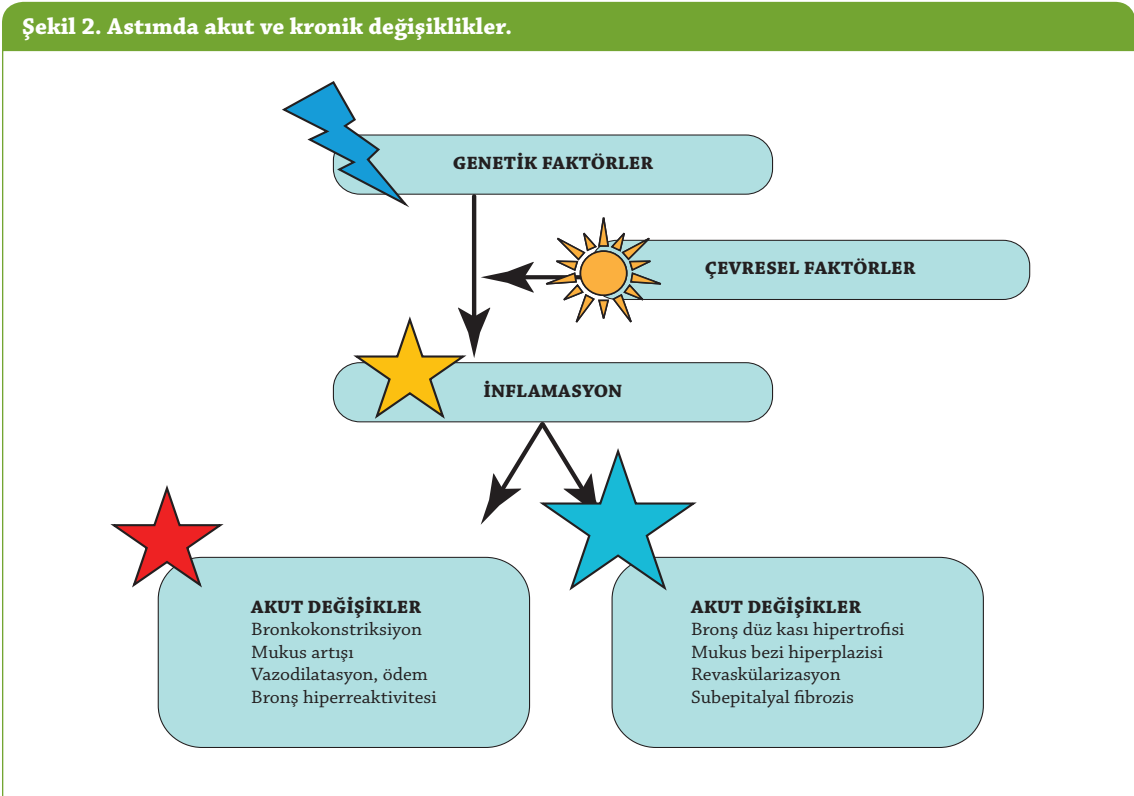
nucu ani ölümü ile tarihte ilk kayıt edilmiş anafilaksi olgusudur. "Alerji" kelimesi Yunanca'da diğer anlamına gelen "allos" sözcüğünden köken alır. 1923'de Cooke, alerjik reaksiyon görülen saman nezlesi, astma, alerjik ekzema gibi hastalıkları belirtmek üzere, Yunanca'da yerinde olmayan anlamına gelen "atopi" terimini kullanmıştır. 1967'de Ishizaka alerjik reaksiyonları oluşturan IgE antikorunu saman nezleli hastaların serumunda bularak, temel alerji kavramında önemli gelişmeleri başlatmıştır⁽¹⁰⁻¹²⁾. Astım karmaşık bir sendromdur ve oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın immünopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (Şekil 2).

Genetik yatkınlıkta mültifaktöryel poligenik kontrol söz konusudur. Bu nedenle pek çok farklı genetik kod olabilmektedir. Ailesel olarak atopik hastalıklara yatkınlık söz konusudur. Halen geçerli olan tahminlere göre bir alerjik ebeveyni olan çocuğun alerjik olma riski %30-50 iken, ebeveynlerinden her ikisi de alerjikse bu oran %60-80'e yükselmektedir. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici rol oynadığı düşünülmüştür. Ancak bunda hangi mekanizmanın rol oynadığı bilinmemekle birlikte, genetik

Şekil 1. Astımda klinik ve istatistiksel kümeleme ile Th2 ilişkisine göre inceleme.



Şekil 2. Astımda akut ve kronik değişiklikler.



olmayan faktörler üzerinde de durulmaktadır⁽¹¹⁾. Belirlenen demografik, klinik ve immünolojik özellikler doğrultusunda farklı "astım fenotipleri" adı altında astım alt grupları belirlenmeye çalışılmaktadır. Th2 hücrelerinin ve başlıca interlökin IL-1F, (IL)-4, IL-5, IL-33 ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinlerin baskın olduğu yol aracılığı ile immünglobülin (Ig)-E sentezi, havayolu eozinofilisi, düz kas hipertrofisi, mukus oluşumu ve havayolu aşırı duyarlılığı alerjik astım fenotipini oluşturmaktadır (Şekil 3,4). Yine bazı TLR 2, TLR6, TLR8 rs alelleri alerji risk artışına neden olmaktadır (Şekil 5).

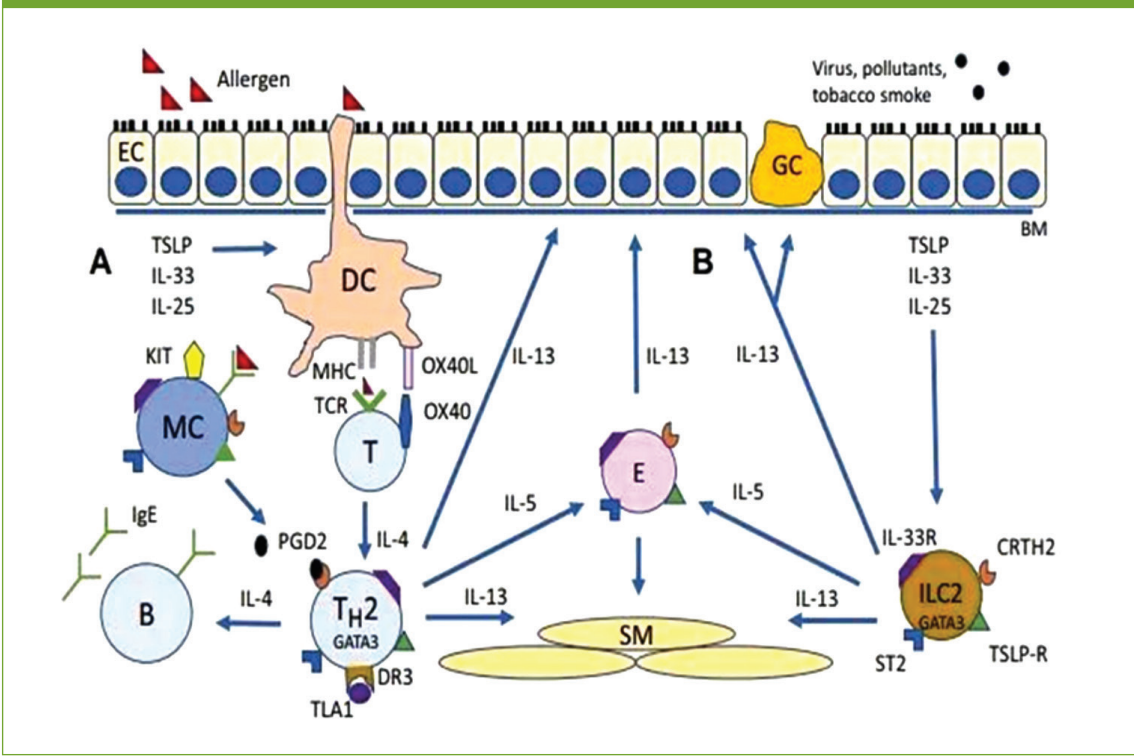
Astım, yardımcı T (Th) 2 hücreleri ile tetiklenen, burun ve üst hava yollarını da içeren tüm hava yollarının tek tip hastalığı olarak düşünülmekle birlikte; günümüzde farklı patofizyolojik yolların sebep olduğu, değişken şiddette hırıltı, nefes darlığı ve öksürük atakları ile kendini gösteren heterojen bir kronik havayolu enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁰⁻¹²⁾. T hücreler adaptif immün sistemin temel hücreleridir ve patojenlerin eradikasyonu yanında, otoimmün ve alerjik hastalıkların etyopatolojisinde önemli rolleri bulunur. Özellikle lenf nodlarında, profesyonel antijen sunan hücrelerin spesifik bir antijenik yapıyı sunmaları ile naive T hücreler her biri ayrı bir immün yanıtı yöneten farklı T hücre tiplerine farklılaşır. Bu T

hücre alt gruplarının her birinin alerjik inflamasyonda farklı işlevleri vardır (Şekil 3,4)^(1,2,10,12).

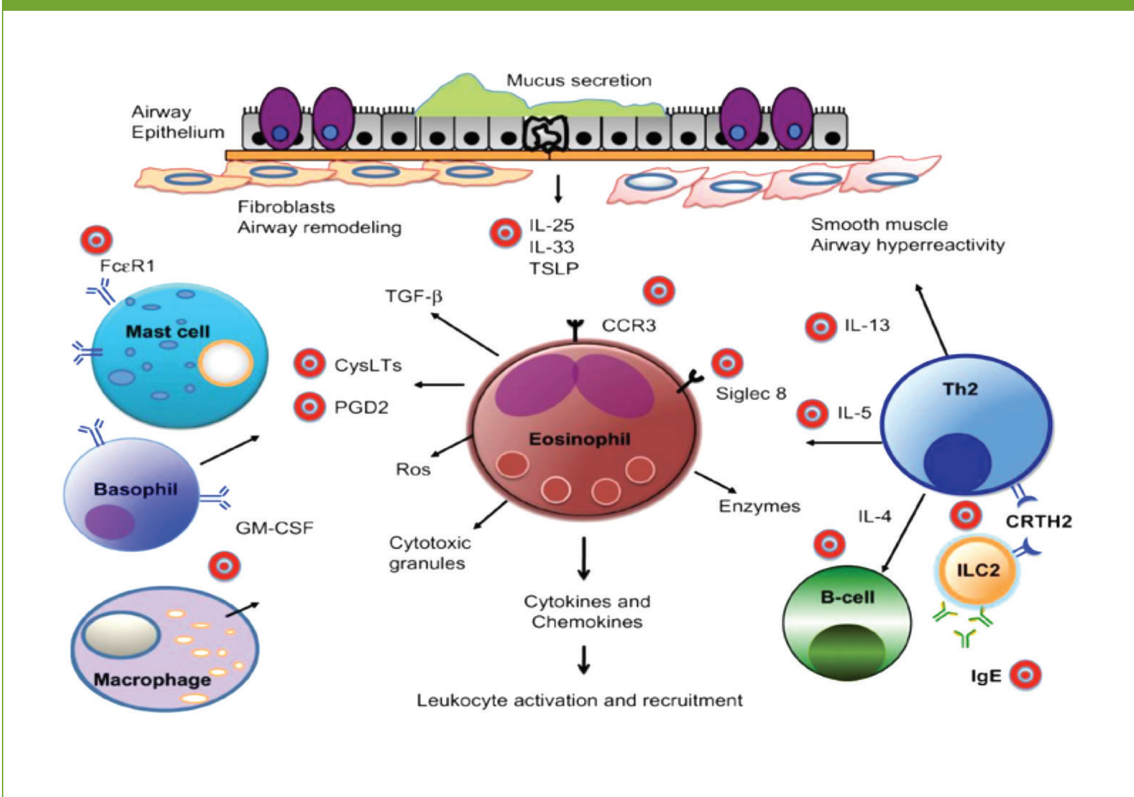
Th1 hücreleri hücre içi patojenlerin eradikasyonunu sağlayan hücrelerdir ancak fonksiyon bozuklukları organa özgü otoimmün hastalıklar ile sonuçlanır. Bu hücrelerin uyarılması ile Tbet transkripsiyon faktörü aktive olarak Th1 spesifik sitokin interferon (IFN) γ eksprese edilemeye başlar⁽¹³⁾. Yapılan ilk çalışmalarda Th1 hücrelerinin astımın patogenesisinde öne çıkan Th2 hücrelerini antagonize ettikleri düşünülmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda astım atakları sırasında ve özellikle ağır astımlı hastaların hava yollarında Th1 infiltrasyonu ve artmış IFN- γ düzeyleri ve bu yolla nötrofilik inflamasyonun geliştiği bildirilmiştir^(14,15). Sonuç olarak Th1 hücreleri alerjik astımda hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar süreçlere katkıda bulunabilirler (Şekil 3,4).

Th2 hücreleri helmintler dahil olmak üzere parazitlere, hücre dışı patojenlere karşı immün yanıtın yönlendirilmesinde ve alerjik hastalıkların patogeneğinde rol oynarlar⁽¹⁶⁾. Astım hastalarında, Th2 hücrelerinin ve sitokinleri olan IL-4, IL-5 ve IL-13'ün bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) ve akciğer dokusunda arttığı ve hava yolu inflamasyonu, eozinofili, mukus aşırı üretimi gibi yanıtların patofizyolojisindeki önemi iyi tanımlanmıştır⁽¹⁷⁾. Ancak Th2 spesifik sitokinlere

Şekil 3. Alerjen etkileşimiyle meydana gelen immün yanıt.



Şekil 4. Alerjik inflamasyonda hücrelerin etkileşimi.



Şekil 5. "Toll Like Reseptör (TLR)"nin alerjide etkisi.

	Protective alleles		Allels increasing risk	
TLR2	rs4696480 T	rs4696480 T	rs3804099 C	rs3804100 C
TLR4	rs44986791 C	-	-	-
TLR6	-	-	rs2381289 T	-
TLR7	-	-	rs179008 A	
TLR8	-	-	rs2407992 G	rs5741883 C
TLR10	rs11466651 A	-	-	-

karşı biyolojik ilaçların kullanıldığı kimi çalışmalarda çok etkin sonuçlara ulaşamamıştır^(10,18). Bu tedavilerle beklenenden daha az etki alınmış olması, astımın Th2 ile sınırlandırılmış bir hastalık olarak kabul edilemeyeceğini düşündürmüştür⁽¹⁹⁾.

Geçmişte astımdaki hava yolu enflamasyonunun Th1 ve Th2 hücreleri arasındaki paradigma sonucu geliştiğine inanılıyordu. İlerleyen yıllarda Th1 ve Th2 T hücre popülasyonlarından farklı Treg ve Th-17 T hücre alt grupları belirlendi ve bu hücreler arasındaki dengeninde de astım gelişiminde önemli olabileceği düşünülmeye başlandı. Güncel pek çok literatür, Th17 hücreleri tarafından salınan IL-17 A'nın astım patogenezinde ve özellikle de ağır persistan astımda önemli bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Ağır şiddetli astımlı ve kortikosteroid dirençli astımlıların balgamlarında ve BAL sıvılarında IL-17 ve nötrofil düzeyi artmış olarak gösterilmiştir. Serum IL-17 seviyesinin yüksekliği, ağır astım için bağımsız bir risk faktörüdür. Astımda kortikosteroid direnci ve Th 17 hücreleri arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. IL-17 A ve IL-17F, GR-? reseptör ekspresyonunu artırarak, kortikosteroid etkisinin azalmasına sebep olmaktadır. Yakın gelecekte, IL-17'nin özellikle steroid dirençli astımlılarda tümüyle aydınlatılması, bu hastalarda IL-17'yi hedef alan yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini de sağlayacaktır. Th17 hücreleri ekstraselüler bakterilere ve mantarlara karşı immün yanıtı yönlendirir buna ek olarak birçok otoimmün hastalık ile de ilişkisi gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Astımlı olgularda da periferik kanda, bronkoalveoler lavaj ve akciğer biyopsilerinde artmış Th17 ve IL-17 seviyeleri bildirilmiştir⁽²¹⁾. Nötrofilik astım, eozinofilik astıma göre daha ciddi, daha sık ataklı ve steroid direnci ile ilişkili bir durumdur ve IL-17 artışı ile hava yolu epitel hücrelerinden nötrofil kemokinlerin salınımının uyarılarak nötrofilik inflamasyona aracılık ettiği gösterilmiştir⁽²²⁾. Buna ek olarak IL-17'nin hava yolu aşırı duyarlılığı, goblet hücresi hiperplazisine bağlı

artmış mukus üretimi ve hava yolu remodeling geliştirilmesinde de etkileri olabileceği tespit edilmiştir⁽²³⁾. Treg hücreleri otoreaktif CD4 + T hücrelerini inhibe ederek immünolojik self toleransın sağlanması ve immünsüpresif etkileri ile otoimmün hastalıkların önlenmesi, enfeksiyon, metabolik hastalık, doku tamiri, kanser ve aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi çeşitli biyolojik süreçlerde inflamasyonun kontrol altına alınması için gerekli hücrelerdir⁽²⁴⁾. Ana transkripsiyon faktörü FoxP3 ve sitokinleri IL-10, transforme edici büyüme faktörü b (TGF-b)'dir⁽²⁴⁾. Alerjenlere maruziyet sonrasında oluşan immün yanıtın inhibisyonunda da Treg hücreleri önemli roller üstlenir, ancak IPEX sendromu olarak da bilinen ve FoxP3 genindeki bir mutasyona sahip hastaların Treg hücre disfonksiyonları nedeniyle şiddetli alerjik hastalıklar geçirdiğinin bildirilmesi ile bu T hücre alt tipine olan ilgi artmıştır⁽²⁵⁾. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere kıyasla, astımlı kişilerin akciğerlerinde veya periferik kanlarında azalmış Treg sayıları ve azalmış FoxP3 ekspresyonu gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Bu bakımdan yaklaşılabilecek olursak alerjik astımda altta yatan asıl nedenin artmış Th1, Th2 veya Th17 değil de bu hücreleri baskılayan Treg hücrelerinin düzgün işlev görmemesi olabileceği akılda tutulmalıdır.

IL-22, IL-10 sitokin ailesinin bir üyesidir ve Th22 hücreleri tarafından özgün olarak eksprese edilirler⁽²⁷⁾. Farelerde yapılan bir çalışmada IL-22'nin epitel bariyerini güçlendirdiği ve hava yolu inflamasyonunu inhibe ederek koruyucu etki oluşturduğu gösterilmiştir⁽²⁸⁾. Bir başka çalışmada IL-17 knock-out farelerde kompanse IL-22 üretimi yoluyla hava yolu inflamasyonunun azaldığı gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Ancak, her ne kadar astımda koruyucu etki oluşturuyor gibi görünse de, IL-22 ve Th22 hücrelerinin insan astımlı hastalardaki rolleri tam olarak ortaya çıkarılmamıştır.

Bu hücreler ilk kez 1993'de hava yolu inflamasyonunda bulunmuş ve spesifik olarak IL-9 eksprese ettikleri gösterilmiştir. IL-9, timik stromal lenfopoyetin

(TSLP) ile indüklenen alerjik inflamasyona yol açar ve hava yolu epiteli içindeki mast hücrelerinin sayısını arttırarak alerjik hastalıkları şiddetlendirir⁽³⁰⁾. IL-9 knock-out farelerde goblet hücresi hiperplazisi ve mastositoz gelişmediği, anti-IL-9 antikorunun kullanılması ile havayolu remodeling için koruyucu etki oluşturduğu gösterilmiştir⁽³¹⁾. Ancak insanlarda IL-9'un blokajı ile pulmoner fonksiyon artışı veya astım alevlenme oranlarında bir düşüş görülmemiştir⁽³²⁾. Hayvan çalışmalarında elde edilen verilere rağmen insanlarda Th9 ve astım arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır.

İlk zamanlarda alerjik astımın aşırı, anormal Th2 hücre yanıtları nedeni ile olduğu düşünülüyordu. Son yıllarda yapılan çalışmalar farklı T hücre alt gruplarının bu patogeneze olan katkılarını ortaya koymaya başlamıştır. Astım artık sadece alerjen spesifik CD4 + T hücresi aracılı kalıplaşmış bir hastalık olarak değil, bir sendrom olarak değerlendirilmelidir. Astım patofizyolojisinde rol alan T hücre alt grupları ve bu hücrelerin birbiri ile etkileşimlerinin ortaya konması astımın tanı ve tedavisi için etkin bir yol gösterici olacaktır.

Alerjide bugün için saptanan pek çok genetik faktörden bazıları; Atopik hastalıklarla ilgili sitokinlerin; IL-1 ailesi (IL-1F), IL-4, IL-5, GM-CSF, IL-6, IL-9, IL-13, IL-33, IL-25, IL-12 ve beta adrenerjik ve steroid reseptörlerinin sentezini kodlayan genlerin yer aldığı 5q kromozomda çeşitli anomaliler tesbit edilmiştir. Dominant geçişli; IgE cevabı ile, FcεR1b zincir geninin yer aldığı 11q kromozomunda D11 S97 bağlantısı arasında bağlantı gösterilmiştir. IgE cevabını düzenleyici rolü olduğu ileri sürülen TCRα (α T hücre reseptörü)'nin yer aldığı 14. kromozomda da anomali saptanmıştır. Altıncı kromozomun kısa kolunda yer alan HLA'ya bağlı alerjene spesifik çeşitli cevaplar gösterilmiştir. Herhangi bir deri testi pozitifliği ile HLA B8 Dw3 kodu arasında, Amb aV alerjeni ile HLA B7, SC31, DR2 kodu arasında, Amb aVI ile DR5 arasında, ev tozu akarları ile HLA-DRB1, DRB3, DRB5 ve DPB1 arasında gibi ilişkiler gösterilmiştir⁽³³⁻³⁶⁾.

Çevresel etkenlerden atopiye neden olan antijenlerin (alerjen) çeşitli immüno-situmulan özellikleri vardır. Çevresel kaynaklarda mevcut antijenlere, enjeksiyon, dijestiyon, inhalasyon yoluyla hepimiz maruz kalmamıza rağmen, sadece genetik yatkınlığı bulunanlarda bunlar alerjen olmaktadır. Atopik alerjik bu bireylerde yanıt genellikle alerjene spesifik IgE antikorları ve IgG4 antikorları ile de olabilmektedir. Ancak IgE ve IgG4 olsun IL-4 ile stimule edilip, IFN-γ ile inhibe ol-

maktadır. İnsana alerjik maddeler hayvanlarda aynı etkiyi göstermeyebilir. Etkinin görüldüğü dozda farklı olup, kişiden kişiye farklılık gösterir⁽³⁷⁾.

Bronşial astımda komplemanda klasik ve alternatif yollardan aktive olabilir. C3a ve C5a'nın aktive olması hücre enflamasyonunda artışa neden olur. Mukoza ve submukozada bulunan makrofajlar aktive olduklarında makrofaj kaynaklı büyüme ve değişim faktörleri salgırlar. Bu da fibroblastlarda kollagen yapımını hızlandırır. Kollagen bazal membranlarda birikir ve onları kalınlaştırır⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Mukoza ve submukozada bulunan makrofajlar aktive olduklarında makrofaj kaynaklı büyüme ve faktörleri salgırlar. Bu da fibroblastlarda kollagen yapımını uyarır. Kollagen bazal membranlarda birikir. Alerjide bazı adezyon moleküllerinin endotel epitel lökosit yüzeylerinde artmış ekspresyonları gösterilmiştir. Bunlardan en iyi bilineni epitel, endotel ve T lenfositlerinde ICAM-1 artışıdır. Bu da lümen eozinofil geçişini başlatarak, inflamasyonu arttırır. Bundan başka endotelde artmış E-selektin, VLA-1, VLA-4 ekspresyonları da gösterilmiştir⁽⁴¹⁾.

Kolinerjik, adrenerjik ve non adrenerjik, non kolinerjik (NANC); nöral mekanizmaların dengeli çalışmasının bozulması da hiperreaktif cevabı arttırır. Asetil kolin (AcH) substans P (SP), nörokinin A (NK-A), NKB, NK-K, ceruloplazmin, kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP) gibi nörotransmitterler; kolinerjik ve non kolinerjik eksitatuvar nöral sistemi oluşturlar. Norepinefrin (NE), epinefrin (E), vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), sApo-2L (TRAIL), peptihistidin metyonin (PHM), malondialdehid (MDA), Total antioksidan kapasitesi, hidrojen peroksidad (H_2O_2), nitrik oksit (NO) ise inhibitör adrenerjik ve non adrenerjik nörotransmitterlerdir. Ancak aynı sinirde inhibitör ve eksitator nörotransmitterlerle birlikte yer almalarına rağmen, çeşitli uyarılanlarla ve dengesiz bir nöral kontrolde farklı salınımlar artmaktadır⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

Noradrenalin (NE) salgılayan sempatik sinirler ve adrenalin (epinefrin =E) salgılayan böbrek üstü bezi ile sağlanır. Sempatik inervasyon solunum yollarında zengin sinir sisteminin aksine çok kısıtlıdır. İmmünohistokimyasal çalışmalar adrenerjik liflerin submukozal bezleri bronşial ve pulmoner damarları ve hava yolu ganglionlarını innerve ettiğini göstermiştir. Fakat hava yolu düz kaslarının ve alveollerinin direkt sempatik inervasyonu yoktur ve/veya çok azdır. Bronkomotor tonüs daha önemli bir şekilde dolaşımda bulunan adrenalin ile etkilenmektedir. Havayolunun adrenerjik kontrolü beta reseptörler

yoluyla bronkodilatasyon artmış kan akımı ve mukus sekresyonu, alfa reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon, artmış mukus sekresyonu şeklindedir⁽⁴⁶⁾.

Nonimmün Mekanizmalar ve Endokrin Bozucular

Mast hücrelerinin çeşitli etkenlerle (güneş, çeşitli gazlar, egzersiz) direkt olarak hazır mediatörlerin salınması söz konusudur. Bu medyatörler immünolojik olaylarda olduğu gibi düz kas, sekretuar hücreler, damar endotelini etkileyerek ve afferent lifleri uyarak, düz kas hiperreaktivitesine sebep olurlar. Bu mekanizmaya terapötik olarak mast hücresi stabilizatörlerinin ve selektif H1 reseptör antagonistlerinin olumlu etkileri söz konusudur^(10,46).

Endokrin bozucuların astıma etkisini gösteren çalışmalar değerlendirildiğinde özellikle fitalat ve BPA maruziyetinin insanlarda astım ve alerji gelişimi arasında ilişkili olabileceği ortaya çıkmaktadır. Hamilelik dönemi, bebeklik dönemi ve çocukluk dönemi gibi gelişimin kritik evrelerinde endokrin bozucu maddelere maruziyetin etkileri de farklı olabilmektedir. Bu nedenle endokrin bozucu kimyasalların toksisitesive alerjik hastalıklar arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi ve endokrin bozucu kimyasal maddelere maruziyet miktarının azaltılması için önerileri içeren kesitsel, mekanistikve müdahale çalışmalarının yapılması gerekmektedir⁽⁴⁷⁾. Özetlenecek olursa genetik ve çevresel etkenlerle duyarlı hale gelmiş immünolojik mekanizmalar kadar nöral ve non nöral, non immünolojik yol da sorumlu olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yalçın AD. Genetic Aspects of Allergic Rhinconjunctivitis: A Review. *J Otol Rhinol* 2015, 4:6<http://dx.doi.org/10.4172/2324-8785.1000258>.
2. Tural Onur S, Yalçın AD, Celik B, Gumuslu S. Evaluation of d-dimer, CXCL8, homocysteine, eosinophil cationic peptide, 25(OH)-vitamin D and immunomodulatory OX-2 levels in allergic patients. *J Asthma*. 2015;52(2):123-127. doi:10.3109/02770903.2014.936450.
3. Yalçın AD, Uzun R. Anti-IgE significantly changes circulating interleukin-25, vitamin-D and Interleukin-33 levels in patients with allergic asthma. *Curr Pharm Des*. 2019;29. DOI: 10.2174/1381612825666190930095725.
4. Göney G, Yalçın AD. Immunotoxicity of Allergens. *J Allergy Ther* 2017, 8:2DOI: 10.4172/2155-6121.1000254
5. Yalçın AD, Cilli A, Bisgin A, et al. Omalizumab is effective in treating severe asthma in patients with severe cardiovascular complications and its effects on sCD200, d-dimer, CXCL8, 25 hydroxyvitamin D and IL-1b levels. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13(9):1335-1341.
6. Yalçın AD, Gumuslu S, Parlak GE, et al. Systemic levels of ceruloplasmın oxidase activity in allergic asthma and allergic rhinitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012; 34: 1047-53. doi:10.3109/08923973.2012.697902.
7. Yalçın AD, Celik B, Yalçın AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016;38(3):253-256. doi:10.3109/08923973.2016.1173057
8. Yalçın AD, Basaran S, Bisgin A, Polat HH, Gorczynski RM. Pollen aero allergens and the climate in Mediterranean region and allergen sensitivity in allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma patients. *Med Sci Monit*. 2013;19:102-110. Published 2013 Feb 11. doi:10.12659/msm.883762
9. Yalçın AD, Basaran S. The effects of climate and aero allergens changes in allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma patients in Mediterranean region between 2011 and 2012. *Med Sci Monit*. 2013;19:710-711. Published 2013 Aug 28. doi:10.12659/MSM.889304
10. Yalçın AD. Astım İmmunopatogenezi, Tusad Göğüs Hastalıkları Kitabı, Bölüm 3, 2020; C121-127.
11. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jan;15(1):57-65.
12. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015 Jan;16(1):45-56.
13. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:713-58.
14. Cohn L, Homer RJ, Niu N, Bottomly K. T helper 1 cells and interferon gamma regulate allergic airway inflammation and mucus production. *J Exp Med* 1999; 190: 1309-18.
15. Mitchell C, Provost K, Niu N, Homer R, Cohn L. Interferon-gamma acts on the airway epithelium to inhibit local and systemic pathology in allergic airway disease. *J Immunol Baltim Md* 1950 2011; 187: 3815-20.
16. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.
17. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004; 22: 789-815.
18. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985-93.
19. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 355-60.
20. Stockinger B, Veldhoen M, Martin B. Th17 T cells: Linking innate and adaptive immunity. *Semin Immunol* 2007; 19: 353-61.
21. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7: 301ra129.
22. Sorbello V, Ciprandi G, Di Stefano A, Massaglia GM, Favatà G, Conticello S, et al. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. *Allergy* 2015; 70: 236-40.

23. Oda N, Canelos PB, Essayan DM, Plunkett BA, Myers AC, Huang S-K. Interleukin-17F induces pulmonary neutrophilia and amplifies antigen-induced allergic response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 12-8.
24. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity* 2013; 38: 414-23.
25. d'Hennezel E, Ben-Shoshan M, Ochs HD, Torgerson TR, Russell LJ, Lejtenyi C, et al. FOXP3 forkhead domain mutation and regulatory T cells in the IPEX syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1710-3.
26. Provoost S, Maes T, van Durme YM, Gevaert P, Bachert C, Schmidt-Weber CB, et al. Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1539-46.
27. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol*. 2009; 10: 857-63.
28. Takahashi K, Hirose K, Kawashima S, Niwa Y, Wakashin H, Iwata A, et al. IL-22 attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen-induced eosinophilic airway inflammation (59.8). *J Immunol* 2012; 188 (1 Supplement): 59.8-59.8.
29. Sonnenberg GF, Nair MG, Kirn TJ, Zaph C, Fouser LA, Artis D. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A. *J Exp Med* 201; 207: 1293-305.
30. Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR. The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 295-307.
31. Kearley J, Erjefalt JS, Andersson C, et al. IL-9 governs allergen-induced mast cell numbers in the lung and chronic remodeling of the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 865-75.
32. Oh CK, Leigh R, McLaurin KK, Kim K, Hultquist M, Molfino NA. A randomized, controlled trial to evaluate the effect of an anti-interleukin-9 monoclonal antibody in adults with uncontrolled asthma. *Respir Res* 2013; 14: 93.
33. Gerard JW, Blumenthal MN. Genetic factors. In: *Bronchial Asthma*. EB. Weiss, M.Stein (eds). 3th ed. Little Brown Comp. Boston pp 26-31, 1993.
34. Godard P, Chanez P, Demoly P, Bousquet J, Pujol J L, Michel FB. *Asthmologie 1*. Ed, Masson SA. Paris 1996.
35. Roitman-Johnson B, Blumenthal NM. Family analysis of histamine release. *J Allergy Clin Immunol* 81: 232, 1988.
36. Marsh DG. Genetic studies of Ig E responsiveness and asthma. In: *From Genetic to Quality of Life*. P Chanez, J Bousquet, FB Michel, P Godard (eds). 1st ed. Hogrefe and Huber Publishers Seattle, pp 9-14, 1996.
37. King PT. Immunochemical properties of antigens that cause atopic diseases. In: *Bronchial Asthma*. EB Weiss, M Stein (eds). 3th ed. Little Brown Comp. Boston pp 43-47, 1993.
38. Bukantz SC, Lockey RF. IgE mediate hypersensitivity. In: *Bronchial Asthma*. EB Weiss, M Stein (eds). 3th ed. Little Brown Comp. Boston pp68-78, 1993.
39. Barnes JB. Inflammation. In: *Bronchial Asthma*. EB Weiss, M Stein (eds). 3th ed. Little Brown Comp. Boston pp 80-94, 1993.
40. Busse WW, Calhoun WF, Sedgwick JD. Mechanism of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 520-4.
41. Laitinen LA, Laitinen A. Structural and cellular changes in asthma. *Eur Respir Rev* 1994; 4: 23, 348-51.
42. Yalcin AD, Ucar S, Gumuslu S, et al. Effects of omalizumab on eosinophil cationic peptide, 25-hydroxyvitamin-D, IL-1b and sCD200 in cases of Samter's syndrome: 36 months follow-up. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35: 524-7.
43. Yalcin AD, Gorczynski RM, Parlak GE, et al. Total antioxidant capacity, hydrogen peroxide, malondialdehyde and total nitric oxide concentrations in patients with severe persistent allergic asthma: Its relation to omalizumab treatment. *Clin Lab* 2012; 58: 89-96.
44. Yalcin AD, Bisgin A, Kargi A, Gorczynski RM. Serum-soluble TRAIL levels in patients with severe persistent allergic asthma: its relation to omalizumab treatment. *Med Sci Monit*. 2012;18(3):PI11-PI15. doi:10.12659/msm.882504.
45. Yalcin AD, Bisgin A, Gorczynski RM. IL-8, IL-10, TGF- β , and GCSF levels were increased in severe persistent allergic asthma patients with the anti-IgE treatment. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:720976. doi: 10.1155/2012/720976. Epub 2012 Dec 19.
46. Szentivany A. Adrenergic regulation. In: *Bronchial Asthma*. EB Weiss, M Stein (eds). 3th ed. Little, Brown Comp. Boston pp 165-190, 1993.
47. Goney G, Yalcin AD. *Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Allerji*. *Solunum Aktuel Dergisi* 2017; 8: 3-5. Available from: https://www.researchgate.net/publication/320558633_Endokrin_Bozucu_Kimyasallar_ve_Allerji [accessed Aug 04 2020].