



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN REPLASMAN TEDAVİSİ
ALAN PRİMER VE SEKONDER İMMÜN YETMEZLİK
HASTALARINDA NLR (NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI), ELR
(EOZİNOFİL/LENFOSİT ORANI), BLR(BAZOFİL/LENFOSİT
ORANI) GİBİ KAN LÖKOSİT FORMÜLASYONLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ali BAŞBUĞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Seda ALTINER**

**ANKARA
2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN REPLASMAN TEDAVİSİ
ALAN PRİMER VE SEKONDER İMMÜN YETMEZLİK
HASTALARINDA NLR (NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI), ELR
(EOZİNOFİL/LENFOSİT ORANI), BLR(BAZOFİL/LENFOSİT
ORANI) GİBİ KAN LÖKOSİT FORMÜLASYONLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ali BAŞBUĞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Seda ALTINER**

**ANKARA
2025**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “İntravenöz İmmünglobulin Replasman Tedavisi Alan Primer ve Sekonder İmmün Yetmezlik Hastalarında NLR (Nötrofil/lenfosit oranı), ELR (eozinofil/lenfosit oranı), BLR(bazofil/lenfosit oranı) Gibi Kan Lökosit Formülasyonlarının Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımca yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışması ile ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 06.09.2024 tarihinde ve İ07-571-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı-Soyadı: Ali BAŞBUĞ

Tarih:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

ORJİNALLİK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**4**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Ali Başbuğ

Ödev başlığı: Ali BAŞBUĞ-Intravenöz İmmünglobulin Replasman Tedavisi Al...

Gönderi Başlığı: İntravenöz İmmünglobulin Replasman Tedavisi Alan Primer ve ...

Dosya adı: AL_BA_BU_TEZ.DOCX

Dosya boyutu: 3.32M

Sayfa sayısı: 77

Kelime sayısı: 19,970

Karakter sayısı: 140,469

Gönderim Tarihi: 02-Mar-2025 10:23ÖS (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2602890653

KABUL VE ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Ali Başbuğ	Sınav tarihi: 27 /02/ 2025
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Dr. Öğr. Üyesi Seda Altiner	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: İntravenöz İmmünglobulin Replasman Tedavisi Alan Primer ve Sekonder İmmün Yetmezlik Hastalarında NLR(Nötrofil/Lenfosit Oranı), ELR(Eozinofil/Lenfosit Oranı), BLR (Bazofil/Lenfosit Oranı) gibi Kan Lökosit Formülasyonlarının Araştırılması	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof. Dr. Göksal KESKİN
Jüri Başkanı
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğr.Üyesi Seda ALTINER
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğr.Üyesi Emine USLU
Jüri Üyesi
Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve iyi niyetlerini esirgemeyen; tababet sanatının yalnızca hastanelerle sınırlı kalmayıp hayatın her alanında yaşanması ve yaşatılması gerektiği bilincini bizlere aşıl原因, iyi bir hekim ve iyi bir insan olarak yetişmemiz konusunda her zaman örnek teşkil eden bütün hocalarıma,

Özellikle, tez yazım sürecinde yapıcı yorumları ve kıymetli destekleriyle bana büyük katkı sağlayan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Seda ALTINER başta olmak üzere, Dr. Öğr. Üyesi Emine USLU ve Dr. Öğr. Üyesi Serdar SEZER'e

Uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan, manevi destekleri ve sevgileriyle bana güç veren kıymetli anneme, babama, ablama, enişteme ve biricik yeğenim sevgili Asya'ya,

Uzmanlık eğitimim sürecinde yalnızca hastane içinde değil, hayatın her alanında birbirimize destek olduğumuz, dayanışma içinde yol aldığımız değerli eşkıdemlerim Sinem ÜNSAL, Abdullah Yusuf İSTANBULLU, Murat Ayberk AYTEMİZ, İsmail Emre ÖZBELEN ve ismini anmayı unuttuğum tüm meslektaşlarıma en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Doğal Bağışıklık	8
4.1.1. Kompleman Sistemi	8
4.1.2. Doğal Bağışıklıkta Fiziksel ve Kimyasal Bariyerler	10
4.1.3. Cildin İmmünolojik Bariyeri	12
4.1.4. Biçem/Desen Tanıma Reseptörleri	16
4.1.5. Sitokinler	18
4.1.6. Doğal İmmün Yanıtın bileşenleri Olan Fagositler ve Granülositler	19
4.1.6.1. Monositler	19
4.1.6.2. Nötrofiller	20
4.1.6.3. Eozinofiller	21
4.1.6.4. Bazofiller	21
4.2. Adaptif İmmünite	22
4.2.1. B lenfositler	22
4.2.2. B Hücre Gelişimi	23
4.2.3. Antikolar (İmmunglobulinler)	24
4.2.4. T Lenfositler	25
4.2.5. T Hücrelerinin Gelişimi	26
4.3. Antijen Sunumu	29
4.4. Granülosit/Lenfosit Oranlarının Çalışmalara Konu Edildiği Örnekler	31
4.5. Doğuştan Bağışıklık Hataları (Primer İmmün yetmezlikler/PİY):	32

4.5.1. Hücresel ve Hümorale Bağışıklığı Etkileyen Kombine İmmün Yetmezlikler/Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler (AKİY/SCID)	34
4.5.2. Ağırlıklı Olarak Antikor Yetmezlikleri ile İlişkili İmmün Yetmezlikler/Primer Antikor Eksiklikleri (PAE)	38
4.5.2.1. Agammaglobulinemiler	43
4.5.2.2. Selektif IgA Eksikliği	44
4.5.2.3. STAT3 İlişkili Hiper IgE sendromu	44
4.5.2.4. IgG Alt Sınıf Eksikliği	45
4.5.2.5. Kappa (κ) Zincir Eksikliği	45
4.5.2.6. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY/CVID)	45
4.5.2.6.1. YDİY ve Enfeksiyöz Komplikasyonlar	47
4.5.2.6.2. Granümatöz ve Lenfositik İnterstisyel Akciğer Hastalığı (GLILD)	48
4.5.2.6.3. Otoimmünite	48
4.5.2.6.4. Lenfoproliferatif Hastalık-Malignite	49
4.6. Sekonder İmmün Yetmezlik	49
4.7. İmmünglobulin Replasman Tedavisi	54
5. GEREÇ VE YÖNTEM	58
5.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	58
5.2. Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri	58
5.3. Çalışma Yöntemi	59
5.4. İstatistiksel Analiz	59
6. BULGULAR	60
6.1. Demografik Özellikler	60
6.2. Araştırma Grubu Hastalarının İmmün Yetmezlik Alt Tipleri	60
7. TARTIŞMA	73
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	80
9. KAYNAKÇA	82

KISALTMALAR

ACE-İ/ARB	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri / anjiyotensin reseptör blokerleri
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
APC	Antijen Sunan Hücre
ASKH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BCR	B hücre Reseptörü
BLR	Bazofil/Lenfosit Oranı
CD	Yüzey farklılaşma Antijeni
CSF-1R	Koloni Uyarıcı Faktör 1 Reseptörü
CTLA	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen
DBH	Doğuştan Bağışıklık Hataları
DC	Dentritik Hücre
dDC	Dermişte Bulunan Dentritik Hücre
DM	Diabetes Mellitus
DMARD	Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar
ELR	Eozinofil/Lenfosit Oranı
ECP	Eozinofil Katyonik Protein
EPO	Eozinofil Peroksidaz
ESID	Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği
FC	Kristalize Parçacık (Fragment Crystallizable)
GİS	Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
HCV	Hepatit C Virüsü
HCT	Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HL	Hiperlipidemi
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HIGM	Hiper IgM Sendromu
HT	Hipertansiyon
IFN	İnterferon
Ig	İmmünoglobulin

IGRT	İntravenöz İmmünglobulin Replasman Tedavisi
IL	İnterlökin (örn. IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-12 vb.)
IUIS	Uluslararası İmmünoloji Derneği
IVIG	İntravenöz İmmünoglobulin
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KKB	Kalsiyum Kanal Blokeri
KLL	Kronik Lenfoid Lösemi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LC	Langerhans Hücresi
LPS	Lipopolisakkarit
LOCID	Geç Başlangıçlı Kombine İmmün Yetmezlik
MAC	Membran Atak Kompleksi
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MBP	Majör Bazik Protein
MMP9	Matris Metalloproteinaz 9
NSAAİ	Non-steroid Anti İnflamatuvar İlaç
NLR	Nötrofil/Lenfosit Oranı - NOD Benzeri Reseptör
NK	Doğal Öldürücü Hücre
OD	Otozomal Dominant
OR	Otozomal Resesif
PAMP	Patojen İlişkili Moleküler Patern
PAE	Primer Antikor Eksiklikleri
PLT	Trombosit
PRR	Patojen Tanıma Reseptörleri
ROC	Alıcı Çalışma Karakteristik Eğrisi
SCIG	Subkutan İmmünoglobulin
sIg	Sekretuar İmmünglobulin
SİY	Sekonder İmmün Yetmezlik
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
TAM	Tümör İlişkili Makrofajlar
TGF-β	Transforme Büyüme Faktörü Beta
Th	Yardımcı T hücresi
TLR	Toll Benzeri Reseptörler
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TMP-SMX	Trimetoprim-Sülfametoksazol

Treg	Düzenleyici T Hücresi
TRM	Doku Yerleşik Bellek T Hücreleri
UV	Ultraviyole
YDİY	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
WAS	Wiskott-Aldrich Sendromu
WBC	Beyaz Kan Hücresi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Kompleman yolakları.....	9
Şekil 4.2. Cildin fonksiyonel bariyerleri	10
Şekil 4.3. Cilt homeostazının bozulması ve kompanzasyon mekanizmaları	11
Şekil 4.4. Lökositlerdeki TLR dağılımı.....	18
Şekil 4.5. Nötrofillerin çeşitli fonksiyonları	21
Şekil 4.6. B lenfosit gelişimi	24
Şekil 4.7. İmmünglobulin yapısı	24
Şekil 4.8. T hücre gelişimi	28
Şekil 4.9. Antijen sunumu	31
Şekil 4.10. Primer immün yetmezliklerin dağılımı ve yıllara göre bildirilen gen sayıları	34
Şekil 4.11. Yıllara göre rapor edilmiş olan primer immün bozuklukların sayısı.....	34
Şekil 4.12. Birincil antikor eksikliği ortamında bronşektaziye yol açan kısır döngü	39
Şekil 4.13. B hücre gelişim kusurlarındaki genetik defektler	39
Şekil 4.14. ESID ve ICON arasındaki YDİY tanısının temel yönlerindeki ortaklıklar ve farklılıklar	46
Şekil 4.15. Sekonder immün yetmezlik nedenleri	50
Şekil 4.16. Sekonder immün yetmezliklerin yönetiminin temel prensipleri	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Çeşitli sitokinler ve fonksiyonları.....	19
Tablo 4.2. AKİY'e neden olan çeşitli genetik bozukluklar ve hücre sayıları üzerine etkileri	35
Tablo 4.3. Erken B hücresi gelişimindeki defektler	40
Tablo 4.4. B hücresinin hayatta kalma, aktivasyon ve farklılaşmasındaki kusurlar	41
Tablo 4.5. Class-Switch rekombinasyonu sürecindeki bozukluklar	42
Tablo 4.6. Hiper-IgE sendromu.....	43
Tablo 4.7. İmmün yetmezliğe neden olan bazı ilaçlar ve etki mekanizmaları.....	52
Tablo 4.8. IGRT sekonder gelişebilecek birtakım yan etkiler ve yatkınlık oluşturan faktörler.....	57
Tablo 6.1. Araştırma grubu demografik özellikler.....	60
Tablo 6.2. Araştırma grubu hastalarının immün yetmezlik alt tipleri.....	60
Tablo 6.3. Araştırma grubundaki hastaların ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar	61
Tablo 6.4. Araştırma grubundaki hastaların kullandığı ilaçlar.....	62
Tablo 6.5. Araştırma grubu hastalarının komorbidite sayısı	62
Tablo 6.6. Araştırma grubu laboratuvar bulguları.....	63
Tablo 6.7. Araştırma grubu ve kontrol grubunun demografik olarak karşılaştırılması.....	63
Tablo 6.8. Araştırma grubu ve kontrol grubunun komorbidite ve ek hastalıklar yönünden karşılaştırılması.....	64
Tablo 6.9. Araştırma grubu ve kontrol grubunun kullandığı ilaçlar yönünden karşılaştırılması.....	65
Tablo 6.10. Araştırma grubu ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması.....	67
Tablo 6.11. Araştırma grubunda sık enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen gruplar arasındaki farklılıklar	69
Tablo 6.12. Primer ve sekonder immün yetmezlikler arasındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	70
Tablo 6.13. Komorbidite sayısı ile granülosit/lenfosit oranları arasındaki ilişkinin incelenmesi	71
Tablo 6.14. Antibiyotik profilaksisi alan Hastalarda NLR değerlerinin incelenmesi	72

1. ÖZET

Giriş: Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), eozinofil/lenfosit oranı (ELR), bazofil/lenfosit oranı (BLR) gibi periferik kan lökosit oranlarının çok çeşitli hastalık ve maruziyetlerle değiştiği ve prognostik ya da tanıya yardımcı olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Bu çalışmada intravenöz immünglobulin replasman tedavisi (IGRT) alan primer ve sekonder immün yetmezlik hastalarında nötrofil/lenfosit oranı (NLR), eozinofil/lenfosit oranı (ELR), bazofil/lenfosit oranı (BLR) gibi kan lökosit formülasyonlarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

Amaç: İmmünglobulin replasman tedavisi alan primer ve sekonder immün yetmezlik hastalarında ve almayanlarda birbirlerine kıyasla kan lökosit parametrelerinin birbirine oranlarının değişip değişmediğini ortaya koymak ve bu oranların hastaların hastaneye yatış, komorbidite fazlalığı, son bir yıl içinde geçirilen enfeksiyon sıklığı ve diğer komplikasyon sıklığını öngörmeye yardımcı birer araç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Planladığımız çalışma araştırılan parametrelerin retrospektif olarak toplanması ve kontrol grubuyla karşılaştırılması, hasta dosyalarının taranması, yaş, cinsiyet, ek hastalık, ilaç kullanımı ve laboratuvar tetkikleri açısından değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılması şeklinde planlandı. Araştırma grubu olarak hastanemizde 01.01.2020 ve 31.12.2024 tarihleri arasında İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı bünyesinde takip edilen ve IGRT almakta olan primer ve sekonder immün yetmezlikli hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda ise 01.01.2023 ve 31.12.2024 tarihleri arasında İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, IGRT ve immünomodülatuvar tedavi almayan ve dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Araştırma grubunda 67 hasta, kontrol grubunda ise 134 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırma grubunun yaş ortalaması 43 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 45,5 yıldır. Araştırma grubu hastalarının %44,8'i kadınsa, kontrol grubunun ise %46,3'ü kadındır. Araştırma grubunda en sık görülen komorbiditeler sistemik ve organa özgü otoimmün hastalıklar (%11,9 sistemik ve %19,4 organa özgü olmak üzere toplam %31,3) ve astım (%14,9) iken kontrol grubunda en sık görülen komorbid durumlar hipertansiyon(%24,6), diabetes mellitus (%23,1) ve hiperlipidemiydi (%13,4). Gruplar arasında ELR ve BLR açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat NLR ortanca değeri araştırma grubunda 2,17 olarak ölçülürken

kontrol grubunda 1,67 olarak ölçüldü ($p < 0,001$). Ayrıca immün yetmezlik tanısı olan araştırma grubundaki hastalarımız yılda 3'ten fazla enfeksiyon geçiren (sık) ve geçirmeyenler şeklinde ikiye ayrıldı. Otuzbeş hastanın yıl içinde sık enfeksiyonu olmazken 21 hastanın sık enfeksiyonu olduğu tespit edildi, 11 hastanın ise geçirilen enfeksiyona ilişkin verilerine ulaşılamadı. Sık enfeksiyon geçiren grupta NLR ortanca değeri 2,46 iken sık enfeksiyonu olmayan grupta bu oran 2,11'di ($p=0,28$).

Sonuç: Bu çalışmada NLR immün yetmezlikli hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun immün yetmezlik hastalarının gerek taşıdıkları defekte bağlı, gerekse aldıkları profilaktik antibiyoterapilere ya da immün disregülasyonun beraberinde getirdiği otoimmün süreçlere bağlı olarak lenfopeniye eğilimli olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Hastaların komorbidite sayısı ile araştırılan granülosit/lenfosit oranları ilişkili bulunmamıştır. Fakat yalnızca tek değişkenli analizler üzerinden değerlendirme yapılması nedeniyle bu sonuçların genellenebilirlik düzeyi sınırlıdır. BLR ve ELR'nin iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturmaması ise bu oranların eozinofil ve bazofil gibi görece düşük sayıda hücre popülasyonlarına dayandırılarak ölçülmesi ve bu durumun inflamatuvar yanıtı yansıtm kapasitesinin düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Sık enfeksiyonu olan grupla olmayan grup arasında anlamlı NLR farkının olmaması ise çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Bu durumun örneklem büyüklüğü ve NLR'yi etkileyen diğer parametrelerin sürece dahil olması ile ve daha büyük olasılıkla hastaların IGRT olarak enfeksiyondan korunması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. NLR'nin ve diğer lökosit oranlarının primer ve sekonder immün yetmezlik hastalarında enfeksiyon, hastaneye yatış ya da komorbiditelerle ilişkisi için prediktif değerini anlamak için prospektif, daha büyük örnekleme sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: IVIG, immün yetmezlik, NLR, ELR, BLR, enfeksiyon, komorbidite.

2. ABSTRACT

Introduction: Peripheral blood leukocyte indices such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), eosinophil-to-lymphocyte ratio (ELR), and basophil-to-lymphocyte ratio (BLR) have been reported to vary with different diseases and exposures, potentially serving as prognostic or diagnostic markers. In this study, we assessed these indices in primary and secondary immunodeficiency patients receiving intravenous immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in comparison to a control group.

Objective: To determine whether the ratios of blood leukocyte parameters change in primary and secondary immunodeficiency patients receiving immunoglobulin replacement therapy compared to those not receiving it, and to assess the usability of these ratios as tools to predict hospital admissions, the presence of multiple comorbidities, the frequency of infections in the past year, and the frequency of other complications in these patients.

Materials and Methods: The study was planned as retrospective collection and comparison of the investigated parameters with the control group, screening of patient files, evaluation in terms of age, gender, comorbidity, drug use and laboratory tests and statistical comparison with the control group. As the research group, patients with primary and secondary immunodeficiency who were followed up in the Department of Internal Medicine, Division of Immunology and Allergy between 01.01.2020 and 31.12.2024 and who were receiving IGRT were included in the study. In the control group, patients who applied to Internal Medicine outpatient clinics between 01.01.2023 and 31.12.2024, did not receive IGRT and immunomodulatory therapy and did not meet the exclusion criteria were included in the study.

Results: 67 patients in the research group and 134 patients in the control group were included in the study. The mean age of the research group was 43 years, while the mean age of the control group was 45.5 years. While 44.8% of the research group patients were female, 46.3% of the control group patients were female. The most common comorbidities in the research group were systemic and organ-specific autoimmune diseases (11.9% systemic and 19.4% organ-specific, totalling 31.3%) and asthma (14.9%), while the most common comorbid conditions in the control group were hypertension (24.6%), diabetes mellitus (23.1%) and hyperlipidaemia (13.4%). There was no significant difference between the groups in terms of ELR and BLR. However, the median value of NLR was 2.17 in the study group and 1.67 in the

control group ($p < 0.001$). In addition, our patients in the research group with a diagnosis of immunodeficiency were divided into those who had more than 3 infections per year (frequent) and those who did not. Thirty-five patients did not have frequent infections during the year, 21 patients were found to have frequent infections, and data on the infections in 11 patients were not available. The median NLR value was 2.46 in the group with frequent infections and 2.11 in the group without frequent infections ($p=0.28$).

Conclusion: In this study, NLR was found to be significantly higher in the immunocompromised patient group. This was thought to be related to the fact that immunodeficiency patients are prone to lymphopenia due to the defect they carry, the prophylactic antibiotherapies they receive or the autoimmune processes caused by immune dysregulation. The granulocyte/lymphocyte ratios investigated were not found to be related with the number of comorbidities of the patients. However, the generalisability of these results is limited because only univariate analyses were performed. The fact that BLR and ELR did not show a significant difference between the two groups may be related to the fact that these ratios were measured based on relatively low cell populations such as eosinophils and basophils and this may be related to the low capacity of reflecting the inflammatory response. The lack of a significant NLR difference between the group with frequent infections and the group without frequent infections is among the limitations of our study. This was thought to be related with the sample size and the inclusion of other parameters affecting the NLR and more probably with the protection of patients from infection by receiving IGRT. Prospective studies with larger samples are needed to understand the predictive value of NLR and other leukocyte ratios in relation to infection, hospitalisation or comorbidities in primary and secondary immunodeficiency patients.

Keywords: IVIG, immunodeficiency, NLR, ELR, BLR, infection, comorbidity.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğuştan Bağışıklık Hataları (DBH), eski adıyla primer immün yetmezlikler, bağışıklık sisteminin patojenlerle mücadele, organizmayı bakteri ve virüs gibi mikroskobik canlılara karşı koruma veya otoimmünite ve inflamasyonu düzenleme yeteneklerini etkileyen genetik mutasyonların sebep olduğu hastalıklardır. 600'den fazla DBH tanımlanmıştır ve büyük bir kısmı yaşamı tehdit ettiğinden küratif veya destek tedavi gerektirir(1). İmmün sistemimizi etkileyen genetik bozukluklar, enfeksiyonlara yatkınlık, otoinflamasyon, otoimmünite, alerji ve/veya malignite gelişimi gibi antitelerle sonuçlanabilir. Doğuştan genetik olarak kodlansa da herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen bu bozukluklar, yenidoğan taramalarından geriatrik çağa kadar geniş bir yelpazede görülebilir. DBH'lerin tespiti için kapsamlı tıbbi özgeçmiş, aile sorgusu, fizik muayene ve sistem sorgulaması gereklidir. Laboratuvar değerlendirmesi, tam kan sayımı, biyokimyasal testler, enfeksiyon belirteçleri, immünglobulin ölçümü, akım sitometri ile başta lenfosit alt gruplarının sayısal olarak incelenmesi ile gereğinde fonksiyonel analizler ve genetik incelemeleri içerir. Her zaman daha sık olan sekonder immün yetmezliklerin dışlanması DBH tanısı için ön koşuldur. Tedavi, immün yetmezliğin türüne göre değişkenlik gösteren antiviral, antibakteriyel, antifungal her türden antimikrobiyal profilaksiden immün globülin replasman tedavisine (IGRT) veya mümkünse hematopoietik kök hücre nakline ya da gen tedavisine kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterir. 2022'de Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (International Union of Immunological Societies, IUIS) tarafından DBH 10 grupta sınıflandırılmıştır(1):

1. Hücresel ve humoral bağışıklığı etkileyen kombine immün yetmezlikler
2. Sendromik özellikler taşıyan kombine immün yetmezlikler
3. Ağırlıklı olarak antikor eksiklikleri
4. İmmün disregülasyon hastalıkları
5. Fagositlerin doğuştan kusurları
6. İçsel ve doğuştan immünite kusurları
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri

9. Kemik iliği yetmezliği

10. Doğuştan bağışıklık hatalarının fenokopileri

Sekonder immün yetmezlik, bağışıklık sistemine özgü olmayan faktörler nedeniyle bağışıklık hücrelerinin veya dokularının işlevinin bozulmasıdır. Bu durum, beslenme yetersizlikleri, metabolik bozukluklar, immünosüpresif ilaçlar, kronik enfeksiyonlar, yaş, maligniteler ve ciddi travmalar gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. İmmün yetmezliğin değerlendirilmesinde tam kan sayımı, lenfosit fenotiplemesi, serum immünoglobulin seviyeleri ve beslenme durumunu gösteren protein seviyeleri gibi laboratuvar testleri önemlidir. Sekonder immün yetmezliklerin yönetimi, enfeksiyon riskini azaltmak için çevresel patojenlerden korunma, antimikrobiyal profilaksisi, IgG replasmanı ve uygun aşılamaları içerir. İmmün sistemi baskılayan ilaçlar, inflamatuvar hastalıklar, otoimmün bozukluklar ve transplant reddini önlemek için kullanılan ajanlar, hücresel ve humoral bağışıklık yanıtlarını çeşitli yollarla azaltır. HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü), kızamık, Sitomegalovirüs (CMV), tüberküloz gibi enfeksiyonlar da bağışıklık sisteminin işlevini bozarak sekonder immün yetmezliğe yol açabilir. Özellikle HIV, CD4 T hücre sayısını azaltarak intraselüler patojenlere karşı organizmayı savunmasız bırakır. Hematolojik maligniteler ve kemoterapötikler de immün yetmezliğe katkıda bulunur. Diğer nedenler arasında ileri yaş, beslenme yetersizlikleri, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve büyük cerrahi müdahaleler gibi sistemik faktörler bulunur.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), eozinofil/lenfosit oranı (ELR) ve bazofil/lenfosit oranı (BLR) gibi kan lökosit formülasyonları, inflamasyon şiddetini tahmin etme, malignitelerde prognozu öngörme, alerjik reaksiyon tiplerinde biyobelirteç olarak kullanılma ve hastalık nüks riskini tahmin etme gibi çeşitli klinik kullanımlarda çalışmalara konu olmuştur. NLR, rutin tam kan sayımlarından kolayca hesaplanabilir ve inflamatuvar durumların göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Nötrofil ve lenfosit sayıları, sistemik inflamasyonla ilişkili olduğundan, bu oranın inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.(2, 3)

Örneğin, anjiyografi ve kardiyak revaskülarizasyon yapılan hastalarda yüksek NLR oranlarının ölümler ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu, peritümöral yüksek NLR'nin özofagus yassı hücreli karsinomun ilerlemesiyle anlamlı derecede ilişkili olduğu, SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastalarda daha yüksek NLR saptandığı belirtilen çeşitli araştırmalar mevcuttur.(4, 5)

ELR'nin ise serviks kanserli hastaların takibinde genel sağ kalımla ilişkisi olabileceği, pankreas kanserli hastalarda genel sağ kalım süresinin ve prognoz tahmininde kullanılabileceği, atopik dermatit hastalık şiddetinin öngörülmesinde fikir vereceği, şiddetli ürtiker hastalarında hastalık aktivitesi, tedaviye yanıt ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılabileceği konusunda çalışmalar bulunmaktadır.(6-8)

Bazofil/lenfosit oranının sistemik otoimmün hastalıklardaki inflamasyonun belirteci olarak ele alındığı, sinonazal poliplerin yüksek BLR oranıyla ilişkili olabileceği, kronik spontan ürtikerli hastalarda antihistaminik ve omalizumab direncinde biyobelirteç olarak incelendiği araştırmalar vardır.(9-11)

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde IGRT alan primer ve sekonder immün yetmezlik hastalarında NLR, ELR ve BLR parametrelerini kontrol grubu ile karşılaştırarak immünglobulin replasman tedavisi alan hastalarda almayanlara kıyasla kan lökosit parametrelerinin oranlarının değişip değişmediğini ortaya koymak ve bu oranların hastaların hastaneye yatış, komorbidite fazlalığı, son bir yıl içinde geçirilen enfeksiyon sıklığı ve diğer komplikasyon sıklığını öngörebilecek birer biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesini amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

İmmün sistemin temel fonksiyonu vücudu enfektif mikroorganizmalar ve yabancı antijenlerden korumaktır. Patojen mikroorganizmalara karşı vücudun savunma mekanizması, doğal ve kazanılmış immün sistemin birbiri ile koordineli bir şekilde çalışması ile sağlanır.(12)

4.1. Doğal Bağışıklık

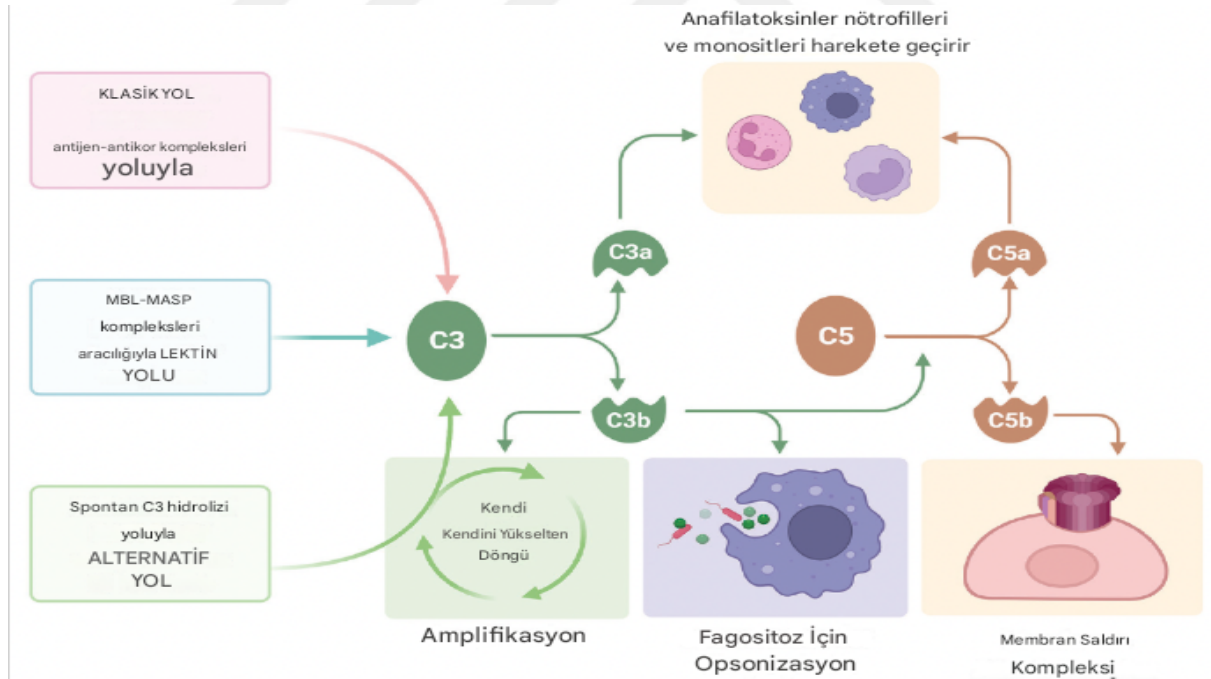
Doğuştan gelen bağışıklık, bir enfektif ajanı veya vücuda yabancı bir molekülü vücut o patojenle daha önce karşılaşmamış olsa bile tanıyarak dakikalar, saatler içinde öncelikli yanıtı veren tamamlayıcı bileşenlerden oluşur. Tüm bu işlevler etkenden bağımsızdır ve hafızası da bulunmaz. Doğal bağışıklığın hücresel komponentleri doğal öldürücü (natural killer/NK) hücreler, dentritik hücreler ile makrofajlar, monositler ve nötrofiller gibi fagositoz yeteneği bulunan hücrelerdir. Ayrıca deri ve mukozal epitelyal bariyerler, kompleman sistemi, kemokin, sitokin, antimikrobiyal peptitler gibi humoral faktörler de doğal bağışıklığın diğer bileşenlerini oluştururlar. Ayrıca patojenlerin, apoptotik konak hücrelerinin ve hasarlı yaşlı hücrelerin yüzeyindeki bazı yaygın moleküllerin tanınması desen tanıma reseptörü (PRR) aracılığı ile olmaktadır. PRR'ler, patojenlerin, apoptotik konak hücrelerinin ve hasarlı yaşlı hücrelerin yüzeyindeki spesifik moleküler yapıları doğrudan tanıyabilen bir reseptör sınıfıdır. Patojenle ilişkili moleküler desenler (PAMP'ler), patojen mikroorganizma kaynaklı ve konakta bulunmayan küçük moleküler motiflerdir. Bunlar hem bitkilerde hem de hayvanlarda toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve diğer PRR'ler tarafından tanınır. Bu, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin patojenleri tanımasına ve böylece konağı enfeksiyondan korumasına olanak tanır. (13, 14)

4.1.1. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi yaklaşık 60 kadar plazma proteininden oluşan ve hücre lizisi, opsonizasyon, kemotaksis ve inflamasyon mediatörlerinin oluşumu gibi etkilere neden olan doğal bağışıklığın humoral kısmında sınıflandırılan bir sistemdir. Bu sistemi oluşturan proteinler genellikle proteolitik enzimlerdir ve bir dizi aktivasyon reaksiyonu sonucunda etki

gösterirler. Bu enzimatik kaskad üç farklı şekilde başlatılabilir: Klasik yol antijen–antikor kompleksleri tarafından uyarılırken, alternatif yol mikrobiyal hücre duvarı kaynaklı polisakkaritlerle başlatılır. Lektin yolağı ise mikrobiyal karbonhidratlarla mannoz bağlayan proteinlerin etkileşimi sonucu aktive olur.(15)

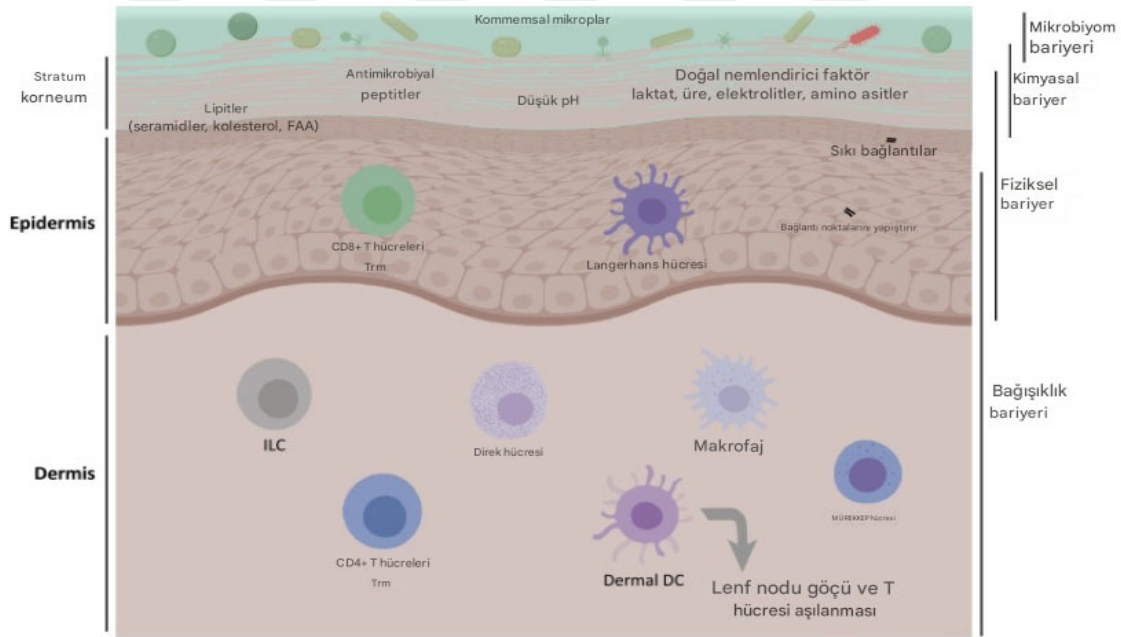
Deride mukozal bariyeri geçen mikroorganizma tarafından uyarılan ilk bağışıklık yanıt alternatif kompleman yolağıdır. Tüm kompleman yolakları C5’in bölünmesinden sonra birleşerek membran atak kompleksi (MAC) oluşturular ve MAC hedef hücrenin, örneğin bir mikroorganizmanın lizisine yol açar. Bakteri lizisi MAC aracılığıyla olduğu gibi komplemanın C3b parçası tarafından opsonizasyon yoluyla da olabilmektedir. Kompleman sistemindeki reaksiyonlar sonucu oluşan çeşitli moleküllerin bazı düzenleyici fonksiyonları vardır. Örneğin C5a nötrofil, eozinofil ve diğer fagositler için kemotaktik bir madde olmanın yanında alerjik reaksiyonlarda anafilatoksin gibi davranabilir. Ayrıca bazı oksijen radikallerinin üretilmesini nötrofilin endotel yüzeyine tutunmasına ve damar geçirgenliğinde artışa neden olabilirler. C3a ise eozinofiller ve mast hücrelerini inflamasyon bölgesine çeker ve aynı zamanda anafilatoksin gibi davranabilir.(15)



Şekil 4.1. Kompleman yolakları(16)

4.1.2. Doğal Bağışıklıkta Fiziksel ve Kimyasal Bariyerler

Cilt ve mukozalar, organizmanın çevresel zararlardan korunmasını sağlayan en dış bariyeridir. Son zamanlarda deriye ilişkin görüşler, tehlike sinyallerini algılayabilen PRR'lere sahip ve istilacı patojenlere yanıt olarak mükemmel şekilde uyarlanmış savunma önlemleri alabilen aktif bir savunma organı olduğu şeklinde değişmiştir. Cilt en basit anlamda epidermis ve dermis tabakaları şeklinde iki katmandan oluşur. Epidermis, potansiyel olarak zararlı istilacılara karşı mekanik bir bariyer oluşturan stratum corneum adı verilen kornifiye hücrelerden oluşan farklılaşmış keratinositlerin farklı aşamalarından oluşurken, dermis zengin kolajen lifleri, fibroblastlar ve sinir hücrelerinden oluşur. Günümüzde araştırmacılar derinin bağışıklığa katkı sunan bariyerlerini fonksiyonel olarak mikrobiyom bariyeri, kimyasal bariyer, fiziksel bariyer ve bağışıklık bariyeri olarak ayırmaktadır. (17)



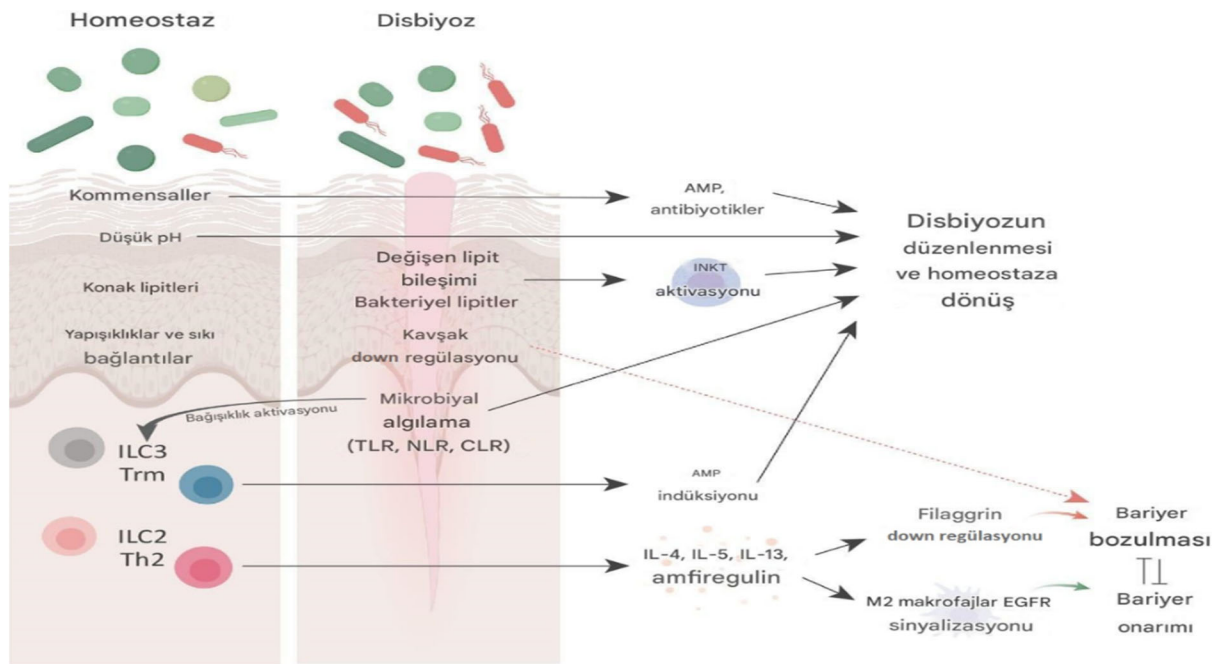
Şekil 4.2. Cildin fonksiyonel bariyerleri(17)

Mikrobiyom bariyeri ya da diğer adıyla biyolojik bariyer kutanöz bariyerlerin en dış tabakasıdır. Cildin tüm yüzey alanlarını kaplayan çeşitli mikrobiyal topluluklardan oluşur. Bu mikrobiyal toplulukların bileşimi bakteri, mantar ve virüsleri içerir. Ciltteki homeostaz durumu, mikrop toplulukları ve cilt hücreleri arasında var olan çok sayıda iletişim yolu ve çeşitli kontrol ve denge mekanizmaları ile korunur. Bu mikroorganizmalar cilt bariyerinin korunmasında, patojenik mikroorganizmaların yerleşmesini önlemede ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynarlar. Mikroorganizmalar, antimikrobiyal peptidler ve asitlerin üretimiyle patojen büyümesini inhibe eder.

Temel bakteri filumları arasında Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria ve Bacteroidetes türleri bulunur. Özellikle Staphylococcus, Corynebacterium ve Propionibacterium cinsleri yaygındır. Örneğin Staphylococcus epidermidis tarafından salgılanan serin proteaz, Staphylococcus aureus (S. aureus) kolonizasyonu ve S.Aureus biyofilmlerinin oluşumunu engeller. Bazı S. epidermidis veya Staphylococcus Lugdunensis suşları, S.aureus'un hayatta kalmasını özel olarak önlemek için antibiyotik üretir.

Cildin kimyasal bariyeri genellikle asidik yüzey pH'ına katkıda bulunan faktörler, ayrıca keratinositler, fibroblastlar, dendritik hücreler, monositler ve makrofajlar ile ter ve yağ bezleri gibi derideki çeşitli hücreler tarafından üretilen antimikrobiyal peptitler (katelisinler ve β -defensinler) ve 'doğal nemlendirici faktör'ü oluşturan bileşiklerden oluşur. Doğal nemlendirici faktörler epidermal filagrininin proteolizinden kaynaklanan aminoasitler ve bunların türevlerini içermektedir. Doğal nemlendirici faktörün diğer bileşenleri arasında laktatlar, üre ve elektrolitler bulunur. Laktat ve potasyum ayrıca stratum corneumun pH ve hidrasyon gibi fiziksel durumunun korunmasına da katkı sağlar.(17, 18)

Fiziksel bariyer epidermisteki hücreler arasındaki sıkı bağlantıları tanımlar. Ayrıca epiteline çok katlı olması, keratinizasyon göstermesi de fiziksel ya da mekanik bariyerin fonksiyonuna katkıda bulunur. Fiziksel bariyerin hücreleri ayrıca epidermal lipidler üreterek kimyasal bariyer fonksiyonuna katkı sağlar. Bakteriler ve mayalar daha sonra bu lipidleri serbest yağ asitlerine (FFA) hidrolize ederek cildin asitlenmesine katkıda bulunur.(17)



Şekil 4.3. Cilt homeostazının bozulması ve kompanzasyon mekanizmaları (17)

4.1.3. Cildin İmmünolojik Bariyeri

Ciltte yerleşik bağışıklık hücreleri homeostazda doku işlevlerini destekler. Hem miyeloid hem de lenfoid hücre alt kümeleri sabit durumda ciltte bulunur. Bu yerleşik bağışıklık hücrelerinden bazıları, doku öz antijenlerine karşı çevresel toleransı indüklemek veya güçlü bağışıklık tepkileri başlatmak için lenf düğümlerine göç ederler. Enfeksiyonlar veya doku yaralanması gibi homeostazı bozan durumlarda, ciltte yerleşik bağışıklık hücreleri ve çevreden bölgeye sızan hücreler, inflamasyonu düzenlemek ve dokuyu orijinal durumuna geri döndürmek için karmaşık bir savunma ağı oluşturularak etkileşime girerler. (18)

Ciltte yerleşik miyeloid hücreler arasında Langerhans hücreleri, dermal dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri ve eozinofiller bulunur. Nötrofiller sağlıklı ciltte nadiren bulunur ve bu nedenle "ciltte yerleşik hücreler" değildir.

Ciltte yerleşik miyeloid hücreler, keratinositlerin, fibroblastların ve endotel hücrelerinin hayatta kalması için gereken büyüme faktörlerini salgılayarak cilt homeostazına katkıda bulunur. Ayrıca, haraplanmış doku ve apoptotik hücreleri fagosite ederek, damar bütünlüğünü destekleyerek ve self toleransı teşvik ederek optimum doku işlevini korurlar. İnflamatuvar koşullarda, miyeloid hücreler hemen yanıt verir ve çevredeki hücrelerin aktivasyonunu ve etkilenen bölgenin periferik bağışıklık hücreleri tarafından infiltrasyonunu yönlendiren proinflamatuvar mediatörler üretir. Cilt miyeloid hücreleri ayrıca doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemi arasında bir bağlantı görevi görür.

Langerhans hücreleri (LC'ler) epidermisteki tek miyeloid hücre tipidir. Fenotipik olarak, LC'ler yüksek MHC II ekspresyonu ve langerin+ birbeck granüllerinin varlığı ile karakterize edilir. LC'lerin fonksiyonel ve yaşamsal olarak devamı koloni uyarıcı faktör-1 reseptörü (CSF-1R) için ligandlardan biri olan keratinosit kaynaklı IL-34'e bağlıdır. CSF-1R, LC'lerin hücre yüzeyinde bulunur ve bu reseptörün global olarak silinmesi LC'lerin tamamen yok olmasıyla sonuçlanır. Homeostazda, LC'ler epitel hücre yapışma molekülleri (EpCAM) veya LC'lerde ifade edilen E-kadherin ile keratinositler tarafından ifade edilen E-kadherin arasındaki etkileşimler yoluyla epidermis içinde kendilerini sabitlerler. Ayrıca, otokrin ve parakrin Transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β sinyali, LC'lerde E-kadherin ifadesini düzenleyerek epidermisteki LC'leri kısıtlar ve sabit durumda LC'lerde fagositik davranışı artırır. LC'ler göç eden hücrelerdir ve homeostazda toleransı devam ettirmek veya adaptif bağışıklık yanıtı başlatmak için sürekli olarak deriye, lenf düğümlerine doğru seyahat ederler. LC'ler, dermal

kollajen ağının yeniden yapılandırılmasına ve LC'nin lenf damarlarına doğru göçü için bir yol oluşturulmasına olanak tanıyan matris metalloproteaz 9'u (MMP9) sentezlerler.(18)

Patojen ilişkili moleküler patern (PAMP) ve hasar ilişkili moleküler patern (DAMP) varlığında LC'ler drenaj lenf düğümlerine göç ederler. Burada geleneksel dentritik hücrelere eşdeğer bir şekilde adaptif bağışıklık tepkilerini başlatırlar. LC'ler profesyonel antijen sunan hücrelerdir ve hem CD8+ sitotoksik T lenfositlerini hem de CD4+ yardımcı T lenfositlerini aktive eder.

Dermiste bulunan dendritik hücreler (DH) dermal dendritik hücreler (dDC'ler) olarak bilinir. LC'lere benzer şekilde, dDC'ler lenf düğümlerine göç eder ve adaptif bağışıklık tepkilerini başlatmada etkili olan profesyonel antijen sunan hücrelerdir. Dermal dendritik hücreler hem insanlarda hem de farelerde heterojen bir hücre topluluğudur. LC'lerin aksine, dDC'ler amoeboid bir morfoloji gösterir, bu da göç eden hücrelerin daha karakteristik bir özelliğidir. İşlev açısından, hem LC'lerin hem de dDC'lerin yabancı ve kendi antijenlerini in vivo olarak yakalayıp naif T hücrelerine sunabildiği düşünülmektedir.(18, 19)

DH'lerin gelişim süreci oldukça karmaşıktır. Kısaca özetlemek gerekirse, kemik iliğinde makrofajlarla ortak prekürsörlerden (CD14+, CD11a+), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve interlökin-4 (IL-4) aracılığı ile veya CD34+ hücrelerden, GM-CSF ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α aracılığı ile gelişir. Bu hücreleri yalnızca morfolojik görünümü ile tanımlanması yeterli değildir ve hücre yüzey molekülleri ve bu moleküllerin fonksiyonunun bilinmesi önemlidir. Bu yüzey moleküllerine CD54 (ICAM-1), CD102 (ICAM-2), CD11a (LFA-1), CD11c, CD50 (ICAM-3) ve CD58 (LFA-3) gibi adezyon molekülleri, reseptör aracılı antijen alımı için Fc reseptörleri (CD32, CD64), patojen tanıyıcı reseptörler (PPR), bakteri karbonhidratlarına bağlanan DEC-205 ve makrofaj mannoz reseptörleri (CD206) ve C-tipi lektin reseptörleri (CD209) örnek olarak verilebilir.

Bu hücrelerin en önemli görevi antijenleri yakalayıp onları işleyip sekonder lenfoid yapılara göç etmek suretiyle T lenfositlerine sunmaktır. Escherichia Coli, Mycobacterium türleri gibi bakterilerin hücre duvarındaki bazı lipopolisakkaritler (LPS), toll benzeri reseptör (TLR)'ü etkileyerek DH'i aktive eder. Doku hasarı ve enfeksiyon sonucunda ortaya çıkan birtakım ürünler de DH'i aktive eder. Bu aktivasyonunda IL-1 β , prostoglandin E2 (PGE2) ve TNF- α gibi mediyatörler de etkin rol almaktadır. DH yüzeyinde yer alan CD58, CD50, CD-54, CD80 gibi ko-stimülan ve adezyon molekülleri T lenfositlerdeki CD28 ve CD2 gibi moleküllerle etkileşerek primer immün yanıtın başlamasını sağlayan sekonder sinyalleri meydana getirir. Bu

hücreler aynı zamanda IL-12, IL-6, IL-18, IL-15 TNF, TGF- β , IL-1, IL-4, IL-10, GM-CSF, interferon (IFN) gibi sitokinleri üreterek immün sistemin karmaşık trafiğinin düzenlenmesinde önemli işlevlere katkıda bulunurlar.(20)

Makrofajlar cildin dermal tabakasında bulunur ve hayatta kalmak için IL-34'e ihtiyaç duyarlar. Şu ana kadar iki dermal makrofaj kaynağı tanımlanmıştır. Birinci kaynak, doğum öncesi cilde yerleşen ve LC'lere benzer şekilde kendini yenileyen embriyo kaynaklı öncüllerdir. Dermal makrofajların ikinci ve en önemli kaynağı, cilde ulaştıklarında olgunlaşan dolaşımdaki monositlerdir (monosit kaynaklı makrofajlar). Bu popülasyon yaklaşık olarak her 10 günde bir yenilenir. CD64 ekspresyonu dermal makrofajlarda belirgindir ve bunları dDC'lerden ayırt etmek için bir belirteç olarak kullanılır. Makrofajlar derideki post-kılcal venüllerde yer alabilir ve nötrofillerin toplanmasını sağlayan kemokinler salgılar. Makrofajlar ayrıca hücrel döküntüleri temizler, doku onarımı ve anti-inflamatuvar süreçlerde önemli roller üstlenirler. Makrofajlar öncelikle tip 1 yardımcı T hücresi (Th1)/tip 2 yardımcı T hücresi (Th2) polarizasyonuna dayanarak iki ana fenotipe sınıflandırılmıştır. Th1/Th2 kavramına göre, ağırlıklı olarak Th1 hücreleri tarafından salgılanan IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinler, makrofajları klasik olarak aktive edilmiş M1 makrofajlarına aktive eder. Bununla birlikte, IL-4 ve IL-10 gibi Th2 sitokinlerinin makrofaj aktivasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur ve bu makrofajlara anti-inflamatuvar M2 makrofajları denir. Doku onarımının erken aşamaları için gerekli olan M1 makrofajları, patojen öldürmeyi ve IL-12 aracılı Th1 yanıtlarını desteklerken, onarıcı M2 makrofajları Th2 lenfositlerinin efektör fonksiyonlarını destekler ve onarım sürecinin sonraki aşamalarına yardımcı olur. Doku makrofajları farklı dokularda farklı isimler alırlar. Beyaz yağ dokusunda, makrofajların sayısı ve aktivasyon durumu, adipositlerin metabolik sağlığını belirler ve adipositler de adipokin adı verilen hormonların salınımı yoluyla beyaz yağ dokusundaki metabolizmayı düzenler. Kahverengi yağ dokusunda bulunan makrofajlar, soğuğa metabolik uyumun sağlanması için gereklidir. Karaciğerin yerleşik makrofajları (diğer adıyla Kupffer hücreleri) vücuttaki doku makrofajlarının en büyük bölümünü oluşturur ve bunlar yüksek kalori alımında hepatositlerin metabolik adaptasyonlarını hızlandırır. Akciğerlerdeki alveolar makrofajlar, solunum sırasında havadan alınan potansiyel olarak zararlı patojenleri fagosit eder. İlginç bir şekilde, servikal bölge hem proinflamatuvar tip I makrofaj (M1) hem de antiinflamatuvar tip II makrofaj (M2) fenotiplerinden oluşur ve bunlar muhtemelen doğumdan sonra maternal doku onarımından sorumludur. Doğum sırasında ve doğumdan hemen sonra M2 makrofajlarının varlığının artması, M2 makrofajlarının doğumdan sonra maternal doku onarımında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Tümörlerde bol miktarda bulunan makrofajlara tümör ilişkili makrofajlar (TAM'ler) denir. Diğer doku yerleşik

makrofajların aksine, TAM'lar daha çok bir M2 fenotipi temsil eder ve oluşturduğu immünsupresyonla tümörün gelişimine katkı sunduğu düşünülmektedir. (18, 21)

Mast hücreleri, histamin, sülfatlanmış proteoglikanlar, serotonin ve triptaz ve/veya kimaz gibi önceden oluşturulmuş medyatörler içeren granüller içerir. Mast hücrelerinin Fc reseptörleri IgE-antijen kompleksleri aracılığıyla çapraz bağlandığında bol miktarda histamin üretilip salgılandıkları için alerjik reaksiyonlardaki rolleriyle bilinirler. Ayrıca lipid türevi bir inflamatuvar aracı olan büyük miktarlarda prostaglandin D2 (PGD2) üretirler. PGD2'nin rolü belirsizdir çünkü hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar roller üstlendiği gösterilmiştir. PGD2'nin astımdaki inflamatuvar yanıtları aracılık ettiği iyi bilinmektedir. LTB₄'ün, nötrofilleri inflamasyon ve hücre ölümü bölgelerine çekmede etkili olduğu gösterilmiştir ve mast hücresi degranülasyonunun güçlü bir indükleyicisidir. Mast hücrelerinden türetilen IL-1 β , insan mast hücrelerinde histamin ve IL-8 üretimini indükler ve bu da IL-1 β 'nin mast hücresi aktivasyonu için pozitif bir geri bildirim döngüsünün parçası olduğunu düşündürmektedir.(18)

Eozinofiller deride yerleşik hücrelerdir, ancak doku homeostazındaki rolleri hakkında çok fazla şey bilinmemektedir. Eozinofilik granüller güçlü ve toksik proteinlerle yüklüdür: majör bazik protein (MBP), eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil protein X/eozinofil türevi nörotoksin (EPX/EDN) ve eozinofil katyonik protein (ECP). İnsan ve fare eozinofilik granülleri ayrıca uygun uyaranlara yanıt olarak salınan çeşitli önceden oluşturulmuş sitokinler ve kemokinler içerir. Mast hücreleri gibi, eozinofiller her türlü LT ve PGD2'yi üretir, ikincisi atopik dermatit gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarında cildin eozinofilik infiltrasyonu için çok önemlidir. Ek olarak, eozinofiller eozinofil granülleri içeren hücre dışı DNA tuzakları (EET) üretir. Bu tuzakların antibakteriyel savunmada rol oynadığına inanılmaktadır. Eozinofiller klasik olarak parazitik enfeksiyonlara karşı konak savunmasını desteklediği bilinmektedir.(18)

Deri, hem sabit durum hem de inflamatuvar yanıtlar için önemli olan farklı tipte lenfoid hücrelere ev sahipliği yapar. Hem insan hem de fare derisi, doğal öldürücü T hücreleriyle birlikte $\gamma\delta$ T lenfositleri ve $\alpha\beta$ T lenfositleri içerir. $\gamma\delta$ T hücreleri fare derisindeki baskın T hücre popülasyonudur, $\alpha\beta$ T hücreleri ise insan derisindeki baskın T hücre popülasyonudur. Hem farelerde hem de insanlarda, $\alpha\beta$ T lenfositleri epidermiste ve dermiste bulunur ve E-selectin (endotel hücrelerinde bulunur) ile kutanöz lenfosit antijeni (CLA) etkileşimi yoluyla periferden cilde taşınır; bu durum inflamatuvar koşullarda artış gösterir. Ciltteki $\alpha\beta$ T lenfositleri, uzun ömürlü ve dolaşımdaki benzerlerinden farklı olan yerleşik bellek T hücreleridir (TRM). Ciltteki TRM'lerin çoğu, daha önce bir enfeksiyon sonucu dokuya sızan antijen-spesifik efektör T

hücrelerinden oluşur. Bu TRM hücreleri cildin tüm bölgelerine yayılır ancak önceki enfeksiyon bölgelerinde daha yoğundur. TRM hücreleri ayrıca akciğer ve gastrointestinal sistem gibi distal organlarda da bulunur. Cilt CD8+ TRM'lerinin dokuda IFN- γ aracılı bir antiviral durum oluşturarak HSV enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Tüm CD8+ TRM'lerin yüzeyinde CD69 bulunur ve yüksek bir oranı da CD103'ü bulundurur. CD103, ciltte CD8+ TRM hücrelerinin gelişimi için gereklidir ve E-kadherinden bağımsız bir şekilde keratinositlerle yapışma etkileşimlerine aracılık eder. CD8+ TRM hücreleri genellikle epidermiste bulunur. CD4+ TRM hücreleri hem epidermiste hem de dermiste bulunur. Cilt CD4+ T hücrelerinin bir kısmının düzenleyici T hücreler (Treg'ler) olduğu iyi bilinmektedir. LC'ler ve Treg'ler arasındaki etkileşimin, temas aşırı duyarlılık reaksiyonlarında bağışıklık tepkilerini azaltmada rol oynadığı gösterilmiştir. Treg düzensizliği, pemfigus vulgaris, alopesi areata ve sistemik skleroz gibi bozukluklara yol açar. Deriye sızan ve deride yerleşik T hücreleri, hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerinin rol oynadığı sedef hastalığı, alopesi areata ve vitiligo gibi çeşitli durumların patofizyolojisinde rol oynar. Sedef hastalığında, sızan T lenfositleri hastalığın patofizyolojisinin merkezi bir parçası olan IL-17'i üretir. Alopesi areata ve vitiligoda sırasıyla saç folikülü ve melanositler sızan sitotoksik CD8+ T hücreleri tarafından saldırıya uğrar. CD4+ TRM hücreleri, otoimmün reaksiyonlar bağlamında dDC'lerin deriden drene olan lenf düğümlerine göçünü teşvik edebilir.

4.1.4. Biçem/Desen Tanıma Reseptörleri

Yüksek özgüllüğe sahip T hücreleri ve B hücrelerinin aksine, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri özgül antijen tanıma reseptörlerini ifade etmez. Patojenlerin, apoptotik konak hücrelerinin ve hasarlı yaşlı hücrelerin yüzeyindeki bazı yaygın moleküllerin tanınması ve bağlanması yoluyla, desen tanıma reseptörleri (PRR'ler), anti-enfeksiyon ve antitümör etkileri gibi immün koruyucu etkilere neden olur ve özgül bağışıklık tepkisinin başlatılması ve etki sürecine katılır.

PRR'ler, patojenlerin, apoptotik konak hücrelerinin ve hasarlı yaşlı hücrelerin yüzeyindeki spesifik moleküler yapıları doğrudan tanıyabilen bir reseptör sınıfıdır. PRR'ler, spesifik olmayan bağışıklık yani doğal immünite ve adaptif immünite arasında köprü kurar. Ligandların tanınması ve bağlanması yoluyla, PRR'ler spesifik olmayan anti-enfeksiyon, antitümör ve diğer immün koruyucu etkiler üretebilir. Omurgalıların doğuştan bağışıklık sistemindeki çoğu PRR, protein alanı homolojisine göre aşağıdaki beş türe sınıflandırılabilir:

Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), nükleotid oligomerizasyon alanı (NOD) benzeri reseptörler (NLR'ler), retinoik asitle indüklenebilir gen-I (RIG-I) benzeri reseptörler (RLR'ler), C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler) ve melanom-2'de bulunmayan (AIM2) benzeri reseptörler (ALR'ler). PRR'ler temel olarak ligand tanıma alanları, ara alanlar ve efektör alanlarından oluşur. PRR'ler kendi ligandlarını tanırlar ve bağlar ve hücre içi birtakım sinyal yollarını aktive edilmesine sebep olurlar.

TLR'ler tip I transmembran glikoproteinlerdir ve bir hücre dışı bölge, bir transmembran bölge ve bir hücre içi bölgeden oluşur. Şimdiye kadar insanlarda 10 işlevsel TLR (TLR1–10) ve farelerde 12 (TLR1–9 ve TLR11–13) bulunmuştur. TLR'lerin hücresel lokalizasyonu, ligand tiplerini ve tanıma mekanizmasını belirler. Bazı TLR'ler (TLR1, 2, 4, 5, 6, 10) bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve esas olarak lipitler, lipoproteinler ve proteinler gibi patojenik mikroorganizmaların membran bileşenlerini tanırlar; diğerleri (TLR3, 7, 8, 9) esas olarak mikroorganizmaların nükleik asitlerini tanıyan hücre içi TLR'lerdir. (22)

NLR'ler, son birkaç yılda giderek artan ilgi gören ve artık hücre içi mikroorganizmaların ve tehlike sinyallerinin temel sensörleri olarak kabul edilen ve bu nedenle enfeksiyondan korunma ve bağışıklıkta önemli bir rol oynadığına inanılan doğuştan gelen bağışıklık reseptörleri ailesine aittir. NLR'ler, oligomerizasyonu indükleyen merkezi konumlu bir NOD, ligand algılamaya (TLR'lere benzer şekilde) aracılık eden bir C-terminal lösin açısından zengin tekrar (LRR) ve sinyalleme başlatılmasından sorumlu bir N-terminal kaspaz alım alanı (CARD) ile tanımlanır. NLR ailesinin en iyi karakterize edilmiş iki üyesi, peptidoglikanın sentezi ve bozulmasından türeyen bakteriyel molekülleri algılayan NOD1 ve NOD2'dir. NOD1, öncelikle gram-negatif bakteriler tarafından üretilen diaminopimelik asidi tanırlarken, NOD2, hem gram-pozitif hem de -negatif bakterilerin bir bileşeni olan muramil dipeptid (MDP) tarafından aktive edilir.

RLR'ler hücre içi PRR'lerdir. Doğuştan gelen bağışıklıkta virüslere karşı korunmada önemli görev alan, TLR7 ve TLR9 tarafından viral nükleik asitlerin tanınmasına ek olarak hücre tiplerinin çoğu, antiviral bağışıklık tepkilerini uyarmak için RLR'ler aracılığıyla viral nükleik asitleri tanırlar.(22)



Şekil 4.4. Lökositlerdeki TLR dağılımı(23)

4.1.5. Sitokinler

Sitokinler, çeşitli hücrelerden (lenfositler, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler, mast hücreleri ve stromal hücreler) salgılanan düşük moleküler ağırlıklı çözünür proteinlerdir. Bağışıklık tepkisine katılırlar ve bağışıklık sisteminin iletişim ağı ile ilişkili önemli araçlar olarak hareket ederler. Sitokinler, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasının, büyümesinin ve tepkisinin dinamik düzenlenmesinden sorumludur.

Sitokinler, tümör nekroz faktörleri (TNF'ler), interlökinler (IL'ler), lenfokinler, monokinler, interferonlar (IFN'ler), koloni uyarıcı faktörler (CSF'ler) ve dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF'ler) dahil olmak üzere bir dizi kategoriye sınıflandırılabilir.

Sitokinler, rollerine bağlı olarak proinflamatuvar veya antiinflamatuvar olarak da sınıflandırılabilir. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ve interferonlar gibi proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar reaksiyonları kolaylaştırır ve immünokompetan hücreleri uyarma eğilimindedir. Buna karşılık, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) ve TGF- β gibi antiinflamatuvar sitokinler, inflamasyonu inhibe eder ve bağışıklık hücrelerini baskılar.(24)

Tablo 4.1. Çeşitli sitokinler ve fonksiyonları

SİTOKİN	HÜCRE KAYNAĞI	BİYOLOJİK İŞLEV
IL-1 β	Monosit, makrofaj	IL-1'in sistemik etkilerinin başlıca aracısı; IL-6'nın neden olduğu gen ekspresyonunu etkiler
IL-6	B ve T hücreleri, monositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve bazı tümör hücreleri	Akut faz yanıtının ve spesifik hücrel ve humoral bağışıklık yanıtlarının indükleyicisi.
IL-8	Monositler, makrofajlar, endotel hücreleri, epitel hücreleri, hepatositler, kondrositler ve tümör hücreleri	Lökositlerin inflamasyon bölgelerine toplanmasını düzenlemek
IL-12	Fagositik hücreler, mikrogial ve dendritik hücreler	Hücre farklılaşması, TNF- α , IFN- γ sentezi
TNF- α	Makrofajlar, Th1 hücreleri, Tc hücreleri, B hücreleri, dentritik hücreler	Proinflamatuvar, nötrofil aktivasyonu, kemik rezorpsiyonu, antikoagülan, tümör nekrozu, geçirgenliği aktive eder ve artırır, yapışma moleküllerini uyarır
IFN- γ	Makrofajlar, Th1 hücreleri, Tc hücreleri, B hücreleri, Doğal öldürücü (NK) hücreler	Pro-inflamatuvar, Th1 bağışıklık tepkilerini/Th1 ile ilişkili sitokinlerin salgılanmasını teşvik eder
IL-1RA	Monositler/makrofajlar, dendritik hücreler	IL-1 hücrel reseptör düzeyinde IL-1 α - ve IL-1 β - aracılı hücrel aktivasyonun inhibisyonu
IL-10	Monositler/makrofajlar, T hücreleri (Th2), B hücreleri	Monosit/makrofaj ve nötrofil sitokin üretiminin inhibisyonu ve Th1 tipi lenfosit yanıtlarının inhibisyonu
IL-11	Stromal hücreler, fibroblastlar	Monositler/makrofajlar tarafından proinflamatuvar sitokin yanıtını inhibe eder ve Th2 lenfosit yanıtını teşvik eder
IL-13	T hücreleri (Th-2)	Monosit/makrofaj fonksiyonunun zayıflaması

4.1.6. Doğal İmmün Yanıtın bileşenleri Olan Fagositler ve Granülositler

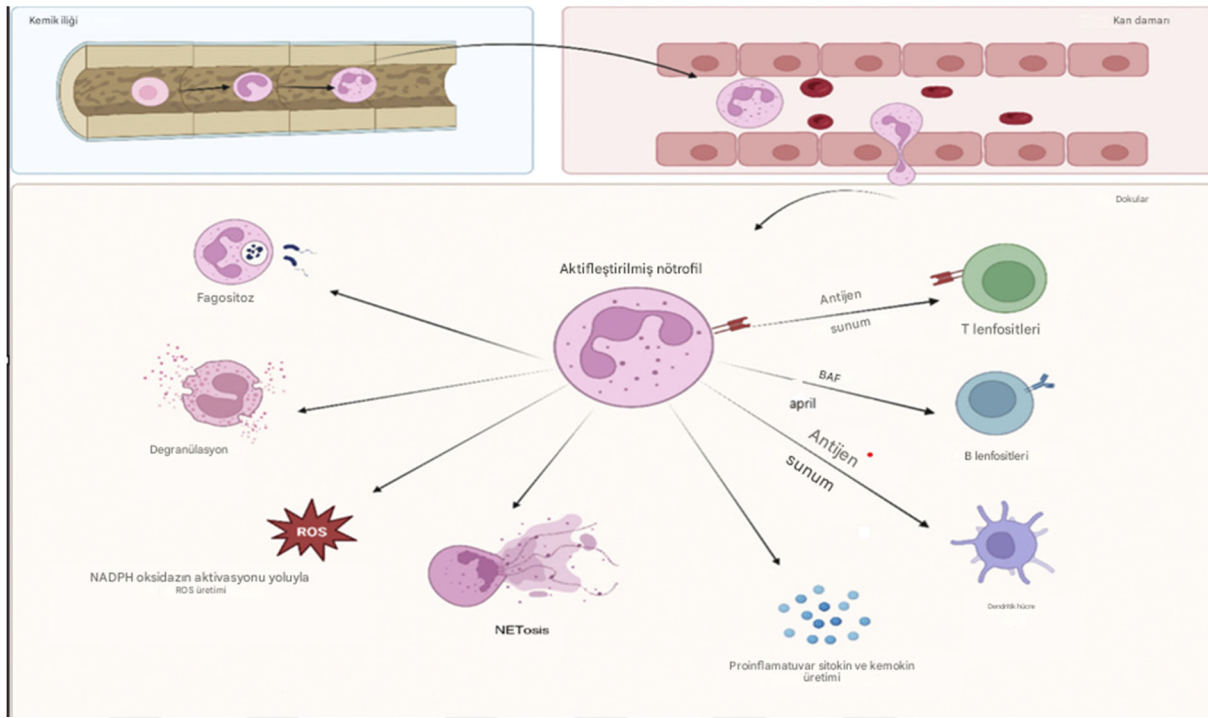
4.1.6.1. Monositler

Monositler, yaşam boyunca üretilen ve doku gelişimi ve homeostazisi, konak savunması, inflamasyonun başlatılması ve çözülmesi ve doku onarımı dahil olmak üzere vücudun her yerinde çeşitli roller oynayan miyeloid kökenli doğuştan gelen bağışıklık hücreleridir. Kemik iliğindeki hematopoietik kök ve progenitor hücreler tarafından homeostaz sırasında üretilirler ve üretimleri, enfeksiyöz ve inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak, tümörlerin varlığında ve kronik psikososyal stres gibi durumlar da dahil olmak üzere çeşitli koşullarda artar. Monosit popülasyonu üç alt kümeye ayrılmıştır. Birincisi yüksek CD14 ifade eden ancak CD16 ekspresyonu olmayan majör veya klasik insan monosit popülasyonu (%90), ikincisi ara alt küme (CD14⁺ CD16⁺) ve üçüncüsü düşük CD14 ancak yüksek CD16 ekspresyonu gösteren klasik olmayan alt kümedir. İnsan klasik ve ara monosit alt kümeleri inflamasyon olan bölgede görev alırken, klasik olmayan monosit alt kümesi kan damarı duvarları boyunca hareket etme veya devriye gezme davranışı gösterir. Bu hücrelerin viral enfeksiyona yanıt verdiği

bilinmektedir. Nadir bir monosit alt kümesinin, anjiyopoietinler için reseptör olan TIE2'yi ifade ettiği bilinmektedir ve bu nedenle TIE2 ifade eden monositler olarak adlandırılır. TIE2 ifade eden monositler ve yüksek anjiyogenik potansiyele sahip ara (CD14 + CD16+) monosit alt kümeleri karaciğer rejenerasyonu ile ilişkilendirilmiştir.(21, 25)

4.1.6.2. Nötrofiller

Nötrofiller doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olarak mikroorganizmalara karşı vücudun savunmasında hayati bir rol üstlenen ve periferik kanda en fazla bulunan uzmanlaşmış beyaz kan hücreleridir. Nötrofiller iki ila beş loblu karakteristik yoğun bir çekirdek ve pembe-mavi (azurofilik) veya gri-mavi granüller içeren düzensiz soluk renkli bir sitoplazmaya sahiptirler. Nötrofilik granüller temelde promyelosit evresinde görünen primer granüller ve myelosit evresinde görülen sekonder (spesifik) granüller olmak üzere iki ana grup altında incelenebilir. Her iki granül grubu da lizozomal kökenlidir. Primer granüller myeloperoksidaz ve diğer asit hidrolazları içerirken sekonder granüller laktoferrin, B12 bağlayan protein, lizozim ve diğer enzimleri içerir.(26) Son yapılan araştırmalar neticesinde bu hücrelerin immün sistemde bilinenden daha fazla fonksiyonu ve görevi olduğunu ortaya konulmuştur. Bu hücrelerin yalnızca invaziv patojenlere karşı etkili olmayıp ayrıca adaptif immün sistemin temel hücreleri olan T lenfositlerle ve B lenfositlerle etkileşerek onların fonksiyonunu etkilediği ve bu şekilde de adaptif immün yanıtta da önemli fonksiyonları olduğu anlaşılmıştır. Nötrofiller ayrıca immünolojik görevleri dışında anjiyogenez, pıhtılaşma ve doku onarımı gibi çeşitli fizyolojik işlevlere katkıda bulunurlar. (27)



Şekil 4.5. Nötrofillerin çeşitli fonksiyonları (27)

4.1.6.3. Eozinofiller

Eozinofiller temel olarak paraziter enfeksiyonlara karşı savunmada ve alerjik enflamasyonda önemli rolleri olan periferik kanda ve dokularda bulunan granülositlerdir. Eozinofiller diğer kan hücreleri gibi kemik iliğinde bulunan CD34+ pluripotent kök hücrelerinden köken alırlar. Eozinofillerin çoğalması ve farklılaşması öncelikli olarak interleukin-5 (IL5) olmak üzere IL3 ve GM-CSF gibi sitokinler aracılığı ile olur. Eozinofiller iki loblu çekirdeği, sitoplazmasında asidik boyalarla boyanan granülleri ve pembe renkli sitoplazması ile karakteristik bir görünüme sahiptir. Spesifik granüllerde eozinofilik katyonik protein (ECP), majör bazik protein (MBP), eozinofil peroksidaz (EP) gibi katyonik proteinler bulunur. Bu proteinler parazitlere karşı öldürücü özelliklerinin yanında kapsamlı antibakteriyel ve antiviral etkiye sahiptir. Anti-tümör etki gösterdiklerini bildiren çalışmalar da vardır. Alerjik inflamasyona katılırlar ve astımda hava yolundaki hiperreaktiviteden de sorumludurlar.(28)

4.1.6.4. Bazofiller

Bazofiller, yoğunlaştırılmış kromatin içeren çok loblu çekirdeklere sahip, çapı 5–10 µm olan küresel hücrelerdir. Periferik kanda en az oranda bulunan granülositler olan bazofiller

alerjik inflamasyon, otoimmünite ve hematolojik malignitelerde aktif bir rol oynar. Periferik kan lökositlerinin %1'inden daha azını oluştururlar. Diğer lökositlerden koyu mor boyanan sitoplazmik, yuvarlak karakteristik granülleriyle ayırt edilebilirler. Olgun bazofiller fenotipik olarak IL-3R α (CD123) yüzey ekspresyonuna sahiptir. IL-3, bazofil farklılaşmasını, degranülasyonunu ve sitokinler de dahil olmak üzere inflamatuvar mediatörlerin sentezini yönlendirir. Bazofil degranülasyonu, periferik kanda baskın histamin kaynağıdır ve alerjik tepkilere neden olur. Bazofiller, eozinofil göçünü, monositlerin makrofajlara farklılaşmasını, B hücresi aktivasyonunu ve CD4 T hücresinin Th2 hücrelerine farklılaşmasını destekleyen IL-4 salgılayarak doğuştan ve adaptif bağışıklık arasında bir köprü görevi görür. Genellikle anormal immünofenotipe sahip artan dolaşımdaki bazofiller, kronik miyelositer lösemi (KML) ve diğer miyeloproliferatif neoplazmaları olan hastalarda tespit edilmiştir.(29)

4.2. Adaptif İmmünite

Adaptif bağışıklığın temel düzenleyicisi olan hücreler T ve B lenfositlerdir. Adaptif bağışıklık, antijen sunan hücreler ile patojene özgü immünolojik belleğin oluşturulmasını ve vücudun bağışıklık dengesinin düzenlenmesini sağlayan T ve B lenfositleri arasında sistemli bir etkileşimi içeren olaylar bütünü sonucu oluşur. Lenfositler, lenfatik sistemi oluşturan bir dizi lenfoid organ içinde gelişir ve aktive edilir. Adaptif bağışıklık hücresel ve humoral bağışıklık olmak üzere ikiye ayrılır. Bunun hücresel komponentini T lenfositleri düzenlerken humoral komponentini ise B lenfositler ve B lenfositlerden farklılaşan plazma hücrelerinin ürettiği immünglobulinler belirler.(30)

4.2.1. B lenfositler

B lenfositler kemik iliğindeki kök hücreden köken alan ve humoral (antikora dayalı) bağışıklıktan sorumlu olan hücrelerdir. Kandaki lenfositlerin %25'ini ve dalaktaki lenfositlerin ise %50'sini B lenfositleri oluşturur. B lenfositler sentezledikleri immünglobulin (Ig) moleküllerini hücre yüzeylerinde bulunan membranda taşırlar ve bu molekül antijene karşı spesifik reseptörü oluştur (31). B lenfositlerin en belirgin fonksiyonu plazma hücresine farklılaşmak suretiyle adaptif sistemde çok önemli rol oynayan antikorları salgılamalarıdır. İmmünglobulin veya antikorlar B lenfositler tarafından üretilen ve humoral bağışıklıkta rol oynayan, belirli antijenlerin determinant gruplarına karşı oluşmuş, protein yapıdaki

maddelerdir(13). Antikorlar, birbirine bağılı iki ağır zincir ve iki hafif zincirden oluşmuş Y harfine benzeyen molekülüdür. Her iki zincir türü de antikorun işlevsel özelliklerini belirleyen ve antijen bağlanma bölgesine katkıda bulunan sabit (C) ve değişken (V) bölgelerden oluşur. Beş farklı ağır zincirden (α , γ , δ , ϵ ve μ) herhangi biriyle ilişki kurabilen iki tür hafif zincir (κ ve λ) vardır. Ağır zincir türü, antikor molekülünün sınıfını veya izotipini, yani IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM antikorlarını belirler.(32)

4.2.2. B Hücre Gelişimi

Progenitör Hücreler: B lenfositler, kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden (HSC) köken alır. Bu kök hücreler, çeşitli sinyaller ve faktörler aracılığıyla B lenfosit progenitör hücrelerine dönüşür.

Erken B hücre gelişimi aşamasında öncelikle Pro-B Hücreleri oluşur. Bu aşamada, hücreler Ig ağır zincir (IgH) genlerinin yeniden düzenlenmesine başlar. Bu süreç, V(D)J rekombinasyonu ile gerçekleşir ve hücreler, B hücre reseptörünün (BCR) bir parçasını oluşturan mu (μ) ağır zincirini üretir.

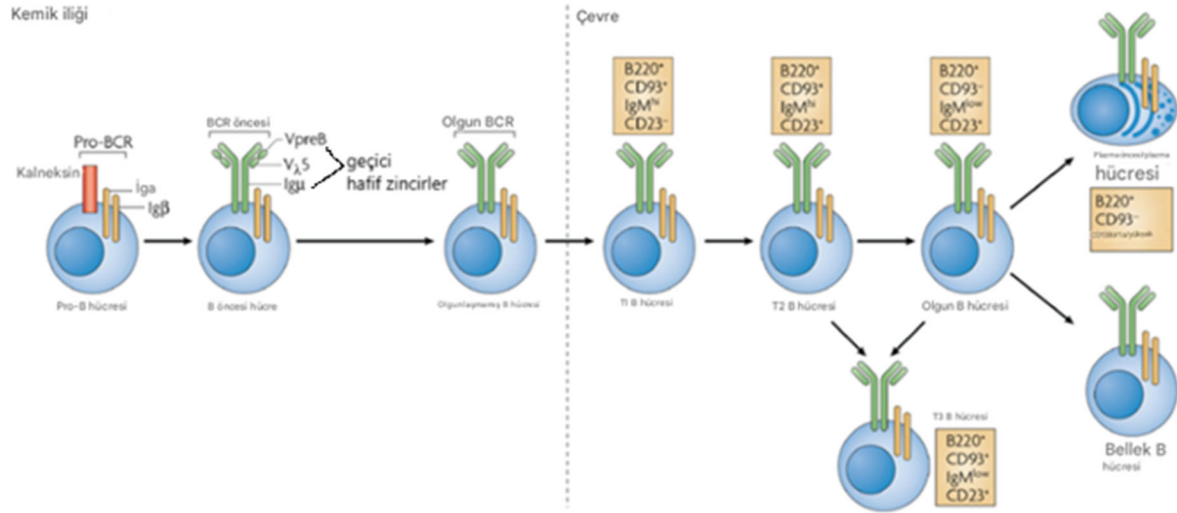
Pre-B Hücre Aşaması: Başarılı bir mu zinciri üretimi sonrasında, hücreler pre-B hücre aşamasına geçer. Burada, mu zinciri ile birlikte bir ara BCR kompleksi (pre-BCR) oluşur. Bu kompleks, hücrenin hayatta kalmasını ve çoğalmasını sağlayan sinyalleri tetikler. Ayrıca, bu aşamada hafif zincir (IgL) genlerinin yeniden düzenlenmesi başlar.

İmmature B Hücre Aşaması: Başarılı bir hafif zincir üretimi sonrası, hücreler immature B hücrelerine dönüşür. Bu aşamada hücreler, tam bir BCR (IgM) ifade eder. Ancak, bu hücreler kendi antijenlerine karşı reaktif olup olmadıklarını kontrol etmek için kemik iliğinde kalır. Bu süreç negatif seçim olarak adlandırılır.

Negatif Seçimde kendi antijenlerine karşı yüksek afinite gösteren B hücreleri ya apoptoza uğrar ya da reseptör düzenlemesi yaparak yeni bir BCR oluşturur.

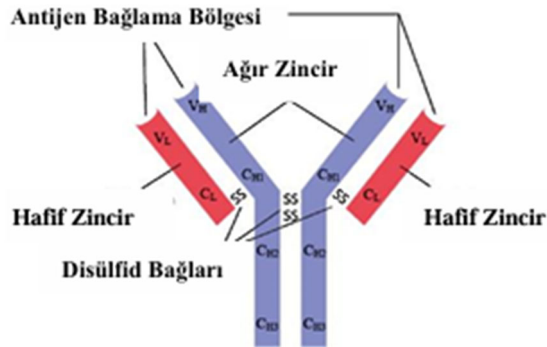
Olgun B Hücre Aşaması: Kendi antijenlerine karşı reaktivite göstermeyen hücreler olgun B hücreleri olur ve kemik iliğinden çıkarak lenfoid dokulara (dalak, lenf düğümleri) göç eder. Burada, IgD ifade etmeye başlar ve tam fonksiyonel B hücreleri olarak immün yanıtı hazır hale gelir. IgD, olgun naiv B lenfosit reseptörü olarak görev alır.

Antijen tanıma sonrası, B hücreleri aktive olur ve çeşitli farklılaşma yollarına girer. Antikor üretimi için optimize olmuş hücreler plazma hücrelerini oluştururlar. Hafıza B hücreleri ise gelecekteki enfeksiyonlara karşı hızlı yanıt verebilmek için uzun süreli bağışıklık sağlarlar.(33)



Şekil 4.6. B lenfosit gelişimi (34)

4.2.3. Antikolar (İmmünglobulinler)



Şekil 4.7. İmmünglobulin yapısı (32)

Antikorlar kanda ve hücreler arası boşluk ya da lenfatik sistem gibi sıvılar aracılığı ile vücutta dolaşarak antijene bağlanır ve o antijenin zararlı etkilerini engeller. Antikorların hedef antijene bağlanması antijenlerin nötralizasyonu, antijen-antikor komplekslerinin bazı patojenlerin öldürülmesini sağlayan ilave düzenleyici immünolojik mekanizmaları harekete geçirmesi ve patojenlerin fagositler tarafından fagositozuna duyarlı hale gelmesi gibi (opsonizasyon) çeşitli mekanizmaları harekete geçirir. Ayrıca kompleman aktivasyonu ve antikor aracılı hücresel sitotoksistide görev alırlar.(32)

IgA: IgA monomerik veya dimerik formda bulunabilir. Dimerik formunda, iki monomer J zinciri ve sekretuvar komponent (SC) ile birleşir. IgA mukozal yüzeylerde (sindirim, solunum ve ürogenital sistemler) ve salgılarda (süt, tükürük, gözyaşı) bulunur. Patojenlerin mukozal yüzeylerden geçişini engeller, toksinleri nötralize eder ve aglutinasyon yoluyla patojenlerin eliminasyonuna yardımcı olur. Sekretuvar IgA (sIgA) mukozal yüzeylerde enzimatik parçalanmadan korunmak için özel bir yapıya sahiptir. IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki alt grubu vardır.

IgG: Monomerik yapıdadır ve dört alt sınıfı vardır: IgG1, IgG2, IgG3, ve IgG4. Vücutta en bol bulunan immunglobulindir. Kan dolaşımında ve ekstraselüler sıvıda bulunur. Humoral immünitenin ana bileşenidir, patojenleri nötralize eder, kompleman sistemini aktive eder ve antikor bağımlı hücresel sitotoksikite (ADCC) yoluyla hücreleri öldürür. Plasentayı geçerek fetusu korur, uzun yarı ömürlüdür (yaklaşık 21 gün).

IgM: Genellikle pentamerik formda, J zinciri ile birleşmiş olarak bulunur. Bazı durumlarda monomerik formda da görülebilir. İlk antikor yanıtında üretilir (primer immün yanıt). Patojenlerin aglutinasyonu, kompleman aktivasyonu ve nötralizasyonunda etkilidir. Yüksek aviditeye sahiptir, bu da onu patojenlerin çoklu bağlanmasıyla etkili kılar. Yarı ömrü kısadır (yaklaşık 5 gün).

IgE: Monomerik yapıdadır. Alerjik reaksiyonlar ve paraziter enfeksiyonlarla ilişkilidir. Mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki FcεRI reseptörlerine bağlanarak histamin ve diğer mediatörlerin salınımını sağlayarak alerjik reaksiyonları başlatır. Dolaşımdaki konsantrasyonu düşük olsa da güçlü bir etkiye sahiptir. Yarı ömrü uzun değildir ancak dokularda kalıcı olabilir.

IgD: Monomerik yapıdadır. Fonksiyonu tam olarak anlaşılmamıştır. B hücre yüzeyinde antijen reseptörü olarak bulunur ve B hücre aktivasyonunda rol oynayabilir. Serumda düşük konsantrasyonlarda bulunur. İmmün sistemin bir parçası olarak, B hücre matürasyonunda ve B hücre reseptör sinyallerinin düzenlenmesinde işlev görür.(35-37)

4.2.4. T Lenfositler

T lenfositler hücresel tipteki bağışıklıktan sorumlu hücrelerdir. Kemik iliğindeki öncül hücreler olgunlaşma sürecinde tümüye göç ederler. Timusta çeşitli yüzey antijenleri kazanarak olgunlaşır. Kemik iliğinde T lenfosit öncülleri olarak isimlendirilen hücrelerin olgunlaşma

süreci timusun korteksinde başlar. Bu olgunlaşma sürecinde T hücre reseptörü TCR, CD gibi bir takım spesifik membran molekülleri kazanarak antijen tanıma kapasitesine kavuşurlar. T lenfositler fonksiyonel ve yapısal anlamda temel olarak yüzeyindeki molekülün CD4+ ve CD8+ olmasına göre yardımcı ve sitotoksik T lenfositleri şeklinde adlandırılırlar. T lenfositler ayrıca timusta olgunlaştıkları esnada vücuda ait olan antijenleri diğer antijenlerden ayırma, yani kendinden olan ve olmayanı ayırt edebilme potansiyeline erişir. Organizmanın kendisine ait yani self antijenlere karşı yüksek afinite gösteren T lenfositler klonal delesyona uğratarak yok edilir. Bu olaya negatif seleksiyon denir. Negatif seleksiyon sonucunda self antijenlere duyarsızlaşma yani yanıt vermemeye self tolerans olarak adlandırılır. Canlı ve yanıt verebilen bir hücrenin cevapsızlık haline anergi denir. Anerji önemli bir periferik tolerans mekanizmasıdır. T lenfositler immün sistemde antikor bağımlı olmayan bağışıklığın temel hücreleridir. Yüzeyinde CD4 molekülünü taşıyan T lenfositler yardımcı T lenfositler (T helper hücreler) olarak isimlendirilir ve hücrel immün sistemin en temel düzenleyici hücresi olarak görev yaparlar. T helper hücrelerinin yokluğunda sitotoksik T lenfositlerin ve B lenfositlerin antijene verdiği yanıtlar olumsuz anlamda etkilenir. Ayrıca salgılamış olduğu bazı sitokinlerle monosit, granülosit ve diğer lenfositlerin fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlarlar. Yüzeyinde CD8 taşıyan T lenfositleri ise öldürücü T lenfositleridir. Virüs, bakteri, parazit ile enfekte hücreyi, tümör hücrelerini, transplante edilen doku hücrelerini hedef alırlar. Bu hücrelerin aynı zamanda baskılayıcı fonksiyonları da vardır. Sitotoksik ve yardımcı T lenfosit etkinliğini baskılayarak bağışık yanıtın aşırıya kaçmasına engel olurlar, eğer gereğinden fazla bağışık yanıt meydana gelirse alerjik olaylar meydana gelebilir. Bağışık yanıtın düzenli olarak işleyebilmesi için bu T lenfosit oranlarının belirli bir dengede kalması gerekir. (31)

4.2.5. T Hücrelerinin Gelişimi

Progenitör Hücreler: T lenfositler de kemik iliğindeki HSC'den kaynaklanır. Ancak, T hücre progenitörleri kemik iliğinden çıkarak timusa göç ederler.

Pro-T Hücre Aşaması: Timusa ulaşan progenitör hücreler, pro-T hücre aşamasında T hücre reseptörünün (TCR) beta zincirinin gelişimi için gerekli genlerin yeniden düzenlenmesine başlar. Bu süreç V(D)J rekombinasyonu ile oluşur.

Pre-T Hücre Aşaması: Başarılı bir beta zinciri üretimi sonrasında, hücreler pre-T hücre aşamasına geçer. Burada, beta zinciri ile birlikte pT α (pre-TCR α) bir araya gelerek pre-TCR oluşturur. Bu kompleks, hücrenin çoğalmasını ve gelişimini iletir.

İmmünolojik Pozitif Seçim (T Hücre olgunlaşması): Pre-T hücreler, timusun korteksinde MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülleri ile etkileşime girer. Başarılı bir etkileşim, TCR'nin MHC'yi tanıyabildiğini gösterir. Bir diğer deyişle canlı ve tehdiye karşı yanıt verebilme kapasitesi olan bir T hücrenin gelişimine izin verilir. Pozitif seleksiyondan başarı ile geçebilen T hücreler olgunlaşma sürecine devam etmek üzere timik medullaya göç ederler. Bu süreçte, hücreler alfa zincirinin genlerini de yeniden düzenler ve tam bir TCR ifade eder.

İmmünolojik Negatif Seçim : Negatif Seçimde ise timusun medullasında, olgunlaşan T hücreleri kendi antijenlerine karşı çok yüksek afinite gösterirse, apoptoza uğrar ya da regülatör T hücrelerine (Treg) dönüşür. Bu, otoimmüniteyi önlemeye yardımcı olur. Pozitif ve negatif seçim süreçlerinden geçen T hücreleri, artık tam fonksiyonel mature T hücreleri olarak timustan çıkar. Bu hücreler, CD4+ ya da CD8+ olarak iki ana gruba ayrılır:

CD4+ T Hücreleri: Yardımcı T hücreleri (Th) olarak bilinir ve genellikle MHC sınıf II molekülleri ile etkileşime girer.(38)

CD4+ T Hücreleri (Yardımcı T Hücreleri, T Helper Cells)

Th1: Başlıca görevleri bağışıklık tepkisini yönlendirmek ve hücreye aracılık eden bağışıklığı teşvik etmektir. Th1 hücreleri, makrofajları aktive eder ve IFN- γ (interferon-gama) gibi sitokinler salgılar. Hücresel bağışıklıkta, pek çok etkenin kontrol altına alınmasında ve granülom yapısının oluşturulmasında önemlidir.(35)

Th2: Hücre dışı patojenlere, özellikle parazitlere karşı bağışıklık tepkisini düzenler. IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinleri salgılar ve B hücrelerinin antikör üretimini teşvik eder. Alerjik inflamasyonu yönetir.(35)

Th17: İnflamatuvar bağışıklık tepkileri ile ilişkilidir. Bağırsak ve deri gibi mukoza yüzeylerinde patojenlere karşı koruma sağlar. IL-17, IL-22 gibi sitokinler üretir. Bu hücreler, otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilir.(35)

Th9: Başlıca IL-9 üretirler ve astım gibi alerjik hastalıklarda ve tümör bağışıklığında rol oynarlar. Th9 hücreleri, Th2 hücreleri ile bazı benzerlikler gösterir ancak fonksiyonları arasında farklılıklar vardır.(35)

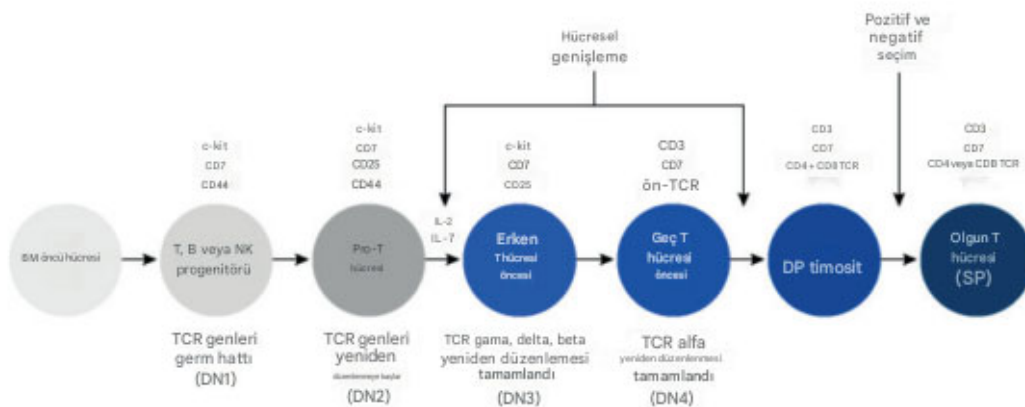
Treg (Regülatör T Hücreleri): Bağışıklık tepkisini baskılayarak otoimmün hastalıkları ve aşırı inflamasyonu önler. IL-10 ve TGF- β gibi immünosüpresif sitokinler üretir.(35, 39, 40)

CD8+ T Hücreleri: Bu hücreler sitotoksik T hücreleri (Tc) olarak bilinir ve MHC sınıf I molekülleri ile etkileşime girer, virüsle enfekte olmuş hücreleri ve kanser hücrelerini tanıyıp yok ederler. Sitotoksik granüller salgılayarak hedef hücreyi öldürürler. IFN- γ gibi sitokinler de üretebilirler.

NK Hücreler: Hem doğal öldürücü hücrelerin hem de T hücrelerinin özelliklerini taşırlar. Bağışıklık tepkisinin hızlı bir şekilde başlatılmasında rol oynarlar. Virüsle enfekte hücreler ve kansere karşı savaşta önemli görevler üstlenirler.(35, 39)

$\gamma\delta$ T Hücreleri: Daha çok dokularla ilişkilidir ve bağışıklık tepkilerinin ilk savunma hattında yer alırlar. Genellikle enfeksiyonların erken tespitinde ve inflamasyon kontrolünde önemlidirler.(35)

Hafıza T Hücreleri: Gelecekteki enfeksiyonlara karşı hızlı yanıt verebilmek için uzun süreli bağışıklık sağlar.(35, 39)



Şekil 4.8. T hücre gelişimi (41)

4.3. Antijen Sunumu

Antijen sunumu, bağışıklık sisteminin iki temel bileşeni olan doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemleri arasındaki köprüyü oluşturur. Bu süreç, bağışıklık hücrelerinin yabancı veya anormal proteinleri tanıyabilmesi ve spesifik bir immün yanıt oluşturmaları için gereklidir.

Patojenik veya endojen antijenler hücre içinde işlenir ve MHC molekülleri ile hücre yüzeyine taşınır. MHC-peptit kompleksi, T hücre reseptörleri (TCR) tarafından tanınır ve bu tanıma bağışıklık yanıtını başlatır.

MHC Sınıf I Yolağı (Endojen Antijenler): Endojen antijenler, hücre içinde üretilen proteinlerden (örneğin, viral proteinler veya tümör proteinleri) oluşur. Bu yolak, özellikle CD8+ sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonu için önemlidir.(42)

Hücre içindeki endojen proteinler, ubiquitin-proteazom sistemi aracılığıyla parçalanır. Ubiquitin, hedef proteinin proteazom tarafından tanınmasını sağlar. Oluşan peptitler, ER'ye taşınmak üzere TAP (Antijen işlemeyle ilişkili taşıyıcı) aracılığıyla taşınır. Peptitler, ER içinde MHC sınıf I moleküllerinin bağlanma oluğuna yerleştirilir. Bu süreç, kalretikulin, tapasin ve ERP57 gibi şaperon proteinler tarafından düzenlenir. MHC-peptit kompleksi, Golgi aygıtı aracılığıyla hücre yüzeyine taşınır ve CD8+ T hücreleri tarafından tanınır. Bu yolla viral enfeksiyonların ve tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınması sağlanır. Kanser immünoterapisi ve viral aşı geliştirme süreçleri bu yolağın işlevini dayanak noktası olarak kabul eder.(43)

MHC Sınıf II Yolağı (Eksojen Antijenler)

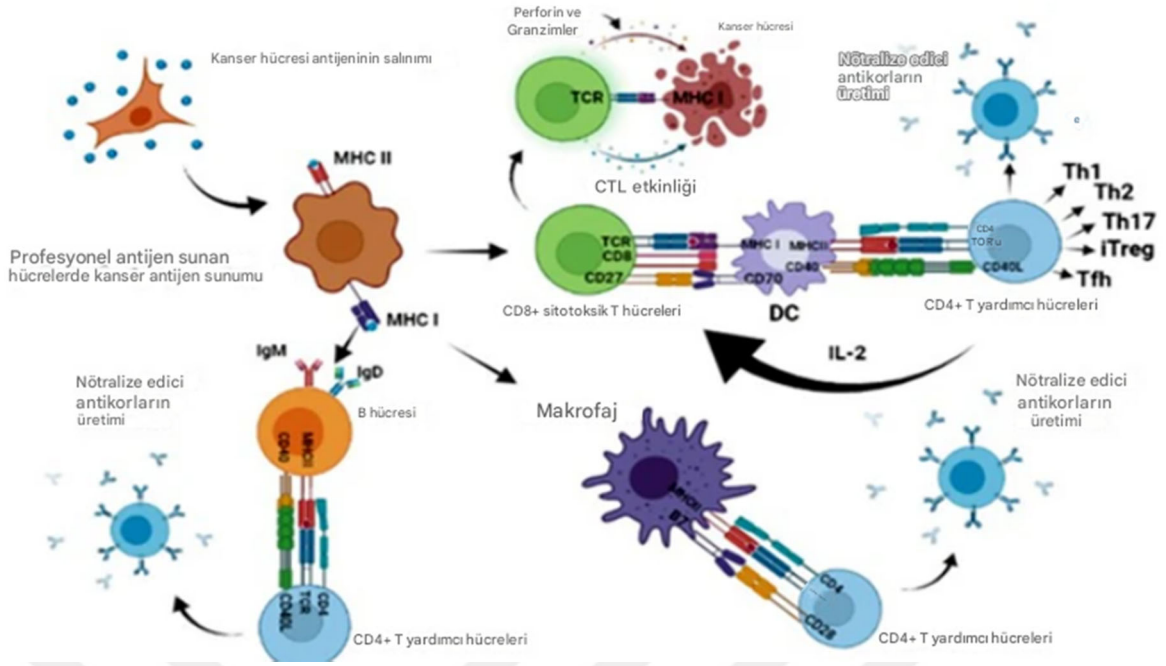
Eksojen antijenler, hücre dışından gelen proteinlerden oluşur ve fagositoz, endositoz veya pinositoz yolu ile hücre içine alınır. Bu süreç, CD4+ yardımcı T hücrelerinin aktif hale gelmesinde çok önemli bir rol oynar. Antijen sunan hücreler (APC'ler) (dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri) bu antijenleri içeren küçük kesecikler oluşturur. Antijenler, asidik ortamda lizozomal proteazlar (örneğin katepsinler) tarafından küçük peptitlere parçalanır. MHC sınıf II molekülleri, endoplazmik retikulumda (ER) üretilir ve burada invariant zincir tarafından bağlanma bölgeleri bloke edilir. Daha sonra bu zincir asidik keseciklerde parçalanır ve antijen için yer açılır. Peptitler, keseciklerde MHC sınıf II moleküllerine bağlanır ve ardından bu kompleks hücre yüzeyine taşınarak CD4+ T lenfositlerine sunulur.(44)

Otoimmün hastalıklar genellikle bu süreçlerdeki bozukluklardan kaynaklanır. Aşı üretiminde ise adjuvanlar, antijen sunan hücrelerin daha etkin çalışmasını sağlamak için kullanılır.(43)

Kros Sunum: Kros sunum, bağışıklık sisteminde özellikle tümör immünolojisi, viral enfeksiyonlar ve aşılama da kritik önemi olan bir antijen sunum yöntemidir. Normalde MHC sınıf I molekülleri, hücre içinde üretilen antijenleri sunar ama kros sunum bu kuralın dışında kalır. Bu, özellikle dentritik hücreler tarafından yapılır ve cDC1 türü hücreler bu süreçte öne çıkar. Bu hücrelerin aktivitesi ve kros sunum kapasitesi, IL-12 ve IFN- γ ile artırılabilir.(42)

T Hücre Aktivasyonu: T hücrelerinin aktive olabilmesi için üç temel mekanizma gereklidir: MHC-peptit kompleksinin TCR ile etkileşimi, APC yüzeyindeki, örneğin CD80/86 gibi, moleküllerinin T hücrelerindeki CD28 ile etkileşimi (buna ko-stimülasyon denir) ve APC'ler tarafından salgılanan sitokinler. T hücre yüzeyinde reseptörü ile etkileşme ile gerçekleşen bir ko-stimülasyon olmazsa T hücreleri aktive olmaz. T hücre aktivasyonunun ko-stimülasyon bağımlı olması otoimmünite ya da aşırı aktivasyon gibi durumlardan organizmayı korur. Sitokinler ise naiv, yani henüz antijeni ile karşılaşmamış T hücrelerinin farklılaşacağı yönü belirler; örneğin IL-12 Th1 hücrelerine, IL-4 Th2 hücrelerine, IL-6 ve TGF- β ise Th17 hücrelerine yönlendirir.(45)

Antijen Sunan Hücreler: Bağışıklık sistemi, kendi mutasyonlu antijenleri, mikroorganizma veya tümör kaynaklı yeni antijenlerle ve bilinmeyen antijenlerle sürekli karşı karşıyadır. Bu antijenler (protein veya lipid bazlı) fagosite edilmeli, küçük moleküllere ayrılarak işlenmeli ve MHC molekülleri üzerinde sunulmalıdır. Antijen sunan hücreler lenfositlere antijeni sunarak onları aktifleştirir. Bu "eğitici hücreler" APC'ler olarak bilinir ve profesyonel (dendritik hücreler, B hücreleri, makrofajlar, fagositler ve immün sistemin pek çok hücresi) ve profesyonel olmayan (fibroblastlar, hepatositler ve diğer çekirdekli hücreler) olarak ikiye ayrılır. Tüm çekirdekli hücreler MHC sınıf I ile endojen antijenleri sunabilirken, sadece profesyonel APC'ler MHC sınıf II ile ekzojen antijenleri sunabilir ve bunları CD86, CD83 gibi ko-stimülasyon yapan moleküllerle destekleyerek CD4+ yardımcı T hücrelerine sunar.(43)



Şekil 4.9. Antijen sunumu(46) (12, 42, 44)

4.4. Granülosit/Lenfosit Oranlarının Çalışmalara Konu Edildiği Örnekler

Nötrofil/lenfosit oranı, eozinofil/lenfosit oranı ve bazofil/lenfosit gibi kan lökosit formülasyonları inflamatuvar belirteç olarak inflamasyon şiddetini tahmin etme, malignitelerde prognozu öngörme, alerjik reaksiyon tiplerinde biyobelirteç olarak kullanılma, çeşitli onkolojik operasyonlardan sonra hastalık nüks riskini tahmin etme gibi birçok klinik kullanımda çalışmalara konu olmuşlardır.

Rutin olarak alınan tam kan sayımlarından kolaylıkla hesaplanabilen NLR (nötrofil/lenfosit oranı), giderek daha fazla ilgi çekmekte ve son zamanlarda inflamatuvar durumların iyi bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Nötrofil ve lenfosit sayıları sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğundan, nötrofil ve lenfosit sayılarını oranlayarak tek bir değer olarak birleştirmenin klinik pratikte inflamasyon belirteci ve inflamasyon parametresi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Mesela konuyla ilgili olarak anjiyografi ve kardiyak revaskülarizasyon yapılan hastalarda yüksek NLR oranlarının tüm nedenlere bağlı ölümlerin ve kardiyovasküler olayların bir göstergesi olabileceği gösteren(4), peritümöral yüksek nötrofil/lenfosit oranının küratif cerrahi ile tedavi edilen özofagus yassı hücreli karsinomun ilerlemesiyle anlamlı derecede ilişkili olduğu ortaya koyan(47), sars-cov2 enfeksiyonlu hastalarda daha yüksek NLR saptandığını belirten(5) çeşitli klinik araştırmalar mevcuttur.

Yine bir inflamasyon belirteci olarak kullanılan ELR'nin (Eozinofil/lenfosit oranı) serviks kanserli hastaların takibinde genel sağ kalımla ilişkisinin olabileceğine(6), opere olan ya da olmayan pankreas kanserli hastalarda genel sağ kalım süresinin ve prognozunun tahmin edilmesinde kullanılabileceğine(48), atopik dermatit hastalık şiddetinin öngörülmesinde fikir verebileceğine(7), şiddetli ürtiker hastalarında hastalık aktivitesi, tedaviye yanıt, hastalık seyri ve prognozu değerlendirmek için kullanılabileceğine dair çalışmalar vardır.(8)

Bazofil/lenfosit oranının (BLR) sistemik otoimmün hastalıklardaki inflamasyonun belirteci olarak ele alındığı(9), sinonazal poliplerin yüksek BLR oranıyla ilişkili olabileceği(10), kronik spontan ürtikerli hastalarda antihistaminik ve omalizumab direncinde biyobelirteç olarak incelendiği(11), çalışmalar bulunmaktadır.

4.5. Doğuştan Bağışıklık Hataları (Primer İmmün yetmezlikler/PİY):

Doğuştan Bağışıklık Hataları (DBH), bağışıklık sisteminin patojenlerle mücadele, organizmayı bakteri ve virüs gibi mikroskobik canlılara karşı koruma veya otoimmünite ve inflamasyonu düzenleme yeteneklerini etkileyen genetik mutasyonların sebep olduğu hastalıklardır. 600'den fazla DBH ya da bozukluk tanımlanmıştır ve bunların birçoğu yaşamı tehdit ettiğinden küratif tedavi gerektirir.(49)

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) Uzman Komitesi tarafından 2024 yılının sonunda DBH sınıflandırma güncellemesi yayımlanmıştır. Bu güncellemede, Haziran 2022'de yayımlanan önceki güncellemeden sonra keşfedilen veya daha önce rapor edilip yakın zamanda doğrulanan 63 yeni monogenik gen defekti ve 2 fenokopi (otoantikörler veya somatik mutasyonlar nedeniyle) bildirilmiştir.(50)

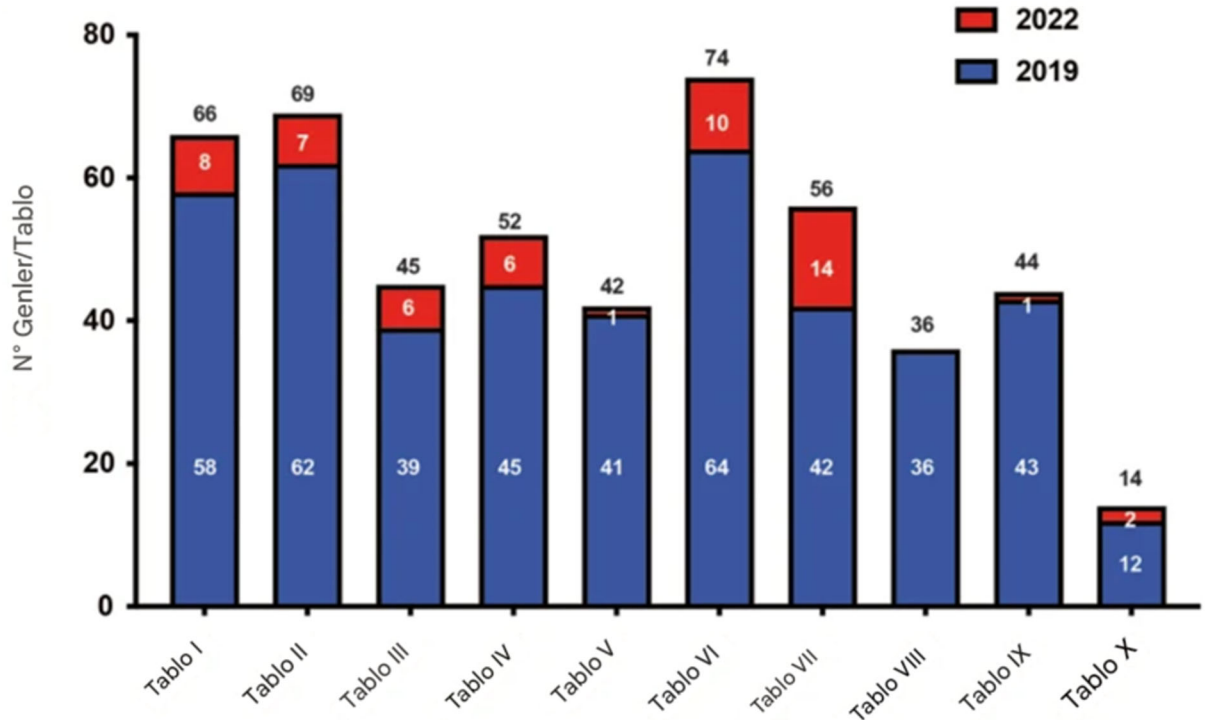
İmmün sistemimizi etkileyen genetik bozukluklar sonucu organizmada enfeksiyonlara yatkınlık, otoinflamasyon, otoimmünite, alerji ve/veya malignite gelişimi gibi antiteler görülebilir.(51)

Doğuştan bağışıklık hataları, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve belirli yaş gruplarında bazı tanılar daha fazla ön planda olabilirler. DBH sonucu gözlenen bazı bulgular yenidoğan tarama programlarında saptanabildiği gibi, enfeksiyonların artan sıklığı ve/veya şiddeti, otoimmünite, bağışıklık düzensizliği ve/veya maligniteye kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar ve başlangıç yaşı geriatrik çağa kadar uzanabilir. DBH'lerin tespiti için hasta

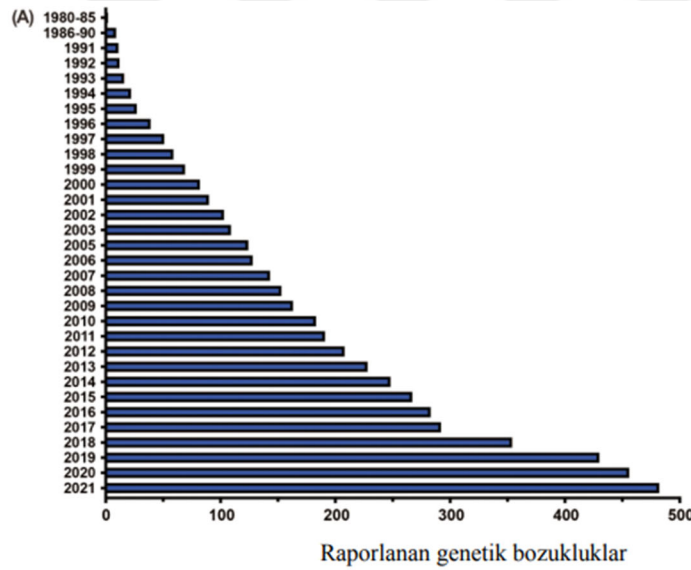
değerlendirmesi, öncelikli olarak enfeksiyonlar ve bağışıklık disfonksiyonu düşündüren bulgular (örn. tekrarlayan ateşler, otoimmünite) için kapsamlı bir tıbbi geçmiş sorgulaması olmak üzere, aile sorgusu, mevcut enfeksiyon ve enfeksiyon sekeli düşündüren fizik muayene (örn. genişlemiş lenf düğümleri, enteropati, endokrinopatiler) taraması ve kapsamlı sistem sorgulamasını içermelidir. Bağışıklık sisteminin laboratuvar değerlendirmesi ise şüphe duyulan immün yetmezlik türüne, hasta kliniğine, hastanın özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine göre değişmekle birlikte tam kan sayımı, biyokimyasal testler, immünglobulin sayıları, çeşitli hücre alt gruplarının flow sitometre ile incelenmesi, enfeksiyon belirteçleri olan CRP ve sedimentasyon değerleri, gecikmiş tip deri aşırı duyarlılığı testi ve genetik incelemeler gibi karmaşık bir süreci kapsayabilir. Tedavi, profilaktik antibiyotiklerden hematopoietik kök hücre nakline veya gen tedavisine varıncaya kadar geniş bir yelpazede değişir.(52)

Doğuştan gelen bağışıklık kusurları 2022 yılında Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği (IUIS) tarafından 10 tabloda sınıflandırılmıştır.(1)

- 1) Hücresel ve humoral bağışıklığı etkileyen kombine immün yetmezlikler:
- 2) Sendromik özellikler taşıyan kombine immün yetmezlikler
- 3) Ağırlıklı olarak antikor yetmezlikleri
- 4) İmmün disregülasyon hastalıkları
- 5) Fagositlerin doğuştan defektleri
- 6) İçsel ve doğuştan immünite kusurları
- 7) Otoinflamatuvar hastalıklar
- 8) Kompleman yetmezlikleri
- 9) Kemik iliği yetmezliği
- 10) Doğuştan bağışıklık hatalarının fenokopileri



Şekil 4.10. Primer immün yetmezliklerin dağılımı ve yıllara göre bildirilen gen sayıları (1)



Şekil 4.11. Yıllara göre rapor edilmiş olan primer immün bozuklukların sayısı (1)

4.5.1. Hüresel ve Hümorale Bağışıklığı Etkileyen Kombine İmmün Yetmezlikler/Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler (AKİY/SCID)

Bu sınıflandırmada hüresel ve hümorale immüniteyi etkileyen ağır kombine immün yetmezlik (AKİY/SCID), AKİY'den daha ılımlı hüresel ve hümorale immüniteyi etkileyen kombine immün yetmezlikler bulunmaktadır. AKİY, hematopoietik kök hücrede meydana

gelen bir defekt sonucu T ve B lenfositlerin tükenmesine ve bu hücrelerin normal işlevlerini yerine getirememesine neden olan kalıtsal bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. AKİY'in farklı formları bulunmaktadır. Bu hastalık sonucunda lenfositlerin üretiminde defektler, işlevlerinde bozukluklar, timosit olgunlaşma kusurları ortaya çıkar ve bu durum hücrel ve humoral immüneyi etkiler. Tedavi edilmediği takdirde ölümcül olması muhtemeldir. Hastalığa sekonder oluşan enfeksiyonlar vücuttaki bütün sistemleri etkileyebilir. Örneğin nörolojik olarak menenjit, beyin apsesi, suçiçeği; solunum yollarında bronşit, pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonları, akciğer apseleri; ishal, gastrit, karaciğer enfeksiyonları gibi gastroenterolojik belirtiler; perikardit ve vaskülit gibi kardiyovasküler belirtiler, çeşitli genitoüriner, romatolojik ve endokrinolojik patolojiler görülebilir. Hastaların çoğunda genetik defektler saptanabilir. AKİY'de tedavinin erkenden başlanması bir tıbbi zorunluluktur ve aksi mortalite ile sonuçlanmaktadır. Küratif tedavi çoğunlukla allojenik hematopoietik kök hücre nakli ile elde edilmektedir.(53)

Tablo 4.2. AKİY'e neden olan çeşitli genetik bozukluklar ve hücre sayıları üzerine etkileri(53)

HASTALIK TÜRÜ	T/B/NK	GEN	KALITIM
X'e bağlı AKİY	T-/B+/NK-	IL2R gama	X'e bağlı
Adenozin Deaminaz Eksikliği	T-/B-/NK-	ADA	OR
RAG-1 ve RAG-2 eksikliği	T-/B-/NK+	RAG-1 ve RAG-2	OR
IL7R eksikliği	T-/B+/NK+	IL7R alfa	OR
CD3 kompleks bileşen eksikliği	T-/B+/NK+	CD3D CD3E CD247	OR
CD45 eksikliği	T-/B+/NK+	PTPRC	OR
Cernunnos-XLF eksikliği	T-/B-/NK+	NHEJ1	OR
Koronin-1A eksikliği	T-/B+/NK+	KORO1A	OR
Artemis AKİY	T-/B-/NK+	DCLRE1C	OR
DNA ligaz 4 eksikliği	T-/B-/NK+	LIG4	OR
DNA-PKCS eksikliği	T-/B-/NK+	PRKDC	OR
JAK3 eksikliği	T-/B+/NK-	JAK3	OR
LAT eksikliği	T-/B+/NK+	LAT	OR
Retiküler Disgenezis AKİY	T-/B-/NK-	AK2	OR
Leaky AKİY	T+/B+/NK+	Esas olarak RAG-1 ve RAG-2 ama diğerleri de dahil	OR
Omenn Sendromu	T-/B-/NK+	RAG-1 ve RAG-2	OR

SCID: Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY), T: T lenfositler, B: B lenfositler, NK: Doğal öldürücü hücreler, IL2R: İnterlökin 2 reseptörü, ADA: Adenozin deaminaz, RAG: Rekombinasyon aktive edici gen, IL7R: İnterlökin 7 reseptörü, CD: yüzey farklılaşma antijeni, PTPRC: Protein tirozin fosfataz tip C, NHEJ: Homolog olmayan uç birleştirme faktörü, PKCS: Protein kinaz katalitik alt birimi, PRKDC: Protein kinaz DNA aktive katalitik alt birimi, JAK: Janus kinaz, LAT: aktive edilmiş T hücreleri için bağlayıcı, AK: Adenilat kinaz, +: yüksek sayım -: düşük sayım

Otozomal Resesif Hiper-IgE Sendromu

2009'da otozomal resesif hiper-IgE sendromu (OR-HIES) olan hastaların çoğunda sitokinez 8 (DOCK8) geninde bir mutasyon saptandı. Otozomal dominant hiper-IgE sendromunda (OD-HIES) olduğu gibi Eozinofili, yüksek serum IgE değerleri ve tekrarlayan stafilokok enfeksiyonları olsa da DOCK8 eksikliğinin ayrı bir hastalık grubu olarak değerlendirileceği kabul edilmiştir. DOCK8 eksikliği tekrarlayan viral enfeksiyonlar, egzema, gıda alerjileri ve malignite özellikleri gösteren primer immün yetmezliktir. Bu hastalıktaki otoimmüniteden IL-17 üreten T yardımcı 17 (Th17) hücrelerinin ve T hücresi aktivasyonunun kusurlu gelişimi ve işlevi sorumlu tutulmuştur.(54)

Hiper-IgM sendromu

Hiper-IgM sendromu (HIGM) daha çok CD40 ligand (CD154) defekti ile ilişkili primer immün sistem bozukluğudur. CD40L eksikliği yanı sıra UNG, MSH6, INO80, CTNNB1 ve APRIL genlerindeki defektler de HIGM sendromuna neden olabilir. HIGM sendromu kliniği genetik defekte göre değişkenlik gösterebilir. CD40 ve CD154 defektlerinde fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığın belirginleştiği AKİY tablosu görülebilirken UND, AID defektlerinde primer antikor eksiklikleri (PAE) fenotipik özellikleri, lenfoproliferasyon ve otoimmüniteye eğilim oluşabilir. HIGM sendromunda otoimmün kan sitopenileri, periferik nöroektodermal tümörler, şiddetli ve fırsatçı enfeksiyonlar, cryptosporidium enfeksiyonları hepatit, kolanjit, kolanjiyoselüler karsinom görülebilir. IgM normal ya da yüksek diğer Ig izotipleri düşüktür.(1, 54, 55)

Sendromik özellikler gösteren kombine immün yetmezlikler

Sendromik özellikler taşıyan kombine PİY immün yetmezlikler içerisinde temel olarak T lenfositleri olmak üzere edinsel bağışıklığın işlevini ve matürasyonunu etkileyen ve kusurlu genlerin dışsal işlevleri nedeniyle immünojenik olmayan çeşitli sistem defektlerine de yol açan heterojen ve karmaşık bir alt grubu temsil eder. Bu PİY alt grubu temel olarak sekiz grupta incelenir: sendromik DNA onarım defektleri, konjenital trombositopeni, immüno osseos displaziler, timik defektler, immün yetmezlikli anhidrotik ektodermal displazi (EDA-ID), HIES, B12 ve folik asit metabolizması defektleri ve diğer sendromik primer immün yetmezlikler. Bu hastalar da artmış otoimmün durumlar ve maligniteler açısından risk altındadır. *PNP*, *STIM1*, *ORAI1*, *WAS*, *ATM* ve *STAT5B* mutasyonları olan hastalarda hematolojik otoimmünite veya *WAS*, *DNMT3B* ve *ZBTB24* mutasyonları olan hastalarda

erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere bazı organa özgü otoimmün bozukluklar gözlemlenmiştir. (56)

Wiskott-Aldrich Sendromu

WAS, WASP genindeki defektten kaynaklanan X'e bağlı kalıtılan bir hastalıktır. WASP aktin polimerizasyonunun düzenlenmesi, hücre membranından sinyal iletimi, fagositoz gibi hücrel olaylarda görev aldığından bu gendeki defekt hücre sinyal iletiminde, hücre motilitesinde, hücre polimerizasyonunda ve fagositoz yeteneğinde aksaklıklara yol açar. Klinik olarak peteşi, kanlı ishal, IgA nefropatisi, vaskülit, kanama, egzema, morarma, tekrarlayan enfeksiyonlar ve EBV kaynaklı lenfomalar ile karakterize bir sendromik immün yetmezliktir. Bu hastalıkta küçük trombositler, trombositopeni, progresif lenfopeni, düşük IgM seviyeleri, artmış IgA ve IgE düzeyleri görülür. Tedavi HCT (hematopoetik kök hücre nakli), splenektomi ve immünglobulin replasman tedavisini içerir. Altta yatan immün yetmezliği ve trombositopeniyi düzeltmeyi amaçlayan birincil küratif yaklaşım HCT'dir. Gen tedavisinin de etkili olduğu gösterilmiştir.(57)

Ataksi-telenjiektazi

Ataksi-telenjiektazi (AT), erken çocukluk döneminde başlayan nadir görülen OR kalıtılan nörodejeneratif bir ataksi türüdür. Hastalığın patofizyolojisinden ATM genindeki mutasyon sorumludur. AT'nin klinik olarak ayırt edici özellikleri serebellar ataksi ve okülökutanöz bölgedeki genişlemiş kılcal damarlar yani telenjiektazilerdir. Bu hastalığın klinik özellikleri arasında, ilerleyici serebellar dejenerasyon, değişken immün yetmezlik, pulmoner enfeksiyonlar, artmış lenforetiküler ve diğer malignite riski, kromozomal instabilite ve radyasyona artmış duyarlılık vardır. Laboratuvar olarak progresif T hücre düşüklüğü, değişen oranlarda IgA ve IgG düşüklüğü ve değişken IgM değerleri bulunabilir. Bu hastaların nikotinamid ribozid tedavisinden, profilaktik antibiyotiklerden ve İVİG'den fayda gördüğü gösterilmiştir.(58)

Di-George Sendromu

Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu (Di-George sendromu) 1968 yılında Angelo Di-George tarafından timusu ve paratiroid bezleri olmayan bir grup hastada tanımlanmıştır. Yaklaşık 4000 canlı doğumda bir görülen bu delesyon insanlarda en çok görülen mikrodelesyon sendromudur. Bu mikrodelesyon sonucu üçüncü ve dördüncü faringeal keselerin anormal

gelişimi, kadiyak defektler, timüs hipoplazisi/aplazisi, damak defektleri, renal anomaliler, beslenme ve yutma bozuklukları görülebilir. Bu hastaların yaklaşık olarak %75-80 kadarında bağışıklık problemleri görülür ve bu durum malignite, otoimmünite ve atopiye karşı eğilim oluşturur. Bu hastalar timüs dokusunun kısmi varlığına-yokluğuna göre tam Di-George ve kısmi Digeorge olarak ikiye ayrılır. Timus dokusun hiç olmaması tam Di-George sendromu olarak adlandırılır. Kısmi Di-George sendromu vakalarının büyük kısmında, T lenfosit sayıları yaşa göre eşleştirilmiş normal popülasyonlara kıyasla hafif ila orta derecede azalmıştır. Timus otoreaktif lenfositlerin eliminasyona uğradığı ve düzenleyici T hücrelerinin üretimi yoluyla self toleransın gelişiminde önemli bir rol oynadığından timik aplazi otoimmünite ve enfeksiyonlara yatkınlık oluşturacaktır. (59)

4.5.2. Ağırlıklı Olarak Antikor Yetmezlikleri ile İlişkili İmmün Yetmezlikler/Primer Antikor Eksiklikleri (PAE)

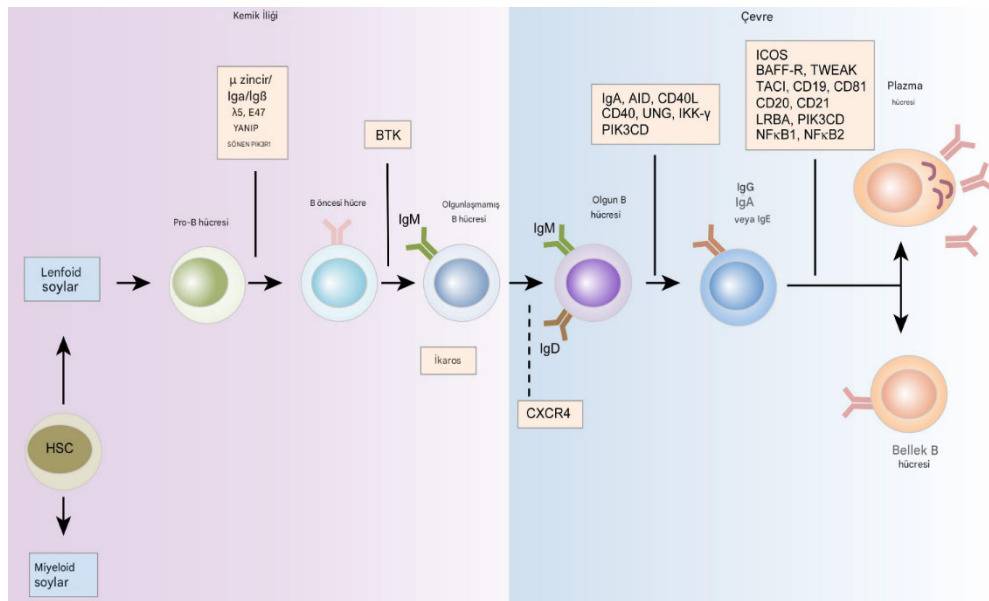
Primer Antikor eksiklikleri (PAE) immünglobülinlerin yokluğu veya azalması ile karakterize immün yetmezlik çeşidi olarak primer immün yetmezliklerde en sık olarak görülen gruba temsil etmektedir. PAE yaklaşık olarak 600 kişide 1 prevalansa sahiptir. Temel klinik fenotipleri arasında X'e bağlı agammaglobulinemi, YDİY/CVID, Ig izotip eksiklikleri, Selektif IgA eksikliği, HIGM sendromu bulunmaktadır.(60)

B lenfositleri antikor salgılayan hücreler olduğundan B lenfosit gelişimini, aktivasyonunu, farklılaşmasını veya antikor salgılanmasındaki genetik defektlerin hepsi PAE'lere sebep olabilir. PAE'ler ayrıca T lenfositlerinde veya B hücreleriyle antikor yapımı için iş birliği yapan diğer hücre kusurlarına sekonder olarak da gelişebilir.

Hastalar, tipi belirlenemeyen Haemophilus influenzae ve Streptococcus pneumoniae gibi yaygın solunum yolu patojenleriyle kronik ve tekrarlayan bakteriyel sinopulmoner enfeksiyonlardan muzdariptir. Atipik bakterilerle (Mycoplasma ve Ureaplasma türleri) enfeksiyonlar ve yaygın viral solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı ve şiddeti artabilir. Hastalar, alışılmadık sıklıkta, sürede veya şiddette sinopulmoner enfeksiyonlar yaşadıklarında olası bir antikor eksikliğini değerlendirmek için laboratuvar çalışmasına tabi tutulmalıdır.(61)



Şekil 4.12. Birincil antikor eksikliği ortamında bronşektaziye yol açan kısır döngü. Bağışıklık sisteminin konak defekti akciğer enfeksiyonlarına yanıtı bozarken, defekt aynı zamanda birçok hastada doğrudan bağışıklık düzensizliğine ve kronik bir inflamatuvar duruma neden olur. İkincil olarak bozulmuş mukosilyer klerens de dahil olmak üzere birçok faktör, ilerleyici akciğer hasarı sürecine katkıda bulunur.(61)



Şekil 4.13. B hücre gelişim kusurlarındaki genetik defektler (62)

PRİMER ANTİKOR EKSİKLİKLERİ GENETİK DEFEKTLER

Tablo 4.3. Erken B hücresi gelişimindeki defektler (63)

GEN	KALITIM	HÜCRESEL ETKİ	Ig ETKİSİ	Ek özellik
IGHM (μ ağır zincir)	OR	Periferik B hücreleri yok, pro-B hücrelerinin sayısı normal	Tüm izotipler azalmış	
IGLL1 ($\lambda 5$)	OR	Periferik B hücrelerinin yokluğu veya %0,1'den az olması, normal sayıda pro-B hücreleri	Tüm izotipler azalmış	
CD79A (Ig α)	OR	Periferik B hücrelerinin yokluğu veya %0,3'den az olması, normal sayıda pro-B hücreleri	Tüm izotipler azalmış	
CD79B (Ig β)	OR	Periferik B hücrelerinin yokluğu veya %1'den az olması, normal sayıda pro-B hücreleri	Tüm izotipler azalmış	
BTK	X'e bağlı	Hastaların çoğunda periferik B hücreleri yoktur; bazı hastalarda B lenfosit sayısı biraz düşüktür veya normaldir, pro-B hücreleri normal sayıdadır	Hastaların çoğunda tüm izotipler az, bazı hastalarda tespit edilebilir immünoglobulinler var	
BLNK	OR	Periferik B hücresi yoktur, normal sayıda pro-B hücreleri	Tüm izotipler azalmış	
PIK3R1 (p85 α)	OR	Periferik B hücrelerinin ve kemik iliği pro-B hücrelerinin yokluğu	Tüm izotipler azalmış	
TCF3 (E47 transcription factor)	OD/OR	Azalmış periferik B hücreleri ve kemik iliği pro-B hücreleri; kalan periferik B hücrelerinde CD19 artmış ancak BCR ekspresyonu yok.	Tüm izotipler azalmış	Bazı hastalarda B-ALL görülmesi
AK2	OR	Şiddetli nötropeni; T ve NK hücre lenfopenisi; değişken periferik B hücreleri	Tüm izotipler azalmış	Bilateral sensörinöral sağırılık
ADA	OR	Hastaların çoğunda T, B, NK hücreleri yok	Tüm izotipler azalmış	Nörolojik anormallikler

Tablo 4.4. B hücrelerinin hayatta kalma, aktivasyon ve farklılaşmasındaki kusurlar(63)

GEN	KALITIM	HÜCRESELETKİ	Ig ETKİSİ	EK ÖZELLİK
TNFRSF13B (TACI)	OD/OR	Değişken B hücre sayısı ve hafıza B hücreleri	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	
TNFRSF13C (BAFFR)	OD/OR	Değişken B lenfosit sayısı	Düşük IgG ve düşük ila normal IgA ve IgM	
TNFSF12 (TWEAK)	OD	Değişken B lenfosit sayısı	Düşük IgG ve tespit edilemeyen sayılardan normale kadar değişken IgA ve IgM	
CD19	OR	Normal CD20 B hücreleri; azalmış hafıza B hücreleri	Düşük IgG ve tespit edilemeyen sayılardan normale kadar değişken IgA ve IgM	
CD21	OR	Normal toplam B hücreleri, azalmış hafıza B hücreler	Düşük IgG ve IgA, düşük ila normal IgM	
CD81	OR	Normal CD20 B hücreleri, azalmış bellek B hücreleri, CD19 ekspresyonu yok	Düşük IgG, normal IgM ve düşük ila normal IgA	
CD20	OR	Normal toplam B hücreleri, azalmış hafıza B hücreleri	Düşük IgG, normal IgM ve IgA	
TNFRSF7 (CD27)	OR	Bellek B hücrelerinin yokluğu, değişken T lenfosit ve NK sayıları	Düşük ila normal IgG, IgM ve IgA	EBV kaynaklı lenfoproliferasyon
TNFSF7 (CD70)	OR	Bellek B hücreleri azalmış, değişken T lenfosit ve NK sayıları	Hastaların çoğunda IgG, IgM ve IgA'da azalma	EBV kaynaklı lenfoproliferasyon
LRBA	OR	Azalmış veya normal toplam B hücreleri, azalmış veya normal CD4 T hücreleri	Hastaların çoğunda IgG ve IgA'nın azalması	
CTLA4	OD	Azalmış veya normal toplam B ve T hücreleri, düzenleyici T hücrelerinin bozulmuş fonksiyonu	Düşük ila normal IgG, IgM ve IgA	
IL21	OR	Azalmış toplam ve değişmiş bellek B hücreleri, artmış geçiş B hücreleri	Düşük IgG, yüksek IgE	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
IL21R	OR	Normal T ve B hücre sayıları, anormal T hücre proliferasyonu	Yüksek IgE	
PLCG2 (PLCγ2)	OD	Normal B hücre sayıları	Düşük ila normal IgG, IgM ve IgA	Soğuk ürtikeri, granülomatöz döküntü
PRKCD (PKCδ)	OR	Değişken T lenfosit, B lenfosit ve NK sayıları	Değişken IgG, IgM ve IgA sayıları	Otoimmünite, periferik lenfoid hiperplazi
PIK3CD	OD	Değişken T hücre sayıları, toplam B hücre sayılarında azalma	Hastaların çoğunda IgM artarken IgG düşüktür	
PIK3R1	OD	Değişken T hücre sayıları, toplam B hücre sayılarında azalma	Hastaların çoğunda IgM artarken IgG düşüktür	
PTEN	OD	Azalmış hafıza B hücreleri	Düşük IgG, IgM ve IgA sayıları	
NFKB1	OD	Toplam B hücrelerinin normal seviyelerine düşmesi	Düşük ila normal sayılarda IgG, IgM ve IgA	EBV kaynaklı lenfoproliferasyon, otoimmünite, otoinflamatuvar hastalık
CARD11	OR/OD	Artmış geçiş B hücreleri	Düşük IgG, düşük ila normal IgM ve IgA	Fırsatçı enfeksiyonlar; şiddetli atopik hastalık
BCL10	OR	Azalmış bellek B ve T hücreleri; fibroblast eksikliği	Düşük IgG	
MALT1	OR	Düşük hafıza B hücreleri	Bazı hastalarda yüksek IgE	Otoimmünite, otoinflamasyon
NFKB2	OD	Yoktan normal seviyeye kadar değişen toplam B hücre sayıları, azalmış veya normal bellek B hücreleri, T hücre sayılarında değişkenlik.	Düşük ila normal sayılarda IgG, IgM ve IgA	Adrenal yetmezlik
IKZF1 (IKAROS)	OD	Periferik B hücrelerinin ilerleyici kaybı; T hücrelerinde ve NK hücrelerinde değişkenlik.	Düşük IgG, düşük ila normal IgM ve IgA	SLE, antifosfolipid antikor sendromu
RAC2	OR/OD	Azalmış veya normal sayıda B hücreleri	Düşük IgG, düşük ila normal IgM ve IgA	
BLK	OR	Azalmış veya normal toplam B hücreleri ve bellek B hücreleri artmış veya normal T hücreleri	Düşük IgG, düşük ila normal IgM ve IgA	SLE, romatoid artrit
IRF2BP2	OD	Azalmış değişmiş bellek B hücreleri	IgA yok, IgM ve IgG düşük seviyelerde	
SEC61A1	OD	Azalmış plazma hücreleri	Hastaların çoğunda azalmış IgG, IgM ve IgA	
MOGS	OR	Normal veya artmış B hücreleri	Düşük IgG, IgM ve IgA	Çoklu nörolojik komplikasyonlar
ATP6AP1	XL	Yüksek sayıda naif B hücresi, azalmış hafıza B hücresi	Düşük IgG, düşük ila normal IgM ve IgA	Karaciğer hastalığı, nörokognitif anormallikler

TRNT1	OR	B hücrelerinin azlığı veya yokluğu	Düşük IgG, IgM ve IgA	Sideroblastik anemi, gelişimsel gecikme
TTC37	OR	Hastaların çoğunda azalmış hafıza B hücreleri	Hastaların çoğunda düşük IgG, IgM ve IgA	Hayati tehlike oluşturan ishal; karaciğer hastalığı; trikorreksis nodosa (saç kırılması); fasiyal dismorfizm; hipopigmentasyon, kardiyak defektler

Tablo 4.5. Class-Switch rekombinasyonu sürecindeki bozukluklar (63)

GEN	KALITIM	HÜCRESEL ETKİ	Ig ETKİSİ	EK ÖZELLİK
CD40LG (CD154, TNFSF5) (T hücresi kaynaklı kusur)	XL	sIgG+, sIgA+, sIgE+ B hücreleri yok; T hücreleri azalmış ya da normal	IgG, IgA ve IgE nin düşük olması ya da hiç olmaması, IgM normal ya da artmış	Fırsatçı enfeksiyonlar; nötropeni; nöroendokrin tümörler
CD40 (TNFRSF5)	OR	sIgG+, sIgA+, sIgE+ B hücreleri yok	IgG, IgA ve IgE nin düşük olması ya da hiç olmaması, IgM normal ya da artmış	Fırsatçı enfeksiyonlar, nötropeni
AICDA (AID)	OR/OD	sIgG+, sIgA+, sIgE+ B hücreleri yok	IgG, IgA ve IgE nin düşük olması ya da hiç olmaması, IgM artmış	Lenfoid hiperplazi, otoimmün sitopeniler
UNG	OR	sIgG+, sIgA+, sIgE+ B hücreleri yok	IgG, IgA ve IgE nin düşük olması ya da hiç olmaması, IgM artmış	Lenfoid hiperplazi
ION80	OR	sIgG+, sIgA+, sIgE+ B hücreleri yok	IgG, IgA ve IgE seviyelerinin düşük olması, IgM artmış	
MSH6	OR	Azalmış sınıf değiştirmiş bellek B hücreleri	Çoğu hastada yüksek IgM, düşük ile normal arasında değişen IgG ve IgA seviyeleri	Kanser
PMS2	OR	Azalmış sınıf değiştirmiş bellek B hücreleri	Yüksek IgM, düşük IgA ve IgG	Kanser, herediter non-polipozis

Tablo 4.6. Hiper-IgE sendromu (63)

GEN	KALITIM	HÜCRESEL ETKİ	Ig ETKİSİ	EK ÖZELLİK
STAT 3	OD	Azalmış hafıza B hücreleri	Yüksek IgE	Egzama, bağ dokusu, iskelet ve diş anormallikleri
IL6ST (GP130)	OR	Total B hücrelerinde progresif azalma	Yüksek IgE, düşük ya da normal IgG	Atopik dermatit, egzema, iskelet anomalileri
IL6R	OR	Normal B ve T hücre sayıları	Yüksek IgE, düşük IgG, IgM ve IgA	Atopik dermatit
ZNF431	OR	Azalmış Th17 CD4 T hücreleri	Yüksek IgE ve IgG	Atopik dermatit ve bağ dokusu anomalileri
DOCK8	OR	Azalmış total ve hafıza B hücreleri, azalmış T hücreleri ve NK hücreleri	Düşük IgM, normalden yüksek IgG ve IgA, yüksek IgE	Atopik dermatit, alerji
PGM3	OR	Azalmış total ve hafıza B hücreleri, azalmış T hücreleri	Normalden yüksek IgG ve IgA, yüksek IgE	Glomerülonefrit, alerjiler, egzama, şiddetli doğuştan glikozilasyon bozuklukları, nörolojik bulgular
SPINK5(LEKTI)	OR	Azalmış hafıza B hücreleri	Yüksek IgE ve IgG ₄	Cilt bariyer defektleri, dermatit, nörolojik bulgular

4.5.2.1. Agammaglobulinemiler

Agammaglobulinemi, tüm serum immünoglobulin seviyelerinde ciddi azalma ile dolaşımdaki B hücrelerinin yokluğu ile karakterizedir. Klinik olarak, bu nadir bir kusurdur (etnik kökene ve spesifik genetik kusura bağlı olarak 1: 100.000 ila 1: 200.000). Hastalığın hem X'e bağlı hem de otozomal resesif formları tanımlanmıştır. B hücresi gelişiminin klasik bozukluğu, Ogden Bruton tarafından 1952 yılında tekrarlayan bakteriyel sepsis ve serum protein elektroforezinde globulin fraksiyonunun yokluğu olan sekiz yaşında bir erkek çocuğunda bildirilen X'e bağlı agammaglobulinemidir (XLA). Bu hastalıktan sorumlu gen olan BTK geni, Xq22 kromozomunda kodlanmaktadır. BTK'daki mutasyonlar, doğuştan agammaglobulinemiye sahip hastaların büyük çoğunluğunu (%85) oluşturmaktadır.

OR kalıtılan Agammaglobulinemiler de agammaglobulineminin diğer sebeplerini oluştururlar. Bu gruptaki genetik defektlere de μ ağır zincirini kodlayan gen olan IGHM (kromozom 14q32.33 üzerinde bulunur), Ig α (CD79) ve Ig β genleri (CD79B), E47 Transkripsiyon Faktörü/TCF3 geni örnek olarak verilebilir. (62)

4.5.2.2. Selektif IgA Eksikliği

Selektif IgA eksikliği insanlarda en sık görülen PAE'dir ve 4 yaşından büyük bir hastada çok düşük serum IgA seviyeleri (7 mg/dL) ancak normal serum IgG ve IgM seviyeleri, ayrıca T hücre defektleri ile diğer hipogammaglobulinemi nedenlerinin dışlanması olarak tanımlanır. B hücrelerinin bozulmuş terminal farklılaşması ve IgA üreten plazma hücrelerine geçişteki kusurun selektif IgA eksikliğinin nedeni olduğu varsayılmaktadır. Semptomatik IgA eksikliği olan hastalarda, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve diyare en sık görülen semptomlardır. İlişkili bir IgG alt sınıfı eksikliği ve/veya polisakkarit antijenlerine karşı spesifik Ab üretiminde kusurları olan selektif IgA eksikliği, tekrarlayan otitis media ve sinopulmoner enfeksiyonlar geliştirmeye daha yatkındır. Selektif IgA eksikliği olan hastalarında ayrıca giardiasis, nodüler lenfoid hiperplazi, çölyak hastalığı ve IBD dahil olmak üzere gastrointestinal hastalıklar sıklıkla ortaya çıkmıştır. (63)

4.5.2.3. STAT3 İlişkili Hiper IgE sendromu

OD-HIES veya Job sendromu olarak da bilinir. 2007 yılında, OD-HIES'li hastalarda sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü 3'te (STAT3) heterozigot dominant negatif mutasyonlar tanımlanmıştır. OD-HIES, hem immünolojik hem de immünolojik olmayan belirtilerle karakterize multiorgan disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. İmmünolojik çalışmalar, dolaşımdaki bellek B hücrelerinin azaldığını, IgE düzeylerinin yükseldiğini ve zayıf spesifik Ab yanıtının ortaya çıktığını ortaya koymuştur. Hastalarda egzamatoid döküntüler, cilt apseleri, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve lenfoma insidansının arttığını gösterilmiştir. İmmünolojik olmayan klinik özellikler arasında ise bağ dokusu, iskelet ve diş anormallikleri bulunur. STAT3, bir dizi sitokin ve büyüme faktörü tarafından aktive edildikten sonra çekirdeğe sinyaller ileten bir transkripsiyon faktörüdür. Sonuç olarak, normal işlevleri için daha güçlü bir STAT3 sinyaline ihtiyaç duyan hücreler STAT3 eksikliğinden etkilenir ve bu da bu hastalardaki çoklu sistem katılımlarını açıklar.

OD-HIES benzer klinik gösteren OR kalıtılan STAT3 haricinde interlökin 6 sinyal dönüştürücüsü (IL6ST, GP130 olarak da adlandırılır), interlökin-6 reseptörü (IL6R) ve transkripsiyon faktörü ZNF431 olmak üzere birkaç nedensel gen tanımlanmıştır. (63)

4.5.2.4. IgG Alt Sınıf Eksikliği

İnsan serum IgG'sinin %65, %25, %7 ve %3'ünü oluşturan IgG1 , IgG2 , IgG3 ve IgG4 olmak üzere dört alt sınıfa ayrılır. İmmünoglobulin ağır zincir delesyonları, 14q32'deki IgG ağır zincir lokusunun bölümlerinin kromozomal delesyonlarından kaynaklanan otozomal resesif defektlerdir. Bir veya daha fazla IgG ve/veya IgA alt sınıfı ve IgE mevcut olmayabilir. IgM delesyonu söz konusu değildir. Ig ağır zincir delesyonları genellikle asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. IgG alt sınıf eksikliği IgG alt sınıfının anormal derecede düşük seviyesi (yaşa göre ayarlanmış normun 2 standart sapma altında) olarak tanımlanır ve en sık görüleni %40 oranla IgG4 eksikliğidir, bunu IgG2 (%28), IgG3 (%17) ve IgG1 eksikliği (%14) takip eder.

Bu gruptaki hastalıklar da atopik bozukluklar, kronik hava yolu inflamasyonu ve otoimmünite gibi durumlara yatkındırlar. Fakat sağlıklı kabul edilen popülasyonun da %2 ila %20 sinde de bir veya daha fazla IgG alt grubunda eksiklik olduğundan mükerrer enfeksiyonu olmayan hastalarda IgG subgrup eksikliğinin klinik önemi belirsizdir. IgG subgrup eksikliği IgA eksikliği ile de ilişkili olabilir. Bu sebeple tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon öyküsü olan selektif IgA eksikliği olan hastalarda IgG subrup eksikliği de araştırılmalıdır (özellikle IgG2).(62)

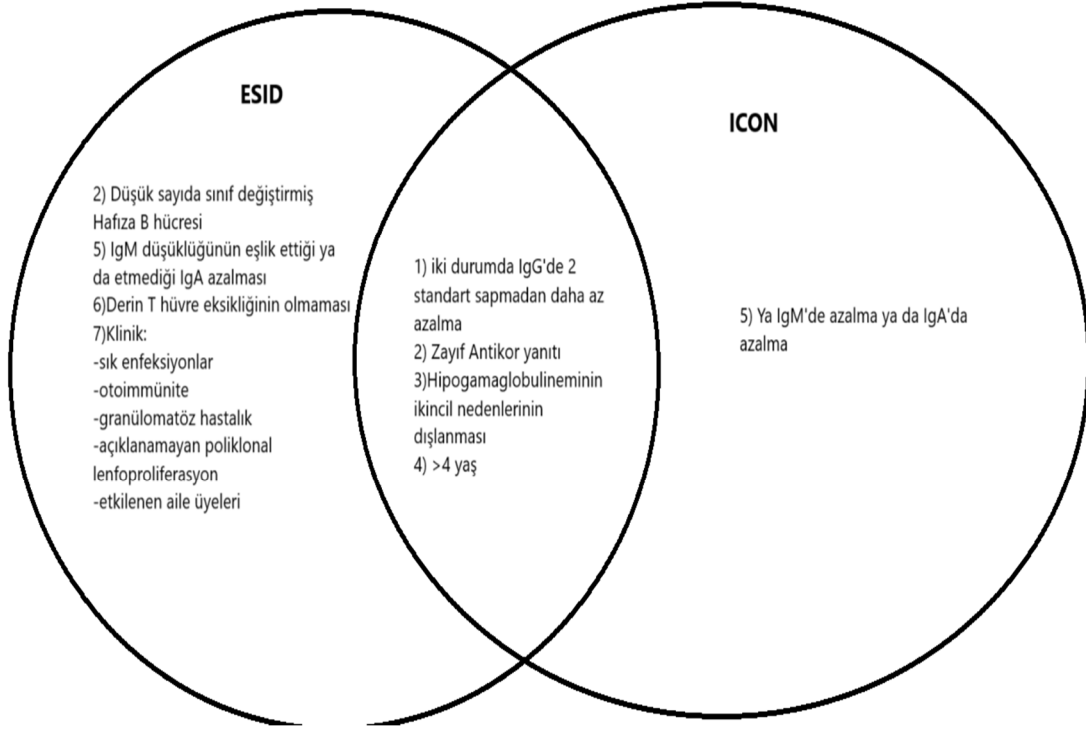
4.5.2.5. Kappa (κ) Zincir Eksikliği

Kappa (κ) hafif zincir eksikliği, kromozom 2p11 üzerinde bulunan Ig kappa (Igκ) sabit bölgesindeki mutasyonlardan kaynaklanan oldukça nadir görülen bir otozomal resesif hastalıktır. Bu hastaların tüm Ig'leri λ hafif zincire sahiptir. κ hafif zincir eksikliği, tekrarlayan enfeksiyonlar, kistik fibroz, diabetes mellitus ve IgA eksikliği dahil olmak üzere bazı durumlarla ilişkili olabilir, ancak asemptomatik de olabilir.(62, 63)

4.5.2.6. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY/CVID)

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), anormal B hücresi farklılaşması ve immünglobulin üretiminin bozulduğu heterojen bir immün yetmezlik grubunu temsil eder. En yaygın görülen semptomatik birincil immün yetmezliktir. Klinik belirtiler değişkendir ve

tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, poliklonal lenfoproliferasyon, otoimmünite (özellikle immün aracılı sitopeniler), akciğer hastalığı (granümatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı), karaciğer hastalığı, enteropati, granülomlar ve malignite geliştirme eğilimi içerir. YDİY altta yatan klinik ve genetik heterojenlik nedeniyle belirli bir laboratuvar testi ve klinik bulgu ile tanımlanamamaktadır ve tanı konulması için belirli tanı kriterlerinin bulunması gerekmektedir. (64)



Şekil 4.14. ESID ve ICON arasındaki YDİY tanısının temel yönlerindeki ortaklıklar ve farklılıklar (65)

ESID: Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği
ICON: Uluslararası İmmünoloji İşbirliği Ağı

YDİY yaklaşık olarak 1/20.000 ile 1/50.000 canlı doğumu etkilemektedir. Yukarıda belirtilen tanı kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle yaygınlık oldukça değişkendir. Tekrarlayan enfeksiyonların gelişimi herhangi bir zamanda meydana gelebilir, ancak en yüksek insidans tipik olarak 16 ila 20 yaşları arasında görülür. YDİY'in etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir ve bu hastalarda hipogamaglobulinemi ve zayıf aşı yanıtları dışında karakteristik bir immünolojik bulgu yoktur. Ancak genetik tetkiklerde yeniliklerin ortaya çıkmasıyla YDİY'li hastaların önemli bir kısmı genetik bir kusur göstermektedir. YDİY'e yol açan çeşitli genetik kusurlara ICOS, TNFRSF13 C (BAFF-R), TNFSF12 (TWEAK), CD19, CD81, CR2 (CD21), MS4A1 (CD20), TNFRSF7 (CD27), IL21, IL21R, LRBA, CTLA4,

PRKCD, PLCG2, NFKB1, NFKB2, PIK3CD, PIK3R1, VAV1, RAC2, BLK, XIAP, SH2D1A, IKZF1 (IKAROS), IRF2BP2 ve PTEN genleri örnek olarak verilebilir.

4.5.2.6.1. YDİY ve Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Akut ve kronik enfeksiyonlar, YDİY'in en sık görülen kliniği ve ayırt edici özelliği olup, hastaların %90'ından fazlasını etkileyen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Enfeksiyonlar tüm sistemleri etkileyebilir. YDİY'de solunum yolu tutulumu çok yaygındır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hem üst solunum yolları hem de alt solunum yolları etkilenebilir. Bu nedenle YDİY'li hastalarda solunum yolu tutulumu taraması yapmak esastır ve pulmoner patolojiyi tanımlamak için yüksek çözünürlüklü göğüs BT (HRCT) ile bunu yapmak önerilir. Yapılan çalışmalarda HRCT'nin akciğer röntgeni ve solunum fonksiyon testlerine kıyasla bronşektazi ve interstisyel akciğer hastalığını göstermede daha kullanışlı olduğunu göstermiştir. COVID'li hastaların çoğu bronşit, sinüzit, orta kulak iltihabı ve pnömoni gibi tekrarlayan üst veya alt solunum yolu enfeksiyonlarıyla birlikte görülür. Kapsüllenmiş bakteriler (örn. *H. influenzae*, *S. pneumoniae*) en sık görülen organizmalardır, ancak atipik bakteriler (örn. *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* spp.) de önemli bir patojendir. Fırsatçı enfeksiyonlar (örn. *Pneumocystis* türleri) nadirdir ve hastaların %10'undan azında görülür. YDİY'de pulmoner enfeksiyonların ampirik tedavisi, yaygın kapsüllü solunum yolu bakterilerine ve *Mycoplasma* spp. ve *Ureaplasma* spp. gibi atipik bakterilere karşı antibiyotikleri de içermelidir. Bronşektazi, YDİY'de en sık görülen pulmoner komplikasyondur, hastaların %30'undan fazlasında görülür ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının sonucudur. İmmünoglobulin replasman tedavisinin YDİY'li hastalarda bronşektazi gelişimini önleyip önleyemeyeceği net değildir, çünkü bu bulgu genellikle YDİY tanısı konulmadan önce mevcuttur.

Gastrointestinal sistemi etkileyen enfeksiyonların semptomları genellikle akutur ancak dirençli veya kronik de olabilir. Nedenler arasında en yaygın olarak *Giardia lamblia*, norovirüs, *Salmonella* türleri ve *Campylobacter jejuni* enfeksiyonları bulunur. YDİY'li hastaların su kaynaklı patojenlerden kaynaklanan enfeksiyonları önlemek için temiz su kaynaklarına ihtiyaçları vardır.

YDİY'de çeşitli etkenlere bağlı olarak dermatolojik enfeksiyonlar, menenjit gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, septik artritis gibi romatolojik enfeksiyonlar da görülebilir. (64)

4.5.2.6.2. Granüloamatöz ve Lenfositik İnterstisyel Akciğer Hastalığı (GLILD)

Granüloamatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLILD) olarak bilinen diffüz interstisyel akciğer hastalığı, YDİY'li hastaların %10 ila %25'inde görülür. GLILD'ın şu patolojik bulguları vardır: peribronşiyolar ve interstisyel lenfoid infiltrasyon; granülom, organize pnömoni ve değişken miktarda fibroz. Tedavi edilmeyen GLILD, ilerleyici pulmoner fibroza neden olabilir. GLILD genellikle mediastinal adenopati, buzlu cam anormallikleri, konsolidasyon alanları ve genellikle alt akciğer bölgelerinde küçük ve büyük nodüller göstermesiyle sarkoidozdan ayrılır. Bu hastalar kortikosteroidlere zayıf yanıt verir, otoimmüniteye yatkındır ve tekrarlayan enfeksiyonlara açıktırlar. GLILD hastalarında ayrıca hepatosplenomegali, yaygın adenopati, yaygın granülomlar ve lenfoma geliştirme riskinde artış görülebilir. Bu nedenle, GLILD multisistemik lenfoproliferatif ve granüloamatöz bir hastalık gibi görünmektedir. (64)

4.5.2.6.3. Otoimmünite

Otoimmün hatalıklar YDİY'de sık görülen bir bulgu olup hastaların %25-30'unda mevcuttur. Otoimmünite, çocuklarda yetişkinlerden daha sık olmak üzere YDİY'nin ilk belirtisi olabilir. ITP, otoimmün hemolitik anemi (OİHA), otoimmün nötropeni (OİN), Evans sendromu dahil olmak üzere otoimmün hematolojik durumlar YDİY ilişkili altta yatan bağışıklık düzensizliğine sekonder olduğu düşünülen en sık tanımlanan otoimmün durumlardır. Diğer otoimmün bulgular arasında gastrointestinal hastalıklar (örneğin, inflamatuvar bağırsak hastalığı/otoimmün enteropati, otoimmün hepatit), cilt rahatsızlıkları (örneğin, alopesi totalis, vitiligo, sedef hastalığı), endokrin rahatsızlıklar (örneğin, otoimmün hipertiroidizm veya hipotiroidizm) ve romatolojik durumlar (örneğin, kutanöz vaskülit, sistemik lupus eritematozus, sikka sendromu) yer alır.

Otoimmün enteropatinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, biyopside mukozada villöz küntleşme ve kript distorsiyonu, lenfosit artışı (genellikle CD8 T hücreleri), lenfoid agregatlar (lenfoid hiperplazi) ve plazma hücre kaybı görülür.(66)

Alkalen fosfataz dahil olmak üzere sürekli olarak artmış karaciğer enzim seviyeleriyle birlikte hafif hepatomegali YDİY'de sık görülür. Karaciğer anormalliklerinin en sık tanımlanan nedeni nodüler rejeneratif hiperplazidir. Daha önce nispeten iyi huylu bir seyir izlediği

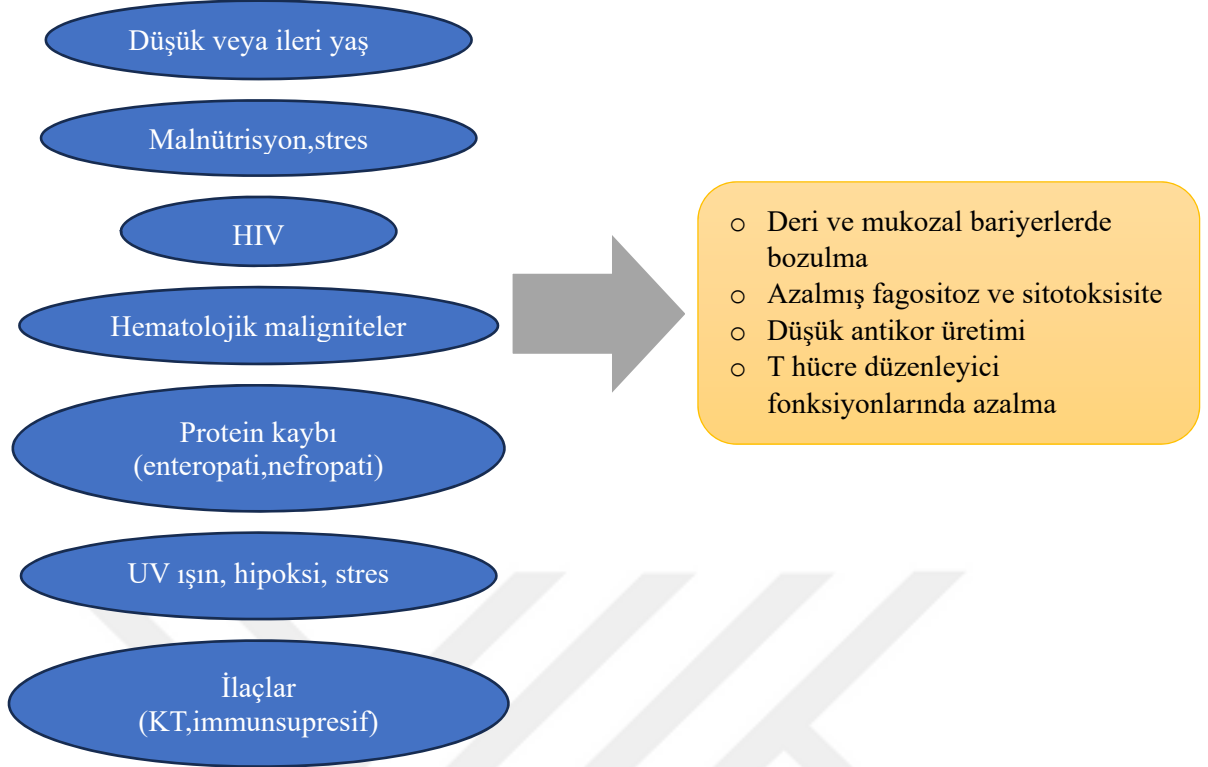
düşünülmesine rağmen, hastaların önemli bir kısmı tipik histopatolojik değişikliklerle otoimmün hepatite ilerler ve/veya portal hipertansiyon geliştirir. Bu hastalarda sıklıkla nötropeniyle birlikte hipersplenizm görülür ve çoğu enfeksiyona yenik düşer.

4.5.2.6.4. Lenfoproliferatif Hastalık-Malignite

Lenfoproliferatif hastalık ve malignite gelişimine karşı artan duyarlılık, bağışıklık fonksiyonları defektli olan hastalarda daha sık görülür. YDİY'de artmış lenfoproliferasyon ve malignite riskinin etiyolojisinin çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. DNA onarımındaki genetik polimorfizmler, radyosensitivite, sitokin stimülasyonu, viral enfeksiyonlar ve T ve B hücre disregülasyonlarının lenfoproliferasyon eğilimine ve maligniteye neden olması muhtemeldir. En sık teşhis edilen kanserler arasında lenfoid ve gastrik maligniteler bulunur (özellikle Hodgkin olmayan B hücreli lenfoma). Bununla birlikte, Epstein-Barr virüsüne ve *Helicobacter pylori*'ye karşı bozulmuş bağışıklığın, kronik atrofik gastritin ve mide metaplazisinin de artmış gastrik kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.(64)

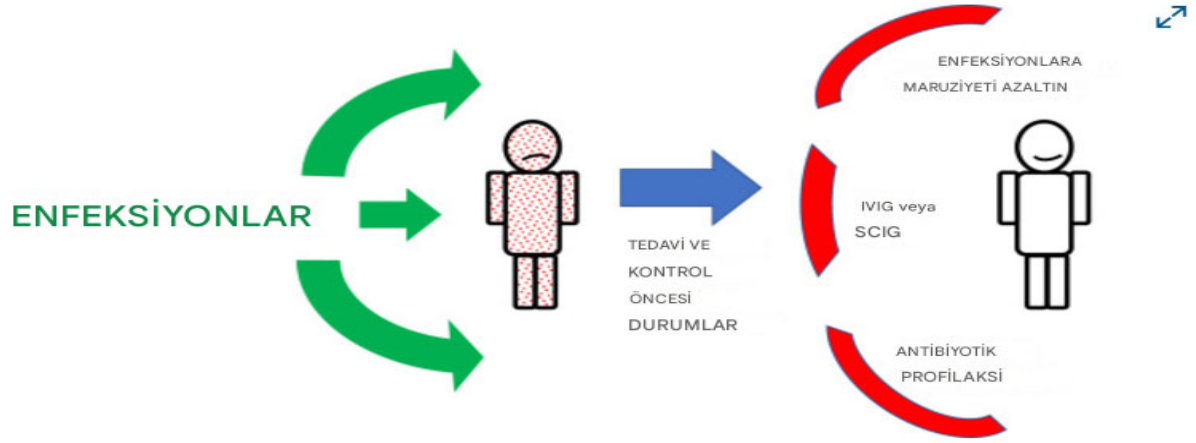
4.6. Sekonder İmmün Yetmezlik

İkincil immün yetmezlik, bağışıklık sistemine özgü olmayan faktörlerin neden olduğu, bağışıklık sisteminin hücrelerinin veya dokularının işlevinin geçici veya kalıcı bozulması olarak tanımlanabilir. Bağışıklık sisteminin sorunsuz fonksiyonu cilt ve mide-bağırsak sistemi gibi diğer sistemlerin bütünlük içinde çalışmasına bağlıdır. Yetersiz beslenme, metabolik bozukluklar, immünosüpresif ilaç kullanımı, kronik enfeksiyonlar, düşük ya da ileri yaş, maligniteler ve ağır travmalar sonucu immün yetmezlik ortaya çıkabilir.(67)



Şekil 4.15. Sekonder immün yetmezlik nedenleri (67)

Bağışıklık yanıtını etkileyen faktörlerin veya durumların (örneğin, immünosupresif ilaçlar, kronik hastalıklar, prematüre) çeşitliliği ve sıklığı DBH sıklığından daha fazla olduğundan, immün yetmezliğin sekonder nedenleri araştırılmalıdır. İmmün yetmezliğin değerlendirilmesinde belirtilen laboratuvar testleri arasında kan hücresi sayımları ve nötrofilleri, monositleri, T hücrelerini, B hücrelerini ve doğal öldürücü (NK) hücreleri ölçmek için lenfosit fenotiplemesi bulunur. Serum immünoglobulinleri (Igs) G, A, M ve E seviyelerinin ölçülmesi ve önceki aşılamalara karşı antikor tepkileri, humoral bağışıklığı değerlendirmek için faydalıdır. Serum albümin ve toplam protein seviyeleri, yetersiz beslenme veya protein kaybettiren hastalıklardan şüphelenilen hipoproteinemiye belirlemek için faydalıdır.(67)



Şekil 4.16. Sekonder immün yetmezliklerin yönetiminin temel prensipleri(67)

- * Potansiyel olarak bulaşıcı kişilerle ve çevresel patojenlerle temas riskini azaltın. Kalabalık yerlerden kaçının.
- * Sistemik ve invaziv enfeksiyonların hızlı tanısı için periyodik klinik takip yapın.
- * Enfeksiyon riskini azaltmak için antibiyotik profilaksisini göz önünde bulundurun.
- * Serum IgG düzeyleri anlamlı derecede düşük olan veya pnömokok aşılmasına karşı antikor yanıtı olmayan hastalarda IgG replasmanı düşünün.
- * Şiddetli immün yetmezliği olan hastalar için canlı aşılar hariç olmak üzere, planlanmış aşıları tamamlayın. Canlı aşılar bu hastalarda aşıyla ilişkili hastalığa neden olabilir.

Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar

İatrojenik sekonder immün yetmezlik, çeşitli inflamatuvar durumları, otoimmün bozuklukları, alerjik hastalıkları, maligniteleri, transplant reddini önlemek için kullanılan ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir aşağıdaki tablo immün yetmezliğe neden olan bazı ilaçları ve bunların immün yetmezlik oluşturma mekanizmasını göstermektedir.

Tablo 4.7. İmmün yetmezliğe neden olan bazı ilaçlar ve etki mekanizmaları(67)

İLAÇ	İMMÜNİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ
Glukokortikoidler	-Azalmış hücresel yanıt ve anerji -Azalmış proinflamatuvar sitokinler -Azalmış fagositoz -Azalmış kemotaksis
Sitotoksik ajanlar (metotreksat)	-Sitopeniler -T ve B hücre çoğalmasının bozulması -Hücre ve humoral yanıtta azalma
Kalsinörin inhibitörleri	-T hücresi çoğalmasında azalma -Proinflamatuvar sitokinlerde azalma -Doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin - aktivasyonunun bozulması
JAK inhibitörleri	-T ve B lenfosit aktivasyonunda bozulma -İnflamatuvar yanıtta azalma
TNF- α inhibitörleri (sertolizumab, adalimumab, infliksimab, golimumab, etanercept)	-TNF- α 'nın nötralizasyonu -Sitokin ekspresyonunda azalma -Hücre apoptozu
monoklonal antikorlar Anti-CD20 (rituksimab, veltuzumab, ocrelizumab, ofatumumab, binutuzumab, ublituksimab) Anti-CD22 (epratuzumab) Anti-C19 (blinatumumab) Anti-CD52 (alemtuzumab) Anti-CD38 (daratumumab, isatuximab) Anti-BAFF (belimumab)	-Antikor eksikliği -B hücrelerinin azalması ya da yok olması
IL-1 inhibitörü (anakinra, kanakinumab)	-Azalmış inflamatuvar yanıt -Azalmış lenfokin sentezi -Azalmış T ve B hücre uyarımı ve proliferasyonu
IL-6 inhibitörü	-Azalmış İnflamatuvar yanıt -Nötrojeni -Azalmış doğal ve adaptif immünite

Enfeksiyonlar

HIV, HIV kaynaklı apoptozis, nonspesifik immün aktivasyonun neden olduğu apoptozis, viral sitopatik etki, HIV ile enfekte hücrelere karşı T hücresi sitotoksitesisi ve otofaji gibi mekanizmalarla immün yetmezliğe yol açabilir. CD4 T hücre sayıları ve bağışıklık yanıtı giderek azalır ve konakçıyı fırsatçı organizmalarla enfeksiyonlara karşı duyarlı hale gelir. HIV, mikroglial hücreler, karaciğer Kupffer hücreleri ve renal tübüler epitel hücreleri gibi CD4 içeren diğer hücreleri de enfekte eder ve bunlar viral rezervuarlar haline gelir. HIV çeşitli tedavilerle kontrol altına alınarak şiddetli enfeksiyonlar önlense bile, bu hastaların kronik inflamasyona bağlı otoimmünite, malignite ve kardiyovasküler olaylar açısından risk altında olduğu bilinmektedir. Ayrıca Mycobacterium tuberculosis, sars-cov ve kızamık virüsü de çeşitli mekanizmalarla immün sistemin fonksiyon kaybına yol açmaktadır. (67)

Kızamık, immünokompetan konaklarda ilk enfeksiyondan sonra aylarca, yıllarca sürebilen bağışıklık baskılanmasına neden olan son derece bulaşıcı bir virüstür. Kızamığın bağışıklık baskılayıcı etkisi ilk olarak yüz yıldan fazla bir süre önce, kızamık enfeksiyonunun akut fazı sırasında tüberkülin deri testi pozitif yanıtının kaybı kaydedildiğinde bulunmuştur. Önerilen bağışıklık baskılama mekanizmaları arasında T ve B hücre lenfopenisi, lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu, Th2 sitokin yanıtlarına doğru kayma ve diğer mikroplar tarafından enfeksiyon riskinin artmasına katkıda bulunan B hücre ve T hücre hafıza hücrelerinin azalması yer almaktadır.

Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu dünya nüfusunun üçte birini etkileyen ve bulaşıcı hastalıklar arasında  l me yol açan başlıca nedenlerden biridir. Antijen sunan hücrelerin apoptozu ve nekrozu mikobakteri replikasyonu nedeniyle hızlanır. Mikobakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda lenfoproliferatif yanıtlar azalır, interferon gama üretimi artar ve IL-17+ CD4 T hücreleri baskılanır. Fungal ve atipik mikobakteri enfeksiyonları meydana gelir. Dahası, hasar verici inflamatuvar reaksiyonlar önemli düzenleyici T hücresi aktivitesini tetikler ve bu da monosit kaynaklı ve alveoler makrofajların mikobakteriyel büyümeyi kısıtlama yeteneğini zayıflatır. (67)

EBV, B hücrelerine enfekte olduktan sonra, viral genlerin sadece birkaçı aktif kalır, diğerleri latent formda tutulur. Bu latent form, EBNA-1, EBNA-2 ve LMP-1 gibi proteinlerin üretimini sağlar. Bu proteinler, hücrenin çoğalmasını teşvik eder, hücre döngüsünü değiştirir ve B hücreli neoplazilerin gelişimine neden olur. Bu değişimler bağışıklık sisteminin kontrol mekanizmalarını zorlayarak immün disregülasyona neden olur. Virüsün latent formda kalması, bağışıklık sisteminin sürekli olarak bu virüsle mücadele etmesine neden olarak bağışıklık sisteminin kaynaklarının tükenmesine neden olabilir. EBV aynı zamanda sitokin dengesini değiştirerek ve enfekte ettiği hücrede birtakım epigenetik değişikliğe sebep olarak da immün yetmezliğe katkıda bulunur.(68)

Son zamanların en şiddetli pandemilerinden birine neden olan Sars-Cov 2 virüsü de bozulmuş interferon alfa sinyalizasyonu, NK hücrelerinin sayısı ve işlevinin azalması, periferik CD4 ve CD8 T hücre lenfopenisine sebep olarak sekonder immün yetmezliğe katkıda bulunur. Ayrıca bu virüs sitokin fırtınasına sebep olarak akciğer dokusunun haraplanmasına ve hipoksiye neden olur.

Hematolojik Maligniteler

Hematolojik malignitesi olan hastaların tedavisi, çoğunlukla bağışıklık sisteminin hücrelerini tüketen ve sekonder immün yetmezliğe neden olan farklı kemoterapi, biyolojik ajan ve radyoterapi protokollerini içermektedir. B hücreli ve plazma hücreli neoplaziler, kemik iliği yetmezliği durumları tanı anında ve tedavi başlamadan önce hipogamaglobulinemi ve tekrarlayan enfeksiyonlarla ortaya çıkabilir. Bu hastalıklara kronik lenfositik lösemi, KLL, Non-Hodgkin lenfoma, multipl miyelom ve immün yetmezlikli timoma örnek olarak verilebilir. Kronik lenfositik lösemi hastalarının %85 inde hipogamaglobulinemi görülür ve immünglobulin replasman desteği endikasyonu mevcuttur.

Diğer Nedenler

İmmün fonksiyon bozukluğuna yol açan diğer sekonder sebepler ise ileri yaş, yetersiz beslenme ve buna bağlı vitamin ve mineral eksiklikleri, protein kaybettiren enteropati, yenidoğan olma durumu, özellikle nötrofil fonksiyonlarını bozan diyabet, üremi ve proteinüriye yol açarak immün sistemin hemen tüm komponentlerini etkileyen kronik böbrek hastalığı, majör yanıklar ve cerrahiler, UV radyasyon maruziyeti örnek olarak verilebilir.(67)

4.7. İmmünglobulin Replasman Tedavisi

Humoral immün yetmezlik, antikor üretimi veya işlevindeki azalma olarak tanımlanır. Genel olarak, immün yetmezlik, bağışıklık sisteminin bir veya daha fazla bileşenindeki genetik kusurlardan kaynaklanan birincil veya multipl miyelom (MM), kronik lenfoid lösemi (KLL) veya protein kaybettiren enteropati gibi belirli hastalıklar, bağışıklık baskılayıcı ilaçlar da dahil olmak üzere kimyasal faktörler veya iyonlaştırıcı radyasyon gibi fiziksel etkenler sonucu edinilen sekonder immün yetmezlik olarak sınıflandırılabilir. IVIG ve SCIG ile IgG replasman tedavisi (IGRT) primer immün yetmezlikte de iyi bir şekilde belirlenmesine rağmen sekonder immün yetmezlikte yapılan çalışmalar sonucunda farklı yaklaşımlar söz konusudur. Sekonder İmmün yetmezliklerde IGRT kullanımını araştıran çalışmaların yetersizliği, IgG replasman tedavisinden fayda görebilecek SİY'li hastaların belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, humoral sekonder immün yetmezlik için IgG ürünlerine onay verme açısından kurumlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) kılavuzuna göre, FDA tarafından lisanslanan tüm IVIG ürünleri humoral DBH'de kullanım için onaylanmıştır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), IVIG ürünlerini antikor üretiminin bozulduğu DBH sendromlarıyla birlikte

KLL, MM, kök hücre nakli ve AIDS sonucu gelişen hipogamaglobulinemi bulunan sekonder immün yetmezlikli hastalar için de onaylamaktadır.(69, 70)

Ig'nin çeşitli klinik durumlarda kullanıldığı bilinmektedir. Genellikle otoimmün ve inflamatuvar durumlarda immün sistem düzenleyici ajan olarak kullanılır. Ayrıca birçok primer ve sekonder immün yetmezlik hastasında replasman tedavisi (IGRT) olarak da kullanıldığı bilinmektedir. Replasmanın temel amacı, parazitler, virüsler ve bakteriler gibi enfeksiyöz patojenlerin opsonizasyonu ve nötralizasyonu için yeterli antikor seviyelerine ulaşmaktır. Genellikle kullanılan replasman dozları, intravenöz kullanıldığında her 3 haftada bir verilen 400–600 mg/kg'dır. Subkutan (SC) yol için doz 100–200 mg/kg/haftadır. İmmünomodülatör etkiler için daha yüksek dozda Ig (1–2 g/kg) verilmesi gerekebilir.

Ig replasman tedavisinin opsonizasyon, nötralizasyon ve enfeksiyondan korunma haricindeki bazı etki mekanizmaları:

*Monomerik IgG, fagositlerin yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanarak onları bloke eder. Bu, otoantikorların veya immün komplekslerin bu reseptörlere bağlanmasını ve bağışıklık aktivasyonunu engeller. Bu mekanizma, özellikle immün trombositopeni (ITP) gibi hastalıklarda önemlidir.

* IVIG, kompleman kaskadını inhibe ederek aşırı inflamatuvar yanıtları azaltabilir. Özellikle komplemana bağlı doku hasarının görüldüğü otoimmün hastalıklarda (örn. vaskülit) bu mekanizma önemlidir.

* Ig düşük dozda dentrik hücrelerin olgunlaşmasını ve farklılaşmasını uyarır ve bu da bağışıklık sistemi üzerinde güçlendirici etkiye sahiptir. Bu etki X'e bağlı agamaglobulinemi ve YDIY hastalarında belirgindir.

*İmmünoglobulinler, bazı hücrelerin apoptozunu indükleyerek veya baskılayarak bağışıklık hücrelerinin kontrolsüz aktivasyonunu sınırlar.

* Ig replasman tedavisinin bir diğer önemli işlevi, B hücresi çoğalmasının uyarılması ve immünoglobulin sentezinin indüklenmesidir. Bu etkisi özellikle YDIY hastalarında gözlemlenmiştir.

*B hücreleri tarafından IL-1 β , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltarak immün yetersizliğin inflamatuvar belirtilerini düzenlemede önemli bir role sahiptir.

* IVIG, TLR'lerin aktivitesini baskılayarak inflamasyonu kontrol altında tutar.

* IVIG, immün toleransı artıran Treg hücrelerinin sayısını ve aktivitesini artırır.

* APC'lerin yüzeyindeki MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ederek T hücre aktivasyonunu sınırlar.(71)

Ig gönüllü çok sayıda donörün plazmasından elde edilir buna kaynak plazma denir. Ayrıca daha önce çeşitli nedenlerle kan bankasına bağışlanmış kanlardan da elde edilebilir ve buna geri kazanılmış plazma denir. IgG, immünoglobulinin ana bileşenidir, ancak aynı zamanda az miktarda IgA ve çeşitli eser miktarda yardımcı maddeler (maltoz, sakaroz, vb.) içerir. Burada donörün seçimi Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine dayanmaktadır. Donörler kan basıncı, ateş, nabız gibi fiziksel parametrelerle birlikte sifiliz, sıtma, sitomegalovirüs (CMV), HIV, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit C virüsü (HCV) serolojisi, insan T-lenfotropik virüs (HTLV) I ve II, Batı Nil virüsü ve Chagas hastalığı açısından da değerlendirilmeye tabi tutulmalıdır. (71, 72)

İmmünglobulin Replasman Tedavisinin Yan Etkileri

Yaygın yan etkiler arasında titreme, artralji, miyalji, baş ağrısı, anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlardır vardır. Bunlar vakaların %10'undan azında görülür. Bu tür yan etkileri azaltmak amacıyla hastanın enfeksiyonsuz bir döneminde tedavi almasını sağlamak, mümkün olduğunca aynı marka preparatları kullanmak, gerekli durumlarda infüzyon hızını azaltmak, lüzum halinde ateş düşürücü ve antihistaminiklerden faydalanmak gerekebilir. IGRT intravenöz yoldan verileceğinde, infüzyon hızının düşükten başlanıp kademeli artırılması ile birlikte öncesinde antipiretik ve antihistaminik ilaçlar ile premedikasyon bu tarz infüzyon reaksiyonlarının büyük ölçüde önüne geçmektedir. Bu yan etkiler dışında daha nadir olmakla birlikte trombotik ve renal disfonksiyon gibi yan etkiler de meydana gelebilir. Bu tarz yan etki durumlarında mevcut markanın değiştirilmesi, tedavi hızının yavaşlatılması ya da intravenöz formdan subkutan forma geçilmesi düşünülebilir. Çünkü subkutan tedavi formlarında renal, kardiyak ve trombotik yan etkiler de az sıklıkla görülmektedir. (72)

Tablo 4.8. IGRT sekonder gelişebilecek birtakım yan etkiler ve yatkınlık oluşturan faktörler(73)

IGRT’e bağlı olumsuz etkiler	Yatkınlık Oluşturan Faktörler
Grip benzeri semptomlar	Yüksek doz, hızlı infüzyon hızı, eşlik eden enfeksiyon, önceki yan etkiler
Dermatolojik yan etkiler	Yüksek doz, hızlı infüzyon hızı, eşlik eden enfeksiyon, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatili erkek hastalar
Aritmi ve hipotansiyon	Kalp hastalığı geçmişi
Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı	Hızlı infüzyon
Trombotik olaylar	Yüksek doz, hızlı infüzyon hızı, ileri yaş, yatağa bağımlı olma, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, önceki/mevcut tromboz, önceden var olan aterosklerotik hastalık, yükselmiş serum viskozitesi, oral kontraseptif kullanımı, kalıtsal hiperkoagülabilité durumu, idiyopatik trombositopenik purpura
Böbrek Yetmezliği/hasarı	Hızlı infüzyon hızı, ileri yaş, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, diyabet, dehidratasyon, sepsis paraproteinemisi, nefrotoksik ilaçlar, hemoliz, sakaroz içeren preparatlar
Hemoliz	Yüksek doz, hızlı infüzyon hızı, O olmayan kan grubu, altta yatan inflamatuvar durum

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmanın araştırma grubuna 2020-2024 yılları arasında İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı kliniğinde primer ve sekonder immün yetmezlik ile takip edilen ve tarafımızca immünglobulin replasman tedavisi yapılan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu hastaları ise 2023 ve 2024 yılları içinde hastanemizin genel dahiliye polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran hastalar arasından uygun yaş aralığı dikkate alınarak randomize bir şekilde seçildi.

5.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

Araştırma grubu olarak kliniğimizde 01.01.2020 ve 31-12-2024 tarihleri arasında primer ve sekonder immün yetmezlik tanısıyla takip edilip intravenöz veya subkutan immünglobulin replasman tedavisi (IGRT) alan onsekiz yaş ve üstü, hastane yönetim bilgi sisteminde bilgilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar alınırken lökosit sayılarını etkileyebileceği için enfeksiyon bulgusu olmayan son vizitlerindeki verileri dahil edildi. Aktif malign süreçleri olmayan, halihazırda kan lökosit sayısını etkileyebilecek (immünsupresif, biyolojik ajan, yüksek doz steroid vs.) ilaç kullanımı olmayan hastalar araştırma grubuna alınarak çalışmamıza dahil edildi.

Kontrol grubu olarak altta yatan otoimmün hastalığı olmayan, otoinflamatuar hastalığı olmayan, primer ya da sekonder immün yetersizliği olmayan, aktif enfeksiyonu olmayan, alerjisi olmayan, gebe olmayan, lökosit sayısını etkileyecek ilaç almayan ve malignitesi olmayan ve araştırılan grubun iki katı kadar sayıda hasta çalışmaya dahil edildi.

5.2. Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri

Araştırma grubu hastaları seçilirken lenfopeninin hastalığın seyrinde halihazırda görüldüğü kombine immün yetmezlikler (lenfopeni ile seyretmeyen kombine immün yetmezlikler dışlanmamıştır), geç başlangıçlı kombine immün yetmezlikler (LOCID), aktif malignitesi bulunan, aktif olarak immünsupresif, immünomodülatör, yüksek doz steroid ve kemoteropatik ilaç alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu hastalarında ise aynı

şekilde malignitesi bulunan, immünsupresif, yüksek doz steroid ve immunomodülatör ilaç alan, ayrıntılı klinik ve laboratuvar verilerine ulaşamayan, alerjisi olan, gebe olan, otoimmün hastalığı olan, immün yetmezliği bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

5.3. Çalışma Yöntemi

Hem araştırma hem de kontrol grubu hastalarının hastanemizin elektronik hasta kayıt sistemindeki bilgileri kontrol edilerek analiz edildi. Bu amaçla hastanın poliklinikteki anamnez notları, kullandığı ilaçlar, tam kan sayımı parametreleri incelendi ve dökümanite edildi. Daha sonra bu bilgiler iki grup arasında karşılaştırılmak üzere istatistiksel veri olarak kullanıldı.

5.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 27 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve uç değerler; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. Spearman testi kullanılarak bir yılda antibiyotik kullanımı gerektiren enfeksiyon sayısı ile NLR arasında korelasyon analizi yapıldı. Sık enfeksiyon varlığını ön gördüren NLR kestirim değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. $P<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Özellikler

Araştırma grubunda 67 çalışmamıza dahil edildi. Araştırma grubundaki hastaların 30'u (%44,8) kadinken, 37'si (%55,2) erkekti. Araştırma grubunun yaş ortalaması 43 yıldır.

Tablo 6.1. Araştırma grubu demografik özellikler

	Araştırma grubu, n=67
Cinsiyet n(%)	
Kadın	30 (44,8)
Erkek	37 (55,2)
Ortalama yaş (min-max)	43 (20-79)

6.2. Araştırma Grubu Hastalarının İmmün Yetmezlik Alt Tipleri

Araştırmaya dahil edilen immün yetmezlik hastalarının 47'si (70,1) YDİY, 11'i (%16,4) sekonder immün yetmezlik, 2'si (%3) agamaglobulinemi, 2'si (%3) sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi, 2'si (%3) Wiskott-Aldrich Sendromu, 2'si (%3) hiper-IgM sendromu ve 1'i (%1,5) CTLA-4 eksikliği olarak gruplandırıldı.

Tablo 6.2. Araştırma grubu hastalarının immün yetmezlik alt tipleri

	Araştırma grubu hasta sayısı n=67 n(%)
İmmün yetmezlik alt grupları	
YDİY	47 (70,1)
Sekonder	11 (16,4)
Agamaglobulinemi	2 (3)
Sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi	2 (3)
Wiscott Aldrich Sendromu	2 (3)
Hiper IgM sendromu	2 (3)
CTLA4 eksikliği	1 (1,5)

Tablo 6.3. Araştırma grubundaki hastaların ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar

Ek Hastalık	n (%)
Hipertansiyon (HT)	8 (11,9)
Diabetes Mellitus (DM)	7 (10,4)
Astım	10 (14,9)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	2 (3)
Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık (ASKH)	4 (6)
Hiperlipidemi (HL)	3 (4,5)
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)	3 (4,5)
Gastrointestinal Hastalıklar	6 (9)
Hematolojik malignite öyküsü (aktif malignite dışlandı.)	7 (10,4)
Diğer malignite öyküsü	1 (1,5)
Hipotiroidi	5 (7,5)
Osteoporoz	3 (4,5)
Sistemik otoimmün hastalık	8 (11,9)
Organa özgü otoimmün hastalık	13 (19,4)
Otoinflamatuvar hastalık	2 (3)
Alerji	5 (7,5)
Nörolojik hastalık	6 (9)
Diğer hastalıklar	11 (16,4)

Araştırma grubundaki hastaların 8'inde (%11,9) HT, 7'sinde(%10,4) DM, 10'unda astım (%14,9), 2'sinde KOAH (%3), 4'ünde ASKH (%6), 3'ünde (%4,5) HL, 3'ünde (%4,5) KBH, 6'sında (%9) gastrointestinal hastalıklar (2 hastada protein kaybettiren enteropati, 2 hastada ülseratif kolit, 1 hastada otoimmün gastrit, 1 hastada çölyak hastalığı), 7'sinde (%10,4) aktif olmayan hematolojik malignite öyküsü (5 hastada Non-Hodgkin Lenfoma, 2 hastada Hodgkin lenfoma), 1'inde aktif olmayan akciğer kanseri (%1,5), 5'inde (%7,5) hipotiroidi(bunlardan 3 tanesi hashimoto tiroiditine bağlı), 3'ünde (%4,5) osteoporoz, 8'inde (%11,9) sistemik otoimmün hastalık (4 hastada romatoid artrit, 1 hastada Behçet, 1 hastada poliglandüler otoimmün sendrom, 1 hastada ankilozan spondilit, 1 hastada Sjögren sendromu), 13'ünde organa özgü otoimmün hastalık (1 hastada pemfigus vulgaris, 1 hastada kronik demiyelizan polinöropati, 3 hastada hashimoto tiroiditi, 1 hastada çölyak, 1 hastada myelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık, 2 hastada ülseratif kolit, 1 hastada otoimmün gastrit, 2 hastada multipl skleroz), 2'sinde (%3) otoinflamatuvar hastalık (ailesel Akdeniz ateşi/FMF), 5'inde (%7,5) alerji, 6'sında (%9) nörolojik hastalıklar (1 hastada epilepsi, 1 hastada kronik demiyelizan polinöropati, 1 hastada MOGAD (Myelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık), 1 hastada periferik nöropati, 2 hastada multipl skleroz) ve 11 hastada ise diğer hastalıklar vardı.

Tablo 6.4. Araştırma grubundaki hastaların kullandığı ilaçlar

	n (%)
Kalsiyum kanal blokeri (KKB)	7 (10,4)
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ACE-İ/ARB)	6 (9)
Diüretikler	5 (7,5)
Asetilsalisilik asit	4 (6)
Antikoagulan	4 (6)
Oral antidiyabetik	5 (7,5)
İnsülin	0 (0)
Beta bloker	6 (9)
Bronkodilatör	11 (16,4)
Statin grubu antihiperlipidemik	4 (6)
Levotiroksin	4 (6)
Antihistaminik	5 (7,5)
Steroid (5mg metilprednizolon eşdeğeri ve altı/gün)	7 (10,4)
Hastalık modifiye eden anti romatizmal ilaçlar (DMARD)	3 (4,5)
Antikonvülzan	4 (6)
Antipsikotik	3 (4,5)
Aminosalisilatlar	2 (3)
Kolşisin	2 (3)
Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)	2 (3)
Azitromisin	9 (13,4)
Trimetopirim/sülfometoksazol (TMP-SMX)	19 (28,4)
Antidepresan	6 (9)
Bifosfonat	2 (3)
Montelukast	3 (4,5)
Diğer ilaçlar	10 (14,9)

Araştırma grubundaki hastalarımızın 7'si (%10,4) KKB, 6'sı (%9) ACE-İ/ARB, 5'i (%7,5) diüretik, 4'ü (%6) asetilsalisilik asit, 4'ü (%6) antikoagulan, 5'i (%7,5) oral antidiyabetik, 6'sı (%9) beta blokör, 11'i (%16,4) bronkodilatör, 4'ü (%6) statin grubu antihiperlipidemik, 4'ü (%6) levotiroksin, 5'i (%7,5) antihistaminik, 7'si (%10,4) 5 mg metilprednizolon etkinliğine eşdeğer ya da daha düşük dozlarda steroid, 3'ü (%4,5) DMARD, 4'ü (%6) antikonvülzan, 3'ü (%4,5) antipsikotik, 2'si (%3) aminosalisilat, 2'si (%3) kolşisin, 2'si (%3) NSAİİ, 9'u (%13,4) profilaktik olarak azitromisin, 19'u (%28,4) profilaktik olarak TMP-SMX, 6'sı (%9) antidepresan, 2'si (%3) bifosfonat, 3'ü (%4,5) montelukast ve 10'u da (%14,9) diğer ilaçları kullanıyordu.

Tablo 6.5. Araştırma grubu hastalarının komorbidite sayısı

Komorbidite sayısı*	n (%)
Yok	19 (28,4)
1	25 (37,3)
2	15 (22,4)
3	6 (9)
4	1 (1,5)
5	1 (1,5)

Araştırma grubundaki 67 hastanın 19'unda sahip olduğu immün yetmezliğe eşlik eden ek komorbidite bulunmazken, 25'inde (37,3) 1 komorbidite, 15'inde (%22,4) 2 komorbidite,

6'sında (%9) 3 komorbidite, 1'inde (%1,5) 4 komorbidite, 1'inde (%1,5) 5 komorbidite bulunuyordu.

Tablo 6.6. Araştırma grubu laboratuvar bulguları

Laboratuvar ⁺	
Beyaz küre sayısı (WBC) (/mm ³)	7649±2283
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	13,8 (6,9-17,8)
Trombosit (plt) (10 ⁹ /L)	243 (130-375)
Nötrofil (/mm ³)	4530 (1850-10540)
Nötrofil %	59,9±9,5
Lenfosit (/mm ³)	2130 (830-5190)
Lenfosit %	29,1±8,9
Eozinofil (/mm ³)	130 (0-520)
Eozinofil %	1,8 (0-7,9)
Bazofil (/mm ³)	30 (0-100)
Bazofil %	0,5 (0-1,4)
Monosit (/mm ³)	590 (290-1170)
Monosit %	8,1±2
Nötrofil / Lenfosit Oranı ⁺	2,17 (0,74-9,39)
Eozinofil / Lenfosit Oranı ⁺	0,058 (0-0,262)
Bazofil / Lenfosit Oranı ⁺	0,013 (0-0,084)
Son 1 yılda üçten fazla enfeksiyon*	21 (37,5)

*n (%)

⁺Ortalama±SS veya Ortanca (min-maks)

Araştırma grubundaki hastaların WBC ortalama değeri 7649±2283/ mm³ , Hb ortalama değeri 13,8 (6,9-17,8) g/dl, trombosit ortalama değeri 243 (130-375) 10⁹/L, nötrofil ortalama değeri 4530 (1850-10540) /mm³, nötrofil yüzdesi ortalama %59,9±9,5, lenfosit ortalama değeri 2130 (830-5190) /mm³, lenfosit yüzdesi ortalama %29,1±8,9, eozinofil ortalama değeri 130 (0-520) /mm³, eozinofil yüzdesi ortalama %1,8 (0-7,9), bazofil ortalama değeri 30 (0-100) /mm³, bazofil yüzdesi ortalama %0,5 (0-1,4), monosit ortalama değeri 590 (290-1170) /mm³, monosit yüzdesi ortalama %8,1±2 olarak saptanmıştır.

Nötrofil / Lenfosit Oranı ortalama 2,17 (0,74-9,39), Eozinofil / Lenfosit Oranı ortalama 0,058 (0-0,262), Bazofil / Lenfosit Oranı ortalama 0,013 (0-0,084) olarak belirlenmiştir.

Tablo 6.7. Araştırma grubu ve kontrol grubunun demografik olarak karşılaştırılması

	Araştırma grubu, n=67	Kontrol, n=134
Cinsiyet n(%)		
Kadın	30 (44,8)	62 (46,3)
Erkek	37 (55,2)	72 (53,7)
Ortalama yaş (min-max)	43 (20-79)	45,5 (18-75)

Araştırma grubunda 67 hasta kontrol grubunda ise 134 hasta çalışmamıza dahil edildi. Araştırma grubundaki hastaların %44,8'i kadınsa, %55,2'si erkekti. Kontrol grubunun ise

%46,3'ü kadıken %53,7'si erkekti. Araştırma grubunun yaş ortalaması 43 yıl, kontrol grubunun ise 45,5 yıldır.

Tablo 6.8. Araştırma grubu ve kontrol grubunun komorbidite ve ek hastalıklar yönünden karşılaştırılması

	Araştırma Grubu	Araştırma Grubu NLR	Kontrol Grubu	Kontrol grubu NLR	p değeri	p değeri NLR
Ek Hastalık*						
Hipertansiyon (HT)	8 (11,9)	1,53 (0,74-3,2)	33 (24,6)	1,67 (0,72-4,5)	0,035 ^a	0,53 ^b
Diabetes Mellitus (DM)	7 (10,4)	1,77 (1,32-4,07)	31 (23,1)	1,71 (0,72-4,5)	0,030 ^a	0,30 ^b
Astım	10 (14,9)	1,76 (0,85-3,3)	0 (0)	-	-	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)	2 (3)	3,16 (2,11-4,2)	2 (1,5)	1,62 (1,37-1,87)	0,60 ^c	0,33 ^b
Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık (ASKH)	4 (6)	3,61 (0,99-4,31)	9 (6,7)	1,89 (1,12-2,95)	>0,99 ^c	0,20 ^b
Hiperlipidemi (HL)	3 (4,5)	3,02 (2,48-3,15)	18 (13,4)	1,65 (0,95-2,95)	0,050 ^a	0,003^b
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)	3 (4,5)	1,55 (1,54-2,53)	1 (0,7)	2,22	0,11 ^c	>0,99 ^b
Gastrointestinal Hastalıklar	6 (9)	2,78 (2,24-3,08)	2 (1,5)	1,84 (1,39-2,3)	0,018 ^c	0,29 ^b
Hematolojik malignite	7 (10,4)	1,65 (1,04-4,61)	0 (0)	-	-	
Diğer maligniteler	1 (1,5)	2,20	0 (0)	-	-	
Hipotiroidi	5 (7,5)	1,73 (1,04-2,73)	18 (13,4)	1,47 (0,86-3,58)	0,21 ^a	0,86 ^b
Osteoporoz	3 (4,5)	1,32 (0,99-9,39)	2 (1,5)	1,33 (1,06-1,59)	0,34 ^c	>0,99 ^b
Sistemik otoimmün hastalık	8 (11,9)	2,04 (1,32-9,39)	0 (0)	-	-	
Organa özgü otoimmün hastalık	13 (19,4)	2,65 (1,19-4,17)	0 (0)	-	-	
Otoinflamatuvar hastalık	2 (3)	1,87 (1,5-2,24)	0 (0)	-	-	
Alerji	5 (7,5)	2,24 (1,61-3,3)	0 (0)	-	-	
Nörolojik hastalık	6 (9)	1,6 (1,5-4,07)	2 (1,5)	2,81 (1,12-4,5)	0,042 ^c	>0,99 ^b
Diğer hastalıklar	11 (16,4)	1,65 (0,74-9,39)	11 (8,2)	1,52 (0,91-4,5)	0,079 ^a	0,24 ^b

* n (%)

⁺Ortalama±SS veya Ortanca (min-maks)

^aChi-Square

^bMann-Whitney U

^cFisher's Exact Test

^dIndependent-Samples T Test

Araştırma grubundaki hastaların 8'inde (%11,9) HT varken, kontrol grubunda 33 kişide (%24,6) HT mevcuttu. Araştırma grubundaki 7 hastada (%10,4) DM bulunurken, kontrol grubunda 31 hastada (%23,1) DM vardı. Araştırma grubundaki 10 hastada (%14,9) astım tespit edilirken, kontrol grubunda astımı olan hasta bulunmuyordu. Araştırma grubunda 2 hastada (%3) KOAH varken, kontrol grubunda da 2 hastada (%1,5) KOAH mevcuttu. Araştırma grubunda 4 hastada (%6) ASKH bulunurken, kontrol grubunda 9 hastada (%6,7) ASKH tespit edildi. Araştırma grubunda 3 hastada (%4,5) HL saptanırken, kontrol grubunda 18 hastada (%13,4) HL vardı. Araştırma grubunda 3 hastada (%4,5) KBH tespit edilirken, kontrol grubunda 1 hastada (%0,7) KBH saptandı. Araştırma grubunda 6 hastada (%9) GİS hastalıkları bulunurken, kontrol grubunda 2 hastada (%1,5) GİS hastalıkları tespit edildi. Araştırma grubunda 7 hastada (%10,4) geçmiş

hematolojik malignite öyküsü saptanırken, kontrol grubunda hematolojik malignite geçirme öyküsü bulunmamıştır (%0). Araştırma grubunda 1 hastada (%1,5) diğer malignitelere ilişkin özgeçmiş bulunurken, kontrol grubunda hiçbir hastada (%0) eski bir maligniteye ait tıbbi öykü tespit edilmedi. Araştırma grubunda 5 hastada (%7,5) hipotiroidi saptanırken, kontrol grubunda 18 hastada (%13,4) hipotiroidi vardı. Araştırma grubunda 3 hastada (%4,5) osteoporoz (OP) bulunurken, kontrol grubunda 2 hastada (%1,5) OP tespit edildi. Araştırma grubunda 8 hastada (%11,9) sistemik otoimmün hastalık saptanırken, 13 hastada (%19,4) organa özgü otoimmün hastalık saptanmıştır. Araştırma grubunda 2 hastada (%3) otoinflamatuvar hastalık bulunmuştur. Araştırma grubunda 5 hastada (%7,5) alerjik hastalık olduğu saptanmıştır. (Kontrol grubunu dahil ederken sistemik ve organa özgü otoimmün hastalığı olanlar ile otoinflamatuvar hastalığı olanlar ve alerjik hastalığı olan hastalar dışlanmıştır. Bu nedenle gruplar bu açılarından karşılaştırılmamıştır.) Araştırma grubunda 6 hastada (%9) nörolojik hastalık bulunurken, kontrol grubunda 2 hastada (%1,5) nörolojik hastalık tespit edildi. Araştırma grubunda 11 hastada (%16,4) diğer hastalıklar bulunurken, kontrol grubunda 11 hastada (%8,2) diğer hastalıklar tespit edildi.

Tablo 6.9. Araştırma grubu ve kontrol grubunun kullandığı ilaçlar yönünden karşılaştırılması

Kullandığı ilaçlar*	Araştırma Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Kalsiyum kanal blokeri (KKB)	7 (10,4)	12 (9)	0,73 ^a
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ACE-İ/ARB)	6 (9)	26 (19,4)	0,056 ^a
Diüretik	5 (7,5)	17 (12,7)	0,26 ^a
Asetilsalisilik Asit	4 (6)	13 (9,7)	0,37 ^a
Antikoagulan	4 (6)	3 (2,2)	0,23 ^c
Oral Antidiyabetik (OAD)	5 (7,5)	25 (18,7)	0,036^a
İnsülin	0 (0)	6 (4,5)	0,18 ^c
Beta bloker	6 (9)	8 (6)	0,56 ^c
Bronkodilatör	11 (16,4)	3 (2,2)	<0,001^a
Statin grubu antihiperlipidemik	4 (6)	16 (11,9)	0,18 ^a
Levotiroksin	4 (6)	13 (9,7)	0,37 ^a
Antihistaminik	5 (7,5)	0 (0)	-
Steroid (5mg metilprednizolon eşdeğeri ve altı/gün)	7 (10,4)	0 (0)	-
Hastalık modifiye eden anti romatizmal ilaçlar (DMARD)	3 (4,5)	0 (0)	-
Antikonvülzan	4 (6)	2 (1,5)	0,097 ^c
Antipsikotik	3 (4,5)	0 (0)	0,036^c
Aminosalisilatlar	2 (3)	0 (0)	0,11 ^c
Kolşisin	2 (3)	0 (0)	0,11 ^c
Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)	2 (3)	0 (0)	0,11 ^c
Azitromisin	9 (13,4)	0 (0)	-
Trimetopirim/sülfometoksazol (TMP-SMX)	19 (28,4)	0 (0)	-
Antidepresan	6 (9)	4 (3)	0,087 ^c
Bifosfonat	2 (3)	1 (0,7)	0,26 ^c
Montelukast	3 (4,5)	0 (0)	0,036^c
Diğer ilaçlar	10 (14,9)	11 (8,2)	0,14 ^c

* n (%)

⁺Ortalama±SS veya Ortanca (min-maks)

^aChi-Square

^bMann-Whitney U

^cFisher's Exact Test

^dIndependent-Samples T Test

Araştırma grubundaki hastaların 7'si (%10,4) KKB kullanırken, kontrol grubunda 12 kişi (%9) KKB kullanıyordu. Araştırma grubundaki 6 hasta (%9) ACE-i/ARB kullanırken, kontrol grubunda 26 hasta (%19,4) ACE-i/ARB kullanıyordu. Araştırma grubunda 5 hasta (%7,5) diüretik kullanırken, kontrol grubunda 17 hasta (%12,7) diüretik kullanıyordu. Araştırma grubunda 4 hasta (%6) ASA kullanırken, kontrol grubunda 13 hasta (%9,7) ASA kullanıyordu. Araştırma grubunda 4 hasta (%6) antikoagülan kullanırken, kontrol grubunda 3 hasta (%2,2) antikoagülan kullanıyordu. Araştırma grubunda 5 hasta (%7,5) OAD kullanırken, kontrol grubunda 25 hasta (%18,7) OAD kullanıyordu. Araştırma grubunda insülin kullanan hasta yokken (%0), kontrol grubunda 6 hasta (%4,5) insülin kullanıyordu. Araştırma grubunda 6 hasta (%9) beta bloker kullanırken, kontrol grubunda 8 hasta (%6) beta bloker kullanıyordu. Araştırma grubunda 11 hasta (%16,4) bronkodilatör kullanırken, kontrol grubunda 3 hasta (%2,2) bronkodilatör kullanıyordu. Araştırma grubunda 4 hasta (%6) statin kullanırken, kontrol grubunda 16 hasta (%11,9) statin kullanıyordu. Araştırma grubunda 4 hasta (%6) levotiroksin kullanırken, kontrol grubunda 13 hasta (%9,7) levotiroksin kullanıyordu. Araştırma grubunda 5 hasta (%7,5) antihistaminik kullanırken, kontrol grubunda hiçbir hasta (%0) antihistaminik kullanmıyordu. Araştırma grubunda 7 hasta (%10,4) steroid kullanırken, kontrol grubunda hiçbir hasta (%0) steroid kullanmıyordu. Araştırma grubunda 3 hasta (%4,5) DMARD kullanırken, kontrol grubunda hiçbir hasta (%0) DMARD kullanmıyordu. Araştırma grubunda 4 hasta (%6) antikonvülzan kullanırken, kontrol grubunda 2 hasta (%1,5) antikonvülzan kullanıyordu. Araştırma grubunda 3 hasta (%4,5) antipsikotik kullanırken, kontrol grubunda hiçbir hasta (%0) antipsikotik kullanmıyordu. Araştırma grubunda 2 hasta (%3) aminosalisilat kullanırken, kontrol grubunda hiçbir hasta (%0) aminosalisilat kullanmıyordu. Araştırma grubunda 2 hasta (%3) kolşisin kullanırken, kontrol grubunda hiçbir hasta (%0) kolşisin kullanmıyordu. Araştırma grubunda 2 hasta (%3) NSAİİ kullanırken, kontrol grubunda hiçbir hasta (%0) NSAİİ kullanmıyordu. Araştırma grubunda 9 hasta (%13,4) azitromisin kullanırken, kontrol grubunda hiçbir hasta (%0) azitromisin kullanmıyordu. Araştırma grubunda 19 hasta (%28,4) TMP/SMX kullanırken, kontrol grubunda hiçbir hasta (%0) TMP/SMX kullanmıyordu (Profilaktik antibiyotiklerin kullanımını gerektiren endikasyonlar kontrol grubunun dahil edilmeme kriterlerindendi). Araştırma grubunda 6 hasta (%9) antidepresan kullanırken, kontrol grubunda 4 hasta (%3) antidepresan kullanıyordu. Araştırma grubunda 2 hasta (%3) bifosfonat kullanırken, kontrol grubunda 1 hasta (%0,7) bifosfonat kullanıyordu. Araştırma grubunda 3 hasta (%4,5) montelukast kullanırken, kontrol grubunda hiçbir hasta (%0) montelukast kullanmıyordu. Araştırma grubunda 10 hasta (%14,9) diğer ilaçlar kullanırken, kontrol grubunda 11 hasta (%8,2) diğer ilaçlar kullanıyordu.

Tablo 6.10. Araştırma grubu ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

	Araştırma Grubu	Kontrol Grubu	
Laboratuvar ⁺			
Beyaz küre sayısı (WBC) (/mm ³)	7649±2283	7361±1638	0,36 ^d
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	13,8 (6,9-17,8)	14,7 (7,9-18,2)	0,63 ^b
Trombosit (plt) (10 ⁹ /L)	243 (130-375)	255,5 (152-492)	0,086 ^b
Nötrofil (/mm ³)	4530 (1850-10540)	4010 (2060-8770)	0,093 ^b
Nötrofil %	59,9±9,5	56,1±7,5	0,005^d
Lenfosit (/mm ³)	2130 (830-5190)	2265 (1100-4620)	0,013^b
Lenfosit %	29,1±8,9	33,4±6,9	<0,001^d
Eozinofil (/mm ³)	130 (0-520)	130 (0-860)	0,17 ^b
Eozinofil %	1,8 (0-7,9)	1,9 (0-10,7)	0,16 ^b
Bazofil (/mm ³)	30 (0-100)	30 (0-190)	0,49 ^b
Bazofil %	0,5 (0-1,4)	0,5 (0-2,2)	0,26 ^b
Monosit (/mm ³)	590 (290-1170)	530 (280-1070)	0,066 ^b
Monosit %	8,1±2	7,5±1,6	0,025^d
Nötrofil / Lenfosit Oranı ⁺	2,17 (0,74-9,39)	1,67 (0,72-6,79)	<0,001^b
Eozinofil / Lenfosit Oranı ⁺	0,058 (0-0,262)	0,059 (0-0,379)	0,99 ^b
Bazofil / Lenfosit Oranı ⁺	0,013 (0-0,084)	0,015 (0-0,081)	0,85 ^b

*n (%)

⁺Ortalama±SS veya Ortanca (min-maks)

^aChi-Square

^bMann-Whitney U

^cFisher's Exact Test

^dIndependent-Samples T Test

WBC: Araştırma grubunda 7649±2283 /mm³, kontrol grubunda 7361±1638 /mm³ olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,36).

Hb: Araştırma grubunda 13,8 (6,9-17,8) g/dL, kontrol grubunda 14,7 (7,9-18,2) g/dL olup anlamlı fark görülmemiştir (p=0,63).

Trombosit (Plt): Araştırma grubunda 243 (130-375)x10⁹/L, kontrol grubunda 255,5 (152-492) x10⁹/L olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,086).

Nötrofil: Araştırma grubunda 4530 (1850-10540) /mm³, kontrol grubunda 4010 (2060-8770) /mm³ olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,093).

Nötrofil %: Araştırma grubunda %59,9±9,5, kontrol grubunda %56,1±7,5 olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,005).

Lenfosit: Araştırma grubunda 2130 (830-5190) /mm³, kontrol grubunda 2265 (1100-4620) /mm³ olup kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,013).

Lenfosit %: Araştırma grubunda $29,1 \pm 8,9$, kontrol grubunda $33,4 \pm 6,9$ olup kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$).

Eozinofil: Araştırma grubunda 130 (0-520) /mm³, kontrol grubunda 130 (0-860) /mm³ olup fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,17$).

Eozinofil %: Araştırma grubunda $1,8$ (0-7,9), kontrol grubunda $1,9$ (0-10,7) olup fark anlamlı değildir ($p = 0,16$).

Bazofil: Araştırma grubunda 30 (0-100) /mm³, kontrol grubunda 30 (0-190) /mm³ olup fark anlamlı değildir ($p = 0,49$).

Bazofil %: Araştırma grubunda $0,5$ (0-1,4), kontrol grubunda $0,5$ (0-2,2) olup anlamlı fark yoktur ($p = 0,26$).

Monosit: Araştırma grubunda 590 (290-1170) /mm³, kontrol grubunda 530 (280-1070) /mm³ olup fark anlamlı değildir ($p = 0,066$).

Monosit %: Arařtırma grubunda $8,1 \pm 2$, kontrol grubunda $7,5 \pm 1,6$ olup kontrol grubunda anlamlı olarak dūřuk saptanmıřtır ($p = 0,025$).

Oran Analizleri

Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR): Araştırma grubunda 2,17 (0,74-9,39), kontrol grubunda 1,67 (0,72-6,79) olup araştırma grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Eozinofil / Lenfosit Oranı: Araştırma grubunda 0,058 (0-0,262), kontrol grubunda 0,059 (0-0,379) olup fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,99$).

Bazofil / Lenfosit Oranı: Araştırma grubunda 0,013 (0-0,084), kontrol grubunda 0,015 (0-0,081) olup fark anlamlı değildir ($p = 0,85$).

Tablo 6.11. Araştırma grubunda sık enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen gruplar arasındaki farklılıklar

	Sık Enfeksiyon Yok, n=35	Sık Enfeksiyon Var, n=21	p değeri
Laboratuvar ⁺			
Beyaz küre sayısı (WBC) (/mm ³)	7350 (4280-11280)	6330 (3970-13880)	0,20 ^b
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	14,1 (6,9-17,2)	13,7 (10-16,5)	0,27 ^b
Trombosit (plt) (10 ⁹ /L)	237 (130-375)	244 (150-345)	0,44 ^b
Nötrofil (/mm ³)	4710 (1850-7790)	3890 (2510-9820)	0,47 ^b
Nötrofil %	59,3±10	61,7±8,3	0,37 ^d
Lenfosit (/mm ³)	2130 (830-5190)	1820 (890-3060)	0,20 ^b
Lenfosit %	30,2±9,3	26,4±8,1	0,12 ^d
Eozinofil (/mm ³)	120 (0-520)	100 (20-390)	0,87 ^b
Eozinofil %	1,6 (0-7,9)	1,3 (0,1-6,2)	0,75 ^b
Bazofil (/mm ³)	30 (0-90)	30 (0-100)	0,44 ^b
Bazofil %	0,4 (0-1)	0,5 (0-1,4)	0,27 ^b
Monosit (/mm ³)	580 (320-1100)	580 (290-1170)	0,54 ^b
Monosit %	7,6 (4,4-13,6)	7,8 (5,5-14,7)	0,75 ^b
Nötrofil / Lenfosit Oranı ⁺	2,11 (0,85-9,39)	2,46 (1,04-4,2)	0,28 ^b
Eozinofil / Lenfosit Oranı ⁺	0,058 (0-0,262)	0,056 (0,007-0,224)	0,53 ^b
Bazofil / Lenfosit Oranı ⁺	0,01 (0-0,084)	0,016 (0-0,053)	0,32 ^b

*n (%)

⁺Ortalama±SS veya Ortanca (min-maks)

^aChi-Square

^bMann-Whitney U

^cFisher's Exact Test

^dIndependent-Samples T Test

Araştırma grubundaki hastalar yılda üçten fazla enfeksiyon ile ilişkilendirilebilecek semptomu olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. 21 hastanın yılda üçten fazla enfektif semptomu varken, 35 hastanın yılda üçten az enfektif semptomu vardı ya da yıl boyunca hiç enfektif semptomu yoktu. 11 hastanın ise retrospektif olarak dökümantasyonlarından enfeksiyon sıklığına ilişkin veri çıkarılamadı.

WBC sık enfeksiyon olan grupta 6330/mm³ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta 7350/mm³ olarak belirlendi (p = 0,20). Hemoglobin (Hb) sık enfeksiyon olan grupta 13,7 g/dl iken, sık enfeksiyon olmayan grupta 14,1 g/dl olarak belirlendi (p = 0,27). Trombosit (Plt) sık enfeksiyon olan grupta 244 10⁹/L iken, sık enfeksiyon olmayan grupta 237 10⁹/L olarak belirlendi (p = 0,44). Nötrofil sayısı sık enfeksiyon olan grupta 3890/mm³ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta 4710/mm³ olarak belirlendi (p = 0,47). Nötrofil yüzdesi sık enfeksiyon olan grupta 61,7% iken, sık enfeksiyon olmayan grupta 59,3% olarak belirlendi (p = 0,37). Lenfosit sayısı sık enfeksiyon olan grupta 1820/mm³ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta 2130/mm³ olarak belirlendi (p = 0,20). Lenfosit yüzdesi sık enfeksiyon olan grupta 26,4% iken, sık enfeksiyon olmayan grupta 30,2% olarak belirlendi (p = 0,12). Eozinofil sayısı sık enfeksiyon olan grupta 100/mm³ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta 120/mm³ olarak belirlendi (p = 0,87). Eozinofil yüzdesi sık enfeksiyon olan grupta 1,3% iken, sık enfeksiyon olmayan grupta 1,6%

olarak belirlendi ($p = 0,75$). Bazofil sayısı sık enfeksiyon olan grupta $30/\text{mm}^3$ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta $30/\text{mm}^3$ olarak belirlendi ($p = 0,44$). Bazofil yüzdesi sık enfeksiyon olan grupta $0,5\%$ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta $0,4\%$ olarak belirlendi ($p = 0,27$). Monosit sayısı sık enfeksiyon olan grupta $580/\text{mm}^3$ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta $580/\text{mm}^3$ olarak belirlendi ($p = 0,54$). Monosit yüzdesi sık enfeksiyon olan grupta $7,8\%$ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta $7,6\%$ olarak belirlendi ($p = 0,75$). Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR) sık enfeksiyon olan grupta $2,46$ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta $2,11$ olarak belirlendi ($p = 0,28$). Eozinofil / Lenfosit Oranı sık enfeksiyon olan grupta $0,056$ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta $0,058$ olarak belirlendi ($p = 0,53$). Bazofil / Lenfosit Oranı sık enfeksiyon olan grupta $0,016$ iken, sık enfeksiyon olmayan grupta $0,01$ olarak belirlendi ($p = 0,32$).

Bu değerlere göre gruplar arasında enfeksiyon sıklığı açısından hemogram parametrelerinin hiçbirinde ve lökositlerin birbirlerine oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 6.12. Primer ve sekonder immün yetmezlikler arasındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	DBH, n=56	Sekonder, n=11	p değeri
Beyaz küre sayısı (WBC) ($/\text{mm}^3$)	7195 (3970-13950)	8470 (5920-13880)	0,21 ^b
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	13,8 (6,9-17,8)	14,4 (10,1-17,2)	0,49 ^b
Trombosit (plt) ($10^9/\text{L}$)	240 (140-374)	254 (130-375)	0,33 ^b
Nötrofil ($/\text{mm}^3$)	4375 (1850-10540)	4710 (2650-9820)	0,36 ^b
Nötrofil %	61,2 (36,9-75,5)	56,9 (51,9-81,1)	0,95 ^b
Lenfosit ($/\text{mm}^3$)	1910 (890-5190)	2550 (830-4070)	0,51 ^b
Lenfosit %	28,4 (2,4-49,9)	34,5 (8,6-40,3)	0,91 ^b
Eozinofil ($/\text{mm}^3$)	125 (0-520)	130 (20-390)	0,42 ^b
Eozinofil %	1,8 (0-7,9)	1,5 (0,1-6,2)	0,27 ^b
Bazofil ($/\text{mm}^3$)	30 (0-100)	30 (0-80)	0,67 ^b
Bazofil %	0,5 (0-1,4)	0,5 (0-0,9)	0,66 ^b
Monosit ($/\text{mm}^3$)	580 (290-1100)	630 (410-1170)	0,12 ^b
Monosit %	7,8 (4,4-14,7)	8 (6,7-10,9)	0,58 ^b
Nötrofil / Lenfosit Oranı ⁺	2,18 (0,74-4,31)	1,65 (1,04-9,39)	>0,99 ^b
Eozinofil / Lenfosit Oranı ⁺	0,058 (0-0,262)	0,058 (0,007-0,152)	0,43 ^b
Bazofil / Lenfosit Oranı ⁺	0,013 (0-0,053)	0,013 (0-0,084)	0,73 ^b

*n (%)

⁺Ortanca (min-maks)

^aFisher's Exact Test

^bMann-Whitney U

^cChi-Square

DBH'li grupta beyaz küre sayısının (WBC) ortanca değeri $7195/\text{mm}^3$ iken, sekonder immün yetmezlikli hastalarda bu değer $8470/\text{mm}^3$ olarak hesaplandı. Hemoglobin (Hb) düzeyleri incelendiğinde, DBH'li grupta ortanca $13,8 \text{ g/dL}$, sekonder grupta ise $14,4 \text{ g/dL}$

olarak saptandı ($p=0,49$). Trombosit sayısı DBH'li grupta ortalanca $240 \times 10^9/L$, sekonder immün yetmezlikli grupta ise $254 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Nötrofil sayıları değerlendirildiğinde, DBH grubunda ortalanca $4375/mm^3$, sekonder grupta ise $4710/mm^3$ olarak hesaplandı. Nötrofil yüzdesi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, DBH'li grupta ortalanca %61,2, sekonder grupta ise %56,9 olarak bulundu. Lenfosit sayısı açısından değerlendirildiğinde, DBH'li grupta ortalanca $1910/mm^3$ iken, sekonder immün yetmezlikli grupta $2550/mm^3$ olarak hesaplandı. Lenfosit yüzdesi DBH'li grupta %28,4, sekonder grupta ise %34,5 olarak bulundu.

Eozinofil sayıları açısından iki grup arasında belirgin bir fark bulunmazken, DBH'li grupta ortalanca $125/mm^3$, sekonder grupta ise $130/mm^3$ olarak hesaplandı. Eozinofil yüzdesi DBH'li grupta %1,8, sekonder grupta ise %1,5 olarak bulundu. Benzer şekilde, bazofil sayıları da gruplar arasında farklılık göstermedi (DBH: $30/mm^3$, Sekonder: $30/mm^3$, $p=0,67$), bazofil yüzdesi ise her iki grupta da %0,5 olarak hesaplandı.

Monosit sayısı DBH'li grupta ortalanca $580/mm^3$, sekonder immün yetmezlikli grupta ise $630/mm^3$ olarak hesaplandı. Monosit yüzdesi açısından ise DBH'li grupta %7,8, sekonder grupta %8 olarak bulundu.

İki grup arasında nötrofil/lenfosit oranı açısından belirgin bir fark gözlenmedi. DBH'li grupta ortalanca değer 2,18 iken, sekonder grupta bu oran 1,65 olarak hesaplandı. Eozinofil/lenfosit oranı her iki grupta da 0,058 olarak bulundu. Benzer şekilde, bazofil/lenfosit oranı da gruplar arasında farklılık göstermedi (DBH: 0,013, Sekonder: 0,013, $p=0,73$).

Sonuç olarak, DBH'li ve sekonder immün yetmezlikli hastalar arasında hematolojik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 6.13. Komorbidite sayısı ile granülosit/lenfosit oranları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Komorbidite sayısı	
	r_s	p değeri
Nötrofil / Lenfosit Oranı	0,015	0,90
Eozinofil / Lenfosit Oranı	-0,056	0,65
Bazofil / Lenfosit Oranı	-0,124	0,32

Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR) ile komorbidite sayısı arasındaki Spearman korelasyon katsayısı ($r_s = 0,015$) çok düşük ve p değeri (0,90) anlamlılık sınırının oldukça üzerinde olduğundan bu sonuçlar komorbidite sayısı ile NLR arasında herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını düşündürdü.

Eozinofil / Lenfosit Oranı için korelasyon negatif yönde idi (-0,056), ancak $p = 0,65$ olması yine komorbidite sayısı ile anlamlı bir ilişkinin olmadığını düşündürdü.

Bazofil / Lenfosit Oranı için de negatif bir korelasyon vardı (-0,124), ancak yine $p = 0,32$ olduğundan, komorbidite sayısı ile anlamlı bir ilişkinin olmadığını düşündürdü.

Tablo 6.14. Antibiyotik profilaksisi alan Hastalarda NLR değerlerinin incelenmesi

	NLR	p değeri
Azitromisin		0,63 ^a
Yok, n=58	2,19 (0,74-9,39)	
Var, n=9	2,02 (1,39-4,20)	
TMP SMX		0,68 ^a
Yok, n=48	2,04 (0,95-9,39)	
Var, n=19	2,28 (0,74-3,31)	

⁺Ortanca (min-maks)

^aMann-Whitney U

Araştırma grubundaki hastaların 9'u azitromisin profilaksisi alırken 19'u TMP-SMX profilaksisi alıyordu. Azitromisin profilaksisi almayan hastalarda NLR ortanca değeri 2,19 iken alanlarda 2,02 idi. İki grup NLR açısından anlamlı fark bulunamadı. TMP-SMX profilaksisi alan hastalarda NLR oranı 2,28 iken almayanlarda bu oran 2,04 ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

****** Sık enfeksiyon varlığını ön gördüren NLR kestirim değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan 0,588 (0,438-0,737) $p=0,28$ olması nedeniyle kestirim değeri belirlenemedi.

7. TARTIŞMA

Son yıllarda, Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), klinik, tanısal, prognostik ve prediktif bir gösterge olarak giderek daha fazla ilgi görmekte ve birçok çalışmada inflamatuvar durumların değerlendirilmesi çalışmalarına konu olmaktadır. Bununla birlikte, bu oranın bağıl hata payının, hem pay hem de paydanın bağıl hata toplamına eşit olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum, söz konusu oranların, yalnızca nötrofil ve lenfosit sayılarındaki değişimlerden değil, aynı zamanda bireyin genel immün yanıt dinamiklerinden ve bireyler arası biyolojik çeşitlilikten dolayı da değişebileceğini göstermektedir. Nötrofil ve lenfosit sayıları aynı zamanda yaşa bağlı olarak da değişebilmektedir. İleri yaşlarda değişimlere bağlı olarak NLR değeri artmaktadır. Bu sebeple yaşa bağlı değişimleri minimum düzeye indirmek amacıyla bizim çalışmamızda iki grubun hastaları benzer yaş aralığı ve benzer cinsiyet dağılımı gözetilerek seçilmiştir. Bu değerlerin her türlü değişkenden etkilenebileceğine örnek vermek gerekirse, literatürde bir öğün alımından sonra bile nötrofil sayısında $\pm 1500/\text{mm}^3$ 'lük değişimlerin meydana gelebileceği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, sigara kullanımı, hava yolu seyahati, etnik köken gibi çevresel ve genetik faktörler, granülosit seviyelerinde belirgin farklılıklara neden olabilmektedir. Bu değişkenler, NLR'nin güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanımında dikkat edilmesi gereken önemli noktalardır. Dolayısıyla, NLR'nin klinik uygulamalarda etkinliğini artırmak ve belirli bir standart yakalamak amacıyla bu değişkenleri göz önünde bulunduran ileri düzey çalışmaların yapılması gerekmektedir.(74)

Hastalık alt grubundaki NLR değerlerine baktığımızda gruplar arasında HT, DM, astım, KOAH, ASKH, KBH, GİS hastalıkları, hipotiroidi, osteoporoz ve nörolojik hastalık açısından anlamlı kabul edilecek NLR değerinin olmadığı görüldü. Bu durumun muhtemel sebepleri arasında örneklemin yeterince büyük olmaması, NLR'yi etkileyen diğer faktörlerin sürece dahil olması ve NLR'nin bizim çalışmamızda tek sefer hesaplanmış ama gerçekte dinamik bir parametre olarak ölçüm zamanından etkilenmiş olması gösterilebilir. Bu değişkenlerin NLR üzerindeki etkisini incelemek için daha homojen, komorbiditelerin daha izole bir şekilde ele alındığı, çok değişkenli ve geniş hasta gruplarıyla prospektif tasarımda çalışmalar yapılmalıdır. HL'si bulunan kontrol ve araştırma grubu hastaları karşılaştırıldığında NLR'nin araştırma grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak araştırma grubunda yalnızca 3 hastanın HL'ye sahip olması bu sonucun anlamını konusunda soru işareti oluşturmaktadır. Literatürde WBC sayıları ile hiperlipidemi arasındaki ilişkinin incelendiği çok sayıda çalışma

bulunmamakla birlikte, yüksek LDL ve düşük HDL düzeylerinin inflamasyona yatkınlık oluşturarak ASKH gelişimine neden olabileceği ve nötrofil sayıları üzerinde progresif etki yapabileceğine ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır. Diğer komorbidite durumlarında olduğu gibi HL açısından da daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.(75, 76)

DBH'lı hastalarda malignite sıklığı normal popülasyona göre 1.4-5 kat daha yüksek ve hematolojik malignite riski ise sağlıklı popülasyona göre 4-25 kat artmıştır. DBH'lı olan hastaların hematolojik malignite prevalansı %5-20 arasında rapor edilir. Aynı şekilde YDİY'li hastalarda malignite prevalansı %8-21 arasında değiştiği ve normal popülasyon göre malignite riskinin 10 kat fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu maligniteler arasında da en sık lenfomanın görüldüğünü bildirilmiştir (özellikle B-hücreli non-Hodgkin lenfoma). DBH'lı hastalarda solid tümör prevalansı %1-5 arasındadır ve sağlıklı popülasyona göre risk 1.5-3 kat artmıştır.(77) (78) (79)

DBH'lı hastalarda otoimmün hastalık görülme sıklığı %10-30 arasında değişir bunlar arasında en sık otoimmün sitopeniler (%5-15), inflamatuvar barsak hastalığı (%5-10), RA (%2-5) ve endokrinolojik otoimmüniteler (%1-5) görülmektedir.(80)

Kontrol grubunda malignite, otoimmün hastalık ve alerji gibi durumlar dışlandığından, bu faktörler açısından iki grup arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılmamıştır. Ancak, immün yetmezlikli hasta grubunda beklendiği gibi malignite öyküsü ve otoimmün hastalıklara yatkınlık dikkat çekici düzeyde fazlaydı. 67 hastanın 13'ünde (%19,4) organa özgü otoimmün hastalık 8'inde (%11,9) sistemik otoimmün hastalık, 7'si hematolojik olmak üzere 8'inde (%11,9) malignite öyküsü bulunuyordu. Bu da immün yetmezliği bulunan hastalarda malignite ve otoimmün durumlara yatkınlığı açıklayan çalışmalarla uyumlu bir bulguydu.

Çalışmamızda, araştırma grubunda kontrol grubuna kıyasla NLR'nin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun matematiksel olarak lenfosit sayısındaki düşüş ve/veya nötrofil sayılarındaki artışla ilişkili olduğu aşıkardır. Çalışmamızda 11 (%16,4) sekonder immün yetmezlikli hasta vardır ve bu hastaların önemli bir kısmının geçmişte kemoterapi veya immünsupresif tedavi almış olması lenfosit sayılarını baskılamış ve NLR'nin artmasına sebep olmuş olduğu düşünülebilir. Kemoterapi, özellikle hızla bölünen hücreleri hedef aldığı için lenfosit üretiminde belirgin bir azalmaya yol açabilir, aynı şekilde immünsupresif ilaçlar temelde adaptif immün sistemi ve onun fonksiyonlarını hedef aldığı için lenfosit seviyelerinin düşmesine sebep olabilir. Ayrıca, sekonder immün yetmezlik ile sınırlı kalmayarak, primer immün yetmezliği olan hasta grubunda da hastaların az bir kısmının

moleküler tanısı biliniyordu. Bu durum, en büyük sayıya sahip ön planda antikor eksikliği ile giden fenotipi olan hastalarda bile, moleküler defektinin getirdiği ve lenfositlerde lenfopeni yapacak kadar ağır olmasa da lenfosit sayısını azaltabilen moleküler defektlere işaret ediyor olabilir. Bu bağlamda, çalışmamızda lenfosit seviyelerinin araştırma grubunda anlamlı derecede düşük olması, NLR'nin yüksek bulunmasının en önemli nedenlerinden biri olarak değerlendirilebilir. Nitekim, araştırma ve kontrol grupları arasında lenfosit sayıları açısından anlamlı farklılık bulunuyordu.

Bununla birlikte, immün yetmezlikli hastalarda beklenen sık enfeksiyon riski ve buna bağlı süregelen inflamasyon, her ne kadar aktif enfeksiyon varlığı dışlanmaya çalışılsa da retrospektif veri incelemenin getirdiği handikap dolayısı ile, nötrofil seviyelerinde artışa neden olup NLR'nin yükselmesine katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmamızda iki grup arasında anlamlı bir nötrofil seviyesi farkı olmasa da araştırma grubunda nötrofil sayısı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun iki grup arasındaki farka bir miktar da olsa katkı sunduğu düşünülmüştür. Ayrıca immün yetmezlikli hastaların bazılarında kullanılan düşük doz steroidlerin de nötrofil sayısının bir miktar artışına yol açabileceği, lenfosit azaltılabileceği de göz önüne alınmalıdır. Tüm bu noktalar birlikte ele alındığında, araştırma grubumuzda NLR'nin anlamlı olarak yüksek çıkmasının, lenfosit sayılarında azalma ile birlikte nötrofillerin artış göstermesiyle doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Lenfosit sayısını düşüren ve hasta grubumuzda kullanılan steroidlere ek olarak DMARD'lar, TMP/SMX gibi profilaktik ajanlar, polifarmasiye bağlı öngörülemez sitopeni ve otoimmün lenfopeni gibi hadiseler de iki grup arasındaki lenfopeniye ve NLR'ye ilişkin farkları açıklıyor gibi görünmektedir.

Mevcut bulgular, immün yetmezlikli hasta grubunda yüksek NLR'nin enfeksiyon riski açısından dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Yapılan birçok çalışma, NLR'nin inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak enfeksiyonların prognozunu öngörmede önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak, bu bulguların daha güçlü bilimsel dayanaklara kavuşabilmesi için daha geniş örneklem gruplarının değerlendirildiği, prospektif ve çok değişkenli analizlerin yer aldığı daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.(81, 82)

Çalışmamızda, NLR, ELR ve BLR değerleri ile komorbiditeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, hasta popülasyonumuzun sınırlı olması ve yalnızca tek değişkenli analizler üzerinden değerlendirme yapılması nedeniyle bu sonuçların

genellenebilirlik düzeyi sınırlıdır. Komorbid durumların inflamasyon üzerindeki etkisini daha geniş kapsamlı değerlendirebilmek için, daha büyük hasta gruplarında, prospektif ve çok değişkenli analizlerin yer aldığı ileri düzey çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, inflamatuvar belirteçlerin klinik önemini daha iyi anlamamıza ve prediktif öneminin daha net belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda araştırma ve kontrol grupları arasında ELR ve BLR düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde NLR ile inflamasyon ve hastalık prognozu arasındaki ilişkiyi destekleyen çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, ELR ve BLR'nin klinik anlamı üzerine sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bu iki parametrenin inflamatuvar yanıtı yansıtmaya potansiyeli, henüz yeterince incelenmemiştir.

Eozinofiller ve bazofiller, alerjik reaksiyonlar ve parazitik enfeksiyonlar gibi spesifik bağışıklık yanıtlarında rol almaktadır. Ancak, komorbid hastalıkların varlığında bu hücrelerin oranlarının değişkenlik gösterip göstermediği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Özellikle ELR ve BLR'nin eozinofil ve bazofil gibi görece düşük sayıda hücre popülasyonlarına dayandırılarak ölçülmesi, bu oranların inflamatuvar yanıtı yansıtmaya kapasitesini kısıtlayabilir. Bu konuda literatürdeki boşluklar sebebiyle gelecekteki çalışmaların, daha büyük örneklem grupları üzerinde ve prospektif olarak gerçekleştirilmesi; ELR ve BLR'nin klinik kullanım alanlarının netleşmesi açısından önemlidir. Ayrıca, bu oranların hastalık prognozunu öngörmedeki etkinlik düzeyini ölçmek için çok değişkenli analizler gerekmektedir.

Çalışmamızda sık enfeksiyon geçiren grupla sık enfeksiyon geçirmeyen grup arasındaki NLR farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun muhtemel sebepleri arasında örneklemin yeterince büyük olmaması, NLR'yi etkileyen diğer faktörlerin sürece dahil olması ve NLR'nin bizim çalışmamızda tek sefer hesaplanmış ama gerçekte dinamik bir parametre olarak ölçüm zamanından etkilenmiş olması sayılabilir. Ayrıca hastaların IGRT altında olması, üçüncü basamak ve gelişmiş bir immünoloji merkezinde uygun aşılama ve antimikrobiyal profilaksi ile izlenmekte olması da total geçirilen enfeksiyon sayısını hali hazırda azaltarak farkların anlama ulaşmasını zorlaştırmış olabilir. NLR'nin enfeksiyon sıklığını öngörmedeki başarısızlığı çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. NLR'nin enfeksiyon için prediktif değerini anlamak için prospektif, daha büyük örnekleme sahip ve NLR'yi etkileyecek diğer değişkenlerin daha iyi kontrol edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İmmün yetmezlikli bireylerde, özellikle primer immün yetmezliklerde, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve buna bağlı kronik akciğer hastalıkları yaygın olarak

görülmektedir. İmmün yetmezlikli hastalarda, tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu gelişen kronik inflamasyon, akciğer dokusunda kalıcı hasarlara yol açabilmektedir. Bu durum, KOAH ve astım gibi kronik solunum yolu hastalıklarının daha yüksek prevalansına neden olmaktadır. İmmün yetmezlikli hastalarda görülen bu solunum yolu patolojileri nedeniyle, montelukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri ve inhaler kortikosteroidler gibi tedavi seçenekleri daha sık kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, hava yolu inflamasyonunu azaltarak semptomların kontrol altına alınmasında önemli rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda astım dışlanmasına rağmen araştırma grubunda astım grup genelinde yaygın görülen bir hastalık olarak göze çarpmıştır (%14,9). Türkiye'de yapılan çalışmalarda, erişkinlerde astım prevalansı %0.7 ile %13.5 arasında değişmektedir. Örneğin, Türk Toraks Derneği'nin çok merkezli PARFAIT çalışmasında, ülke genelinde astım sıklığı erkeklerde %7.1, kadınlarda %9.0 olarak saptanmıştır. İmmün yetmezlikli bireylerde astım prevalansı, genel popülasyona kıyasla daha yüksektir. Özellikle DBH hastalarında astım ve diğer alerjik hastalıkların birlikte görülme sıklığı dikkat çekicidir. Yapılan bir çalışmada, DBH tanılı 1.054 hastanın %38'inde astım tespit edilmiştir. Araştırma grubumuzda montelukast ve inhaler tedavi kullanımının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olması, immün yetmezlikli hastalarda solunum yolu hastalıklarının ve buna bağlı tedavi gereksinimlerinin arttığını göstermektedir. Hem immün disregülasyonun getirdiği hava yolu inflamasyonuna bağlı astım, hem diğer immünolojik komplikasyonlar, örneğin GLILD hem de bronşiektazi gibi enfektif komplikasyonlar immün yetmezlikli hasta grubunda akciğer sağlığını kötü etkilemektedir. Akciğerler hem enfeksiyöz hem de non enfeksiyöz komplikasyonlardan en sık etkilenen organlardır. Bu bulgular, literatürdeki mevcut çalışmaların sonuçları ile uyumludur ve immün yetmezlikli bireylerde solunum yolu sağlığının yakından izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.(83)

Hastalarda veya hayvan modellerinde yapılan birçok çalışma, bağışıklık, epilepsi ve nöropsikiyatrik bozukluklar arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. İmmün yetmezlik hastalarında nörolojik hastalıkların daha sık görülmesinin temel sebebinin merkezi sinir sisteminin çeşitli enfeksiyonlara, otoimmün olaylara ve süregelen inflamasyonun etkilerine maruz kalması olduğu düşünülebilir. Bu gibi durumlar hem doğrudan sinir hücrelerine hasar verir hem de sinirler arasındaki nörotransmitter dengesini bozarak şizofreni ve epilepsi gibi durumlara kapı aralayabilir. Ayrıca bazı genetik defektlerin neden olduğu çeşitli immün yetmezliklerin (örn: DiGeorge sendromu, Ataksi-Telenjiyektazi vs.) doğrudan nörogelişimsel patolojilerle ilişkili olması bağışıklık ve sinir sistemi arasında güçlü bir bağ olduğu görüşünü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda nörolojik hastalıklar ve antipsikotik kullanımı araştırma grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular immün yetmezliği olan

hastalarda nörolojik hastalıklara olan yatkınlığı araştıran çalışmaların bulguları ile uyumludur.(84, 85)

Çalışmamızda araştırma grubundaki hastalarda gastrointestinal sistem hastalıkları anlamlı derecede yüksekti. Genel popülasyonda gastrointestinal hastalıkların prevalansı, fonksiyonel bozukluklar ve organik hastalıklar dahil olmak üzere yaklaşık %20-40 olarak tahmin edilmektedir fakat bu oran, özellikle fonksiyonel bozuklukların yüksek prevalansından kaynaklanmaktadır. Öte yandan, immün yetmezlikli hastalarda prevalans enfeksiyon ve komplikasyonlar nedeniyle daha yüksektir. Transplant hastalarında bu oran %50'ye kadar ulaşabilir ve paraziter enfeksiyonlar için prevalans immün yetkin bireylere göre yaklaşık 2,3 kat daha yüksektir. Bu durumun immün yetmezlikli bireylerde immün yetmezlik ilişkili enteropati ya da inflamatuvar barsak hastalığına yatkınlık, IgA eksikliğinin bağırsak epitelindeki koruyucu mekanizmaların yetersizliğine sebep olması, sürekli antibiyotik profilaksisi sonucu bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler ve barsak mukozasının, epitel bütünlüğünün zarar görmesi sebebiyle meydana gelmekte olduğu pek çok nitelikli yayında bildirilmiştir. Nitekim bizim araştırma grubumuzdaki hastaların 2'sinde protein kaybettiren enteropati, 2'sinde ülseratif kolit, 1'inde otoimmün gastrit, 1'inde de çölyak hastalığı (toplamda 6 hasta) bulunması bu verileri destekler nitelikteydi. (86-89)

Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri, kontrol grubunun İç Hastalıkları polikliniğine başvuran bireyler arasından seçilmiş olmasıdır. Çünkü genel dahiliye polikliniğine başvuran hastaların büyük bir kısmının hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi toplumda sık görülen kronik hastalıklara sahip olma eğiliminde olması, kontrol grubunda bu hastalıkların anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmasına neden olmuştur. Bu durum, çalışmamızın bazı parametreler açısından ideal bir sağlıklı kontrol grubuna sahip olmamasına yol açmış ve belirli değişkenlerin karşılaştırılmasında potansiyel bir yanlılık kaynağı oluşturmuş olabilir. Bu bağlamda hem herhangi bir hastalığı olmayan, sigara içmeyen, alkol kullanmayan ve aynı bölgeden gelen bir kontrol grubu ile, hem de komorbiditeleri karşılaştırılmak istenen parametreler dışında eşleştirilmiş kontrol gruplarını dahil edebilen tasarımda çalışmalar ile immün yetmezlik özelinde lökosit formülasyonlarını inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, NLR, ELR ve BLR gibi değişkenlerden çok kolay etkilenen inflamatuvar belirteçlerin değerlendirildiği çalışmalarda, kontrol grubunun seçimi çok önemlidir. Daha dengeli ve temsiliyeti yüksek bir kontrol grubu oluşturulmadığı takdirde, istatistiksel analizlerin güvenilirliği ve yorumlanabilme kapasitesi azalabilir. Bu bağlamda, örneklem seçiminde sistematik hataları minimum düzeye indirmek amacıyla randomizasyonun daha etkin bir

şekilde uygulanması gerekir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda daha büyük ve olabildiğince homojen gruplar üzerinden, benzer cinsiyet, yaş ve komorbidite profiline sahip bireylerin eşleştirilmek suretiyle analiz edilmesi bu oranların klinik kullanımı konusunda daha güçlü veriler sunabilecektir. Ayrıca uzun süreli takiplerin yapıldığı kohort çalışmaları ve prospektif çalışmalarla bu kısıtlılıklar büyük ölçüde azaltılacak ve klinik pratikteki kullanılmalarının daha efektif olması sağlanabilecektir.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise, lökosit formülasyonunun her vaka için uygun koşulu sağlayan bir tek anda (enfeksiyon bulgusu olmayan ziyaret) bir kez bakılmış olmasıdır. Bu durum, tek seferde gözden kaçmış bir karıştırıcı faktörün etkisini belirginleştirmiş olabilir. İmmün yetmezlikli hasta grubundaki bireyler, çalışma retrospektif tasarımda olsa da aylık düzenli kontrollere geldiklerinden, lökosit formülasyon hesabına giren değişkenlerin birden fazla kez kaydedilebileceği kadar veri sağlama potansiyeline sahiptir. Dolayısı ile hem kontrol hem de hasta gruplarından çokça lökosit formülasyonu ya da sayısı kaydedilip ortalaması alınarak yapılmış bir çalışma çok daha değerli bulgulara ışık tutabilir.

Çalışmamızın tek bir merkezden ve retrospektif olarak yapılmış olması ve toplumdaki azlığı nedeni ile nispeten küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındaydı. Retrospektif taramalardan kimi dökümantasyon farklılıkları ve yetersizlikleri sebebiyle hastaların geçmişlerine yönelik enfektif durum sorgulamasının güvenilirliğinin düşük olduğu düşünüldü. DBH hasta grubunda hastalığa neden olan genetik defektin çoğu hastada bilinmiyor olması nedeniyle, aslında lökosit değerlerini etkileyebilecek defektlerin bilinmeden parametrelerin hesaplanmış olması çalışmamızın bir diğer önemli kısıtlılığıdır. Bunu yanında sekonder immün yetmezlik yapan nedenlerin direk kemik iliğine etki ettikleri ve doğası gereği lökosit oranlarının değişmiş olabileceği de bir diğer dikkati çeken noktadır. Ayrıca bu oranları değiştirme potansiyeli taşıyan sigara içimi vb. bazı değişkenlerin retrospektif tarama yöntemleri ile kesin olarak tespitinin zor olması üzerine çalışmaya dahil edilememesi de çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

NLR bizim çalışmamızda immün yetmezlikli araştırma grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Araştırma grubunda NLR 2,17 iken kontrol grubunda bu oran 1,67 idi. Bu durumun immün yetmezlik hastalarının, her ne kadar kombine immün yetmezlikler dışlanmış olsa da kesin moleküler tanı bilinmediğinden, lenfopeniye eğilimli olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Bunun yanında kontrol grubuna kıyasla daha fazla kullanılan çeşitli ilaçlar, polifarmasi ve yine kontrol grubunda dışlanmışken hasta grubunda ise oldukça sık olan otoimmün süreçler ve sitopenilerin IGRT alan hasta grubunda NLR artışını belirgin hale getirmesi kuvvetle muhtemeldir.

BLR ve ELR için iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bu durumun eozinofil ve bazofil gibi görece düşük sayıda hücre popülasyonlarına dayandırılarak ölçülmesi ve bu durumun inflamatuvar yanıtı yansıtmaya kapasitesini azaltmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca literatürde ELR ve BLR hakkında yapılan çalışmaların kısıtlı olmasının bu konunun önemine ilişkin bilimsel boşluk oluşturduğu düşünüldü. Yine de alerjik hastalıkların dışlandığı kontrol grubuna kıyasla bile bu farkların anlama ulaşmaması, bu parametrelerin T helper 2 yolağındaki inflamasyonu özellikle immün yetmezlikli hasta grubunda yansıtmaya gücünün oldukça düşük olduğuna işaret ediyor olabilir. Gelecekte bu konu ile ilgili çalışmaların prospektif, çok değişkenli ve geniş ve homojen hasta gruplarıyla birlikte yapılması bu oranların prediktif değerinin anlaşılması ya da dışlanması açısından oldukça önemlidir.

Araştırma grubunda bulunan hastaların sık otoimmünite ve malignite öyküsü literatürdeki çalışmalarla uyumluydu. Ayrıca solunum sistemi hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve GİS hastalıklarının araştırma grubunda anlamlı olarak yüksek olmasının bu hastalarda meydana gelmiş olan inflamasyon ve otoimmünite yönündeki eğilimle ve yatkınlıkla bağlantılı olduğu, immün disregülasyona işaret ettiği düşünüldü. IGRT alan hastalarda sadece enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlara eğilmektense her sistemin immün disregülasyon sonucu tutulabileceğini ve morbiditeye katkıda bulunabileceğini akılda tutmak gerekir. Ön planda DBH'ların beraberinde getirdiği genetik kusurun her sistemi etkileyen pek çok mekanizmayla hastalık oluşturan bir durum olduğu unutulmamalıdır.

Bizim çalışmamızda araştırma grubu takipte olduğu son bir yıl içinde sık enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu gruplarda NLR oranı enfeksiyon geçiren

grupta daha yüksek bulunmakla birlikte iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. Bunun olası sebepleri arasında NLR'nin dinamik bir parametre olması zamandan ve oranın değişimine sebep olan muhtemel diğer faktörlerden etkilenmiş olması ve retrospektif enfektif durum sorgusu yapılırken hata olasılığının yüksek olması şeklinde sıralandı. Bu sorunun çözümü için daha geniş hasta gruplarında, prospektif tasarımda, enfeksiyon sorgusunun her aşamasından emin olunarak ve NLR'yi etkileyen diğer parametrelerin de çok sistemli bir şekilde analiz edildiği çalışmaların yapılması bir seçenek olabilir. NLR oranlarının birden fazla vizitte kaydedilmesi de bu tür çalışmaların güvenilirliğini artırabilir.

Çalışmamızda araştırma grubu ve kontrol grubu retrospektif olarak taranmış, laboratuvar değerleri, komorbidite, ek hastalıklar ve kullandığı ilaçlar geriye dönük sistem üzerindeki bilgilerden elde edilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızın nispeten küçük bir örneklem üzerinde, tek merkezli, retrospektif tasarımda yapılmış olması, lökosit oranlarının bir kez hesaplanmış olması, sigara ve alkol kullanımı gibi parametrelerin bu çalışmaya dahil edilememesi çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Ayrıca kontrol grubu hastaları da İç Hastalıkları polikliniğinden seçilmiş olup bu hastaların başvuru sebepleri arasında toplumda sık görülen HT, DM ve HL gibi hastalıkların bulunması kontrol grubunda bu hastalıkların anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmasına neden olmuştur. Bu durum, çalışmamızın bazı parametreler açısından ideal bir sağlıklı kontrol grubuna sahip olmamasına yol açmış ve belirli değişkenlerin karşılaştırılmasında potansiyel bir yanlılık (bias) kaynağı oluşturmuş olabilir. Bunun gelecekteki çalışmalarda benzer klinik özellikte ve olabildiğince homojen gruplar üzerinden yapılması bu lökosit formülasyonlarının prediktif değerinin daha net anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

9. KAYNAKÇA

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *Journal of clinical immunology*. 2022;42(7):1473-507.
2. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. 2012.
3. Urbańska W, Szymański Ł, Lewicka A, Ciepielak M, Kostrzeńska-Sęk K, Chciałowski A, et al. Eosinophil–Basophil/Lymphocyte (EB/LR) and Eosinophil–Basophil–Platelet/Lymphocyte (EBP/LR) Ratios Could Serve as Useful Additional Markers for Assessing the Severity of Wasp Allergic Reactions. *Cells*. 2024;13(21):1786.
4. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):206-13.
5. Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, Moosazadeh M, Hedayatizadeh-Omran A, Vahedi L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19 patients and control group and relationship with disease prognosis. *Caspian journal of internal medicine*. 2020;11(Suppl 1):531.
6. Holub K, Biete A. Impact of systemic inflammation biomarkers on the survival outcomes of cervical cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*. 2019;21:836-44.
7. Hagino T, Saeki H, Fujimoto E, Kanda N. The eosinophil-to-lymphocyte ratio acts as an indicator for improvement of clinical signs and itch by upadacitinib treatment in atopic dermatitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(6):2201.
8. Weissmann S, Burrack N, Babyev AS, Gordon M, Golan-Tripto I, Horev A. Eosinophil–lymphocyte ratio, eosinophil–neutrophil ratio, and eosinophil–monocyte ratio in chronic and severe urticaria. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2023;24(4):669-71.
9. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil-lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *Apmis*. 2017;125(10):863-71.

10. Brescia G, Pedruzzi B, Barion U, Cinetto F, Giacomelli L, Martini A, et al. Are neutrophil-, eosinophil-, and basophil-to-lymphocyte ratios useful markers for pinpointing patients at higher risk of recurrent sinonasal polyps? *American Journal of Otolaryngology*. 2016;37(4):339-45.
11. Branicka O, Rymarczyk B, Gawlik R, Glück J. Assessment of ELR, PLR, NLR and BLR Ratios during Omalizumab Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(15):4287.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology E-Book: Cellular and Molecular Immunology E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2014.
13. DİNİZ G, YAŞIN Y, ÇOBAN C, EVCİMEN Ş, KARAKAYALI M. Bağışıklık Sistemi: Güvenilir Bir Dost mu, İşbirlikçi Bir Düşman mı? *Forbes Journal of Medicine*. 2022;3(1).
14. Aksoy B. Derinin doğal bağışıklık sistemi. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2013.
15. Ling M, Murali M. Analysis of the complement system in the clinical immunology laboratory. *Clinics in laboratory medicine*. 2019;39(4):579-90.
16. Ciulla TA. THERAPEUTIC STRATEGIES.
17. Eyerich S, Eyerich K, Traidl-Hoffmann C, Biedermann T. Cutaneous barriers and skin immunity: differentiating a connected network. *Trends in immunology*. 2018;39(4):315-27.
18. Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(8):1811.
19. Roediger B, Ng LG, Smith AL, de St Groth BF, Weninger W. Visualizing dendritic cell migration within the skin. *Histochemistry and cell biology*. 2008;130:1131-46.
20. YEŞİLYURT E, FİDAN I. Dendritik Hücreler ve Enfeksiyonlardaki Rolü. *TMC Dergisi Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2011;41(3):91-102.
21. Das A, Sinha M, Datta S, Abas M, Chaffee S, Sen CK, et al. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *The American journal of pathology*. 2015;185(10):2596-606.
22. Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):291.
23. Shekarian T, Valsesia-Wittmann S, Brody J, Michallet M, Depil S, Caux C, et al. Pattern recognition receptors: immune targets to enhance cancer immunotherapy. *Annals of Oncology*. 2017;28(8):1756-66.
24. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: from clinical significance to quantification. *Advanced Science*. 2021;8(15):2004433.

25. Wolf AA, Yáñez A, Barman PK, Goodridge HS. The ontogeny of monocyte subsets. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1642.
26. Hoffbrand V, Collins G, Loke J. Hoffbrand's essential haematology: John Wiley & Sons; 2024.
27. Frade-Sosa B, Sanmartí R. Neutrophils, neutrophil extracellular traps, and rheumatoid arthritis: An updated review for clinicians. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2023.
28. Yücel UDE. Çocuklarda Eozinofiliye Güncel Yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2018;10(2):55-61.
29. Shah H, Eisenbarth S, Tormey CA, Siddon AJ. Behind the scenes with basophils: an emerging therapeutic target. *Immunotherapy advances*. 2021;1(1):ltab008.
30. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S33-S40.
31. Saruhan BG, Dereli S. Lenfosit Çeşitleri ve İmmun Sistemdeki Görevleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2014(1):41-8.
32. Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. *Vaccine*. 2010;28:C2-C13.
33. Melchers F. Checkpoints that control B cell development. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(6):2203-10.
34. Cambier JC, Gauld SB, Merrell KT, Vilen BJ. B-cell anergy: from transgenic models to naturally occurring anergic B cells? *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(8):633-43.
35. Lkhagvasuren E. Janeway's Immunobiology. *Central Asian Journal of Medical Sciences*. 2017;3(1):100-1.
36. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt's essential immunology: John Wiley & Sons; 2017.
37. Hume D. Differentiation and heterogeneity in the mononuclear phagocyte system. *Mucosal immunology*. 2008;1(6):432-41.
38. Schatz DG, Ji Y. Recombination centres and the orchestration of V (D) J recombination. *Nature reviews immunology*. 2011;11(4):251-63.
39. Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Current opinion in immunology*. 2014;27:1-7.
40. Germain RN. T-cell development and the CD4–CD8 lineage decision. *Nature reviews immunology*. 2002;2(5):309-22.
41. Köse H. T Lenfosit Gelişimi. *Sağlık Bilimleri Araştırmaları*. 2023;23.
42. Murphy K, Weaver C. Janeway's immunobiology: Garland science; 2016.

43. Eiz-Vesper B, Schmetzer HM. Antigen-presenting cells: potential of proven und new players in immune therapies. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2020;47(6):429-31.
44. Coico R. *Immunology: a short course*: John Wiley & Sons; 2021.
45. Jin B, Sun T, Yu X-H, Yang Y-X, Yeo AE. The effects of TLR activation on T-cell development and differentiation. *Journal of Immunology Research*. 2012;2012(1):836485.
46. Shanmugam G, Das S, Paul S, Rakshit S, Sarkar K. Clinical relevance and therapeutic aspects of professional antigen-presenting cells in lung cancer. *Medical Oncology*. 2022;39(12):237.
47. Wang J, Jia Y, Wang N, Zhang X, Tan B, Zhang G, et al. The clinical significance of tumor-infiltrating neutrophils and neutrophil-to-CD8⁺ lymphocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of translational medicine*. 2014;12:1-10.
48. Ohkuma R, Kubota Y, Horiike A, Ishiguro T, Hirasawa Y, Ariizumi H, et al. The prognostic impact of eosinophils and the eosinophil-to-lymphocyte ratio on survival outcomes in stage II resectable pancreatic cancer. *Pancreas*. 2021;50(2):167-75.
49. Fischer A. Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future. *Nature Reviews Immunology*. 2023;23(6):397-408.
50. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immunol*. 2025.
51. Akalu YT, Bogunovic D. Inborn errors of immunity: an expanding universe of disease and genetic architecture. *Nature Reviews Genetics*. 2024;25(3):184-95.
52. Baloh CH, Chong H. Inborn Errors of Immunity. *Medical Clinics*. 2024;108(4):703-18.
53. Wadbudhe AM, Meshram RJ, Tidke SC. Severe combined immunodeficiency (SCID) and its new treatment modalities. *Cureus*. 2023;15(10).
54. Padron GT, Hernandez-Trujillo VP. Autoimmunity in primary immunodeficiencies (PID). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2023;65(1):1-18.
55. Qamar N, Fuleihan RL. The hyper IgM syndromes. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2014;46:120-30.
56. Sharifinejad N, Azizi G, Chavoshzadeh Z, Mahdaviani SA, Alan MS, Tavakol M, et al. Autoimmunity in monogenic combined immune deficiencies with associated or syndromic features. *Frontiers in immunology*. 2022;13:1023127.
57. Yapıcı Ş, Kılıç SŞ. Wiskott Aldrich Sendromu. *Güncel Pediatri*. 2008;7(1):119-23.

58. Riboldi GM, Samanta D, Asuncion RMD, Frucht S. Ataxia-Telangiectasia. StatPearls [Internet]: StatPearls publishing; 2024.
59. Biggs SE, Gilchrist B, May KR. Chromosome 22q11. 2 deletion (DiGeorge syndrome): immunologic features, diagnosis, and management. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2023;23(4):213-22.
60. Firtina S, Ng YY, Ng OH, Kiykim A, Ozek EY, Kara M, et al. Primary antibody deficiencies in Turkey: Molecular and clinical aspects (oct, 10.1007/s12026-021-09242-z, 2021). 2021.
61. Wall LA, Wisner EL, Gipson KS, Sorensen RU. Bronchiectasis in primary antibody deficiencies: a multidisciplinary approach. *Frontiers in immunology*. 2020;11:522.
62. Smith T, Cunningham-Rundles C. Primary B-cell immunodeficiencies. *Human immunology*. 2019;80(6):351-62.
63. Min Q, Meng X, Wang J-Y. Primary antibody deficiencies. *B Cells in Immunity and Tolerance*. 2020:117-44.
64. Remiker A, Bolling K, Verbsky J. Common Variable Immunodeficiency. *Medical Clinics*. 2024;108(1):107-21.
65. Lee TK, Gereige JD, Maglione PJ. State-of-the-art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;127(1):19-27.
66. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016;4(1):38-59.
67. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: an overview. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;127(6):617-26.
68. Dieudonne Y, Martin M, Korganow A, Boutboul D, Guffroy A. EBV and immunodeficiency. *La Revue de Medecine Interne*. 2021;42(12):832-43.
69. Agostini C, Blau I-W, Kimby E, Plesner T. Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency—an expert opinion. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016;12(9):921-6.
70. Tortorici MA, Lawo J-P, Weide R, Jochems J, Puli S, Hofmann J, et al. Privigen® has similar pharmacokinetic properties in primary and secondary immune deficiency. *International Immunopharmacology*. 2019;66:119-26.
71. Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017;56(1):45-9.

72. Sil A, Basu S, Joshi V, Pilia RK, Siniah S, Suri D, et al. Immunoglobulin replacement therapies in inborn errors of immunity: a review. *Frontiers in Pediatrics*. 2024;12:1368755.
73. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1299.
74. Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. On the use of lymphocyte to neutrophil ratios in laboratory medicine. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2020;510:26.
75. Soehnlein O, Swirski FK. Hypercholesterolemia links hematopoiesis with atherosclerosis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2013;24(3):129-36.
76. Sawant S, Tucker B, Senanayake P, Waters DD, Patel S, Rye K-A, et al. The association between lipid levels and leukocyte count: a cross-sectional and longitudinal analysis of three large cohorts. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2021;4:100024.
77. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *Journal of Allergy and clinical Immunology*. 2018;141(3):1028-35.
78. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: hematological malignancies and autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:928062.
79. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(1):7-15.
80. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S182-S94.
81. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC research notes*. 2017;10:1-4.
82. Walsh S, Cook E, Goulder F, Justin T, Keeling N. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*. 2005;91(3):181-4.
83. Bülbül Y, Diken ÖE, Uğur E. Ulusal yayınlar ışığında Türkiye’de bronşektazi. *Tüberküloz ve Toraks*. 2020.
84. Castro I, Ruiz J, Tacias M, Montero M, Salavert M. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Revista Española de Quimioterapia*. 2019;31(Suppl 1):56.
85. Ojha A, Živković SA. Neurological Emergencies in the Immunocompromised Population. *Emergencies in Neurology: Volume II: Springer*; 2019. p. 157-70.

86. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal manifestations and complications of primary immunodeficiency disorders. *Immunology and Allergy Clinics*. 2019;39(1):81-94.
87. Gil-Vernet S, Amado A, Ortega F, Alarcón A, Bernal G, Capdevila L, et al., editors. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients: MITOS study. Transplantation proceedings; 2007: Elsevier.
88. Pikkarainen S, Martelius T, Ristimäki A, Siitonen S, Seppänen MR, Färkkilä M. A high prevalence of gastrointestinal manifestations in common variable immunodeficiency. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2019;114(4):648-55.
89. Avramidou M, Angst F, Angst J, Aeschlimann A, Rössler W, Schnyder U. Epidemiology of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged Swiss adults: prevalences and comorbidities in a longitudinal population cohort over 28 years. *BMC gastroenterology*. 2018;18:1-10.