

Astım Patogenezi

Ismail REİSLİ, Yavuz KÖKSAL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Astım dünyanın pek çok ülkesinde gerek çocukların gerekse erişkinlerin en sık görülen hastalıklarından birisidir. Astımın; genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, inhaler allerjenler, hava kirliliği ve sigara dumanı gibi bir çok faktörün neden olduğu hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Bu inflamasyonun temelinde Th2 tip lenfositlerin ve eozinofillerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak astımın patogenezi konusundaki bilgilerimizin artması, astım prevalansındaki artışı engelleyememiştir. Bu nedenle 21. yüzyılın başlarında bulunduğumuz şu yıllarda astım, önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini hala korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Astım patogenezi, atopi

SUMMARY

Pathogenesis of asthma

Asthma is one of the commonest diseases in children and adults in many countries. The prevalence of asthma has dramatically increased in recent years. The development of asthma depend on an interaction between genetic factors, environmental exposure to allergens, and nonspecific adjuvant factors such as tobacco smoke, air pollution, and viral infections. These factors initiates a series of immunological changes, resulting in airway inflammation. The airway inflammatory process is characterized by chronic eosinophilic and Th2 type lymphocytic infiltration. Although the knowledge about asthma pathogenesis has increased, the prevalence of asthma has not decreased. Therefore, the asthma still is a threat for the society's health at the beginning of the 21st century.

Key Words: Pathogenesis of asthma, atopy

Astım, yatkın bireylerde tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarıyla seyreden, bu semptomların kendiliğinden veya tedaviyle düzeldiği, değişik uyarılara karşı artmış hava yolu cevaplılığının bulunduğu kronik bir solunum yolu hastalığıdır (1).

Ailesinde atopik hastalık öyküsü (atopik astım, atopik dermatit, allerjik rinokonjonktivit) ve cilt testlerinde allerjen duyarlılığının tespit edildiği bireylerde astım, allerjik (ekstresek) karakterdedir. Allerjik (atopik) astımı olan hastaların serumlarında allerjen spesifik immünglobulin E (IgE) antikorları bulunmaktadır. Astımlı çocukların % 90'ı, erişkinlerin ise % 50'den fazlası allerjiktir. Allerjik astımda semptomların ortaya çıkışı allerjen teması ile ilişkilidir ve genellikle 20 yaş öncesinde başlar (2-4).

Nonatopik (intrensek) astımın meydana gelmesinde ise, viral solunum yolu enfeksiyonları, egzersiz, psikolojik faktörler, iklim ve çevre faktörleri sorumlu tutulmaktadır. Bu hastaların cilt testlerinde allerjen

duyarlılığı tespit edilmez. Kendilerinde ve ailelerinde atopik hastalık öyküsü yoktur. Total serum IgE düzeyi genellikle normal sınırlar içindedir ve allerjenlere karşı spesifik IgE antikorları saptanmaz. Çocukluk çağında görülen nonatopik astımlı olguların prognozu, atopik astımlı çocuklara göre daha iyidir. Erişkin nonatopik astımlı hastaların semptomları ise hayatın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar ve daha ağır bir klinik tablo söz konusudur. Kadınlarda daha sık görülen nonatopik astım ile nazal polip ve aspirin duyarlılığı birlikteliği de daha fazladır. (2,3).

Çocukluk çağında astım prevalansı tüm dünyada bölgesel farklılıklar göstermektedir. Uluslararası Çocukluk Çağında Astım ve Allerjik Hastalıklar Çalışması (ISAAC) sonuçlarına göre 6-14 yaş grubundaki çocuklarda son 1 yıldaki astım prevalansı % 1,6-36,8 arasında değişmektedir. En yüksek prevalans ile en düşük prevalansın görüldüğü ülkeler arasında 20 kat fark olduğu bildirilmektedir. Astım prevalansının en yüksek olduğu ülkeler İngiltere,

Avustralya, Yeni Zelanda ve İrlanda; en düşük olduğu ülkeler ise Doğu Avrupa, Uzak Doğu ve Orta Asya ülkeleridir (5).

Astım dünyada olduğu gibi ülkemiz için de önemli bir sağlık sorunudur. Buna paralel olarak astım prevalansı ile ilgili araştırmalar ülkemizde de yapılmaktadır. Değişik bölgelerimizde gerçekleştirilen çalışmalarda, 6-17 yaş grubu çocuklarda astım prevalansının % 3,8-12,9 arasında değiştiği, Ege Bölgesi'nde en düşük (%3,8), Akdeniz (%12,9) ve Karadeniz (% 10,2) Bölgeleri'nde ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (6-11).

Çocukluk çağına erkeklerde iki kat fazla olan astım, puberteden sonra her iki cinsten eşit oranda görülmektedir. Astımlı çocuk olguların % 80-90'ında semptomlar 5 yaşından önce gözlenmektedir. Bu olguların % 30'unda ise semptomlar ilk 1 yaşta ortaya çıkmaktadır. Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde tekrarlayan wheezingi olan çocukların %30-50'sinde geç çocukluk döneminde astım gelişmektedir. Astımlı çocuklarda prognoz genellikle iyidir. Olguların yaklaşık % 50-70'inde erişkin yaşlara ulaşmadan önce semptomlar ortadan kalkmaktadır. Ancak yaklaşık % 5 kadarında ağır hastalık tablosu görülmekte ve bunların % 95'inde de erişkin yaşlarda astım semptomları devam etmektedir (3,12).

ASTIM PATOGENEZİ

Astım alt solunum yollarında geri dönüşümlü obstrüksiyon, pek çok uyarana karşı artmış hava yolu duyarlılığı ve kronik inflamasyon ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bronş aşırı duyarlılığı astımın klinik yönünü yansıtmaktayken, hava yolu inflamasyonu hastalığın altta yatan temel mekanizmasıdır (13). Atopik olsun yada olmasın astımın tüm formları solunum yollarında eozinofillerden, mast hücrelerinden ve aktive olmuş T lenfositlerden zengin bir inflamasyon ile birliktedir (4,14-16). Hastalarda görülen öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum gibi semptomlar, meydana gelen inflamasyon sonucu oluşan hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Ayrıca hava yollarındaki kronik inflamasyon sonucu hava yollarında değişik uyarılara karşı artmış duyarlılık ortaya çıkmaktadır (13,16).

1. ASTIMA YATKINLIK OLUŞTURAN FAKTÖRLER

a) GENETİK FAKTÖRLER: Astımın meydana gelmesinde genetik faktörler önemli rol oynamakta ve günümüzde atopi, astım gelişimi için en önemli risk faktörü kabul edilmektedir. Atopi terimi, önceleri aile bireylerinde allerjik rinokonjonktivit, atopik astım ve

atopik dermatit görülmesi durumu için kullanılırdı. Fakat IgE nin keşfinden sonra atopi, çevresel allerjenlere karşı spesifik IgE sentez edilmesi olarak kabul edildi (3). Atopik kişilerde astım riski nonatopiklere göre 10-20 kat daha fazladır (17). Genel popülasyonda astım % 5-10 oranında görülürken, anne astımlı ise doğacak bebekte astım görülme olasılığı % 20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisi de astımlı ise bu oran % 50'nin üzerine çıkmaktadır (12,17). Monozigotik ikizlerde her iki kardeşin birden astımlı olma olasılığı, dizigotik ikizlere göre daha yüksek olup % 50-60'lara kadar yükselmektedir (18). Enfeksiyonlara karşı savunmada önemli olan inflamatuvar yanıtın mediatörlerini belirleyen genler, antijen sunumunu belirleyen genler ve allerjik immün yanıtla birliktelik gösteren sitokin ve kemokinleri belirleyen genlerde oluşabilecek mutasyonlar, astım ve atopi gelişiminde rol oynayabilir (17-21). Astım ve atopi gelişiminden sorumlu olduğu düşünülen genler Tablo 1'de gösterilmiştir.

b) ÇEVRESEL FAKTÖRLER: Astımın ortaya çıkmasında genetik faktörler ile çevresel allerjenlerle karşılaşma ve nonspesifik faktörler (sigara, hava kirliliği ve enfeksiyonlar) arasındaki etkileşimler de rol oynamaktadır (3). Ailesinde atopi ve astım öyküsü olan bebeklerin intrauterin dönemde ve yaşamın ilk 2-3 yılında karşılaştıkları çevresel faktörlerin astım gelişiminde önemli olduğu bildirilmektedir. Intrauterin dönemde annenin aldığı allerjenler ve sigara fetusu duyarlı hale getirebilmektedir. Doğumdan sonraki dönemde karşılaşılan aeroallerjenler, evde sigara içilmesi, hava kirliliği ve viral solunum yolu enfeksiyonları bebeğin duyarlı hale gelmesinde rol oynamaktadır (Şekil 1). Bebeklik çağına geçirilen kabakulak, tüberküloz gibi enfeksiyonların atopi ve astım oluşmasını önlediği, yine sık geçirilen bebeklik enfeksiyonlarının interlökin 12 (IL-12) ve interferon gamma (IFN- γ) sentezini artırıp allerjik immün yanıtı baskılayarak atopi ve astım riskini azalttığı kabul edilmektedir (3,22,23).

2. DUYARLANMA

Atopik astımlı hastalarda bilinen bir allerjen ile, nonatopik astımlı hastalarda ise çevresel, mesleki, infeksiyöz ve henüz tam olarak bilinmeyen nedenlerle duyarlanmaya neden olan bir immün yanıt gelişir (3,4,15,23,24). İmmün yanıtın meydana gelebilmesi için antijenin bir takım işlemlerden geçirilerek yardımcı (helper) T (Th) lenfositlerine sunulması gerekir. Bu sunumla birlikte T lenfositler, mikro

Tablo 1. Astım ve atopiden sorumlu genler

Kromozom	Gen
5q23-q31	IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, glukokortikoid reseptörü, β-adrenerjik reseptör, hücre farklılaşma antijeni-14
6p21.1-p23	İnsan lökosit antijeni kompleksi, tümör nekroz faktörü-α
7q35	T hücre reseptörü-β
9q31.1	Tropomyozin bağlayıcı protein
11q13	Yüksek affiniteli IgE reseptörü, Klara hücre sekretuar protein-16/14
12q14-q24.33	STAT6, IFN-γ, Kök hücre faktörü, IGF-1, LTA4H, NFY-β, BTG-1
13q14.3	Tümör protein geni
14q11.2-q13	T hücre reseptörü-α/δ
14q32	İmmünglobulin ağır zincir geni
16p12.1	IL-4 reseptörü
17p11.1-q11.2	C-C kemokin topluluğu
Xq28/Yq28	IL-9 reseptörü

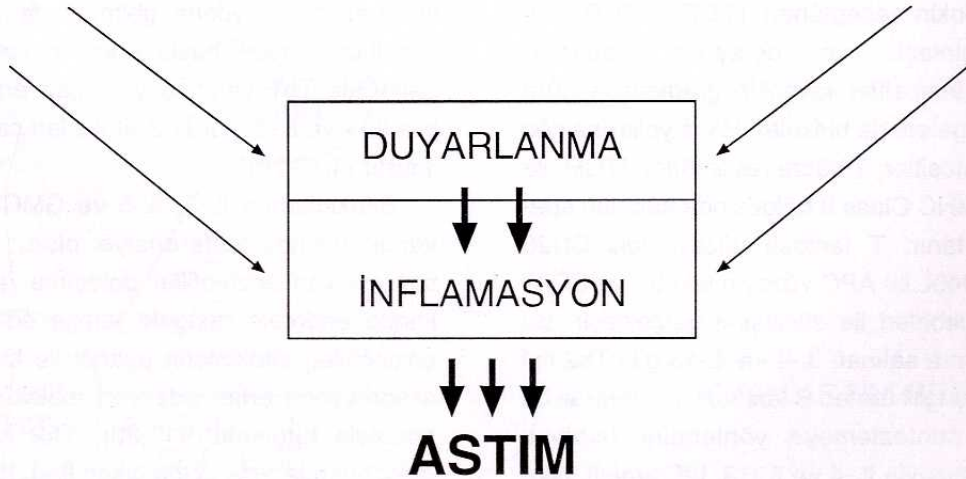
IL: interleokin, GM-CSF: granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, STAT: sinyal iletimi ve yazılım aktivatörü, IFN: interferon, IGF: insülin benzeri büyüme faktörü, LTA: lökotrien A, NFY: nükleer faktör Y, BTG: B hücre translokasyon geni

GENETİK YATKINLIK

- ATOPİ
- GENETİK YATKINLIĞI DÜZENLEYEN FAKTÖRLER

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

- PRENATAL ETKİLER
- ALLERJENLER
- SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI
- SİGARA DUMANI
- PREMATÜRELİK
- BESİNSEL FAKTÖRLER
- HAVA KİRLİLİĞİ



Şekil 1. Astımda gen-çevre etkileşimleri

çevrelerindeki sitokinlere göre alt gruplara (Th1 ve Th2) farklılaşırlar ve farklı immün yanıtlar meydana getirirler. Th1 lenfositler esas olarak IL-2, IL-12, IFN- γ ve tümör nekroz faktör (TNF)- β salgılayarak, Th2 lenfositler ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 salgılamaktadır. Her iki alt grup lenfositler IL-3, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve TNF- α 'yı da sentez ederler. Th1 ve Th2 fenotipi arasındaki dengeyi sağlayan immün yanıtta, antijenin özelliklerinin nasıl bir etkisi olduğu konusu tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ortamda eozinofil, bazofil ve mast hücreleri tarafından salınan IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa T lenfositler Th2 olarak farklılaşırken, IL-12 ve IFN- γ nın yoğun olarak bulunması Th1 tipi farklılaşmayı sağlamaktadır. Th1 lenfositler IL-2 ve IFN- γ salgılayarak gecikmiş tip immün yanıtta rol oynarken, Th2 lenfositlerin salgıladığı IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 ise B lenfositlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasına ve IgE sentez etmesine neden olmaktadır. Th1 ve Th2 lenfositler karşılıklı olarak birbirlerini kontrol etmekte, Th2 lenfositler salgıladıkları IL-4 ve IL-10 ile Th1 tipi farklılaşmayı engellerken, Th1 lenfositler de IFN- γ ile Th2 tipi farklılaşmayı engellemektedirler (Şekil 2) (13,25).

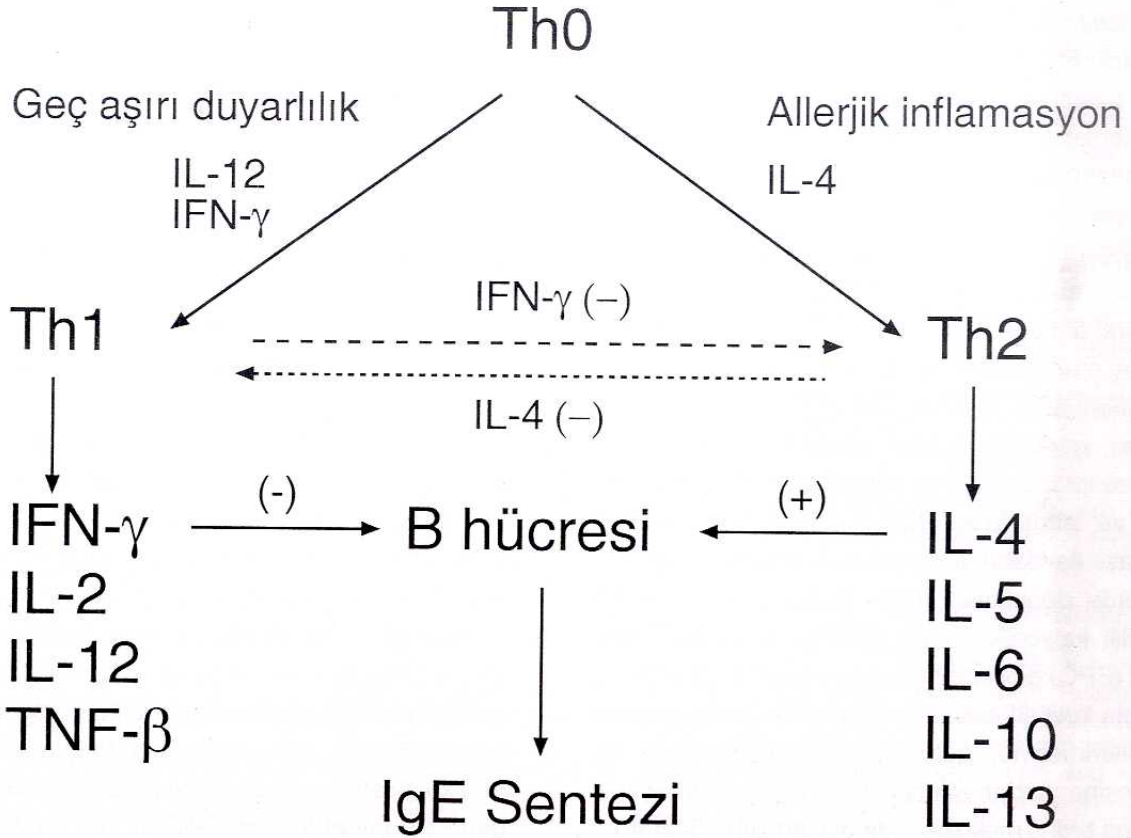
Astımda immünopatolojik olaylar antijenin solunum yolu mukozasına gelmesi ile başlar. Antijenler, solunum yollarında bol miktarda bulunan alveoler makrofaj ve mukozal dendritik hücrelerce fagosite edilip, parçalanır. Alveoler makrofajlar ve dendritik hücreler (antijen sunan hücreler: APC) antijenleri T hücrelerine sundukları lenf nodlarına göç ederler. Antijen parçacığı (epitop) bu hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC Class II doku uygunluk molekülünü aracılığı ile T lenfositlere sunulur. T lenfositlerin yüzeyinde kemokin reseptörleri (CCR3, CCR4 ve CCR8) belirginleşir ve dolaşıma katılırlar. Dolaşımdaki T lenfositler kemokin gradientine göre inflamasyon bölgelerinde birikirler. Hava yollarına göç etmiş olan T lenfositler, T hücre reseptörleri (TCR) ile APC üzerinde MHC Class II bölgesinde sunulan spesifik antijenini tanır. T lenfosit yüzeyindeki CD28 molekülü ve CD40L ile APC yüzeyindeki B7 ve CD40 moleküllerinin birbirleri ile etkileşimi gerçekleşir. Bu etkileşimden sonra salınan IL-4 ve IL-13 gibi Th2 tipi sitokinler, IgG ve IgM üreten B lenfositleri uyurarak bu hücreleri IgE sentezlemeye yönlendirir (isotype switching). Dolayısıyla IL-4 ve IL-13, IgE aracılı inflamatuvar yanıtlarda ve atopinin ortaya çıkmasında önemli rol oynayan sitokinlerdir (13,21,25,26).

Th2 lenfositlerin uyarısı ile B lenfositlerden aşırı miktarda IgE sentezlenmeye başlanması artık kişinin duyarlı hale geldiğini gösterir. Sentezlenen IgE mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek affiniteli reseptörüne (Fc ϵ R1) bağlanır. Duyarlanmış kişilerin allerjen ile tekrar karşılaşması durumunda IgE molekülleri arasında köprüleşme meydana gelir. Bu köprüleşme sonucu mast hücrelerinden hem mediatör salınımı (degranülasyon) gerçekleşir, hem de yeni mediatör sentezi başlar. Mast hücrelerinde sentezlenip sitoplazmik granüllerde depolanan histamin, triptaz gibi mediatörler hücre dışına çıkarken, lökotrien ve prostaglandinler gibi yeni mediatörler de sentezlenir. Bu proinflamatuvar mediatörlerin ve kemoatraktan moleküllerin üretimi bir yandan kronik astım gelişimine neden olan olaylar zincirini başlatırken, diğer yandan bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, müküs sekresyonu ve bronkospazm oluşturarak astımlı hastada akut astma ataklarının ortaya çıkmasına neden olur (Şekil 3) (17,25,27).

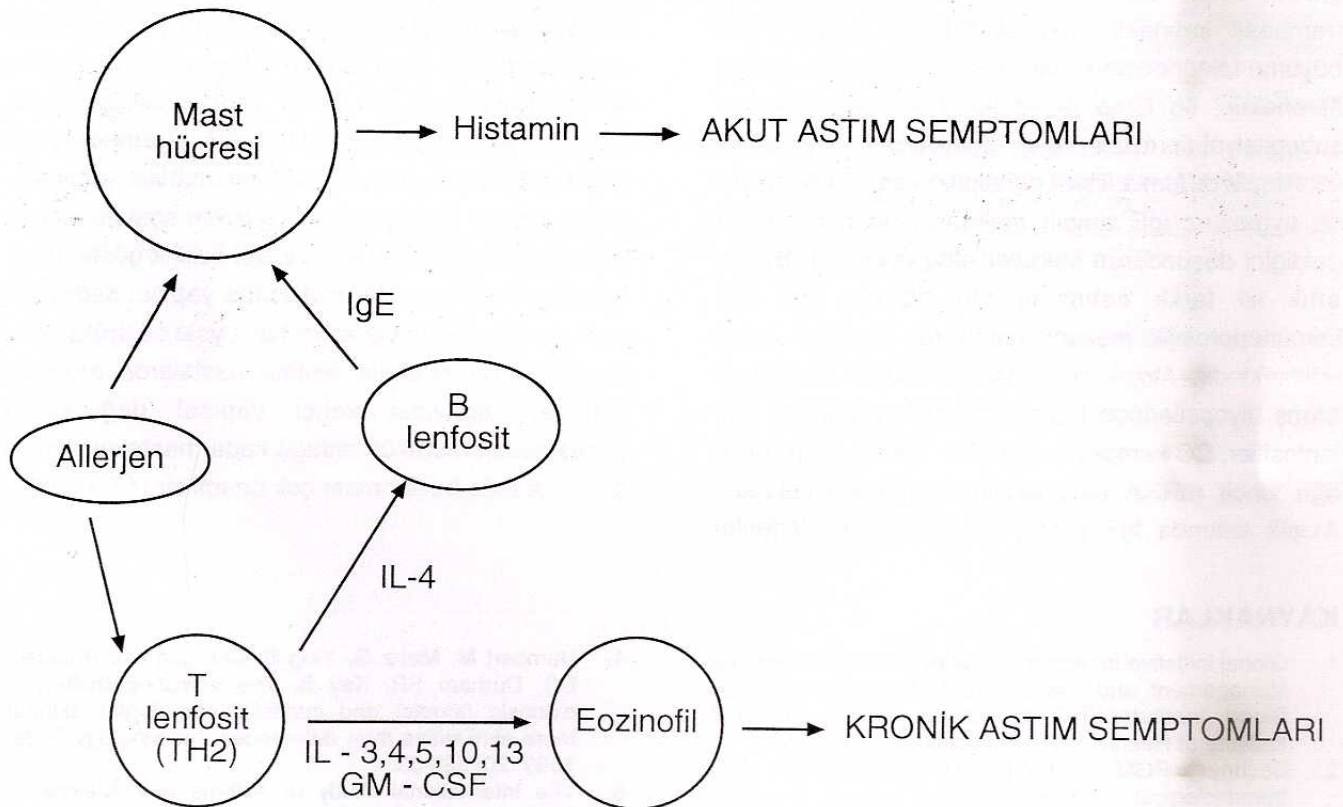
3. HAVA YOLLARINDAKİ İNFLAMASYONUN ÖZELLİKLERİ

Astımdaki hava yolu inflamasyonunun başlamasında olduğu gibi kalıcı nitelik kazanmasında da rol oynayan esas hücrenin T lenfositler olduğu düşünülmektedir. Th2 lenfositlerden salgılanan IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofillerin inflamasyon bölgesinde birikmelerini, aktive olmalarını ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlayarak astımlı hastaların hava yollarında meydana gelen eozinofilik inflamasyonda rol oynamaktadır (14,25,26,28). Çünkü astımlı hastaların bronş mukozasında kişinin atopik olup olmaması ile ilişkisiz olarak eozinofilik inflamasyon meydana gelmektedir (17,20). In vitro koşullarda atopik hastalardan alınan T lenfositlerin, genellikle Th1 yanıtına yol açan antijenlere yanıtta bile IL-4 ve IL-5 gibi Th2 sitokinleri salgıladığı gösterilmiştir (4,13,29).

Sitokinlerden IL-3, IL-5 ve GMCSF'in uyarısı ile kemik iliğinde differansiye olup, matürasyonunu tamamlayan eozinofiller dolaşıma geçerler. Kapiller kanda endotele rastgele temas ederek akıp giden eozinofiller, sitokinlerin uyarısı ile kapiller endotelde ekspresyonu artan adezyon molekülleri aracılığı ile endotele tutunurlar (17,20). Th2 lenfositlerden ve mast hücrelerinde açığa çıkan IL-4, IL-5 gibi sitokinler nötrofillerde bulunmayan, eozinofillerde bulunan bir adezyon molekülü olan VLA-4'ün (very late antigen-4)



Şekil 2. Th lenfositlerin fonksiyonel alt tiplerinin etkileşimi ve immün yanıtın gelişimi



Şekil 3. Allerjen teması sonrası klinik astım semptomları

hücre yüzeyinde belirmesine neden olarak, eozinofillerin VLA-4 aracılığı ile endoteldeki ligandına (VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1) bağlanmasını sağlar. Bu olay, bronşial astımda selektif eozinofilik inflamasyonu açıklayan bir mekanizma olarak kabul görmektedir. Endotele sıkıca bağlanıp, inflamasyon bölgesinde tutulan eozinofiller adezyon molekülleri aracılığı ile endoteli geçerek (diapedez) interstisyel dokuya gelir (16,17,20).

Bronş mukozasına göç eden eozinofillerin ortamda bulunan IL-4, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinlerle apoptozu yavaşlar, yaşam süreleri uzar. (16,30). Yüzey reseptör sayıları ve inflamatuvar mediatör üretimleri ve sitotoksik etkileri artar. Eozinofillerin uyarılması ile daha önce sentez edilip sitoplazmik granüllerde depolanan major basic protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) gibi enzimler açığa çıkar. Bunlar bronş epiteli için kuvvetli toksik maddelerdir. Bronş epitelinin zedelenmesine, bütünlüğünün bozulmasına ve dökülmesine neden olurlar (16,17). Kronik astımlı hastaların bronş mukozasında oluşan diğer önemli bir değişiklik bazal membran altında bağ dokusu artışıdır. Epitel hücrelerinden, mast hücrelerinden ve eozinofillerden açığa çıkan IL-1, triptaz, transforming growth faktör alfa (TGF- α) ve beta (TGF- β) ile trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerinin etkisi ile bazal membran altında fibronektin, tip I, tip III ve tip V kollajen birikerek subepitelyal fibrozise neden olmaktadır (17,31,32).

Atopik durumla ilişkili olmaksızın astımlı hastalarda uygunsuz IgE aracılı mekanizmaların meydana geldiğini düşündüren bulgular elde edilmiştir. Bugün artık iki farklı astım tipinde benzer pek çok immünopatolojik mekanizmanın rol oynadığı kabul edilmektedir. Atopik ve nonatopik astımlı hastaların bronş biyopsilerinde benzer olarak eozinofiller, Th2 lenfositler, CC kemokinler, Fc ϵ RI+ hücreler, IgE nin ϵ ağır zincir mRNA ekspresyonu tespit edilmektedir. Atopik astımda IgE aracılı inflamasyona allerjenler

neden olurken, nonatopik astımdaki IgE aracılı inflamasyona viral antijenler ve otoimmün olayların yol açabileceği ileri sürülmektedir. Bir düşünceye göre nonatopik astım, influenza benzeri bir solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen bir çeşit otoimmünite veya otoallerji olabilir. Nonatopik astımın henüz tespit edilmemiş bir allerjen ile de meydana gelebileceği ve semptomların kontrol altına alınmasında atopik astımlılarda olduğu gibi allerjenlerden korunma yöntemleri ile fayda sağlanabileceği bildirilmektedir (4).

Sonuç olarak astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin de etkisiyle bronş mukozasında kronik eozinofilik bir inflamasyon oluşur. Allerjenler, viral solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği, sigara, egzersiz gibi tetik çeken faktörler kronik hava yolu inflamasyonunun alevlenmesine ve akut astım ataklarına neden olur. Mast hücre kaynaklı mediatörler mukozada oluşan müküs salgısının artışı, vazodilatasyon, damar geçirgenliğinin artışı, ödem ve bronkokonstriksiyon ile karakterize akut değişikliklerden sorumludur. Eozinofiller ve lenfositler ise inflamasyonun kronikleşmesinde rol alırlar. Kronik inflamasyon ve akut inflamatuvar ataklar sonucunda bronş mukozası zedelenir. Oluşan bu zedelenmeyi onarmak amacıyla organizmanın gösterdiği çaba bronş mukozasında subepitelyal fibrozis, bronş düz kas hipertrofisi, yeni damar oluşumları ve goblet hücre hiperplazisi gibi kalıcı yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur (remodelling). Hastalığın başlangıcında akut inflamatuvar atakların neden olduğu bronkospazm ve ödem sonucu oluşan hava yolu obstrüksiyonu reversibl özellik gösterirken, hastalığın ilerlemesi ve mukozada yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasıyla kalıcı hava yolu obstrüksiyonu oluşabilir. Bu nedenle astımlı hastalarda antiinflamatuvar tedavinin kalıcı yapısal değişiklikler yerleşmeden mümkün olduğu kadar hastalığın erken dönemlerinde başlanması çok önemlidir (17,31,33).

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Heart, Lung, Blood Institute/WHO Workshop Report. National Institute of Health. 1995; Publication no: 95-3659.
2. Bochner PGM, Udem BJ, Lichtenstein FP. Immunological aspects of allergic asthma. Ann Rev Immunol 1994; 12: 295-335.
3. Host A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. Allergy 2000; 55: 600-8.
4. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, Kay B. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. Immunology Today 1999; 20: 528-33.
5. The International Study of Asthma and Allergies In Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-32.

6. Karaman O, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy* 1997; 52: 689-90.
7. Kendirli GS, Altintas DU, Alpaslan N, Akmanlar N, Yurdakul Z, Bolat B. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 347-50.
8. Küçükhöyük S, Aydın M, Çetinkaya F, Dinç H, Gürses N, Saraçlar Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 149-53.
9. Sapan N. Prevalence of allergic diseases in school children in Bursa. *Uludağ Univ Tıp Fak Derg* 1994; 21: 165-9.
10. Saraçlar Y, Yigit S, Adalioglu G, Tuncer A, Tuncbilek E. Prevalence of allergic diseases and influencing factors in primary-school children in the Ankara Region of Turkey. *J Asthma* 1997; 34: 23-30.
11. Tanaç R, Kurugöl Z, Demir E, Özdoğru E. Ege Bölgesi'nde 10-17 yaş grubu okul çocuklarında allerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk sağlığı ve Hast Derg* 1996; 39: 77-85.
12. Sly MR. Allergic Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. WB Saunders Company, USA. 2000; p: 664-80.
13. Mazzarella G, Bianco A, Catena E. Th1/th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy* 2000; 55: Supple 61: 6-9.
14. Chihara J, Yasuba H, Tsuda A, Urayama O, Saito N, Honda K, Kayaba H, Yamashita T, Kurimoto F, Yamada H. Elevation of plasma level of RANTES during asthma attacks. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: S52-5.
15. Folkard SG, Westwick J, Millar AB. Production of IL-8, RANTES and MCP-1 in intrinsic and extrinsic asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10: 2097-104.
16. Walsh GM. Advances in the immunobiology of eosinophils and their role in diseases. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1999; 36: 453-96.
17. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 1997; 350 (Suppl 2): 5-9.
18. Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunology Today* 1998; 19: 325-32.
19. Barnes KC. Atopy and asthma genes – where do we stand? *Allergy* 2000; 55: 803-17.
20. Leung DYM. Immunologic basis of chronic allergic disease: clinical messages from the laboratory bench. *Pediatric Res* 1997; 42: 559-68.
21. Shirakawa T, Deichmann KA, Izihara K, Mao XQ, Adra CN, Hopkin JM. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunology Today* 2000; 21: 60-4.
22. Miles EA, Warner JA, Jones AC, Colwell BM, Bryant TN, Warner JO. Peripheral blood mononuclear cell proliferation responses in the first year of life in babies born of allergic parent. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 780-8.
23. Shirakawa T, Enomoto T, Shimaru S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin response and atopic disorders. *Science* 1997; 275: 77-9.
24. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nature Immunology* 2001; 2: 108-15.
25. Marone G. Asthma: recent advances. *Immunology Today* 1998; 19: 5-9.
26. Yssel H, Graux H. Characterization of T cell subpopulations involved in the pathogenesis of asthma and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 10-8.
27. Homey B, Zlotnik A. Chemokines in allergy. *Current Opinion in Immunology* 1999; 11: 626-34.
28. Zeibecoglou K, Ying S, Yamada T, North J, Burham J, Bungre J, Meng Qui, Kay Barry, Robinson DS. Increased mature and immature CCR3 messenger RNA+ eosinophils in bone marrow from patients with atopic asthma compared with atopic and nonatopic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 99-106.
29. Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: Suppl 1: 22-7.
30. Simon HU, Alam R. Regulation of eosinophil apoptosis: Transduction of survival and death signals. *Int Arch Immunol* 1999; 118: 7-14.
31. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P, Michel FB. Asthma: a disease remodelling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3-11.
32. Elias JA. Airway remodelling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S168-71.
33. Foster PS, Mould AW, Yang M, Mackenzie J, Mattes J, Hogan SP, Mahalingam S, Mckenzie ANJ, Rothenberg ME, Young IG, Matthaai KI, Webb DC. Elemental signals regulating eosinophil accumulation in the lung. *Immunological Rev* 2001; 179: 173-81.