

İmmünihtiyarlama

Immunosenescence

Arzu Didem Yalçın

Specialist in Immunology
Research and Training Hospital
Ministry of Health (Antalya)
adidyal@yahoo.com

Atıl Bişgin

Specialist in Medical Genetics
Human Gene Therapy Unit,
Medical Faculty of Akdeniz University

Reginald M. Gorczynski

Professor of Immunology
Toronto General Hospital
rgorczynski@uhnres.utoronto.ca

This study was presented at the XXXth Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 11–15 June 2011, Istanbul, Turkey.

Submitted : February 25 2009
Accepted : July 20 2011

Corresponding Author:

Dr. Arzu Didem Yalçın
Antalya Araştırma ve Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları
Alerji ve Klinik İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı,
ANTALYA, Türkiye

Phone: +90 - 242 249 44 00
Email : adidyal@yahoo.com

Özet

Yaşlanma yaşam süresinin geç dönemindeki gelişimin devamını ve bireydeki değişimleri anlatır. Yaşam konusunda kayıpların ve çöküşün görüldüğü dönemdir. Tanımı kronolojik olarak yapılmaktadır. Birleşmiş Milletlerin 1980 raporuna göre 60 yaşta başlar. Dünya Sağlık Örgütü 45–59 arasını orta yaşlılar; 60–74 arasını yaşlılar ve 75'den büyük yaşları ileri yaşlılar olarak tanımlanmıştır. Yeni longitudinal çalışmalar sağlıklı yaşlanmayla ilgili immün değişikliklerin genç ve yaşlı bireylerde karşılaştırılmasıyla gerçekleştirilebilir ve yaşla ilişkili değişikliklerle ilgili önemli veriler sunar. Bununla beraber, bu tip çapraz geçişli çalışmalarda karşılaştırılan grupların genetik zemini, yaşam tarzı öyküsü ve mevcut koşulları, sağlıklı yaşlanma için kritik olan değişiklikleri etkileyen karıştırıcı faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: **İmmünihtiyarlama, Yaşlanma, Boylamsal çalışmalar.**

Abstract

Ageing in humans refers to a multidimensional process of physical, psychological, and social change. In , is the state or process of aging. legally begins at the age of eighteen or nineteen, while is considered to begin approximately at the age of 60 due to UN's report in 1980. Due to the WHO (1963); 45-59, middle adulthood, 60-74, adulthood, 75+ late adulthood. Early studies on changes in immune system were longitudinal studies and they suggest. Investigation of immune changes with aging may be done by comparing aged with younger and yields important data about aging. Besides, genetics, life style and present conditions are the controversial factors that might effect the changes.

Keywords: **Immunosenescence, Ageing, Longitudinal Studies.**

Giriş

İmmün parametrelerin yaşa bağlı olarak değiştiği ve yaşlı insanlarda immün yeterliliğin azaldığı ve bunun da infeksiyonlara karşı artan bir morbidite ve mortaliteye neden olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler immün sistem için çok önemli olan birçok sitokin ve diğer bazı moleküllerin üretiminde ortaya çıkan değişiklikler olarak gösterilmektedir (1).

Yaşlanmayla beraber organizmanın immün ve non immün savunmalarının nasıl değiştiği konusunda doğru sonuçlara ulaşılmasında güçlükler vardır. Çünkü fizyolojik yaş, kronolojik yaş ile tam bir paralellik göstermemektedir. Yaşlılığa bağlı immünolojik bozuklukların (Tablo I) bir kısmının, gerçekte altta yatan bir başka patolojik nedene (diyabet, alkolizm, kanser, KOAH vs) bağlı olması da mümkündür. Ayrıca inceleme yöntemleri standartize edilememiştir (1-3).

Tablo I. Yaşlılıktaki immünolojik değişiklikler

	Fas (apo1/CD95), FasL ,Bax ekspresyonunda, Bcl 2 (BHRL-1,bcl-xl,bcl-w,bfl-1,brag-1), P53 ekspresyonunda azalma Fas ile indüklenen apoptoza eğilimde artma
T hücre fonksiyonları	Mitojenlere, allo ve oto antijenlere cevabın azalma CD28, IL-2 ve IL-2R ekspresyonunda azalma Uzun süreli T hücre belleğinin oluşmasında defekt Hücre siklusunun durması Sinyalizasyon defektleri T hücrelerinde proliferatif yeteneğin azalması
T helper 2 sitokin profiline eğilim; sitokin regülasyonunda bozulma	
Naif T hücre fenotipinin bellek T hücre fenotipine dönmesi	
Yüksek affiniteli antikörlerin doğuşunda defekt CD5 B hücre klonunun büyümesi (otoantikör yapımında artış)	
Doğal öldürücü hücre	NK hücre sayısında artış, NK hücrelerinde IL-2 ve IL-12'ye cevabın azalması Perforin indüksiyonu, INF- α yapımı ve sitotoksik kapasitenin korunmuş olarak kalması
Granülosit, monosit ve makrofajların GM-CSF'e cevabı	Süperoksit yapımında azalma Hücre içi Ca akışında azalma Antikora bağımlı hücrel sitotoksistende azalma Hücre içi öldürme mekanizmalarının zayıflama
NKT ve $\gamma\delta$ T hücreler hücre sayısında azalma;	
CD34 kök hücrelerde proliferatif potensin azalma	
Yara iyileşmesinin zayıflaması.	

Genelde immünihtiyarlama (immunosenescence), ileri yaşlılığa bağlı olarak immün cevapların bozulması biçiminde tanımlanır. Bunun, immün sistemde bir patolojik yozlaşmayı mı, yoksa ilerlemiş yaş döneminde immün sistemin kazandığı yeni bir davranış biçimini mi ifade ettiği tartışmalıdır (2, 3). Yeniden biçimlenme (remodeling) teorisine göre, yaşlılıkta, kazanılmış immünite bozulurken, doğal immünite büyük ölçüde korunmuş olarak kalır (1). Ömür boyu maruz kalınan bir antijen bombardımanı, efektör T hücrelerinin birikimini artırırken uyarılmamış T hücre sayısının azalmasına yol açar. Böylece yaşlanma ile T hücre repertuarı belirgin biçimde daralmaktadır. Bu modele göre immünihtiyarlama, gelişigüzel bir bozulma olayı değil, fakat tersine yeni bir oluşum biçimine tabi olma durumunu yansıtmaktadır. Bu açıdan antijenler partiküler tipte stresörlerden başka bir şey değildir ve immünihtiyarlama, immünolojik bellek için ödenen bir bedel gibi bakılabilir (2-4). O halde İmmünihtiyarlama yaşlılıkta mortalite ve morbiditenin belirgin biçimde artmasına yol açsa da aslında immün sistemin yeni bir biçimlenmesidir (4).

Bu konuda yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlar kısmen çelişkili olmakla beraber, yaşlanmanın immün sistemde önemli değişmelere yol açtığı kesinlikle belirlenmiştir (5-8). Yaşlılarda ortaya çıkan immün değişikliklere neden olan faktörleri tanımlamayı ve onlarda immün sistem tarama profillerini oluşturmayı planladığımız çalışmada, 67 sağlıklı gönüllüde (Genç grup 22 ve 55 yaş üzeri yaşlı grup 45 kişiden oluşmaktaydı) akış sitometri ile CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD28, CD40, CD45, CD56, CD80, CD86, CTLA-4, ELISA ile IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, I FN- γ , TNF- α , NK assay değerlendirildi, lenfosit ve monositlerin fito ve poly-IC stimülasyonlarına sitokin yanıtları incelendi. Otoimmüniteye yatkınlığı literatürle paralel olarak yaşlı grup bireylerinde daha bariz bulundu (1-4).

Timus involusyonu buluş çağında başlar. Yaşamın ilk çeyreğinde, kemik iliğinden timusa T hücre prekürsörü göçü ve timustan periferik lenfoid organlara T hücresi göçü büyük ölçüde azalır (7-16). Yaşlanma ile periferdeki T hücre sayısı değişmez. Bu, timus olmaksızın periferde antijenle situmule edilen T hücrelerinin muazzam ekspansiyon yapabilme güçlerinden kaynaklanır. Yaşlanma ile CD3 T hücre sayısında değişme olmazken, CD4/CD8 T hücre oranının azalma ya da artma ile seyredeceğini savunan çeşitli araştırmalar vardır (13-15).

Genç yaştakilerde görülenin aksine uyarılmamış CD4 ve CD8 (CD45RA) T hücre yüzdesi azalır; bellek (CD45RO) T hücre yüzdesi artar. Yaşlı kişilerde otokrin etkili IL-2 ve IL-2R ekspresyonunda azalması, T hücrelerinde proliferatif yeteneğin azalmasının nedenlerinden biridir. Yaşlı T lenfosit popülasyonu içinde, proliferasyonun regülasyonunda önemli rol oynayan bazı protoonkogenleri taşımayan (c-myc gibi, hücrenin G0 fazından G1 fazına geçmesinde rol oynar.) T hücre subpopülasyonunun da bulunması, T hücre proliferasyonunu zayıflatır (15-19). Geç tipte duyarlılık reaksiyonlarının zayıfladığı gösterilmiştir. Yaşlı farelere, genç farelerin T lenfositlerinin aktarılması *M. Tuberculosis*'e karşı zayıflamış drençi yeniden tesis eder. *M. Tuberculosis*'e karşı dirençte INF-gama çok önemli rol oynar (19-28).

İmmünihtiyarlamanın Nedenleri

Timus involusyonu, immün sistemin antijenlerle yoğun aktivasyonu sonucu T hücrelerinin replikatif sınıra ulaşmış olması ve klonal tükenmenin hızlanması, istirahatteki immün hücrelerin yaşlanması, immün hücrelerdeki aktivasyon sinyalizasyonu yollarının kırılması, DNA tamir yeteneğinde belirgin azalma, telomer erozyonu, apoptoza eğilimin artması, kök hücre defektleri ve antijen sunan hücre defektleridir (18-22).

Yaşlılık ve Kanser

İleri yaşta naif ve bellek T hücre cevaplarındaki azalmanın bir nedeni de telomer kısalması olabilir (20). Hücrelerde telomer boyunun yaşam boyunca giderek kısalmasının immünihtiyarlamanın en önemli nedenlerinden biri olduğuna dikkat çekmek gereklidir. Çünkü hücre bölünmesi telomerik DNA uzunluğuna sıkı sıkıya bağlıdır. Bu nedenle ileri yaşlarda immün sistem hücrelerinin proliferatif yetenekleri, her hücrede aynı olmamakla birlikte giderek düşer. Halen hücrelerde fonksiyonel telomer uzunluğunu ölçmekte birtakım zorluklar vardır. Bununla birlikte telomer bağlayan proteinin lenfositlerde telomer erozyonunu azalttığına gösterilmesi immün ihtiyarlamanın geciktirilmesi yönünden umut uyandırmış gibi görülmektedir. Yaşlılıkta kanser artmaktadır. Kanselerin %60'ı 65 yaş üstündedir. Kansere bağlı mortalite gençlerde azalırken yaşlılarda artmaktadır. DNA hipometilasyonu, noktasal mutasyonlar, telomer kısalması, P14 aktivasyonu (CDK16 inhiitörünü kodlar), DNA tamir ve ilaç metabolize eden enzimlerin azalması yaşlılıktaki moleküler değişikliklerden bazılarıdır (19-20).

Yaşlılık ve Otoimmünite

Deneysel çalışmalar, yaşlılarda yabancı antijenlere karşı spesifik antikor yapımının azaldığını göstermektedir. Yaşlı insanlarda, antijen ile indüklenen B hücre proliferasyonunun normal olmasına karşılık bu lenfositlerin pek azı spesifik antikor sentezlemektedir. Sentezlenen antikor havuzunun geri kalanını otoantikolar oluşturur. Yaşlılarda ANA ve RF pozitifliği gençlere göre daha fazla görülür (3).

Yaşlılıkta Alerji ve Astım

Alerji (özellikle alerjik astma) daha çok çocukluk ve gençlik çağı hastalığıdır. Bazen ilk belirtilerini ileri yaşlarda verebilir. Son yıllarda alerjik hastalıkların yaşlılarda daha sık görülmesi: çevresel nedenler ve ortalama insan ömrünün uzamasına bağlıdır. Alerjik hastalıklarda genetik faktörler sorumlu tutulmuştur. Son yıllarda alerjik hastalıkların yaşlılarda daha sık görülmesi, çevresel nedenler ve ortalama insan ömrünün uzamasına bağlıdır. Astım görülme sıklığı genel populasyonda % 6–7, Türkiye’de çocuklarda % 5–8, erişkinde < %5, 65 yaşın üzerinde % 4–10 olarak bulunmuştur (27–30).

Yaşlılık ve Enfeksiyon

Yaşlı insanlarda immün yeterliliğin azaldığı ve bunun da enfeksiyonlara karşı artan bir morbidite ve mortaliteye neden olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1–4). Enfeksiyonlara karşı ateş cevabı, yaşlılarda genellikle düşüktür. Bunun IL-1 azalması veya hipotalamik reseptörler ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yaşlı farelerde IL-1 sentezinin azaldığı gösterilmiştir. Yaşlı kişilerde tetanus toksoidine karşı antitoksin oluşumu gençlere göre belirgin düşüktür. Bunun yaşlılarda yüksek düzeyde anti-idiotip antikor varlığından ileri geldiği belirlenmiştir (31–34). CMV ve immünihtiyarlama ilgili çalışmaların çoğu CD8 hücrelerle gerçekleştirilmiştir, çünkü sınıf I epitoplara için MHC/peptid multimerlerinin oluşumu kolayken sınıf II multimerlerin oluşumu zordur. Persistan CMV enfeksiyonunun uzun süredir kuşku edilen zararlı etkisinin hayatın sonunda immün kompetansı belirleyen kritik bir faktör olabileceği aşikar hale gelmiştir (25). Adaptif immün sistemin büyük bir kısmının CMV, doğuştan immünitenin bileşenlerinin de hayat boyu süren CMV enfeksiyonundan etkilenebileceği ileri sürülmektedir. İnsan yaşlanması bağlamında bu kısmen keşfedilmemiş bir durumdur. CMV’nin NK hücreleri ve NK hücre repertuarını etkilediği ve CMV’nin NK aracılı

immunosurveyanstan kaçmak için pek çok karmaşık mekanizma geliştirdiği gösterilmiştir (25).

İmmün sistemi yeniden düzenlemeye yönelik girişimler

Doğru dozlardaki diyet destekleri yetmezlikleri düzeltmede yararlı olabilir, ek faydalar olup olmadığına karar vermek zordur. İmmün fonksiyonların restorasyonunda mikronütrientlerin ve özellikle çinkonun büyük önemi vardır. Çinko alınımındaki yetersizlik timusun küçülmesine ve T hücresine bağlı immün fonksiyonların zayıflamasına neden olur. Bu yetersizlik hali çinko verilmesi ile ortadan kalkar. Yaşlılıkta da çinko verilmesinin immün cevap yeteneğini artırdığı gösterilmiştir (4, 5, 12, 13).

Nütrisyonel durum her yaşta immünitenin pek çok yönü üzerinde net bir etkiye sahiptir. Yukarıda bahsedildiği gibi başta CMV olmak üzere, hastalıklardan etkilenmeyle ve immün sistemdeki yaşla ilişkili değişikliklerle ilgili analiz edilen parametrelerin çoğu nütrisyonel durumdaki değişikliklere hassastır. Bununla beraber, bu immün fonksiyon üzerinde tek bir nütrientin etkisine dair çelişen verilerin sıkça yer aldığı tartışmalı bir alandır (2, 3). Araştırmacıların dikkat çekmeye çalıştığı bir konu, farklı nütrientlerin birbiriyle etkileşme ihtimalidir. Bu nedenle, örneğin, Molls ve arkadaşları yaşlı kadınlarda protein, demir, çinko, vitamin B 12 ve folata bakmışlar ve bunlardan sadece çinko, demir ve protein durumunun mitojen stimüle T hücre proliferasyonu ve T hücre alt grup dağılımının prediktörleri olduğu sonucuna varmışlardır. Detaylı immunolojik izlem yapılan daha sofistike çalışmalar bu konuların çözülmesine yardımcı olacaktır (3–6).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin, özellikle anti-inflamatuar etkiler bazında olmak üzere, immün modülatör özellikleri çok ilgi çekmektedir. İntravenöz beslenme için rutin olarak kullanılanlar da dahil olmak üzere lipid emülsiyonlarının infüzyonları ciddi immunosupresif etkilere sahip olabilir (15). Bu bağlamdaki ikinci önemli alan gerekli nütrientlerin varlığıyla ilgili değil, tam tersine obezite, insülin direnci ve enflamatuar durumla ilgilidir. İştahın kontrolü ve immüniteyle ilgili yeni bir fikir de Dennis Taub tarafından ortaya konmuştur. Ghrelin hormonunun enerji dengesi üzerindeki etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuar bir mediyatör olarak görev yapmak suretiyle direkt olarak immün yanıtların modülatörü olduğu öne sürülmektedir (26–30). Yaşlılarda gençlere kıyasla daha yüksek bir başlangıç enflamatuar durumu olduğu ve bunun morbiditeye katkıda bulunduğu düşüncesi son yılda güç kazanmıştır

(9). Bunun yaşla ilişkili hastalıklar (Alzheimer, ateroskleroz, kanser ve otoimmün hastalık) üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda telomerazın ekspresyonu artırılarak T hücrenin proliferatif ömrünü uzatma üzerine yoğun ilgi gösterilmektedir. Çünkü insanlardaki replikatif yaşlanmanın telomer yıpranması tarafından kontrol edildiğine ve T hücrelerindeki doğal telomeraz indüksiyonunun artan stimülasyon turlarıyla azaldığına inanılmaktadır. hTERT transfeksiyonunun tümörjenik olmadığını bildiren önceki yayınlara rağmen, yeni bir çalışmada hTERT uyumlu (transduced) antijene spesifik CD8+ T hücrelerinin geniş sitogenetik analizi tanımlanmıştır (21). Bu araştırmacılar ciddi klonal aberasyonlar gözlemişler ve hTERT transdüksiyonunun aslında Sitotoksik T hücreleri immünihtiyarlamadan korumadığını saptamışlardır. hTERT uyumlu T hücrelerde majör kromozal aberasyonların genel sıklığı ve gözlemlerinin in vivo anlamlılığı tartışmalı olarak kalsa da, bu konuya özen gösterilmesi gerektiği kesindir (29-33).

Kaynaklar

- 1.Yalcin AD, Gorczynski RM, Sarıgül M, Ülker M, Terzioğlu E. Differences in humoral and cellular immunity in young and old individuals. < http://www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/30eaaci/aula/poster_40313.pdf > (Üst İhtisas Tezinden poster), 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011.
- 2.Franceschi C, Bonofè M, Valensin S. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunologic space. *Vaccine* 2000;18(16):1717–20.
- 3.Yalcin AD, Terzioğlu E, Gorczynski RM. İmmün yaşlanma. *The Turkish Journal of Geriatrics*. 2011 (in press).
- 4.Ülker M, Sarıgül M, Yalçın AD, Yazısız V, Gorczynski RM, Terzioğlu E. Aging and Immun system, Differences in immun parameters and exercise effect on immun system in aged people and young people. *Turkish Journal of Geriatrics* 2008; 1: 47.
- 5.Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence. *Vaccine* 2000; 18(16):1613–28.
- 6.Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006; 24(8): 1159–69.
- 7.Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005; 78(4): 819–35.
- 8.Colonna-Romano G, Aquino A, Bulati M, et al Memory B cell subpopulations in the aged. *Rejuvenation Res* 2006; 9(1):149–52.
- 9.Fletcher JM, Vukmanovic-Stejić M, Dunne PJ, et al. Cytomegalovirus-specific CD4+ T cells in healthy carriers are continuously driven to replicative exhaustion. *J Immunol* 2005; 175(12): 8218–25.
- 10.Gocer P, Gurer US, Erten N, et al.. Comparison of polymorphonuclear leukocyte functions in elderly patients and healthy young volunteers. *Med Princ Pract* 2005;14(6): 382–85.
- 11.Gregg R, Smith CM, Clark FJ, et al. The number of human peripheral blood CD4+ CD25^{high} regulatory T cells increases with age. *Clin Exp Immunol* 2005; 140(3): 540–546.

12. Herndler-Brandstetter D, Schwaiger S, Veel E, et al. CD25-expressing CD8⁺ T cells are potent memory cells in old age. *J Immunol* 2005; 175(3):1566–74.
13. Larbi A, Grenier A, Frisch F, et al. Acute in vivo elevation of intravascular triacylglycerol lipolysis impairs peripheral T cell activation in humans. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(5): 949–56.
14. Lutz CT, Moore MB, Bradley S, Shelton BJ, Lutgendorf SK. Reciprocal age related change in natural killer cell receptors for MHC class I. *Mech Ageing Dev* 2005; 126(6–7): 722–31.
15. Molls RR, Ahluwalia N, Mastro AM, Smiciklas-Wright H, Handte GC. Nutritional status predicts primary subclasses of T cells and the lymphocyte proliferation response in healthy older women. *J Nutr* 2005; 135(11): 2644–50.
16. Moroni F, Di Paolo ML, Rigo A, et al. Interrelationship among neutrophil efficiency, inflammation, antioxidant activity and zinc pool in very old age. *Biogerontology* 2005; 6(4): 271–81.
17. Pfister G, Weiskopf D, Lazuardi L, et al. Naive T cells in the elderly: are they still there? *Ann NY Acad. Sci* 2006; 1067:152–7.
18. Provinciali M, Smorlesi A. Immunoprevention and immunotherapy of cancer in ageing. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54(2): 93–106.
19. Schreurs MW, Hermsen MA, Geltink RI, et al. Genomic stability and functional activity may be lost in telomerase-transduced human CD8⁺ T lymphocytes. *Blood* 2005; 106(8):2663–70.
20. Trzonkowski P, Szmít E, Mysliwska J, Mysliwski A. CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells inhibit cytotoxic activity of CTL and NK cells in humans – impact of immunosenescence. *Clin. Immunol* 2006; 119 (3):307–16.
21. Wikby A, Ferguson F, Forsey R, et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2005; 60(5):556–65.
22. Wikby A, Nilsson BO, Forsey R, et al. The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study of very late life functioning. *Mech Ageing Dev* 2006; 127(8):695–704.
23. Wills MR, Ashiru O, Reeves MB, et al. cytomegalovirus encodes an MHC class I-like molecule (UL142) that functions to inhibit NK cell lysis. *J Immunol* 2005; 175(11):7457–65.
24. Reker-Hadrup S, Strindhall J, Kollgaard T, et al. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J Immunol* 2006; 176(4):2645–53.
25. Türктаş H, Türктаş İ. *Astma*. Ankara: Bozkır Matbaacılık; 1998.
26. Öneş Ü, Sapan N, Somer A, et al. Prevalance of childhood asthma in İstanbul, Turkey. *Allergy* 1997; 52(5): 570–5.
27. Renwick DS, Connolly MJ. Improving outcomes in elderly patients with asthma. *Drugs & Aging* 1999; 14(1):1–6.
28. Burrows B, Lebowitz MD, Barbee RA, Cline MG. Findings before diagnoses of asthma among the elderly in a longitudinal study of a general population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(6): 870–7.
29. Moreland JG, Fuhrman RM, Wohlford-Lenane CL, et al. TNF- α and IL-1 α are not essential to the inflammatory response in LPS-induced airway disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001; 280(1):L173–80.
30. Clapp WD, Becker S, Quay J, et al. Grain dust-induced airflow obstruction and inflammation of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(3): 611–7.
31. Deetz, DC, Jagielo PJ, Quinn TJ, Thorne PS, Bleuer SA, Schwartz DA. The kinetics of grain dust-induced inflammation of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1):254–9.
32. Ghofrani HA, Rosseau S, Walmrath D, et al. Compartmentalized lung cytokine release in response to intravascular and alveolar endotoxin challenge. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1996; 270(1 Pt 1): 62–8.
33. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol* 2005; 40(11): 900–10.