

Arzu Didem YALÇIN<sup>1</sup>  
Ender TERZİOĞLU<sup>2</sup>  
Reginald M. GORCZYNSKI<sup>3</sup>



## DERLEME

# İMMÜN YAŞLANMA

## Öz

Yaşlanma yaşam süresinin geç dönemindeki gelişmenin devamını ve bireydeki değişimleri anlatır. Tanımı kronolojik olarak yapılmaktadır. UN. 1980 raporuna göre 60 yaşta başlamaktadır. Yeniden biçimlenme teorisine göre, yaşlılıkta, kazanılmış immünite bozulurken, doğal immünite büyük ölçüde korunmuş olarak kalır. Ömür boyu maruz kalınan bir antijen bombardmanı, efektor T hücrelerinin birikimini artırırken naif T hücre sayısının azalmasına yol açar. Böylece yaşlanma ile T hücre repertuarı belirgin biçimde daralmaktadır. Yaşlanmış bireylerde dendritik hücrelerin T ve B hücrelerini stimüle etmede daha az etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmuştur. Yaşlanmış bireylerde polimorfonükleer lokositler, B hücreleri ve T regulatuar hücrelerle ilgili bilgiler literatürde kısıtlıdır. İmmün fonksiyonların restorasyonunda mikronütrientlerin ve özellikle çinkonun büyük önemi vardır. Ghrelin hormonunun enerji dengesi üzerindeki etkilerinin yanı sıra antiinflamatuar bir mediatör olarak görev yapmak suretiyle direkt olarak immün yanıtın modülatörü olduğu öne sürülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Yaşlanma, İzleme Çalışmaları; Hümorale İmmünite, Hücre İmmünite.



## REVIEW ARTICLE

# IMMUNOSENESCENCE

## ABSTRACT

Ageing in humans refers to a multidimensional process of psychological, and social change. In biology, senescence is the state or process of aging. Old age is considered to begin approximately at the age of 60 due to UN's report in 1980. According to the remodeling theory, in the elderly, as acquired immunity deteriorates, natural immunity is preserved. Antigen bombardment during lifetime increases effector T cells, but naive T cell count decreases. So in the process of aging, T cell repertory narrows. There are studies showing that dendritic cells are less effective in stimulating T and B cells. Information about polymorphonuclear leukocytes, B cells, and T regulatory cells in the elderly is limited. Micronutrients and especially zinc has important effects on immune functions. It is suggested that ghrelin hormone has an effect on energy balance and also acts as an antiinflammatory mediator to modulate immune responses directly.

**Key Words:** Aging; Longitudinal Studies; Immunity, Humoral; Immunity, Cellular.

## İletişim (Correspondance)

Arzu Didem YALÇIN  
Antalya Araştırma ve Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları  
Allerji-Klinik İmmünoloji Birimi ANTALYA  
Tlf: 0536 614 32 27  
e-posta: adidyal@yahoo.com

Geliş Tarihi: 22/12/2010  
(Received)

Kabul Tarihi: 31/12/2010  
(Accepted)

- 1 Antalya Araştırma ve Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları  
Allerji-Klinik İmmünoloji Birimi ANTALYA
- 2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Allerji-Klinik İmmünoloji Birimi,  
ANTALYA
- 3 Toronto General Hospital, University Health Network,  
Transplant Research Division, Ontario, Toronto, Kanada



## GİRİŞ

İmmün parametrelerin yaşa bağlı olarak değiştiği ve yaşlı insanlarda immün yeterliliğin azaldığı ve bunun da enfeksiyonlara 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 bir kısmının, gerçekte alta yatan bir başka patolojik nedene (diyabet, alkolizm, kanser, KOAH gibi) bağlı olması da mümkündür. Ayrıca inceleme yöntemleri standartize edilememiştir (1-5).

## Mekanizmalar

Genelde immün yaşlanma (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 (2-4). Yeniden biçimlenme (remodeling) teorisine göre, yaşlılıkta, kazanılmış immünite bozulurken, doğal immünite büyük ölçüde korunmuş olarak kalır (1-4). Ömür boyu maruz kalınan bir antijen bombardmanı, efektör T hücrelerinin birikimini artırırken naif T hücre sayısının azalmasına yol açar. Böylece yaşlanma ile T hücre repertuarı belirgin biçimde daralmaktadır. Bu modele göre immün ihtiyarlama, gelişigüzel bir bozulma olayı değil, fakat tersine yeni bir oluşum biçimine dönüşme durumunu yansıtmaktadır. Bu modelde antijenler partiküler tipte stresörlerden başka bir şey değildir ve immün , yaşlanmaya immünolojik bellek için ödenen bir bedel gibi bakılabilir (2-5). O halde İmmün yaşlanma yaşlılıkta mortalite ve morbiditenin belirgin biçimde artmasına yol açsa da aslında immün sistemin yeni bir biçimlenmesidir (4-7).

## İmmün Yaşlanma Nedenleri ve Yaşlılık Dönemindeki İmmünolojik Değişiklikler

İmmün yaşlanma alanında yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlar kısmen çelişkili olmakla beraber yaşlanmanın immün sistemde önemli değişmelere yol açtığı kesinlikle belirlenmiştir. Tablo 1'de İmmün yaşlanma nedenleri genel olarak belirtilmiştir (5-9).

Timus involusyonu, buluş çağında başlar. Yaşamın ilk ? diliminde, kemik iliğinden timusa T hücre prekürsörü göçü

**Tablo 1— İmmün Yaşlanma Nedenleri**

1. Timus involusyonu,
2. İmmün sistemin antijenlerle yoğun aktivasyonu sonucu T hücrelerinin replikatif sınıra ulaşmış olması ve klonal tükenmenin hızlanması,
3. İstirahatteki immün hücrelerin yaşlanması,
4. İmmün hücrelerdeki aktivasyon sinyalizasyonu yollarının kırılması,
5. DNA tamir yeteneğinde belirgin azalma, telomer erozyonu,
6. Apoptoza eğilimin artması,
7. Kök hücre defektleri,
8. Antijen sunan hücre defektleridir.

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 yada artma ile seğredeceğini savunan çeşitli araştırmalar vardır (10-15).

Genç yaştakilerde görülenin aksine naif 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 direçte INF-gama çok önemli rol oynar (18-21).

Yaşlanmış bireylerde polimorflarla ilgili çok az makale yayımlanmıştır. Yaşlıların makrofaj ve nötrofillerindeki hücre içi sinyal iletimindeki değişimlere bağlı gelişen respiratory burst mekanizması ve reaktif nitrojen mediatörlerindeki bozukluklar, bu hücrelerin bakterileri yok etme yeteneğini azalttığı yönünde görüşler vardır. Yaşlanmış insanların nötrofillerinin apoptoza daha duyarlı olduğuda bildirmiştir (6-8). Yaşlanmış bireylerde dendritik hücrelerin T ve B hücrelerini stimüle etmede daha az etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmuştur. Buna ilaveten suboptimal T hücresi stimülasyonu azalmış HLA ekspresyonu ve sitokin üretiminden kaynakla-



nabilmekte ve B hücre stimülasyonunun ise daha çok dentrytik hücrelerdeki değişikliklerden ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,3,9). Yaşlı deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda IL-4, IL-6, IL-10 ve TGF- $\beta$ 'da yaşa bağlı olarak bir artış ve IL-2 üretiminde azalma gözlenmiştir. İlave olarak, yaşlı deney hayvanlarında bu sitokinlerin artışının makrofaj ve dendritik hücre kökenli olduğu da gösterilmiştir (1-4,6).

İnsanlarda yaş ve immunité çalışmalarında önemsenmeyen bir diğér hücre tipi T reg alt grubu veya supresif fonksiyonu ortaya koyan T hücre gruplarıdır. Düzenleyici T hücrelerinin etki mekanizmaları ile ilgili başlıca iki görüş vardır. T<sub>reg</sub>'lerin baskılayıcı fonksiyonlarını göstermek için hücre-hücre teması yaptıkları ya da IL-10 veya TGF- $\beta$  gibi sitokinleri salgılayarak uzaktaki hücreleri etkileyebildikleri gösterilmiştir. T reg'ler yaşlanmada önemli olmaları olasıdır. Gregg ve arkadaşları 2006'da CD4+ CD25hi hücrelerin yaşlılarda arttığını ve bu T reg lerin fonksiyonel olarak intakt olduğunu göstermiştir (8).

**Tablo 2— Yaşlılıktaki İmmünolojik Değişiklikler**

1. Fas (apo1/CD95), FasL, Bax ekspresyonunun arttığı, Bcl 2 (BHRL-1,bcl-xl,bcl-w,bfl-1,brag-1), P53 ekspresyonunun azalması; Fas ile indüklenen apoptoza eğilimin artması;
2. T hücre fonksiyonlarında azalma (mitojenlere, allo ve oto antijenlere cevabın azalması CD28, IL-2 ve IL-2R ekspresyonunda azalma;uzun süreli T hücre belleğinin oluşmasında defekt; hücre siklusunun durması; sinyalizasyon defektleri; T hücrelerinde proliferatif yeteneğın azalması)
3. Th2 sitokin profiline eğilim;sitokin regülasyonunun bozulması;
4. Naif T hücre fenotipinin bellek T hücre fenotipine dönmesi (dolayısıylaönceden karşılaşılmamış antijenlere cevap yeteneğinin azalması);
5. Mitojenlere cevabın azalması;
6. Yüksek affiniteli antikorların doğuşunda defekt; CD5 B hücre klonunun büyümesi (otoantikor yapımında artış);
7. NK hücre sayısında artış, NK hücrelerinde IL-2 ve IL-12'ye cevabın azalması, perforin indüksiyonu, INF- $\alpha$  yapımı ve sitotoksik kapasitenin korunmuş olarak kalması;
8. Granülosit, monosit ve makrofajların GM-CSF'e cevabının azalması (süperoksit yapımının, hücre içi Ca akışının, antikora bağımlı hücrel sitotoksitenin ve hücre içi öldürme mekanizmalarının zayıflaması);
9. NKT ve  $\gamma\delta$ T hücreler hücre sayısında azalma;
10. CD34 kök hücrelerde proliferatif potensin azalması, buna karşılık DC immünotipini ve fonksiyonlarının değişmeden kalması;
11. Yara iyileşmesinin zayıflaması.

B hücreleriyle ilgili az çalışma yayımlanmakla beraber birinde genç insanlara kıyasla yaşlılarda daha düşük serum IgD düzeyleri ve daha çok sayıda CD19+ CD27+ hafıza hücreleri olduğu bulunmuştur. Bu durum, T hücre repertuarı gibi, yeni antijenik tehlikelere yanıt verebilecek B repertuarının da yaşlılarda daraldığını ve tecrübesiz IgD+ B hücrelerin azaldığını ortaya koymaktadır (3). Tablo 2'de yaşlılıktaki immünotik değişiklikler özet olarak belirtilmiştir (3-8,10-12).

### Yaşlılık ve Kanser

İleri yaşta naif ve bellek T h cevaplarındaki azalmanın bir nedeni de telomer kısalması olabilir (20). Hücrelerde telomer boyunun yaşam boyunca giderek kısalmasının immün yaşlanmanın 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 azalttığıın gösterilmesi immün yaşlanmanın geciktirilmesi yönünden umut uyandırmış gibi görülmektedir. Yaşlılıkta kanser artmaktadır. Kanserlerin %60'ı 65 yaş üstündedir. Kansere bağılı mortalite gençlerde azalırken yaşlılarda artmaktadır. DNA hipometilasyonu, noktasal mutasyonlar, telomer kısalması, P14 aktivasyonu (CDK16 inhibtörünü kodlar), DNA tamir ve ilaç metabolize eden enzimlerde azalması yaşlılıktaki moleküler değişikliklerden bazılarıdır. Yaşlılarda kanser oransal olarak gençlerden sık görülmekte ancak bazı türlerin prognozu gençlerden daha benign seyretmektedir (15,17-20).

### Yaşlılık ve Otoimmünite

Deneyel çalışmalar, yaşlılarda yabancı antijenlere karşı spesifik antikor yapımının azaldığını göstermektedir. Yaşlı insanlarda, antijen ile indüklenen B h proliferasyonunun normal olmasına karşılık bu lenfositlerin pek azı spesifik antikor sentezlemektedir. Sentezlenen antikor havuzunun geri kalanını otoantikorlar oluşturur. Yaşlılarda ANA ve RF pozitifliği gençlere göre daha fazla görülür (1-3,6-9) Otoantikorların bir bölümünü anti-idyotip antikorlar oluşturur. Bu antikorların normalde immün cevapları regüle ettikleri bilinir. Yaşlılarda anti-idyotip antikor oluşumu daha sık görülür. Bu antikorlar antijen spesifik B hücrelerinin yüzöl Iğ'lerine tutunurlar ve internalize edilerek hücre siklusunu G0 ve G1a fazında durdururlar. Bu durum B h apoptosisini tetikler ve antikor yapımı böylece kesilir. Otoantikorların yaşla artmasını diğér ne-



deni, uzun yaşam süreli, fakat otoreaktif CD5 B(B-1)subset hücrelerinin antijenle daha etkin situmule edilmeleri olabilir. Fare deneylerinde yaşlı farelerin gençlere göre daha fazla otoantikor, daha azantijen spesifik antikor sentezledikleri gösterilmiştir (5,11). Yaşlı insanlarda immün sistem tarama profillerini oluşturmayı planladığımız tez çalışmamda da otoimmüniteye yatkınlığı literatüre paralel olarak yaşlı grup bireylerinde gençlere göre daha bariz arttığını gösterdik. \*(Akış sitometri ile CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD28, CD40, CD45, CD56, CD80, CD86, CTLA-4, ELISA ile IL-1  $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10, I FN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , NK assay değerlendirilmiştir. Lenfosit ve monositlerin fito ve poly-IC stimulasyonlarına sitokin yanıtlarında incelenmiştir).

### Yaşlı Bireylerde Alerjik Rahatsızlıklar ve Astım

Allerji ve astım daha çok çocukluk ve gençlik çağı hastalığıdır. Astım %75, 30 yaş öncesinde başlar, genellikle allerji veya atopi ile birliktedir. Bu dönemden sonra başlayan astımlar genellikle nonatopiktir. Yaş ilerledikçe astım ve allerjinin başlama oranı azalır. Kabaca tüm astımlıların %3'ü 60 yaşından ve tüm astımlıların %1'i de 70 yaşından sonra başlamaktadır. Ancak tabii ki genç yaşlarda başlayan astım, yaşlılık döneminde de sürebilir. Son yıllarda allerjik hastalıkların yaşlılarda eskiye göre daha sık görülmesi, çevresel nedenler ve ortalama insan ömrünün uzamasına bağlanmaktadır. Araştırmalar ülkemizde astım prevalansının çocuklukta %2-15 ve erişkinde ise % 2-10 arasında değiştiğini göstermektedir (buraya verilecek referansın kapsamı çocuklar değil erişkin ve ileri yaş dönemini kapsamalıdır) (22).

### 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 antitosisin oluşumu gençlere göre belirgin düşüktür. Bunun yaşlılarda yüksek düzeyde anti-idiotipantikor varlığından ileri geldiği belirlenmiştir (31-34).

CMV ilgili çalışmaların çoğu CD8 hücrelerle gerçekleştirilmiştir, çünkü sınıf I epitoplara için MHC/peptid multimerlerinin oluşumu kolayken sınıf II multimerlerin oluşumu zordur. Adaptif immün sistemin büyük bir kısmının 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 (20-25).

### İmmün Sistemi Yeniden Düzenlemeye Yönelik Girişimler (İmmün restorasyon)

İmmün fonksiyonların restorasyonunda mikronütrientlerin ve özellikle çinkonun büyük önemi vardır. Çinko alınımindaki yetersizlik timusun küçülmesine ve Th 'ne 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 immunitenin pek çok yönü üzerinde net bir etkiye sahiptir. Yukarıda bahsedildiği gibi 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 tartışılmalı bir alandır (2,3).

Araştırmacıların dikkat çekmeye çalıştığı bir konu, farklı nütrientlerin birbiriyle etkileşme ihtimalidir. Bu nedenle örneğin yaşlı kadınlarda protein, demir, çinko, vitamin B12 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 (3-6).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin, özellikle antiinflamatuvar 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 olabileceği ileri sürülmüştür (15). İştahın kontrolü ve immüniteyle ilgili yeni bir fikir de Dennis Taub tarafından ortaya konmuştur, ghrelin hormonunun enerji dengesi üzerindeki etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar bir mediatör olarak görev yapmak suretiyle direkt olarak immün yanıtların modülatörü olduğu öne sürülmektedir (18-23).

Son yıllarda telomerazın ekspresyonu artırılarak T hücrenin proliferatif ömrünü uzatma üzerine yapılmış araştırmalar vardır. İnsanlardaki replikatif yaşlanmanın telomer yıpranması tarafından kontrol edildiğine ve T hücrelerindeki doğal telomeraz indüksiyonunun artan stimülasyon turlarıyla azaldığına inanılmaktadır. hTERT transfeksiyonunun tümörjenik olmadığını bildiren önceki çalışmalara rağmen, yeni bir çalışmada hTERT uyumlu (=transduced) antijene spesifik CD8+



T hücrelerinin geniş sitogenetik analizi tanımlanmıştır (19-21). Bu araştırmacılar ciddi klonal aberasyonlar gözlemişler ve hTERT transdüksiyonunun aslında sitotoksik T hücreleri immünoesenescence'ten 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 (22-25).

### **Çalışmanın Ssunulduğu Kongre\***

\*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. (Sözel sunum- Birincilik Ödülü).International Geriatri Congress 6-8 April.Antalya.Turkish Journal of geriatrics, suppl 1,s:47,O2, 2008.

### **KAYNAKLAR**

1. Franceschi C, Bonofè M, Valensin S. Human immunesenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunologic space. *Vaccine* 2000;18:1675-80
2. Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence. *Vaccine* 2000;18:1613-28.
3. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24:1159-69.
4. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low level inflammation. *J Leuk Biol* 2005; 78: 819-35.
5. Colonna-Romano G, Aquino A, Bulati M, et al. Memory B cell subpopulations in the aged. *Rejuvenation Res* 2006;9:149-52.
6. Fletcher JM, Vukmanovic-Stejic M, Dunne PJ, et al. Cytomegalovirus-specific CD4+ T cells in healthy carriers are continuously driven to replicative exhaustion. *J Immunol* 2005;175: 8218-25.
7. 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: 382-85.
8. Gregg R, Smith CM, Clark FJ, et al. The number of human peripheral blood CD4+ CD25high regulatory T cells increases with age. *Clin Exp Immunol* 2005;140:540-6.
9. Herndler-Brandstetter D, Schwaiger S, Veel E, et al. CD25-expressing CD8+ T cells are potent memory cells in old age. *J Immunol* 2005;175:1566-74.
10. 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;82:949-56.
11. 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;126:722-31.
12. 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;135:2644-50.
13. 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: 271-81.
14. Pfister G, Weiskopf D, Lazuardi L, et al. Naive T cells in the elderly: are they still there? *Ann. N Y Acad Sci* 2006;1067:152-7.
15. Provinciali M, Smorlesi A. Immunoprevention and immunotherapy of cancer in ageing. *Cancer Immunol. Immunother* 2005; 54:93-106.
16. 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;106:2663-70.
17. Trzonkowski P, Szmit E, Mysliwska J, Mysliwski A. CD4+CD25+ T regulatory cells inhibit cytotoxic activity of CTL and NK cells in humans-impact of immunesenescence. *Clin Immunol* 2006;119:307-16.
18. 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;60:556-65.
19. 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;127:695-704.
20. 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;175:7457-65.
21. 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;176:2645-53.
22. Kurt E, Metintaş S, Basyigit I, et al; PARFAIT Study of the Turkish Thoracic Society Asthma and Allergy Working Group. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): Results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009;33:724-33.
23. Renwick DS, Connolly MJ. Improving outcomes in elderly patients with asthma. *Drugs & Aging* 1999;14:1-6.
24. Moreland JG, Fuhrman RM, Wohlford-Lenane CL. TNF-alfa and IL-1beta are not essential to the inflammatory response in LPS-induced airway disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280:173-80.
25. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol* 2005;40:900-10.