

RİNİTLİ HASTALARDA CD4 VE CD8 LENFOSİT SUBGRUPLARI VE IgE İLİŞKİSİ *

Rauf TAHAMİLER, Salih ÇANAKÇIOĞLU, Deniz Tuna EDİZER

Background and Design.- The level of total immunoglobulin (Ig) E in serum, CD4 and CD8 cell counts and CD4/CD8 ratio were evaluated in patients with allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome (NARES), and the results were compared with those in healthy control group.

Materials and Methods.- 20 patients with allergic rhinitis, 20 patients with non-allergic rhinitis were evaluated, and compared with control group of 20 subjects. Skin-prick test, nasal smear, total serum IgE level measurement and CD4 and CD8 subgroup determination in peripheral blood were performed.

Results.- Total IgE level was found to be higher in allergic rhinitis group compared with other groups ($p < 0.05$). Although CD4 cell count was higher in allergic rhinitis and NARES groups, this difference did not bear any significance when groups were compared with each other. CD8 cell count showed a meaningful difference only in NARES group compared to control group. In terms of CD4/CD8 ratio, it was found to be higher in both allergic rhinitis and NARES groups than in control group, but no statistical significance was noted. In patients with NARES, a correlation was seen between total IgE and CD4/CD8 ratio, but the does not hold true for allergic rhinitis patients. A strong correlation between CD4 and CD8 with CD4/CD8 was seen in both allergic rhinitis and NARES groups.

Conclusion.- As a result, it is concluded that CD4 and CD8 cell counts and CD4/CD8 ratio can not be used in the evaluation of rhinitis patients, and a correlation is not seen between IgE and lymphocyte subgroups.

Tahamiler R, Çanakçioğlu S, Edizer TD. Allergic rhinitis, NARES, IgE, CD4, CD8. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 78-83.

Atopik bireylerin mukoza ve derilerinin alerjenlere karşı, normal insanlara oranla daha fazla geçirgenlik taşıdığı saptanmıştır. Alerjen vücudunda ilk kez girdiğinde, CD4+T hücrelerini stimule eder. CD4+T hücrelerinin salgıladığı sitokinler, B hücrelerini aktive ederek IgE üretimini sağlar ve eozinofillerin aktivasyonuna neden olur. IgE antikoru, mast hücreleri ve bazofillerde bulunan IgE'nin Fc kısmına spesifik reseptörlere bağlanır.¹ Birey, aynı antijen ile yeniden karşılaştığında, alerjen hücre üzerindeki IgE'ye doğrudan bağlanır ve alerjik reaksiyonlar için tipik olan doku değişiklikleri ve klinik bulgular ortaya çıkar. Bazı T lenfositleri alerjenleri tanımaktadır. Hafıza-memory T lenfositleri adı verilen bu CD4+T hücrelerinin etkisi ile bazı B lenfositleri uyarılmakta ve spesifik antikor yapımı sağlanmaktadır. CD8+T hücreleri ise, CD4+T hücrelerinin fonksiyonlarını baskılamaktadır.² Bu çalışmada, alerjik rinit ve non-alerjik rinit eozinofilik sendrom (NARES) tanısı olan hasta gruplarının ve kontrol grubunun

total IgE, CD4, CD8 ve CD4/CD8 oranları karşılaştırıldı ve IgE ile lenfosit subgrupları arasındaki ilişki incelendi.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı Alerji Merkezi'ne burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşınması ve aksırık nöbetleri gibi rinit şikayetleriyle başvuran hastaların fizik muayene, prick test, nazal smear ve gerekli hastalarda ilgili spesifik IgE testleri yapılarak kişiler gruplandırıldı ve hasta seçimi yapıldı. Alerjik rinit tanısı koyulmuş 20 hasta, nonalerjik rinit eozinofilik sendrom (NARES) tanısı koyulmuş 20 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı birey çalışmaya alınarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların, son 3 ay içinde aktif bir tedavi almamış olmalarına özen gösterilmiştir. Kontrol grubundaki bireylerde ise herhangi bir kronik veya aktif bir hastalık bulunmamaktaydı. Alerjik rinitli hasta grubunun

***Anahtar Kelimeler:** Alerjik rinit, NARES, IgE, CD4, CD8; **Key Words:** Allergic rhinitis, NARES, IgE, CD4, CD8; **Alındığı Tarih:** 4 Temmuz 2005; Uzm. Dr. Rauf Tahamiler, Prof. Dr. Salih Çanakçioğlu, Dr. Deniz Tuna Edizer: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Dr. Rauf Tahamiler İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, 34098, Cerrahpaşa, İstanbul.

<http://www.ccf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2005v36/s2/052a4.pdf>

yaş aralığı 9-36, yaş ortalaması 24, NARES grubunun yaş aralığı 11-54, yaş ortalaması 30 ve kontrol grubunun yaş aralığı 25-46 yaş ortalaması 30 idi. Alerjik rinit grubunda 11 erkek, 9 kadın, NARES grubunda 7 erkek, 13 kadın, kontrol grubunda 18 erkek, 2 kadın bulunmaktaydı. 60 kişiye rutin olarak prick deri testi, nazal smear, serumda total IgE tayini ve periferik kanda CD4 ve CD8 lenfosit alt gruplarının tayini yapıldı. HAL (HAL Alergenen Lb. B.V. Haarlem, Holland) Prick test kitinden antijen olarak ev tozu akarları (*D.farinaea*, *D. Pteronissinus*), ağaç polenleri, çimen polenleri, tahıl ve yabancı ot polenleri ve mantarlar kullanıldı.

Nazal smear, sağ ve sol nazal kaviteden sümkürme yöntemi ile lam üzerine alınan burun akıntısından hazırlandı. Örnek daha sonra havada kurutularak tespit edildi ve My Grunwald ve Giemsa boyaları ile boyandı ve ışık mikroskopunda burun akıntısındaki hücreler sayıldı. Nazal smearda eozinofil oranının % 10'un üzerinde olması alerjik durumun lehine kabul edilmiştir. Her hastanın ve kontrol grubundaki bireylerin total serum IgE seviyeleri nefelometri yöntemi ile ölçüldü. Hastaların periferik kanındaki CD4 ve CD8 lenfosit alt gruplarının tayini Flow cytometry yöntemi ile yapıldı. Çalışılan lenfosit alt gruplarının yüzey CD moleküllü ekspresyonuna göre total lenfositler içinde yüzdeleri belirlendi ve alt grupların mutlak değerleri mutlak lenfosit sayısından hesaplandı. Ayrıca, CD4/CD8 oranı da değerlendirilmeye alınmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının çeşitli parametrelerinin değerlendirilmesinde ANOVA testi (Varyans çözümlemesi) kullanıldı, burada anlamlı fark bulunduğu Turkey HSD kullanılarak farklı gruplar saptanmıştır. Her 3 grupta da değerlerin (grup içi ve gruplar arası) istatistiksel olarak bağlantılarının anlamlı olup olmadığına bakılmıştır (anlamlılık düzeyi $p < 0.05$). Gruplar arasında aşağıdaki değişkenler arasında korelasyon araştırıldı ($r > 0.36$):

- 1- CD4 – CD8/CD8
- 2- CD8 – CD8/CD8
- 3- IgE – CD4/CD8
- 4- CD4 – CD8

BULGULAR

Alerjik rinit hasta grubunda periferik kandaki CD4 hücre yüzdesinin ortalaması 46,12 aralığı (33,9-66,8), CD8 hücre yüzdesinin ortalaması 32,205 aralığı (16,5-51,7), CD4/CD8 oranının ortalaması 7,673 (1,3-20,6), serum total IgE ortalaması 519,705 ve aralığı (21,6-3078,0) idi. NARES hasta grubunda periferik kandaki CD4 hücre yüzdesinin ortalaması 46,365 aralığı (14,5-66,0), CD8 hücre yüzdesinin ortalaması 32,646 aralığı (8,1-50,7), CD4/CD8 oranının ortalaması 6,946 aralığı (1,1-14,7), serum total IgE ortalaması 69,060 ve aralığı (17,5-207,7) idi. Kontrol grubunda ise CD4 hücre yüzde ortalaması 43,215 aralığı (22,7-69,3), CD8 hücre yüzde ortalaması 25,685 aralığı (17,0-44,8), CD4/CD8 ortalaması 3,998 aralığı (0,9-20,4), serum total IgE ortalaması 90,380 ve aralığı (17,5-461,3) idi.

Tablo 1. Alerjik rinit grubunun korelasyon katsayılarının dağılımı

	Total IgE	CD4	CD8	CD4/CD8
Total IgE				
r	1	-0,347	0,303	-0,115
p		0,134	0,193	0,630
CD4				
r	-0,347	1	0,185	0,673
p	0,134		0,434	0,001
CD8				
r	0,303	0,185	1	0,566
p	0,193	0,434		0,009
CD4/CD8				
r	-0,115	0,673	0,566	1
p	0,630	0,001	0,009	

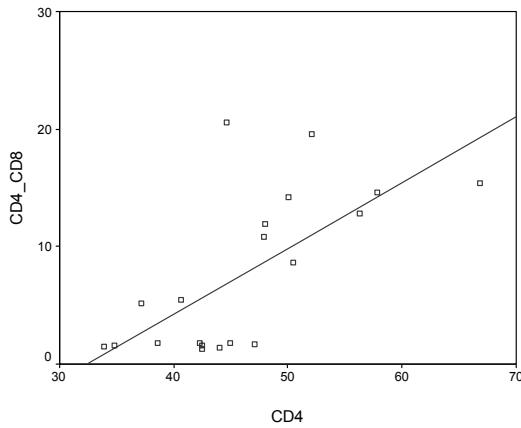
Tablo 1'de alerjik rinit hastalarında total IgE, CD4, CD8 ve CD4/CD8 oranının grup içindeki korelasyon dağılımına bakıldığında CD4 ile CD4/CD8 oranı arasında (Grafik 1) ve CD8 ile CD4/CD8 oranı arasında (Grafik 2) korelasyon tespit ettik ($p < 0.05$). Bunların dışındaki diğer değişkenler arasında ise korelasyon bulamadık ($p < 0.005$).

Tablo 2’de, NARES’li hastaların total IgE, CD4, CD8 ve CD4/CD8 oranının grup içindeki korelasyon dağılımına bakıldığında total IgE ile CD4/CD8 oranı arasında, CD4 ile CD4/CD8 oranı arasında, CD4 ile CD8 arasında ve CD8 ile CD4/CD8 oranı arasında korelasyon tespit ettik ($p < 0.05$).

Tablo 2. NARES grubunun korelasyon katsayılarının dağılımı

	Total IgE	CD4	CD8	CD4/CD8
Total IgE				
r	1	0,411	0,326	0,447
p		0,072	0,160	0,048
CD4				
r	0,411	1	0,474	0,470
p	0,072		0,035	0,036
CD8				
r	0,326	0,474	1	0,806
p	0,160	0,035		0
CD4/CD8				
r	0,447	0,470	0,806	1
p	0,048	0,036	0	

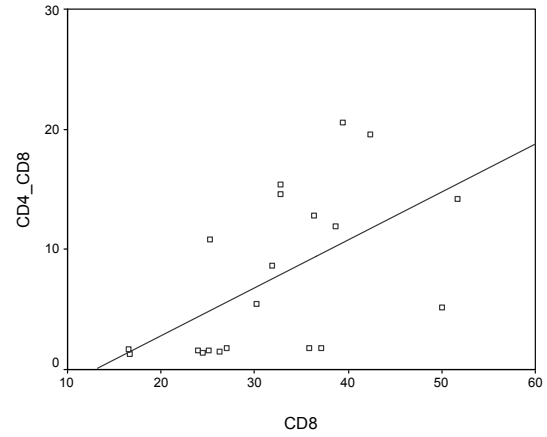
Grafik 1. Alerjik rinit grubunda CD4/CD8 ve CD4 değerleri arasındaki korelasyon eğrisi ($cd4-cd8 = -18.16 + 0.56 * cd-4$; R-square = 0.45)



Gruplar arası karşılaştırmada total IgE’ye bakıldığında, alerjik rinit ile kontrol grubu arasında ve NARES’li grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık tespit ettik ($p < 0.05$). CD8’e bakıldığında sadece NARES ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık

tespit ettik (Tablo 3) ($p < 0.05$). Bunların dışındaki diğer değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edemedik ($p > 0.05$).

Grafik 2. Alerjik rinit grubunda CD4/CD8 ve CD8 değerleri arasındaki korelasyon eğrisi ($cd4-cd8 = -5.17 + 0.40 * cd-8$; R-square = 0.32)



TARTIŞMA

Bu çalışmamızda alerjik rinitli ve NARES’li hastalarda CD4, CD8, CD4/CD8 oranının ve total IgE seviyelerinin nasıl değişken olabileceğini ve değişkenler arasında nasıl bağlantı olduğunu inceledik. Bu amaçla, çalışma için 3 grup oluşturuldu. Elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan değerlendirildi. Grupların IgE seviyelerinin ortalamalarına baktığımız zaman, alerjik rinitli hastaların total IgE ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar içinde korelasyon katsayısına baktığımızda, NARES’li hastalarda total IgE ile CD4/CD8 oranı arasında korelasyon tespit ettik Alerjik rinit hastalarında ise IgE ile CD4/CD8 oranı arasında korelasyon bulamadık ($p > 0.05$) (Tablo 1, 2).

Yang ve ark. çalışmalarında atopik bireylerde H_2 antagonistlerinin kullanımında anlamlı derecede IgE azalması olduğunu göstermişlerdir.³ Testa ve ark. da benzer bir çalışmada simetidin tedavisinden sonra azalmış CD4 hücreleri ve artmış CD8 hücrelerinin sayısı ile beraber azalmış IgE seviyeleri saptamışlardır.⁴ Suemura ve ark. ise alerjik rinitte IgE seviyelerinin lenfosit kaynaklı spesifik yardımcı ve

Tablo 3. Gruplar arası karşılaştırmalar (1=Alerjik rinit, 2=NARES, 3=Kontrol Grubu, *: Anlamlı farklılık)

		GRUPLAR		P			GRUPLAR		P
Total IgE	1	2		0,007*	CD4	1	2	0,997	
		3		0,011*			3	0,655	
	2	1		0,007*		2	1	0,997	
		3		0,988			3	0,608	
	3	1		0,011*		3	1	0,655	
		2		0,988			2	0,608	
CD8	1	2		0,986	CD4/CD8	1	2	0,906	
		3		0,057			3	0,091	
	2	1		0,886		2	1	0,906	
		3		0,039*			3	0,208	
	3	1		0,057		3	1	0,091	
		2		0,039			2	0,808	

baskılayıcı faktörler tarafından düzenlendiğini bildirmişlerdir.⁵ Aynı zamanda Maggi ve ark. vernal konjonktiviti olan hastalarda T hücre klonlarının, IL-4 ürettiğini ve klonların allojenik normal B hücrelerinde IgE sentezine yardım ettiğini göstermişlerdir.⁶ Levy ve ark. IL-13 ve IL-14 ile ilgili yaptıkları çalışmada alerjik IgE cevabının, yeni uyarılmış T hücrelerinden ziyade devamlı ve tekrar tekrar uyarılan T hücreleri tarafından sağlanması daha muhtemel olduğunu bildirmişlerdir.⁷ Berciano ve ark. 12 yaş altındaki 363 non-atopik sağlıklı çocuk ile yapılan bir çalışmada bu çocukların yaşadıkları yerlerdeki hava kirliliği oranı ile kanlarındaki artmış IgE düzeyleri arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir.⁸ Gruplar arası karşılaştırmada, CD4'ün ortalama değerlerine baktığımız zaman, CD4 seviyesi alerjik rinit ve NARES hastalarında daha yüksek seviyededir ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3). Gruplar içinde ilişkili değerlere baktığımızda, hem alerjik rinit grubunda hem de NARES grubunda CD4 ile CD4/CD8 oranı arasında korelasyon tespit ettik. Saito ve ark. alerjik nazal mukozalarda CD4 ve CD8 hücrelerinin sayısını araştırdığında, CD8 hücre sayısından daha fazla CD4 hücresi tespit etmiştir.⁹ Yang ve ark. sağlıklı bireylerde de CD4 hücre sayısının CD8 hücre sayısına göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.³ Fakat, Nishimoto ve ark. yaptıkları çalışmalarda nazal ve maksiller sinüs mukozalarında CD8 hücre sayısının CD4

hücre sayısından daha fazla olduğunu göstermişlerdir.¹⁰ Aynı şekilde Hameleers ve ark. alerjik rinit hastalarının nazal mukozalarında CD8 hücre sayısının CD4 hücre sayısından daha fazla olduğunu saptamışlardır.¹¹ Varney ve ark. alerji oluşturan rinitte, hemen 24 saat sonraki nazal mukozada CD4 hücre sayısında artış olduğunu göstermişler ancak bu artışı periferik kandaki T lenfositlerde gözlemlenmemişlerdir.¹² Hamilos ve ark. kronik hiperplastik sinüzit ve nazal polipleri olan hastaların orta konka biopsilerinde, kontrol grubu ile karşılaştırdığında CD4 hücre, eozinofil ve mast hücre sayısının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, CD4 hücre sayısındaki artışın sadece deri alerji testleri pozitif çıkanlarda görüldüğünü tespit etmişlerdir.¹³⁻¹⁷ Bentley ve ark. atopik astmatiklerle ilgili yaptıkları çalışmalarda solunum yolu mukozasında CD4 hücre sayısının artmış olduğunu göstermişlerdir.¹⁸ Walker ve ark. da yaptıkları benzer çalışmada alerjik ve non-alerjik astım hastalarında CD4 hücre sayısında artış bildirmişlerdir.¹⁹ Saito ve ark. çalışmalarında alerjik ve non-alerjik burun mukozasının lamina proprianın selüler infiltrasyonunu araştırmışlardır. CD4 hücrelerinin en yüksek infiltrasyonunun lamina proprianın yüzeyel kısmında, daha sonra nazal glandlar etrafında olduğunu ancak lamina proprianın en derin kısımlarında çok az sayıda hücre bulunduğunu kaydetmişlerdir.²⁰ CD8 ortalamalarına baktığımız zaman, CD8 düzeyi NARES'li hastalarda

daha yüksektir. CD8'in gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesinde, sadece NARES'li hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0.05$).

Bunun dışında, alerjik rinit hastalarında CD8 ile CD4/CD8 oranı arasında NARES'li hastalarda CD8 ile CD4/CD8 oranı arasında ve CD4 ile CD8 arasında korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.05$). Saito ve ark. alerjik ve non-alerjik bireylerin mukozalarında CD8 hücre sayısı açısından bir farklılık olmadığını, ayrıca CD8 hücrelerin lamina proprianın içerisinde yayılma eğilimi olduğunu bildirmişlerdir.²⁰ Varney ve ark. ise alerjik provokasyondan 24 saat sonra CD8 hücre sayısında hiçbir değişiklik olmadığını göstermişlerdir.¹² Yang ve ark. CD8 baskılayıcı hücrelerin, CD4 yardımcı hücrelerin işlev ve aktivitesini kontrol edebileceğini bildirmişlerdir.³ Hamilos ve ark. kronik hiperplastik sinüzit ve nazal polipleri olan hastaların orta konka biopsilerinde, kontrol grubunun orta konka biopsileri ile karşılaştırıldığında, CD8 lenfositlerin sayısında artış olduğunu saptamışlardır.¹⁷ Varney ve ark. alerji oluşturan rinitte, 24 saat sonra CD8 lenfosit sayısında hiçbir artış olmadığını bildirmişlerdir.¹² Beer ve ark. ise atopik bireylerde, IgE sentezini düzenleyen baskılayıcı CD8 hücre popülasyonunun disfonksiyonu olduğunu öne sürmüşlerdir.²¹ CD4/CD8 oranının ortalama değerlerine baktığımızda, bu oranın alerjik rinit hastalarında, NARES ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Fakat, gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık göremedik. Alerjik rinit grubunda CD4 ile CD4/CD8 oranı arasında ve CD8 ile CD4/CD8 oranı arasında korelasyon tespit ettik. NARES grubunda total IgE ile CD4/CD8 oranı arasında, CD4 ile CD4/CD8 oranı arasında ve CD8 ile CD4/CD8 oranı arasında korelasyon tespit ettik. Alerjik rinit hastalarının mukozalarında artmış CD4/CD8 oranını Yang ve ark. da bildirmişlerdir.³ Ayrıca, Saito ve ark. alerjik burun mukozasının lamina propriasını incelediğinde, non-alerjik mukozaya kıyasla daha yüksek CD4/CD8 oranı saptamışlardır.²⁰ Varney ve ark. ise alerjiden 24 saat sonra, CD4/CD8 oranının artışı nazal biopsilerde göstermişlerdir ama bu artışı periferik kandaki T lenfositlerle

rinde gözlemlememişlerdir.¹² Kus ve ark. alerjik rinit hastalarında lenfosit alt gruplarını incelediklerinde artmış CD4/CD8 oranı bulmuşlardır.²²

Sonuçlarımıza göre alerjik rinit hastalarının serum total IgE seviye ortalamasının, NARES ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.05$). CD4 hücre sayısı, alerjik rinit ve NARES hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ancak gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir ($p>0.05$). CD8 hücre sayısına bakıldığında, alerjik rinit ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark görülmemiştir ($p>0.05$) ama NARES ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). CD4/CD8 oranının alerjik rinit ve NARES gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak CD4 ve CD8 hücre sayısı ve bunların oranı rinitli hastaların değerlendirilmesinde tek başına kullanılamaz, ayrıca IgE ve lenfosit subgrupları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

ÖZET

Alerjik rinit ve non-alerjik rinit eozinofilik sendrom (NARES) hastalarında serum total immunoglobulin (Ig) E seviyesi, CD4 ve CD8 hücre sayısı ve CD4/CD8 oranı değerlendirilerek sağlıklı kontrol grubu sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Alerjik rinit grubunda total IgE seviyesinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). CD4 sayısı, alerjik rinit ve NARES grubunda daha yüksek bulunsada, bu yükseklik, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bulunmadı. CD8 sadece NARES grubunda kontrol grubuna nazaran anlamlı fark gösterdi. CD4/CD8 oranı ise, alerjik rinit ve NARES grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. NARES'li hastalarda total IgE ile CD4/CD8 oranı arasında korelasyon tespit edilirken, alerjik rinit hastalarında aynı korelasyona rastlanmadı. Hem alerjik rinit hem de

NARES grubunda CD4 ve CD8 ile CD4/CD8 oranı arasında güçlü korelasyon görüldü. Sonuç olarak CD4 ve CD8 hücre sayısı ve bunların oranı rinitli hastaların değerlendirilmesinde tek başına kullanılamaz, ayrıca IgE ve lenfosit subgrupları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

KAYNAKLAR

1. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, Gustafsson H, Sandstrom T, Rak S. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 68-71.
2. Benson M. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: An update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 31-5.
3. Yang PC, Liu T, Zhang TY, Fan DS. The effect of the H₂ antagonist cimetidine on the numbers of CD4⁺ and CD8⁺ cells in the nasal mucosa of patients allergic rhinitis. *Clin otolaryngol* 1997; 22: 93-95.
4. Testa B, Mesolella C, Costa F, et al. Histamine 2 antagonists allergic rhinitis. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986; 112: 432-433.
5. Suemura M, Shino O, Deguchi Y, et al. Characterization and isolation of IgE class-specific suppressor factor (IgE-TsF) I. The presence of the binding sites for IgE and of the H-2 gene products in IgE-TsF. *J Immunol.* 1981; 127: 452-465.
6. Maggi E, Biswas P, del Prete G, et al. Accumulation of Th-2-like T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. *J Immunol* 1981; 146: 1169-74.
7. Levy F, Kritofic C, Heusser C, Brinkmann V. Role of IL-13 in CD4 T cell dependent IgE production in atopy. *Int. Arch Allergy Immunol* 1997; 112: 49-58.
8. Berciano FA, Crespo M, Bao CG, et al. Serum levels of total IgE in non-allergic children influence of genetic and environmental factors. *Allergy* 1987; 42: 276-283.
9. Saito H, Asakura K, Ogawara H, Kataura A. T cell subsets and intercellular adhesion molecule-1 in human allergic nasal mucosa. *Jpn. Otolaryngol*, 1992; 95: 1800-1807.
10. Nishimoto K, Ukai K, Harada T, Jin C, Sakakura Y. Lymphocyte subsets of maxillary mucosa in chronic inflammation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; 106: 291-298.
11. Hameleers DMH, Stop AE, Van Der Ven I, et al. Intraepithelial lymphocytes and non-lymphoid cells in the human nasal mucosa. *Int. Arch Allergy Appl. Immunol* 1989; 88: 317-322.
12. Varney VA, Jacobson RM, Sudderick DS, et al. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 170-176.
13. Hamilos DL, Leung DYM, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkan J, Meng Q, Cunningham L, Bean DK, Kay AB, Hamid Q. Chronic Hyperplastic Sinusitis: Association of tissue eosinophilia with mRNA expression of Granulocyte-macrophage Colony Stimulating Factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 39-48.
14. Hamilos DL, Leung DYM, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasrael Z, Schotman E, Hamid Q. Evidence for Distinct Cytokine Expression in Allergic Versus Nonallergic Chronic Sinusitis. *J Allergic Clin Immunol* 1995; 96: 537-544.
15. Hamilos DL, Leung DYM, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, Hamid Q. Eosinophil infiltration in Nonallergic Chronic Hyperplastic Sinusitis with Nasal Polyposis (CHS/NP) is Associated with Endothelial VCAM-1 Upregulation and Expression of TNF- α . *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 443-450.
16. Hamilos DL, Leung DYM, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid QA. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin and Experimental Allergy* 1998; 28: 1145-52.
17. Hamilos DL. Immunopathology of upper airway disease, 55th Annual Meeting. 1999; 4-5.
18. Bentley AM, Meng Q, Robinson DS, Hamid Q, Kay AB, Durham SR. Increases in activated T lymphocytes, eosinophils, and cytokine mRNA expression for interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in bronchial biopsies after allergen inhalation challenge in atopic asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1993; 146: 109-114.
19. Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1993; 146: 109-114.
20. Saito AE, Hamaleers DMH, Paula EMVR, Biewenga J, van der Baan S. Lymphocytes and nonlymphoid cells in the nasal mucosa of patients with nasal polyps and health subject. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 724-41.
21. Beer DJ, Rocklin RE. Histamine induced suppressor cell activity. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 439-52.
22. Kus J, TSE K, Enarson D, et al. Lymphocyte subpopulations in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1984; 39: 509-414.