

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**2016-2017 EĞİTİM-ÖĞRETİM YILI**

**DERS NOTLARI**

**DERSİN ADI: Allerjik inflamasyon**

**DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ: Prof. Dr. Dilşad Mungan**

**DÖNEM: 4**

**DERSİN VERİLDİĞİ KLİNİK STAJ: İmmünoloji - Allerji**

**KLİNİK STAJLAR İÇİN;**

**DERSİN AÜTF ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ ÖĞRENME DÜZEYİ:**

**T TT Ön tanı A İ K**

**DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER**

Adaptif ve innate immünite

İmmun sistem hücreleri

**ÖĞRENME KAZANIMLARI**

**Bu dersin sonunda öğrenciler;**

1. Atopi, allerji, hipersensitivite, duyarlanmayı tanımlar
2. Hipersensitivite reaksiyonlarını sınıflar, hastalıkların oluş mekanizmalarını kavrar
3. Allerjik inflamasyonda rol alan hücreleri tanır, mekanizmaları kavrar

**DERSİN İÇERİĞİ**

1. Atopi, allerji, hipersensitivite tanımı
2. Hipersensitivite reaksiyonları (Coombs-Gel)
3. Allerjik inflamasyonun patogenezi

**DERS NOTU**

**Tanımlar:**

Atopi, allerji, hipersensitivite tanımlamaları genelde birbirinin yerine kullanılmakla birlikte, her birinin farklı anlamları vardır. Allerjik hastalıkların patogenezi için bu farklılıkların iyi bilinmesi gereklidir.

**Hipersensitivite:** Duyarlı kişilerde uyananlarla tekrarlayan maruziyet sonrasında – normal kişilerde olmayan - reaksiyonların ortaya çıkmasıdır.

**Atopi:** Çevresel allerjenlere karşı kişisel IgE yapma yatkınlığıdır. Hücresel açıdan değerlendirildiğinde atopi CD4 T lenfositlerin Th2 yönüne kaymış bir yanıtı olarak tanımlanabilir. Th2 lenfositler plazma hücrelerinden spesifik IgE oluşumunu sağlayan IL-4 ve IL-13 sentezlerler.

**Duyarlanma:** Bir allerjene karşı spesifik Ig E varlığını ifade eder. Bir allerjene duyarlı olmak allerjik olmak anlamına gelmez; söz konusu allerjene karşı IgE sentezlenmiş olabilir ama kişi o allerjenle karşılaşınca semptom göstermeyebilir. Neden bazı kişilerin sadece duyarlı olduğu bazıların ise allerjik semptom gösterdiği tam olarak bilinmemektedir.

**Allerji:** Allerjenle temas sonucu ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonudur. Bir kişide bir allerjene karşı spesifik IgE mevcutsa ve o allerjeni içeren madde ile temas sonucu semptomlar ortaya çıkıyorsa, allerji veya allerjik hastalıktan söz edilir.

Bu nedenle toplumda duyarlı kişilerin sayısı allerjik hastalığı olanlardan daha fazladır. Başka bir deyişle her duyarlı birey allerjik değildir.

**Allergen:** Spesifik IgE antikorunu oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren maddelerdir.

### **Hipersensitivite reaksiyonları (Coombs ve Gell sınıflaması):**

Hipersensitivite reaksiyonları doku hasarının altında yatan mekanizmalara göre 4 tipe ayrılmıştır:

Tip I: IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu

TipII: Sitotoksik aşırı duyarlılık reaksiyonu

Tip III: İmmün kompleks tipi aşırı duyarlılık reaksiyonu

Tip IV: Hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonu

#### **Tip I: IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu**

Allerjenle karşılaştıktan sonra dakikalar veya saatler içinde gerçekleşen bir reaksiyondur. Allerjene karşı IgE tipinde spesifik antikorlar oluşur, bu antikorlar dokudaki mast hücreleri ve dolaşımdaki bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli reseptörlere (FceRI) bağlanırlar. Allerjenle tekrarlayan temasta allerjen IgE molekülüne bağlanarak degranülasyona neden olur. Histamin, serotonin gibi hemen salınan mediatörlerin yanı sıra dakikalar içinde hücrede yeniden sentezlenen lökotrienler, prostoglandinler, bradikinin, PAF gibi mediatörler de reaksiyonun geç fazını oluşturur.

Tip 1 reaksiyona örnek hastalıklar/durumlar:

Anafilaksi, Allerjik astım, allerjik rinit, atopik dermatit, ilaç allerjileri

#### **Tip II : Sitotoksik tip aşırı duyarlılık reaksiyonu**

Hücrelerin antijenik komponentine karşı antikor oluşmasıyla meydana gelir. Oluşan antikorlar IgG veya IgM yapısındadır. Antikoron hücre yüzey reseptörüne bağlanması sonucu hücre hasarı gelişir veya bu bağlanma sito-stimulan etki oluşturur. Bu nedenle Tip II reaksiyon; TipIIa- sitotoksik ve Tip IIb - hücre stimüle edici tip olarak ayrılmıştır. Sitotoksik tipte, Antijen-antikor etkileşimi ile lokal anaflatoksin (C5a) üretimi, polimorfonükleer lökosit birikimi ve ardından hidrolitik nötrofil enzimlerinin salınımına bağlı olarak doku hasarı meydana gelir. Bu gruba en iyi örnek kan transfüzyon reaksiyonudur. A,B,O antijenlerine karşı oluşan antikorlar farklı bir grup transfer edildiğinde ilgili kan grup antijeni ile bağlanırlar ve kompleman aracılığıyla

hücreler lizise uğrarlar. Yenidoğanın hemolitik hastalığı diğer bir örnektir. Fetal kan grubu antijenlerine karşı oluşan IgG yapısındaki antikorlar plasentadan geçerek fetal eritrositlerin yıkımına yol açarlar. Tip IIb de ise hücre yüzey reseptörüne bağlanan antikorlar fonksiyon artması ya da azalmasına neden olurlar. Graves hastalığında tiroid hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı oluşan IgG tipindeki antikorlar antijenle birleştiğinde tiroid hormon üretimi uyarılır ve tirotoksikoz meydana gelir. Myastenia Gravis'te ise asetil kolin reseptörlerine karşı otoantikorlar oluşur ve fonksiyon azalması ile sonuçlanarak çizgili kas kasılması azalır.

Tip II hipersensitivite reaksiyonuna örnek hastalıklar

Tip IIa: Otoimmün hemolitik anemi, Goodpasture Sendromu, Yenidoğanın hemolitik hastalığı, kan transfüzyon reaksiyonları

Tip IIb: Myastenia Gravis, Graves Basedow hastalığı

### **Tip III: İmmün kompleks tipi aşırı duyarlılık reaksiyonu**

Solubl bir antijene karşı oluşan antikor ile antijenin bağlanarak kompleman sistemini aktive etmesi sonucu ortaya çıkan bir reaksiyondur. Antijen-antikor birleşmesi sonucu immün kompleks oluşur. Antijen eksojen (mikroplar, viruslar) veya endojen (serum proteinleri) olabilir. Reaksiyonun şiddeti immün kompleksin büyüklüğü ve dağılımı ile ilişkilidir. İmmün kompleksler damar duvarında, eklemlerin sinovyal membranında, böbrekte glomerüler bazal membranda ve beyinde koroidal pleksusta sık gözlenir.

İmmün kompleksin kompleman sistemini aktive etmesiyle olaylar başlar. Kompleman yıkım ürünleri olan anafлотоксинler (C3a, C4a, C5a) lokalize mast hücre degranülasyonu ve ardından lokal vasküler permeabilite artışına yol açarlar. Kompleman yıkım ürünleri aynı zamanda nötrofillerin bölgeye toplanmasına neden olurlar. C3b immün kompleksi çevreleyerek opsonin görevi yapar, nötrfiller immün komplekse CR1 reseptörü aracılığıyla bağlanır, sonuçta membran atak kompleksinin de katkısıyla doku hasarı meydana gelir.

Tip III reaksiyon lokal ya da sistemik olabilir.

Lokalize reaksiyonda intradermal ya da subkutan yolla uygulanan antijen dolaşımdaki antikorlar ile immün kompleksler oluşturur. İmmün kompleks depolanmasının olduğu bölgeye nötrofil göçü olur, bölgesel doku hasarı gelişir, ödem ve eritem meydana gelir. 4-8 saat içinde gelişen bu reaksiyona akut Arthus reaksiyonu denir.

Sistemik reaksiyonda ise dolaşıma antijen girdiğinde antikor ile birleşerek dolaşımda immün kompleksler oluşur. Antijen az miktarda ise oluşan immün kompleksler fagositler tarafından elimine edilir, ama antijen yükü fazla ise oluşan immün kompleksler dokuda birikir. Tip III reaksiyonun en klasik örneği Serum Hastalığıdır. Bir bireye at antitetanoz veya antidifteri serumu uygulanmasından sonra yabancı proteinlere karşı antikor oluşur, oluşan antikor ile dolaşımdaki antijen immün kompleksler meydana getirir. İmmün kompleksler genellikle böbreklerde, damarlarda ve eklem sinovial dokusunda birikerek, sırasıyla glomerülonefrit, vaskülit ve artrite neden olurlar. Yabancı serumun enjeksiyonundan sonraki günler ya da haftalar içinde ateş, halsizlik, ödem ve eritemle birlikte yaygın vaskülitik döküntüler, lenfadenopati, artrit ve

glomerülonefrit belirtileri ortaya çıkar.

Tip III hipersensitivite reaksiyonuna örnek hastalıklar

Sistemik Lupus, poliarteritis nodosa, post streptokokkal glomerülonefrit

#### **Tip IV: Hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonu**

Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu hücresel tip aşırı duyarlılık reaksiyonu veya geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak da bilinmektedir. T hücreleri rol oynamaktadır, üç alt tipi vardır:

1. **Kontakt tip:** Deriye temas eden maddelerin çoğu küçük moleküllü olup deri proteinleri ile kompleks oluştururlar. Bu kompleksler langerhans hücreleri tarafından T hücrelerine sunulur ve T hücreleri antijene duyarlanırlar. Tekrarlayan temas T hücrelerinin aktivasyonuna ve çeşitli sitokinlerin salınımına neden olur. İkinci maruziyetten yaklaşık 48-72 saat sonra ortamda makrofajlar birikir, doku hasarı gelişir.
2. **Tüberkülin reaksiyonu:** Tip IV reaksiyon organizmanın hücre içi yaşayabilen parazit ve bakterilere karşı en önemli savunma mekanizmasıdır. Kişinin daha önce bu enfeksiyon etkenleri ile karşılaşmış olmasının anlaşılmasında da ilgili antijenin deriye enjekte edilmesi yöntemi kullanılır. Antijenin intradermal enjeksiyonu antijenle duyarlanmış T hücre varlığını test etme olanağı sağlar. Mycobacterium tuberculosis maruziyeti için PPD antijeni kullanılır. PPD enjeksiyonundan 48-72 saat içinde enjeksiyon alanında duyarlı T lenfositlerin etkisiyle endurasyon ve kızarıklık oluşması pozitif kabul edilir.
3. **Granülomatöz tip:** Fagositlere dirençli olan bakterilerin devamlı uyarıları sonucu granülomatöz tip aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşur. Makrofajlar önce "epiteloid" hücreye daha sonra da bu hücrelerin birleşmesi ile dev hücreye dönüşür. Bu dev hücreler de granülom adı verilen nodülleri oluşturmaktadır. İnsanda granülomatöz tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ortaya çıkan birçok hastalık vardır. Bunlar birçoğunda etken mikobakteri, fungus ve protozoa enfeksiyonlarıdır. Tuberküloz, Lepre, Listerya, Sarkoidoz, Crohn, Derin Mantar Enfeksiyonları bunlar arasında sayılabilir.

Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunda, antijen T lenfositine sunulduktan sonra T hücre aktivasyonu gerçekleşir ve proinflamatuvar sitokinler (IL-2, IFN-gama, makrofaj inhibitör faktör, TNF-alfa) salınır. Böylece aktive olan T hücrelerinde klonal çoğalma olur ve ortama diğer hücreler (monosit, nötrofil, eozinofil, bazofil) göç ederler. Makrofajlardan salınan IL-12 T lenfositlerin Th1 yönünde farklılaşmasına katkıda bulunur. Koagülasyon sistemi aktifleşir, fibrin oluşumu artar ve ortamda biriken fibrin olayın sınırlanmasına neden olur. Bu da gecikmiş tip reaksiyonun en önemli özelliği olan endurasyonu meydana getirir. Aktive makrofajlardan litik enzimlerin salınması ile doku hasarı oluşur. Tüm bu olaylar 48-72 saat içinde gerçekleşir.

Diğer bir yardımcı T lenfosit alt grubu olan Th2 hücreler aracılığıyla da gelişen Tip IV hipersensitivite reaksiyonundan bahsedilir. Reaksiyonun bu tipinde dokuda eozinofil ve bazofil infiltrasyonu vardır. Allerjik astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi IgE aracılı reaksiyonların geç fazında aktifleşen Th2 lenfositlerden

salınan salınan sitokin ve kemokinlerin etkisi ile ortamda eozinofilik infiltrasyon gelişir.

Tip IV hipersensitivite reaksiyonuna örnek hastalıklar.

Th1 aracılı: Tüberkülin reaksiyonu, kontakt dermatit, romatoid artrit

Th2 aracılı: Allerjik rinit ve astım, atopik dermatit

Sitotoksik T lenfositler aracılı: Graft reddi, Tip I Diabet

### **Allerjik inflamasyon:**

Atopik yapıli kişilerde allerjenle karşılaşma sonucu o allerjene karşı IgE sentezlenir. Sentezlenen IgE solunum sistemi (nazal/bronşiyal) mukozasında bulunan mast hücreleri ve periferik kanda bazofiller yüzeyindeki IgE reseptörlerine bağlanır. Aynı allerjenle tekrar karşılaşma olduğunda IgE molekülü ile allerjen bağlanır ve mast hücresi/bazofil aktive olur. Mast hücresinden granüllerdeki hazır mediatörler salınır ve yeni mediatörler sentezlenir, bu maddelerin etkisi ile allerjik semptomlar ortaya çıkar.

Allerjik inflamasyonun gelişmesinde 2 evre vardır:

#### 1. Duyarlanma evresi:

Duyarlanma evresinin ilk basamağını allerjenin antijen sunan hücreler tarafından Th0 lenfositlere sunumu oluşturur. Th0 lenfositler Th1 veya Th2 hücrelere dönüşme özelliğine sahiptir (şekil 1). Th1 lenfositler IFN gama, TGF-beta sentezlerken, Th2 hücreler IL-4, IL-5 ve IL-9 sentezleme yeteneğine sahiptirler. IL-2, IL-3, IL-10, IL-13 ve GM-CSF her 2 grupta da bulunur. Böylelikle Th1 lenfositler makrofaj aktivasyonu ve granülom formasyonuna yol açarlar, Th2 hücreler ise atopi gelişmesine, IgE sentezine ve mast hücre, eozinofil aktivasyonuna neden olurlar. T lenfositlerdeki bu temel farklılaşma çeşitli hastalıkların farklı fenotiplerle karşımıza çıkmasına neden olur. Antijen sunan hücreler makrofajlar, dendritik hücreler, B lenfositler, langerhans hücreleri ve muhtemelen epitel hücreleridir. Allerjen vücuda girdikten sonra antijen sunan hücre tarafından alınır ve peptid fragmanlarına ayrılarak hücre yüzeyinde class II (MHC) moleküllerine bağlanarak konakçının CD4+ T lenfositlerine sunulur. CD4+ T lenfositin Th1 veya Th2 yoluna geçişi duyarlanma ve allerjik inflamasyon gelişimindeki kilit süreçtir. Allerjen sunumu ardından Th2 yolağına geçen Th2 hücrelerden IL-4 ve IL-5 sentezlenir, bu sitokinler B lenfositlerden IgE sentezini uyarırlar. Ayrıca B lenfosit yüzeyindeki CD40 ile T lenfosit yüzeyindeki CD40 ligandın etkileşimi de IgE zincirindeki genetik rekombinasyonu aktifleştiren ikinci sinyali oluşturur. IL-4 ve IL-13 endotel hücre yüzeyindeki VCAM1 molekülünü (vascular cell adhesion molecule) uyararak ortama allerjik yanıt evresinde önemli olacak inflamatuvar hücrelerin göçünü sağlar.

Böylece allerjenle temas eden kişide o allerjene spesifik IgE sentezlenmiş olur, artık duyarlı bir birey söz konusudur.

#### 2. Allerjik yanıt evresi:

Allerjen spesifik IgE sentezlendikten sonra mast hücre ve bazofiller yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FC e II) bağlanırlar. Allerjenle tekrar temas olduğunda hedef dokuda (nazal / bronşiyal mukoza) bulunan mast hücreleri yüzeyindeki IgE molekülü ile bağlanır ve mediatör salınımı gerçekleşir. Bu olay allerjik inflamasyonun “erken evresi” olarak tanımlanır. Mast hücrelerinden histamin, prostoglandinler, sisteinil lökotrienler (LTC4, D4, and E4), platelet aktive edici faktör (PAF)ve bradikinin gibi mediatörler salınır. Mast hücreleri astımda ve rinitte, sırasıyla bronş mukozası ve nazal mukozada normale göre çok fazla sayıda bulunurlar. Yapılan çalışmalarda dokuda histamin, triptaz ve PGD2 nin bulunması erken fazda mast hücrelerinin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Mast hücrelerinden salgılanan mediatörlerin bir kısmı önceden sentezlenip granüllerinde hazır depolanmış halde iken, bazılarının sentezi allerjen IgE birleşmesi sonucu gerçekleşir.

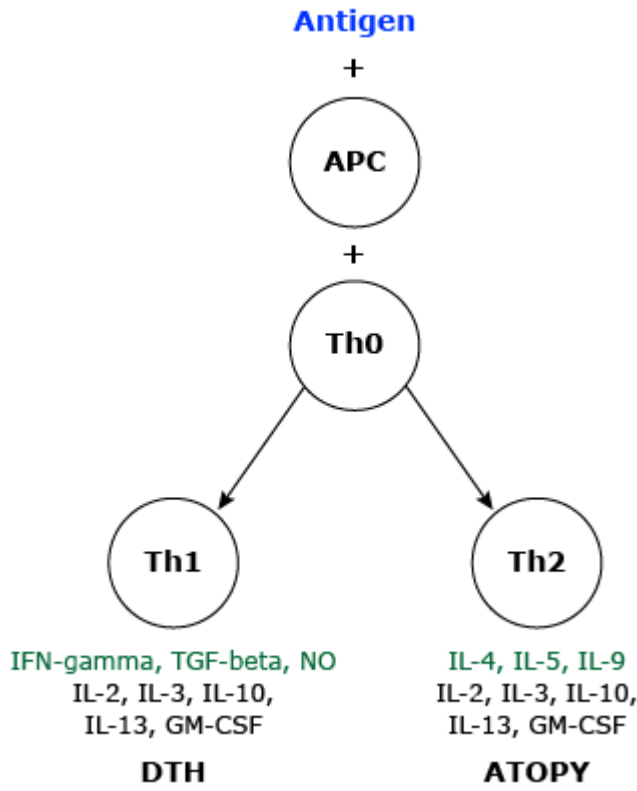
Mast hücrelerden salınan mediatörler:

1. Hazır mediatörler: Önceden sentezlenir ve granüllerde depolanırlar. Mast hücre aktive olduktan saniyeler – dakikalar sonra salınırlar. Bu mediatörler; histamin, nötral proteazlar, proteoglikanlar, ve TNF alfadır. Damar geçirgenliğinde artış ve bronkokonstrüksiyon gibi erken faz allerjik reaksiyonun tüm etkilerini oluştururlar. Histamin vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış, mukus sekresyon artışı ve serbest sinir uçlarını uyarıcı etkilere sahiptir. Bu etkilerle allerjik rinitin en önemli mediatörüdür ve burun tıkanıklığı, hapsirik, akıntı ve kaşıntı gibi rinit semptomlarına yol açar.
2. Yeni sentezlenen lipid mediatörler: Mast hücre aktive olduktan sonra membran fosfolipidlerinden sentezlenirler. Prostaglandinler, lökotrienler ve PAF bu gruba dahildir. IgEnin mast hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması sonucunda fosfolipaz aktifleşir ve membran fosfolipidlerinden araşidonik asit açığa çıkar. Araşidonik asitten; siklooksijenaz yolağı ile prostoglandin ve tromboksan mediatörleri, lipooksijenaz yolağı ile lökotrienler sentezlenir. PGD2 mast hücrelerinde sentezlenir, bazofillerden sentezlenmez. Bu mediatörler aktivasyondan 15 dakika ile birkaç saat sonra salınırlar. Eikanooidler hem allerjik semptomlara yol açar hem de hücrelerin ortama çekilmesi ve antijen sunumunda rol alırlar.
3. Sitokin ve kemokinler: Mast hücrelerinden salınan IL-4 ve IL-5 allerjik yanıtın daha da güçlenmesine yol açar, mast hücre kökenli bazı kemokinler nötrofil göçüne ve fibroblast aktivasyonuna neden olurlar.

Bronş ve nazal allerjen provokasyon çalışmalarında; allerjenin inhalasyonundan dakikalar sonra semptomların başladığı görülmüştür. Bu evre allerjik inflamasyonun erken fazını oluşturmaktadır ve mast hücrelerinden yukarıda söz edilen mediatörlerin salınımı ile ortaya çıkmaktadır. Bu mediatörler hava yollarında düz kas kasılmasına ve refleks nöronal yolakların uyarılmasına, damar geçirgenliğinde artış ve vazodilatasyona dolayısıyla ödeme neden olurlar. Erken fazdan birkaç saat sonra alerjenle provokasyon yapılan kişilerde yeniden semptomlar ortaya çıkabilir, bu olay allerjik inflamasyonun “geç fazı” olarak adlandırılır. Geç faz reaksiyon ortama inflamatuvar hücrelerin göçünden kaynaklanır; yapılan histopatolojik araştırmalar geç fazda ortamda monositler, dendritik hücreler, nötrofiller, T lenfositler, bazofil ve eozinofillerin bulunduğunu göstermiştir. Bu hücrelerden salınan mediatörler de alerjenden karşılaşmadan saatler sonra semptomların yeniden ortaya çıkmasına neden olurlar.

Allerjik rinitte yapılan nazal allerjen provokasyon çalışmalarında olguların %50'sinde allerjen

uygulanmasından yaklaşık 6-12 saat sonra geç faz reaksiyon oluştuğunu göstermiştir. Geç fazda ortamda mast hücreleri yanı sıra bazofillerin de çok arttığı ortaya konmuştur. Nazal sekresyonda artmış eozinofilik katyonik protein(ECP) düzeyleri ortama yoğun eozinofil göçü olduğunu kanıtlamıştır. Yine dokuda lenfosit infiltrasyonu saptanmış ve bu lenfositlerin IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF sentezledikleri gösterilmiştir.



Şekil 1: T lenfositlerin farklılaşması

Allerjik inflamasyonda rol alan başlıca hücreler:

Eozinofiller: Allerjik inflamasyonun en karakteristik hücrelerinden biri eozinofillerdir, eozinofillerin varlığı hastalığın şiddeti ile çoğu zaman koreledir. Aktif eozinofiller düz kas kasılmasına yol açan, lökotrienler ve PAF gibi lipid mediatörler salgırlar. Ayrıca astımda epitel hasarına sebep olan major basic protein, eozinofil derive nörotoksin, eozinofil peroksidaz ve eozinofil katyonik protein gibi toksik granül ürünleri barındırırlar. Astımda remodeling ve fibrozise yol açan bazı sitokinleri de (GM-CSF, TGF alfa) sentezlerler. Th2 lenfositlerden salınan IL-5 eozinofil aktivasyonuna ve ortama göçüne yol açar, Ayrıca eotaksin ve toll like reseptörler de eozinofil aktivasyon ve göçünde rol alırlar.

Mast hücreleri: Allerjik inflamasyonun geliştiği dokuda sayıları çok artmıştır. Histamin, prostoglandinler, lökotrienler yanısıra, TNF alfa sentezlerler. TNF alfa ortama inflamatuvar hücrelerin göçüne ve bu hücrelerin

aktivasyonuna neden olur.

Yardımcı T lenfositler (CD4) (şekil 1):

Th1: Th1 yanıtı ortamda virus veya bakteri varlığında oluşur, çoğunlukla otoimmün yanıtlarda rol alırlar. IgG cinsi antikorların oluşumunu, hücrel sitotoksiteyi ve makrofaj aktivasyonunu uyarırlar.

Th2 lenfositler: Ortamda sayıca artan Th2 lenfositler allerjenle karşılaştıklarında; IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 ve GM-CSF sentezlerler. IL-3 eozinofil yaşam süresini uzatır, IL-4 Th0 lenfositlerin Th2 ye dönüşümüne yol açar, IgE sentezini indükler, IL-5 kemik iliğinden eozinofil üretimini artırır ve eozinofil yaşam süresini uzatır, IL-13 IgE sentezini uyarır, ortamda eozinofil birikimine yardımcı olur, mukus bezlerde hiperplazi yapar ve havayollarında remodellinge katkıda bulunur. Th2 lenfosit kökenli sitokinlerin bu etkileri göz önünde bulundurulduğunda bu hücrelerin allerjik inflamasyonun daha da yoğunlaşmasına katkıda buldukları görülür.

Th3: Mukozal immünitede rolleri vardır, indükte Treg hücrelerin oluşumuna katkıda bulunurlar.

Th9: Antitümör immünite, alerji ve otoimmünitede rolleri vardır.

Th17: Kronik inflamatuvar yanıtta rolleri vardır. Funguslara karşı savunmada önemli görevleri vardır.

Treg: Tolerans oluşmasında sürdürülmesinde temel hücrelerdir. İmmün yanıtın ters yönünde – baskılayıcı etki gösterirler.

### ÖNERİLEN KAYNAKLAR:

Basılı Kaynaklar:

1. *İmmünoloji; Harvey RA (seri edi), Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C, Çevirenler; Deniz G, Erten G, Camcıoğlu Y. Lippincott – Nobel Matbaacılık, 2013, İstanbul.*

2. *Barnes Peter. Pathophysiology of Allergic Inflammation in Middleton's Allergy: Principles and Practice (edits.) N. Franklin Adkinson Jr. MD, William W Busse MD, 8th edition, Vol 1, Section A, Chapter 21.*

Elektronik Kaynaklar:

1. *www.uptodate.com (arama kelimeleri: pathogenesis of asthma, pathogenesis of allergic rhinitis)*



