

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Rahmi ÖRS
ANABİLİM DALI BAŞKANI

SÜTÇOCUĞUNUN GEÇİCİ HİPOGAMMAGLOBÜLİNEMİSİ TANILI
HASTALARIMIZIN PERİFERİK KAN LENFOSİT ALTGRUPLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. İlhami SAĞLAM

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İsmail REİSLİ

KONYA - 2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. KISALTMALAR	1
2. GİRİŞ	2
3. GENEL BİLGİLER	4
4. MATERYAL VE METOD	20
5. BULGULAR	23
6. SONUÇLAR	40
7. TARTIŞMA	42
8. ÖZET	53
9. SUMMARY	55
10. KAYNAKLAR	57
11. TEŞEKKÜR	61

1. KISALTMALAR

APC	:Antigen Presenting Cell
Btk	: Bruton tyrosine kinase
CVID	: Common Variable Immunodeficiency
HIV	: Human Immundeficiency Virus
Ig	: İmmunglobulin
IL	: Interleukin
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
Kd	:Kilodalton
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NK	: Naturel Killer
PKL	: Periferik kan lenfositleri
PLAG	:Periferik kan lenfosit altgrupları
PML	: Polimorfonükleer lökosit
THI	: Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy
Th	: Yardımcı T lenfosit
Tc	: Sitotoksik T lenfosit
TLS	: Toplam Lenfosit Sayısı
TNF	:Tümör nekroz faktör
CD	: Cluster of Differentiation
TCR	: T hücre reseptörü
WHO	: World Health Organisation

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Organizma kendisini yabancı olan çevresel ajanlara karşı kompleks bir yapıda olan ve değişik mekanizmaları bulunan immün sistem ile korumaktadır. İmmün sistemin ve immün yanıt değişikliklerinin pek çok hastalığın patogenezinde yer aldığı anlaşıldığından beri, hastalardaki immün durumun değerlendirilmesi; temel olarak tanı ve zaman zaman da prognozun belirlenmesinde anlamlı bir faktör haline gelmiştir(59,61). Organizmanın immün durumunu; özellikle de hücreli immüniteyi sayısal olarak değerlendirmede immünfenotiplendirme yöntemi kullanılmaktadır(5,62). Periferik kanda bulunan T ve B lenfositler ile Natural Killer (NK) hücreleri yüzeylerinde çok sayıda farklı yüzey belirleyicileri taşırlar. İşte bu yüzey antijenleri sayesinde özel antikorlar kullanılarak immünfenotiplendirme yapılmaktadır. Periferik kan lenfositlerinin immünfenotiplenmesi immünolojik ve hematolojik birçok hastalığın tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilip izlenmesinde çok önemli rol oynamaktadır(53,63,64).

İmmün yetmezlikler, immün sistemin bir veya daha fazla bileşenindeki anormallikler sonucunda ortaya çıkan ve genellikle enfeksiyonlara karşı duyarlılıkla karakterize heterojen bozukluklardır(18). Fizyolojik hipogammaglobülinemi döneminin uzaması olarak tanımlanabilen sütçocuğunun geçici hipogammaglobülinemisi (transient hipogammaglobulinemi of infancy–THI-), toplumdaki gerçek sıklığı bilinmeyen bir primer immün yetmezlik durumudur. Bir takım patolojik mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen THI nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Bu durumu açıklayan mekanizmalar arasında, B hücrelerinin matürasyonunda gecikme, yardımcı T hücre (CD4+) matürasyon defekti, sitokinler arasındaki düzensizlikler gibi çeşitli görüşler yer almaktadır.

T, B lenfosit grup ve altgrupları ile NK hücrelerinin rölatif ve mutlak sayılarının yaşa göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Bu değişkenliğin sebebi temel olarak yaşla birlikte artan antijenik uyarılarla immün sistemin olgunlaşması ve normal immün yanıtın gelişmesidir. Son

yıllarda ülkemiz de dahil birçok ülkede çocuk yaş gruplarında T, B lenfosit grup ve altgrupları ile NK hücreleri orantısal ve mutlak sayısal olarak ölçülüp, toplumların normal değerleri belirlenmiştir.

Bu çalışmanın amacı THI tanılı hastalarımızın periferik kan lenfosit grup ve alt gruplarının yaşlara göre izlediği değişiklikleri incelemek ve sağlıklı Türk çocuklarının normal değerleri ile karşılaştırıldığında orantısal ve mutlak sayısal olarak anlamlı bir fark olup olmadığını saptamaktır.

3. GENEL BİLGİLER

İmmünite, organizmanın kendisine yabancı olan çevresel ajanlara karşı kendisini korumak amacı ile kullandığı mekanizmaların tümüdür. İmmünite, immün sistemde oluşan immün yanıt sayesinde şekillenir. İmmün yanıt, canlıların patojen mikrobiyal ajanlar ve neoplastik değişim gösteren hücreler üzerinde bulunan, kendisine yabancı molekülleri tanıyıp tepki verme, yani yok etme yeteneği; immün sistem ise, bu yanıtı oluşturma ile görevli organ ve hücre serilerinden oluşmuş yapı olarak tanımlanır(1).

İmmün sistem fonksiyonel açıdan doğal ve kazanılmış immün sistem olarak iki bölümde incelenir.

Doğal immün sistem:

Doğum ile birlikte kazanılır, organizmayı yabancı ajanlara karşı korumada en erken ve ilk sırada rol oynayan elemanlardan oluşur.

Doğal immüntenin yapı taşları:

1- Vücut yüzeyi-deri, mukoz membranlar, silier uzantılara sahip epitelyal hücreler, öksürük refleksi gibi fiziksel bariyerler

2-pH, yağ asitleri, enzim-lizozimler gibi kimyasal bariyerler

3-Serum proteinleri, interferon, kompleman gibi solubl elemanlar

4- Polimorfonükleer lökositler (PML), monosit-makrofajlar, sinir sisteminin mikrogial hücreleri gibi fagositler ve doğal öldürücü hücrelerdir.(1,2)

Doğal immünite elemanları sayesinde vücuda giren yabancı ajan etkisiz hale getirilerek hastalık oluşturmada yok edilmiş olur. Eğer bu şekilde korunma sağlanamaz ve olay hastalık ile sonuçlanırsa kazanılmış immün sistem aktive olur ve devreye girer(1,3).

Kazanılmış immün sistem:

Doğal immün sisteme göre daha geç devreye giren bu sistem her enfeksiyon ajanına karşı spesifik reaksiyon oluşturarak organizmayı bu ajana karşı korur. Kişinin aynı ajanla daha önce karşılaşmış olması kazanılmış immün yanıtın gelişebilmesi için gereklidir. Böylelikle iyileşme sağlanır ve spesifik bellek yerleşir.

Kazanılmış immün yanıtın başlangıç ve efektör faz olmak üzere iki komponenti vardır. Yabancı antijenin tanınması ve bu antijene yanıt oluşturabilecek lenfosit klonlarının çoğalması başlangıç fazını oluşturur. Tanınan antijenin etkisiz hale getirilip ortadan kaldırılmasını sağlayan sistemlerin aktivasyonu ise efektör fazdır. Kazanılmış immün yanıtın başlangıç fazında T lenfositler, B lenfositler ve makrofajlar; efektör fazında ise PML, makrofajlar ve mast hücreleri rol oynarlar ve kazanılmış immüitenin hücrel kolunu oluştururlar. Makrofajlar ve B lenfositler, yabancı antijeni işlemeye geçirip T lenfositlerin tanıyabileceği bir duruma getirdikten sonra T hücrelerine sunarlar. T lenfositleri tarafından tanınan yabancı antijen, PML ve sitotoksik hücreler sayesinde yok edilirler. Lenfositlerin antijenleri tekrar karşılaştıklarında hatırlamalarını sağlayan özgüllük ve bellek yetenekleri kazanılmış hücrel immün yanıtın temel taşlarıdır.

Kazanılmış immün yanıtın bir diğer elemanı ise antikor aktivitesi olan serum globulinleridir. Belli bir antijene karşı yanıt olarak B lenfositler, antikor üretmek salgılayan plazma hücrelerine farklılaşırlar. Antijene özgül olan bu globülinler kazanılmış immün yanıtın hümmoral kolunu oluştururlar(1,2,4).

İmmün sistem kabaca yukarıda belirtilen şekilde gruplandırılrsa da sistemin tüm elemanları arasında yakın bir işbirliği ve etkileşim vardır.

T lenfositlerin Temel İşlevleri ve Yüzey Belirleyicileri:

T lenfositler immün sistemde hücre aracılı immüitenin temel taşlarıdır. Kendisine sunulan antijenlere karşı verilecek immün yanıtı belirleyip, diğer immün sistem hücrelerini

etkileyerek ve yönlendirerek görev yaparlar. T lenfositler periferik kanda bulunan lenfositlerin %70-80'ini oluştururlar. Timus kaynaklı olan T lenfositler CD4+ (yardımcı T-Th) ve CD8+ (Sitotoksik T-Tc) olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılır(4,5).

Olgunlaşmış fonksiyonel T lenfositlerin yüzeyinde çok sayıda karakteristik yüzey antijeni bulunmaktadır. Bu antijenleri tanımlamada ortak bir dil CD (Cluster of Differentiation) kullanılmaktadır(6,7,8).

T lenfositlerin yüzeyinde bulunan moleküllerin yapısı ve fonksiyonları hakkında bilgi aşağıda verilmiştir.

CD3:

CD3 molekülü gamma, delta, epsilon, zeta ve eta olmak üzere 5 polipeptit zincirinden oluşmuş 81 kilodalton (Kd) ağırlığında bir glikoproteindir. Olgun T-lenfosit belirleyicisidir. Ayrıca T-hücre reseptörünün (TCR) hücre içinde kalan bölümünü oluşturur. TCR'nin hücre yüzeyinde belirerek fonksiyonlarını yürütmesini sağlar. CD3'ün organizmadaki en önemli fonksiyonu T-hücre aktivasyonunda rol oynamasıdır. Temel bir sinyal iletim molekülüdür(4,5).

CD4:

CD4 molekülü 55 Kd'luk tek bir polipeptit zincirinden oluşmuş glikoproteindir. CD4 başlıca Th lenfositlerin belirleyicisidir. Periferik kandaki T lenfositlerinin %50-60'ı ve timositlerin %75'ini oluşturur.

CD4+ molekülü direkt olarak Major Histocompatibility Complex -Sınıf-II (MHC-Sınıf-II) antijenleri ile ilişkili olarak fonksiyon görür. CD4+ olan T lenfositler, yabancı antijeni ancak APC (Antigen Presenting Cell-antijen sunan hücre)'de işleme uğrayıp MHC-Sınıf-II molekülü ile birlikte hücre yüzeyinde yer aldığında tanıma yeteneğine sahiptir. CD4 molekülü MHC-Sınıf-II

ile olan fonksiyonel anlamdaki ilişkileri yanında, T- lenfositlerinin timusdaki gelişimi üzerinde de önemli ölçüde etkilidir. CD4 ayrıca Human Immundeficiency Virus (HIV) için reseptör görevi yaparak bu virüsün T-lenfositte bağlanması rol oynar(9,10).

Yardımcı T-lenfositler (Th hücreler) kendi içinde iki temel altgruba ayrılır. Her ikisi de CD4+ olup ürettikleri sitokin ve fonksiyonları açısından farklılık gösterir(5).

Th1: İnterferon γ (INF- γ), IL-2, Tümör Nekrozis Faktör- β (TNF- β) üretirler. Temel olarak bakteri ve parazitlerin opsoninlenmesi, komplemanla fiksasyonu ve makrofajların aktivasyonu sonucu antijenlerin yok edilmesi işlevlerini yürütürler. TH1 tipi hücreler fagosit bağımlı inflamasyonda ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda çok önemli role sahiptir.

Th2: Bu yardımcı T lenfositler IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 üretirler. İmmunoglobulinler yoluyla (IgE dahil) uyarılırlar. Eozinofil aktivasyonu ve farklılaşmasını sağlar. Alerjik inflamasyon ve anti-paraziter immünitelerde önemli rol oynamaktadırlar. Th1'den farklı olarak fagositten bağımsız inflamasyonda rol alır ve fagositozu inhibe ederler(4,5,11,12).

Th1 ve Th2'den farklı olarak Th0 ve Th3 tipi T lenfositlerde tanımlanmıştır. Th0, Th1 ve Th2'nin salgıladığı sitokinleri üretirler. Th3 ise TGF- β (Transforming Growth Factor) üretir(11).

CD4+ Th hücrelerinin başlıca görevi antijene özel antikor oluşturan B hücrelerine yardım etmektir. Bu hücrelerin ayrıca presitotoksik hücrelerin sitotoksik hücrelere dönüşmelerinde de yardımcı oldukları bildirilmektedir. Bu yardımı B lenfosit çoğalması ve farklılaşmasında etkin rol oynayan çeşitli antijene özel sitokinler salgılayarak yaparlar. B hücreleri bu sitokinlere uygun reseptörler geliştirerek Th hücrelere yanıt verirler. B hücreleri antijen yoğunluğunun az olduğu ve antijene özel B hücre topluluğunun artmış olduğu hallerde T lenfositlere antijen de sunabilirler. Bunun dışında T hücreler, B lenfositlerine nonspesifik yardım da sağlarlar. Antijen

konsantrasyonu yüksek olduğunda yardım MHC bağımlı olmaksızın, yani nonspesifik olarak oluşabilir. Düşük antijen yoğunluğunda ise CD4+ hücrelerin yardımı kesinlikle MHC kısıtlı olup T hücreler sadece haplotipleri aynı olan B lenfositlere yardım sağlayabilirler(5).

CD8:

CD8 α ve β polipeptit zincirinden oluşmuş glikoprotein yapısında bir moleküldür. CD8+ T lenfositler sitotoksik fonksiyonlardan sorumludur. Periferik T lenfositlerin %20-40'ı, timositlerin %80'i bu antijeni taşırlar.

Sitotoksik T lenfositler viral ajanlarla enfekte olmuş hücrelerin ve tümör hücrelerinin öldürülmesinde rol oynarlar. CD8+ T lenfositler MHC-sınıf-I molekülü ile bir arada bulunan antijenleri tanırırlar. Konak hücre virüsle enfekte olduğunda virüs yüzeyindeki peptidleri belirleyip bu hücreleri MHC bağımlı olarak öldürürler (4,11).

B Lenfositlerin Temel İşlevleri ve Yüzey Belirleyicileri

B lenfositler humoral immünitinin temel hücresidir. B lenfositlerin en önemli fonksiyonları kazanılmış immün sistemde rol alan immünoglobulinleri sentez edip, salgılamalarıdır. B lenfositler Ig sentez ve salgılamaları sayesinde organizmayı mikroorganizma ve diğer antijenlere karşı korumada rol oynar. Ayrıca B lenfositlerin salgıladığı Ig'ler birçok otoimmün (kollajen doku, böbrek, deri hastalıkları, nörolojik, hematolojik hastalıklar v.d.) ve alerjik hastalıklarda temel rol oynar. B lenfositler periferik kandaki lenfositlerin %10-15'ini oluştururlar.

B lenfositler, T lenfositler veya antijenlerle aktive olduklarında bölünür, bazıları bellek B lenfosite dönüşür, diğerleri plazma hücrelerine farklılaşır. Böylece B lenfositlerin antijene özel antikor salınımı sağlanır. Bu B lenfositlerin temel fonksiyonudur.

B lenfositlerin yüzeyinde bulunan belirleyicilerden CD19 ve CD20, B lenfositlere özgü olup bu hücrelerin tanımlanması ve fonksiyonlarında önemli rol oynarlar. CD19; sadece B lenfositlerde bulunur. B lenfosit aktivasyonunu düzenler. CD20; olgun B lenfosit belirleyicisi olup B hücre aktivasyonunda da aracı rol oynar.

B lenfositlerin yüzeyinde ayrıca CD72, CD23, CD5, CD22, CD40, LFA-1, ICAM-1 molekülleri bulunmaktadır. Bunlar arasında CD40, B lenfositlerin hücre hücre teması sonucu oluşan aktivasyonunda önemlidir. T lenfosit aktivasyonu sonucu yüzeyinde eksprese olan CD40L ile B lenfositlerin CD40 molekülünün etkileşmesi yoluyla T-B hücre yardımı özellikle Ig izotip değişimi için mutlaka gereklidir (13,14).

Natural Killer Hücrelerinin Temel İşlevleri ve Yüzey Belirleyicileri

Periferik kanda bulunan hücreler içinde T ve B lenfositlerden sonra gelen 3. ana gruba NK hücreler adı verilmektedir. NK hücreler akciğer, karaciğer, barsak lenf dokusu, periferik kan, Kİ ve dalakta bulunurlar. Karaciğerde lenfoid hücrelerin %35'ini, akciğerde %25'ini, dalakta %15'ini, periferik kanda %10-15'ini ve Kİ'de %0,5'ini oluşturur. T lenfositlerin aksine timus ve lenf nodlarında çok nadir bulunurlar (15,16,17).

NK hücreler lenfosite göre daha büyüktür (10-12 µm) ve daha geniş sitoplazması olup daha az intrasitoplazmik materyal içerir. Sitoplazmasında yoğun azurofilik granuller (peroksidaz negatif), iyi gelişmiş golgi cisimciği olup büyük granüllü lenfositler olarak da tanımlanırlar.

NK hücreler bazı tümör hücrelerini ve virüs ile enfekte hücreleri nonspesifik mekanizma ile yani MHC bağımlı olmadan ve önceden duyarlanmadan öldürme yeteneğine sahiptirler.

İMMÜNYETMEZLİKLER

İmmün yetmezlikler, immün sistemin bir veya daha fazla bileşenindeki anormallikler sonucunda ortaya çıkan ve genellikle enfeksiyonlara karşı duyarlılıkla karakterize heterojen bozukluklardır (18). Bunlar iki grupta incelenebilir.

1. Primer veya konjenital immün yetmezlikler: İmmün sistem hücrelerinin gelişim ve olgunlaşma anormalliklerine bağlı olan kalıtsal hastalıklardır. Bunlardan çoğu tek gen defektiyle seyrederken, diğer kısmı da poligenik olabilir ya da genetik olarak belirlenmiş özelliklerin çevresel veya enfeksiyöz streslerle etkileşimiyle ilişkilidir (19).

2. Sekonder veya kazanılmış immün yetmezlikler: Malnutrisyon, kanserler, immünosupresif ilaçlarla tedavi veya immünkompetan hücrelerin enfeksiyonları (HIV) sonucunda gelişen immün yetmezliklerdir (18).

Primer immün yetmezlik hastalıkları, primer ya da doğumsal immün yetmezlik bozuklukları sonucunda gelişen kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyreden hastalıklar grubudur (20). Kalıtsal gen defektlerine bağlı olarak, immün sistemin işleyişinde ortaya çıkan bozukluklar ile karakterize hastalıklardır. Gelişmiş ülkelerde toplumda görülme oranı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir (21,22). Tüm primer immün yetmezlikler göz önüne alındığında bu hastalıkların insidansı 1/ 2.000-10.000 canlı doğum olarak bildirilmektedir. Genel popülasyondaki prevalansları ise 1/10.000-9/10.000 arasında değişmektedir (21,22). Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde tam insidansı bilinmemekle birlikte, özellikle otozomal resesif geçiş gösterenlerin daha sık görülmesi beklenmektedir. Ülkemizde Yorulmaz ve ark. Konya'da yaptıkları çalışmada Çocuk İmmunoloji ve Alerji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %25'inde ve çocuk sağlığı ve hastalıkları

polikliniğine başvuran hastaların da yaklaşık %1'inde Primer immün yetmezlik (PİY) olduğunu saptamışlardır(22a). Bu oranlar PİY'lerin sanıldığından daha sık hastalıklar olduğunu düşündürmektedir.

Bruton'un 1952'de Doğumsal Agammoglobulinemili hastayı tanımlamasından bu yana 100 kadar primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmış olup, bunlardan yaklaşık 75'inde altta yatan moleküler bozukluk belirlenebilmiştir (23). Laboratuvar yöntemlerinin gelişmesiyle her sene yeni immün yetmezlikler belirlenmektedir (24). Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği, Primer İmmün Yetersizlikleri sınıflandırma komitesi (IUIS-PID classification committee) tarafından 2006 yılında yapılan sınıflandırma tablo 1'de gösterilmiştir (25).

Tablo 1 : Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması.

I. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
II. Kombine immün yetmezlikler
III. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
IV. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları
V. Fagositik işlev bozukluğu
VI. Kompleman eksiklikleri
VII. Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
VIII. Diğer immün yetmezlikler.

Primer immün yetmezliklerin patojenezinde genetik bozukluklar olabildiği gibi kromozom anomalileri, ilaçlar, beslenme bozukluğu, vitamin eksikliği ve enfeksiyonlar da olabilir (26).

Primer immün yetmezliklerin %50-60'ını humoral immün sistem bozuklukları, %10-15'ini T hücre defektleri, %15-29'unu kombine immün yetmezlikler, %10-15'i fagositer sistem defektleri ve %1-3'ünü kompleman sistem bozuklukları oluşturmaktadır (27,28). Tüm immün sistem bileşenleri birbirleriyle yakın ilişki içerisinde olup böyle bir sınıflama; hastalıkları daha anlaşılabilir kılmak için oluşturulmuştur. Doğumsal hastalıklar genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Primer immün yetmezlik hastalıklarının ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastaların erken dönemde tanı almasını sağlamaktadır.

ANTİKOR EKSİKLİĞİNE BAĞLI İMMÜN YETERSİZLİKLER

B hücre yokluğu ve fonksiyonunun anormallikleri, azalmış immünoglobulin üretimi ve antikor eksikliğiyle sonuçlanır. Bu eksiklikler tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, özellikle de otit, sinüzit ve pnömoniye neden olur. Tüm bunlar hayatın ilk yılında anneden geçen antikorların kaybolmasıyla başlar. Enfeksiyonlar sıklıkla solunum yoluna ek olarak deri ve gastrointestinal sistemi de tutabilir. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 : Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler.

- ❖ Süt çocuğun geçici hipogammaglobulinemisi
- ❖ Agammaglobulinemi
 - X'e bağlı
 - Otozomal resesif
- ❖ Selektif IgA eksikliği
- ❖ Değişken immün yetmezlik
- ❖ IgG alt grubu eksikliği
- ❖ Spesifik antikor eksikliği
- ❖ κ ve λ zincir eksikliği
- ❖ Selektif IgM eksikliği
- ❖ Hiper IgM sendromları
 - Activation-Induced Cytidine Deaminase defektinin olduğu tip (HIGM-2)
 - Urasil Glycosylase defektinin olduğu tip

Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi

(Transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI)

Geçici hipogammaglobülinemi terimi ilk kez 1956 Gitlin ve Janeway tarafından kullanılmıştır (29). THI uzun yıllardır tanımlanmasına ve diğer humoral immün yetmezliklerin patogenezinde rol oynayan genler saptanmasına rağmen bu özel durum hakkında az şey bilinmektedir.

İmmün sistemin ana şekilli elemanları olan B lenfositlere gestasyonel 15. haftada rastlanır. Bununla birlikte 18-20. gestasyonel haftalara kadar serum Ig düzeyleri çok düşüktür. (100 mg/dl nin altındadır) Yenidoğanların serum Ig düzeyleri 3. trimesterde plasenta yoluyla anneden geçen IgG'den oluşur (30). IgG1 ve IgG3 ün geçişi aktif transportladır, çünkü bu Ig alt gruplarının trofoblastlardaki Fc reseptörlerine karşı yüksek afiniteleri vardır (31,32). Doğumda serum IgG düzeyleri maternal serum IgG düzeyine eşit veya hafif yüksektir (30). Prematür infantlar düşük IgG düzeyine sahiptir. 30-34 haftalık prematür infantların kord kanında IgG düzeyi yaklaşık olarak 400 mg/dl dir (33). İntrauterin gelişme geriliği (small for gestational age:

SGA) olan bebeklerde IgG düzeyleri, term bebeklerden daha düşük olabilir, bu bozulmuş plasental transportu yansıtır (31,34).

Doğum sonrasında maternal kaynaklı IgG düzeyleri hızlı bir şekilde azalmaya başlar. En düşük düzeyleri olan 400 mg/dl ye yaklaşık olarak 3-6 aylarda ulaşır. Bu dönemde infant kendi immunglobulinlerini üretmeye tamamen başlamamıştır. Bu birbirini takip eden olaylar dizisi fizyolojik hipogammaglobulinemi olarak kabul edilir. Bu fenomen daha çok prematür infantlarda bildirilmiştir. Çünkü onlar doğumda daha düşük IgG düzeyine sahiptirler ve 3 ay sonunda ulaşılacak IgG düzeyi de daha düşüktür. Ballow ve arkadaşları 25-28 ve 29-30 haftalık doğan prematüre bebeklerde 3 aylıkken 60 mg/dl ve 100mg/dl IgG konsantrasyonları rapor ettiler (35). İlginç olarak bu infantların çoğunda çok düşük IgG konsantrasyonlarına rağmen enfeksiyon insidansında yükseklik yoktu. Bir yaşına gelindiğinde toplam IgG konsantrasyonu yetişkinin yaklaşık %60'ı kadardır. Doğumdan sonra IgG alt gruplarının sentez aşamalarında farklı paternler görülür. On-oniki yaşlarda IgG1-G3 düzeyi IgG2 -G4 ten daha erken yetişkin düzeye ulaşır (36).

IgA, IgM, IgD, IgE 'nin normal şartlarda plasental geçişi yoktur. Kord kanında IgM ya da IgA düzeyinin yükselmesi intrauterin enfeksiyon varlığını düşündürür (37). Normal infantta doğumdan sonraki ilk bir ay içerisinde yeni çevrenin yoğun antijenik stimülasyonuna cevap olarak IgM düzeyi hızla artar. 1 yaş sonunda erişkin düzeyin %60 'ına ulaşılmıştır. IgA düzeyinin artışı daha yavaştır. 1 yaş sonunda erişkin dönemin %20 düzeyine ulaşılmıştır. Bu artış adolesan döneme kadar devam eder (38).

Tanımlama: Yaşamın ilk 3-6 ayları arasında normal olarak görülen fizyolojik hipogammaglobulinemi döneminin uzaması transient hipogammaglobulinemi (THI) olarak tanımlanır. Bununla birlikte tanı için gerekli kriterler standardize edilebilmiş değildir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1992 yılında IgG ve IgA düzeylerinin birlikte azalmasını kriter olarak

kabul etmiştir (39). Son yayınlarda bir ya da daha fazla Ig'nin immun yetmezlik sınırında düşük olması, hücrel ve diğer immun yetmezliklerin klinik ve laboratuvar olarak olmadığı gösterilmesi kriter olarak kabul edilmiştir (20). Raporların çoğunda IgG düzeyi zorunlu kriter olarak kullanırken, diğerlerinde diğer Ig'lerin düşük olması kullanılmıştır (40). En çok kullanılan tanı kriteri ise IgG düzeyine dayanır. Diğer Ig düzeylerinde azalma olsun yada olmasın IgG nin yaşa göre belirlenen düzeyin 2 standart sapma altında olması önemlidir (40,41).

İnsidans: THI'nin tam olarak sıklığı tanımlanamamıştır. Çeşitli merkezler arasındaki çalışmalarda insidanslar farklı olarak bulunmuştur. Hastaların çoğunun asemptomatik olması veya ciddi enfeksiyon tablolarının nadir görülmesi nedeniyle gerçek insidans bilinmemektedir. Tiller ve Buckley (41) 10 bin hastanın 11'inde tespit etmişlerdir. Dressler ve arkadaşları benzer şekilde 11 yılda 8000 den fazla örnekte 5 olgu tanımlamışlar (42). Walker ve arkadaşları (43) 10 yılda 2468 hastanın 15 inde kesin, 25 inde muhtemel THI (%1.5) rapor etmişlerdir. Bu insidansın 1.000.000 canlı doğumda 21-61 olduğunu gösterir (38). Kanada immunoloji kliniğine yönlendirilen 1632 infantın 35 inde THI (%2.1) tanısı konmuştur (44). Bu hastalar kliniğe tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle refere edildiklerinden dolayı onlar bu durumun gerçek sıklığını göstermezler. Yorulmaz ve ark.'ı 5 yıllık bir sürede primer immünyetmezlik tanısı konulmuş 1054 hastada THI oranını %37.9 olarak bulmuşlardır(22a). Aynı sürede Konya'da 200.000 doğum olduğu göz önüne alındığında THI insidansı binde 2 olarak tahmin edilebilir(22a).

THI insidansının çeşitli merkezler arasında farklılığı en iyi bu bozukluğun tanısı için kesin kriterlerin olmayışı ile açıklanabilir.

Patogenez: Bir takım patolojik mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen THI nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Bu mekanizmalar arasında, B hücrelerinin matürasyonunda gecikme, yardımcı T hücre (CD4+) matürasyon defekti, sitokinler arasındaki düzensizlikler yer

almaktadır. Hatta THI'nin diğer immün yetmezlik durumlarının klinik olarak heterozigot bir tipi olduğu ileri sürülmüştür.

1981 yılında Siegel ve arkadaşları THI'nin nedeninin yardımcı T lenfositlerin matürasyon defektine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (45). Bu teori B hücresi sayı ve fonksiyonlarının normal olmasına rağmen CD4+ T hücre sayı ve fonksiyonlarında defekt tespit edilmesiyle desteklenmiştir. Araştırmacılar bu defektin geçici olduğunu da kanıtlamışlardır.

Son zamanlardaki çalışmalar THI patogenezinde sitokinlerin de önemli bir yeri olduğunu göstermiştir. Kowalczyk ve arkadaşları (46) THI'li hastalarda TNF- α , TNF- β , IL-10 üretiminin arttığını, diğer sitokinlerin salınımında (IL-1, IL-4, IL-6 gibi) önemli bir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Aynı zamanda kültür ortamına eklenen TNF- α ve TNF- β 'nin IgG ve IgA sekresyonunu baskıladığını da gösterdiler. Serum IgG düzeyleri normal olan THI'li hastalarda TNF- α ve TNF- β üretiminin azaldığı, ama IL-10 üretiminde değişiklik olmadığı gösterildi. Bu bulgularla B hücrelerinden IgG salınımında, TNF üretimi ve IL-10 arasındaki dengenin önemli olduğu anlaşıldı (46).

THI'li hastalarda protein yapıdaki antijenlere karşı oluşan immün yanıt hızlıken bakteriyel polisakkarit yapıdaki antijenlere karşı oluşan immün yanıt yetersiz olarak bulunmuştur. Bundan dolayı B lenfositlerden Ig sentezlenmesindeki matürasyon defektinin hastalıktan sorumlu olduğunu bildiren yayınlar da vardır (41,47).

THI'nin ailevi geçiş şekli bilinmemekte olup, kız ve erkek çocuklarda eşit sıklıkta görülmektedir. Ülkemizden Yorulmaz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada erkek/kız oranı 2.1 olarak bulunmuştur().

Klinik: Belirti ve semptomlar çeşitlidir. THI tanı şekline dayanarak 2 farklı grupta tanımlanmıştır. Birinci gruptakiler iyi tanımlanmış diğer immün yetmezlikli hastaların yakınlarından oluşur. Çoğunun sağlığı iyidir ve tekrarlayan enfeksiyon hikayesi yoktur. Tanı

sadece Ig düzeyinin ölçülmesi yoluyla konulmuştur. Bu hastaların Ig düzeyleri zamanla normale döner ve klinik olarak asemptomatik kalırlar (41).

Diğer bir grup hasta ise yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlayan tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle saptanan hastalardır. Hastalık spektrumu geniştir (38). En sık başvuru sebebi tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (%50-93). Tekrarlayan pnömoniler, tekrarlayan otit ve sinüs enfeksiyonları, tekrarlayan gastroenterit atakları, astım ve diğer allerjik hastalıklar (atopik dermatit, allerjik rinit), bakteriyel menenjit, sepsis görülebilir.

Serum IgG düzeyleri yaşa göre belirlenmiş olan normal düzeylerin 2 standart sapmasının (SDS) altındadır. Sıklıkla IgA düzeyi ve bazen IgM düzeyinde de düşüklükler görülebilir. Bazı hastalarda her 3 ana Ig tipinde düşüş görülebilmektedir. Flow-sitometrik olarak T, B, NK hücrelerinin değerleri normal persentil aralığındadır. CD3+ ve CD4+ T lenfositlerinin oranı biraz azalmış olabilir ama T hücre sayı ve fonksiyonları normaldir. Tetanoz toksini, difteri toksini, polio, H. influenzaya karşı oluşan antikor yanıtı immunizasyonu sağlayacak düzeydedir. İzohemaglutinin titreleri (Anti-A ve Anti-B) normal düzeyler aralığındadır (41,47).

Ayırıcı tanı: THI kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak bu tanı laboratuvar ve klinik iyileşme sağlanana kadar güven vermez. Bu süre içerisinde diğer primer immün yetmezlik durumlarıyla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu nedenle 3-6 aylık aralıklarla Ig düzeyleri takip edilmelidir. X-linked Agammaglobulinemia (XLA- Bruton Hastalığı), kolaylıkla THI'den ayrılabilir. XLA'da tüm Ig türlerinde eksiklik vardır. Erkek çocukların hastalığıdır, Bruton tyrosine kinase (Btk) mutasyonu saptanır(48). Antikor üretimi hemen hemen yok gibidir. Periferik lenfoid doku azalmıştır. Dolaşımda B lenfositler ya çok azalmış ya da yoktur. Pek çok piyojenik enfeksiyon yaşamın ilk ya da ikinci yılında başlar (49,50).

Common Variable Immunodeficiency (CVID)'de sık görülen bir hipogamaglobulinemi tipidir. Sıklıkla yaşamın 2-3. dekadında tanı alır. Tipik olarak bu hastalar değişik Ig

konsantrasyonları ile koruyucu spesifik antikor düzeyi üretimi yapamazlar. Çoğunda bazı hücrel immunité bozuklukları da vardır (49,50), tersine THI de humoral ve hücrel immunité sağlamdır ve antikor yanıtı vardır.

Prognoz: THI uzun süredir bilinmesine rağmen, hastaların uzun dönem takipleri hakkında az şey bilinmektedir (44). Yapılan araştırmaların çoğunda spontan klinik düzelmenin 9-15. aylarda olduğu, laboratuvar olarak normal Ig düzeylerine 2-4 yaşlarında ulaşıldığı bildirilmektedir (38,51). Bununla birlikte sınırlı sayıda hastada düşük Ig düzeylerinin 5 yaşa kadar devam ettiği gösterilmiştir (40,41). Dalal ve ark.'nın (44) bir çalışmasında 35 hastanın 32'si (%90) 6-100 ayda normale dönerken 3 hastanın Ig düzeylerinde düzelme olmamıştır. Ülkemizden Doğu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalar 5 ila 28 ay takip edilmiş olup 21 (%70) hastanın Ig seviyelerinin, yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 27 aylıkken ulaştığı, 21 hastanın 16'sında iyileşmenin 36 aylıktan önce izlendiği bildirilmiştir(51a). Yorulmaz ve ark.'nın çalışmasında ise THI'lı hastalar 3-52 ay (ortalama 14 ay) takip edilmiş ve 25 (%21.5) hastada immünglobülin seviyeleri yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 12 ayda ulaşmış (aralık 5-31 ay), 91 (%78.5) hastanın Ig'lerin seviyesindeki düşüklüğün devam etmiş olduğu bildirilmiştir. Bu düşük oranı ortalama takip sürelerinin kısalığı ile açıklamışlardır(22a).

Yapılan çalışmalarda 3 farklı değerlendirme paterni ortaya çıkarılmıştır. Birinci ve en yaygın patern yaş büyüdükçe az enfeksiyon geçiren ve normal serum Ig düzeyi, IgG subgrupları ve spesifik antikor üretimine sahip hastalardır. Bunların bazılarında başlangıçta spesifik antikor yanıtı düşük, ancak aşılama ile cevap normaldi. Bu durum 10 yıl kadar sürebilir ve geçici bir fazdır.

İkinci grup tekrarlayan enfeksiyonlardan yakınan ve IgG düzeyleri düşük kalan ve aşılamaya rağmen yeterli antikor yanıtı veremeyenlerden oluşur. Bu hastalar IVIG replasmanı

gerektirir. İnfant döneminde ortaya çıkması alışılmadık olmasına rağmen bu hastalar CVID olarak kabul edilirler.

3. grup normal serum IgG düzeyine rağmen ciddi enfeksiyon geçirmeye devam eden gruptu. Aşılamaya yeterli ancak kısa süreli cevap veriyorlardı, normal IgG'ye rağmen bu gruptakiler bundan dolayı disgammaglobulinemia olarak sınıflandırıldı.

Tedavi: THI'de tedavi konservatiftir. Enfeksiyonların çeşitliliği ve hastaların tedaviye verdiği cevaba bağlıdır. Çoğu hastada bakteriyal enfeksiyonlarda sadece antibiyotik tedavisi yeterlidir. Sık tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda profilaktik amaçlı antibiyotik tedavisi verilebilir. THI'lı çocuklarda rutin immunizasyona devam edilir. Yeterli antikor yanıtının olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Konjuge heptavalent pnömokok aşuları ile büyük oranda otit ve pnömoniden korunulur. IVIG nadir olarak kullanılır (38,44,52). Aşılarla karşı immun yanıtı yetersiz olan, büyüme geriliğine sebep olacak tekrarlayan enfeksiyonlar geçiren, hayatı tehdit edecek enfeksiyonlar geçirenlerde (sepsis) IVIG kullanılabilir.

4. MATERYAL VE METODLAR

Materyal:

Çalışmada, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Çocuk İmmunoloji ve Allerji bölümünde Kasım 2001- Kasım 2006 tarihleri arasında takipli THI tanısı konulan 104 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hasta Gruplarının Seçimi:

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, şikayetlerinin başladığı yaş ve tanı yaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü, laboratuvar bulguları incelendi. Bu kapsamda anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikayesi, başvuru anındaki klinik durumları, absolü lenfosit sayıları, serum immünglobülin seviyeleri, periferik kan lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit subsetleri, takipleri esnasında gelişen komplikasyonlar, tedaviler, eğer varsa ölüm nedenleri kaydedildi. Hastalara ait veriler, hastane dosyası ve Çocuk İmmünoloji kartlarındaki kayıtları kullanılarak derlendi.

Yukarıda belirtilen bilgiler değerlendirildikten sonra hastalarda transient hipogammaglobülinemi için şu kriterler arandı(51a):

- 1- Başvuruda yaşı 4'ün altında olan hastalar
- 2- Bir veya daha fazla majör Ig'nin (IgG,A,M) serum seviyesinin yaşa göre olması gereken değerlerin 2SD'nın altında olması.
- 3- İzohemaglutininin titresinin normal olması (1/10 ve üzeri)
- 4- Hüresel immüitenin sağlam olması, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile diğer immün yetmezlik sendromlarının olmaması (Hastaların hiçbirinde şiddetli immün yetmezliğe ait aile hikayesi yoktu).

Her hasta kendi durumuna göre klinik olarak düzelinceye ve immuglobulinleri normale gelinceye kadar 3 ile 6 aylık periyotlarla kontrole çağrıldı. Kontrollerde, hastanın sağlık durumu ve laboratuvar testleri bir bütün olarak incelendi. Böylece hastaların THI tanıları kesinleştirildi. Laboratuvar testlerinden; Ig'leri, isohemaglutinin titreleri (Anti-A, Anti-B, N:≥1/10), toplam lenfosit sayıları (TLS), periferik kan lenfosit alt grupları (CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD 16 + 56+) rölatif (%) ve mutlak sayıları ($\times 10^9/L$) her bir hasta için formlara kaydedildi.

Çalışmamızda, sağlıklı Türk çocuklarında periferik kan lenfosit altgrup düzeylerinin belirlendiği ve Türk çocukları için referans değerlerin elde edildiği Tanıl Kendirli'nin uzmanlık tez çalışmasının verileri, kendisinden izin alınarak kontrol grubu olarak kullanılmıştır(52a).

Metodlar:

Tam kan sayımı: EDTA'lı tüplere alınan periferik kan örnekleri Beckman Coulter Gen-S, laser sistem cihazında çalıştırılarak Hb, BK, nötrofil ve lenfositlerin rölatif oran ve absolü sayıları hesaplanmıştır. Mutlak lenfosit sayısı bir yaşın altında $3000/mm^3$ 'den ve bir yaşın üzerinde $1500/mm^3$ 'den düşük ise lenfopeni ve nötrofil sayısı $1500 /mm^3$ 'den düşük ise nütropeni olarak değerlendirildi.

Serum immünglobulin ve altgrupları: Nefelometrik yöntemle (Date behring marburg GmbH, Germany) çalışılmış ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırılmıştır.

Periferik lenfosit altgrup analizi: Dört renkli flow cytometry (BD Facs Calibur, BD Calibur, BD Biosciences, San Jose, California, USA) yöntemle yapılmıştır.

İzohemaglutinin titreleri : Standart metodlara göre hastanemiz kan bankasında saptanmıştır.

THI'lı hastaların TLS, CD3+ T lenfosit, CD4+ T lenfosit, CD8+ T lenfosit, CD19+ B lenfosit ve CD 16 + 56+ NK hücre oranları ve bu hücrelerin mutlak sayıları sağlıklı Türk çocuklarının normal değerleri ile karşılaştırıldı. Yine zaman içinde yaşa bağımlı olarak toplam

lenfosit sayıları ile periferik kan lenfositlerinin oran ve mutlak sayı değişimleri irdelendi ve sağlıklı Türk çocuklarının değişimleri ile karşılaştırıldı. Hastaların verilerinin sağlıklı Türk çocuklarının verileri ile değerlendirilmesi için, THI'lı hastalar periferik kan lenfosit altgruplarının çalışıldığı yaşı göre üç gruba ayrıldı: Grup 1: 6 ay- 12 ay, Grup 2: 12 ay- 24 ay, Grup 3: 24-48 ay.

İstatistik yöntem: Verilerin istatiksels değerlendirilmesi 'SPSS for Windows, Version 10.0, SPSS Inc, U.S.A' paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırılmada 'Fisher Ki-Kare' ve independent sample t testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur. Grup 1 yaşları 6-12 ay arasında değişen 30 hastadan oluşmaktadır ve median yaş 10 aydır.

Hastaların 19'u erkek (%63.3), 11'i kızdır (%36.6). Grup 2 yaşları 12 ile 24 ay arasında değişen 30 hastadan oluşmaktadır. Bu grupta median yaş 18 aydır ve hastaların 21'i erkek ((%70), 9'u kızdır (%30). Grup 3'deki hastaların yaşları 24-48 ay arasında değişmekte olup median yaş 36 aydır. Hasta grupları arasında ve hasta grupları ile kontrol grubu olguları arasında cinsiyet yönünden bir fark yoktu.

Tablo 3 : Hasta gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

Grup	1	2	3
Yaş	6-12 ay	12-24 ay	24-48 ay
(n:hasta sayısı)	(n:30)	(n:30)	(n:44)
Median yaş	10 ay	18 ay	36 ay
Erkek	19 (%63.3)	21 (%70)	33 (%75)
Kız	11 (%36.6)	9 (%30)	11 (%25)

Gruplarda yer alan her bir hastanın bireysel sonuçları dahil oldukları yaş grupların içerisinde olmak üzere tablolarda verilmiştir.(Tablo 4, tablo 5, tablo 6) THI'lı hastaların ve sağlıklı Türk çocuklarının TLS ile PLAG oranları ve mutlak sayıları tablo 7, tablo 8, tablo 9 ve tablo 10'da verilmiştir.

Ad Soyad	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD19(%)	NK(%)	TLS(mm ³)	CD3(mm ³)	CD4(mm ³)	CD8(mm ³)	CD19(mm ³)	NK(mm ³)
YU	55,11	35,62	19,67	24,71	18,73	3000	1653	1068	590	741	562
NO	68	33,94	31,34	13,54	15,38	4400	2992	1493	1379	596	677
EK	52,96	31,97	21,81	32,26	6,48	6800	3601	2174	1483	2194	440
AK	58,97	29,66	32,64	26,26	9,47	9200	5425	2729	3002	2416	871
SK	61,59	32,5	38,8	16,85	21,65	6000	3695	1950	2328	1011	1299
HK	55,2	31,8	25,4	24,8	16	8100	4471	2576	2057	2008	1296
ÖG	61	40	27	25	7	5400	3294	2160	1458	1350	378
ZK	64	52	18	20	6	6400	4096	3328	1152	1280	384
BA	61	37	24,6	15	19	5600	3416	2072	1978	840	1064
AEA	71,78	46,97	29,59	16,05	10,79	2500	1795	1174	740	401	270
SK	71,1	57,54	11,57	23,14	4,07	4500	3200	2590	520	1041	183
IH	72	48	24	22	7	4600	3312	2208	1104	1012	322
MAÖ	59,01	34,21	29,04	33,36	4,54	5000	2950	1710	1452	1668	227
MS	60	44	18	35	4	6600	3960	2904	1188	2310	264
TK	68	43	28	20	10	3500	2380	1505	980	700	350
SE	64,29	40,89	24,72	18,25	13,32	2400	1543	981	593	438	319
ST	66,65	39,1	29,28	14,13	19,54	3100	2066	1212	908	438	604
NK	80,8	47,92	26,67	13,91	3,31	3600	3070	1820	1013	528	125
YH	58,57	45,16	23,39	25,3	12,02	3900	2284	1761	912	986	468
UA	63,5	40	20	29,9	3	5900	3747	2360	1180	1764	177
TY	71,02	46,51	25,62	24,44	2,13	6700	4758	3116	1717	1637	143
SC	57,83	29,24	26,17	30,06	10,43	7800	4510	2281	2041	2345	815
HA	69	42	28	17,6	11	8100	5589	3402	2268	1426	891
ET	72,6	42,6	29,1	19	6,58	7500	5445	3195	2182	1425	494
OT	59,4	30,2	30,2	29,2	7,6	7800	4633	2356	2356	2277	593
BZ	68,7	55,7	13,72	23,75	5,5	3800	2610	2116	521	902	209
İB	70	45	24,6	22	3	6000	4200	2700	1476	1320	180
CB	63	50	13	28	4	7000	4410	3500	910	1960	280
İED	67	53	19	22	14	5000	3350	2650	950	1100	700
HY	66,95	24,37	43,98	13,56	16,31	3400	2276	828	1495	461	555

Tablo-4 : 6-12 ay yaş grubunun periferik kan lenfosit altgruplarının mutlak ve rölatif oranları

Ad Soyad	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD19(%)	NK(%)	TLS(mm ³)	CD3(mm ³)	CD4(mm ³)	CD8(mm ³)	CD19(mm ³)	NK(mm ³)
AÇ	67,88	40,9	25,69	25,43	4,99	5100	3462	2086	1310	1297	254
UH	62	38	23	30	8	5400	3348	2052	1242	1620	432
MF	61	42	21	28	6	6500	3965	2730	1365	1820	390
HA	72	51,9	23	16,2	5,47	4200	3024	2180	966	680	230
AM	59	28	28	30	5	2000	1180	560	560	600	100
TK	53	30	27	16	17	3400	1802	1020	918	544	578
HIK	81	55	26	12	6	4300	3483	2365	1118	516	258
AG	61	43	25	10	19	5400	3294	2322	1350	540	1026
TI	68	47	23	21	6	7000	4760	3290	1610	1470	420
VG	45	28	29,5	26	25	4000	1800	1120	1180	1040	1000
OB	67	35	33	22	3	5300	3551	1855	1749	1166	159
SP	61	47	21,5	27	9,5	7000	4270	3290	1505	1890	665
EÇ	62	38	32	20	10	4700	2914	1786	1504	940	470
HC	58,28	41,15	15,53	33,72	6,68	8000	4662	3292	1242	2698	534
BT	65,4	44,1	19,5	28,9	5,2	5600	3662	2469	1092	1618	291
AE	67	35	29	22	7	5500	3685	1925	1595	1210	385
HM	72,8	29,9	40,92	15,8	10,1	6500	4732	1944	2660	1027	656
BÇ	60,46	33,51	33,58	24,1	10,43	2000	1209	670	671	482	208
HNO	71	49	23	18	8	6000	4260	2940	1380	1080	480
EG	70	31	38	20	6	2900	2030	899	1102	580	174
FT	59,6	26	34	23,5	8,6	3000	1788	780	1020	705	258
MY	62	31	28	20	2	4300	2666	1333	1204	860	86
MCD	59,4	40,7	17,8	31,9	6,95	5000	2970	2035	890	1595	348
MM	60	34	29	29	7	7000	4200	2380	2030	2030	490
EÇ	52	20	31	35	9	2500	1300	500	775	875	225
RED	73,7	46,7	24,3	19,3	3,5	5300	3906	2475	1288	1023	186
ZT	68	44	25	17	10	4700	3196	2068	1175	799	470
SAS	60	39	27	22	13	5400	3240	2106	1458	1188	702
MÖ	80	43,3	33,4	12	7,2	3700	2960	1602	1236	444	266
YÇ	66	39	29,4	20,38	9,3	5500	3630	2145	1617	1121	512

Tablo 5 : 12- 24 ay yaş grubu periferik kan lenfosit altgruplarının mutlak ve rölâtif oranları

Ad Soyad	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD19(%)	NK(%)	TLS(mm ³)	CD3(mm ³)	CD4(mm ³)	CD8(mm ³)	CD19(mm ³)	NK(mm ³)
FA	56	36	36	18	13	9000	5040	3240	3420	1620	1170
BS	66	21	44	12,8	18	5300	3498	1113	2332	678	954
MA	64	42	20	15	15	5600	3584	2352	1120	840	840
KT	62	40	16	29	5	6000	3720	2400	960	1560	300
KH	64	39	32	22	12	3200	2048	1248	1024	704	364
HE	71	49	19	20	7	3600	2556	1764	584	720	252
ED	55	38	21	23	9	3900	2145	1482	819	897	351
MAA	68,2	30,9	38,59	17,4	12,3	3300	2250	1020	1273	574	406
YT	65,8	42,3	21,6	21	8,6	5700	3750	2411	1231	1197	490
MO	60,2	30,5	31,5	21,2	9,6	5700	3431	1736	1795	1208	547
GM	67,5	36,5	32,2	17,3	13,5	5900	3915	2117	1868	1003	783
MD	62	34	31	23	13	6200	3844	2108	1922	1426	806
YY	71,3	44,3	26,5	15,9	11,58	3400	2424	1506	901	541	394
HK	66,2	33,8	30	21,8	11,25	3700	2412	1290	1110	807	416
OSE	71	40	32	19	7	3800	2698	1520	1216	722	266
TO	51	32	18	37	5	2800	1428	896	504	1036	140
IFK	75	37	32	11,4	9,8	3100	2325	1147	992	353	304
NGO	70	50,9	23,8	14	7,3	4100	2670	2067	976	574	299
LY	56	34	28	25	13	2900	1624	986	812	725	377
OAS	68	36,9	29	24,5	6,3	4300	2924	1597	1247	1054	271
AA	67	44	27	22	43	6300	4221	2772	1701	1386	2709
HT	55	40	23	17,8	20	5200	2660	2060	1196	915	1040
FK	67	23	41	11	21	4800	3216	1104	1963	528	1008
İK	66	38	26	16	13	5000	3300	1900	1300	800	650
OY	58,4	33,3	24,2	23,7	10,9	9000	5256	2997	2178	2133	981
MEP	65	39	29	20	13	3200	2080	1248	928	640	416
SC	65,84	34	36,33	16,7	12,47	3600	2304	1190	1236	585	436
SSO	73	40	32	13	7	3800	2774	1520	1216	494	266
HK	70	39	33	18	8	4200	2940	1638	1386	756	336
AA	73,7	51,8	19,9	14,7	8,7	4500	3316	2331	895	661	391
SK	64	36	31	17	15	3400	2176	1224	1054	578	510
CK	76	41,4	29,3	16,1	5,3	4600	3496	1904	1348	740	244
OY	70	40	33	16	11	5300	3710	2120	1749	848	583
EB	66	38	28	14	14	3900	2574	1482	1092	546	546
SG	71,3	42,8	32,2	15,8	10,5	3100	2210	1327	998	490	326
AE	56	41	25	18	22	6000	3660	2460	1500	1080	1320
HEK	55	33	27	20	22	4300	2365	1419	1161	860	946
İG	68,16	36,96	26,42	20,73	9,1	2500	1704	924	710	518	227
FE	67	31	34	15	13	5500	3685	1705	1870	825	715
MO	59	34	22,7	14,5	15	8400	4956	2856	1907	1218	1260
HU	69,7	25,7	46,6	16,7	8,8	2800	1952	717	1305	468	246
MŞ	71	35	39	14	10	3800	2698	1330	1482	532	360
ZA	57	30	27	28	15	4000	2280	1200	1080	1120	600
ZA	68	52	22	15	12	7300	4964	3796	1606	1095	876

Tablo 6 : 24-48 ay yaş grubu periferik kan lenfosit altgruplarının mutlak ve rölatif oranları

Tablo 7 : THI'lı hastalarımızın periferik kan lenfosit grup ve alt gruplarının rölatif oranlarının (%)ortalama değerleri

	6 ay-1 yaş n:30	1-2 yaş n:30	2-4 yaş n:44
CD3+ T lenfosit	64.6	64.2	65.2
CD4+ T lenfosit	41	38.4	37.4
CD8+ T lenfosit	25.2	27.2	29.1
CD19+ B lenfosit	22.6	22.5	18.7
CD16+56+ NK hücre	9.7	8.5	12.4

Tablo 8 : THI'lı hastalarımızın periferik kan lenfosit grup ve alt gruplarının mutlak sayılarının ($\times 10^9/L$) ortalama değerleri

	6 ay-1 yaş n:30	1-2 yaş n:30	2-4 yaş n:44
TLS	5.5	4.9	4.7
CD3+ T lenfosit	3.5	3.2	3.0
CD4+ T lenfosit	2.2	1.9	1.8
CD8+ T lenfosit	1.4	1.3	1.3
CD19+ B lenfosit	1.3	1.1	0.9
CD16+56+ NK hücre	0.5	0.4	0.6

Tablo 9 : Sağlıklı Türk çocuklarının periferik kan lenfosit grup ve alt gruplarının rölatif oranlarının (%) ortalama değerleri (52a)

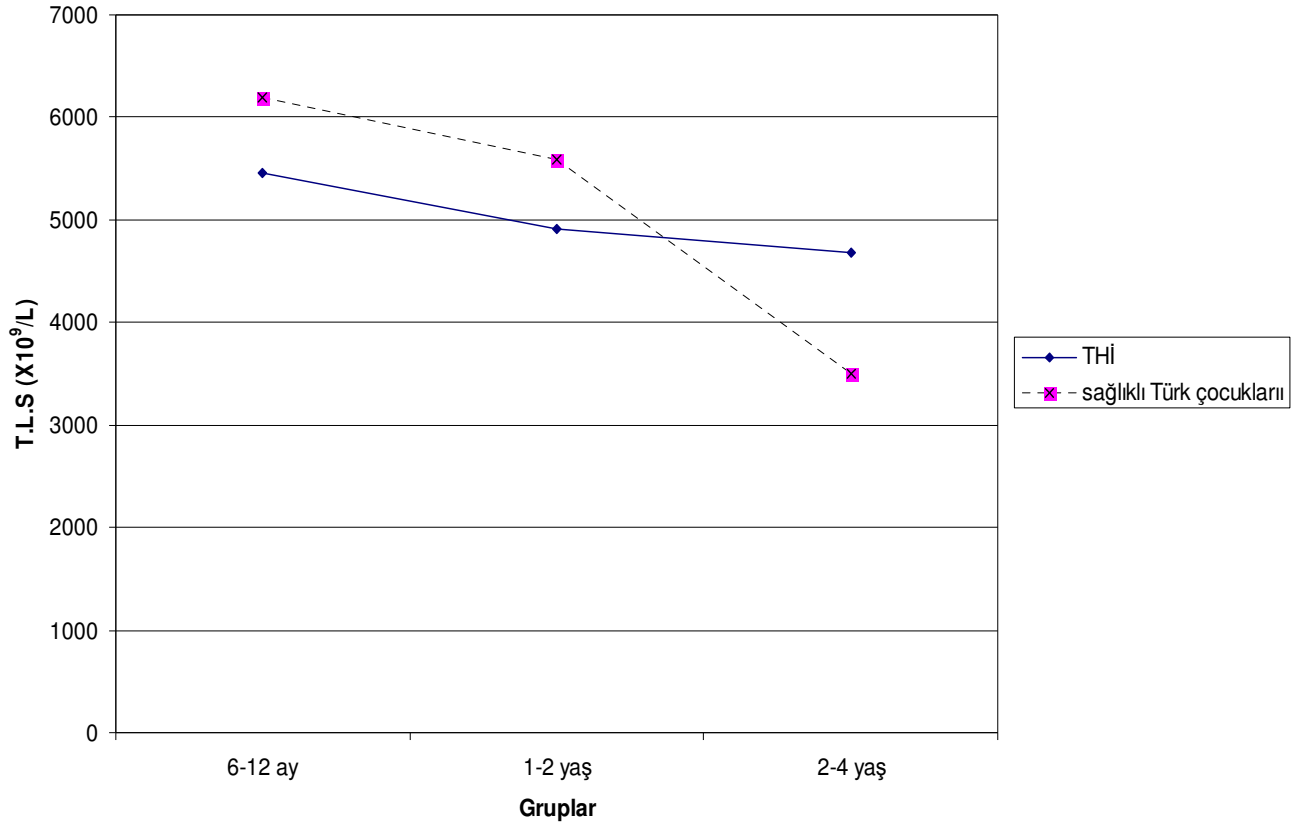
	0 -1 yağ n:41	1-2 yağ n:30	2-6 yağ n:30
CD3+ T lenfosit	64.8	65.4	68.1
CD4+ T lenfosit	44.5	40.9	40.2
CD8+ T lenfosit	21.7	22.7	24.8
CD19+ B lenfosit	24.8	26.3	21.1
CD16+56+ NK hücre	11.7	9.1	11.3

Tablo 10 : Sağlıklı Türk çocuklarının periferik kan lenfosit grup ve alt gruplarının mutlak sayılarının (x109/L) ortalama değerleri(52a)

	0 -1 yağ n:41	1-2 yağ n:30	2-6 yağ n:30
TLS	6.1	5.6	3.5
CD3+ T lenfosit	3.8	3.7	2.4
CD4+ T lenfosit	2.7	2.1	1.5
CD8+ T lenfosit	1.4	1.1	0.9
CD19+ B lenfosit	1.5	1.4	0.7
CD16+56+ NK hücre	0.7	0.5	0.3

Toplam Lenfosit Sayısı:

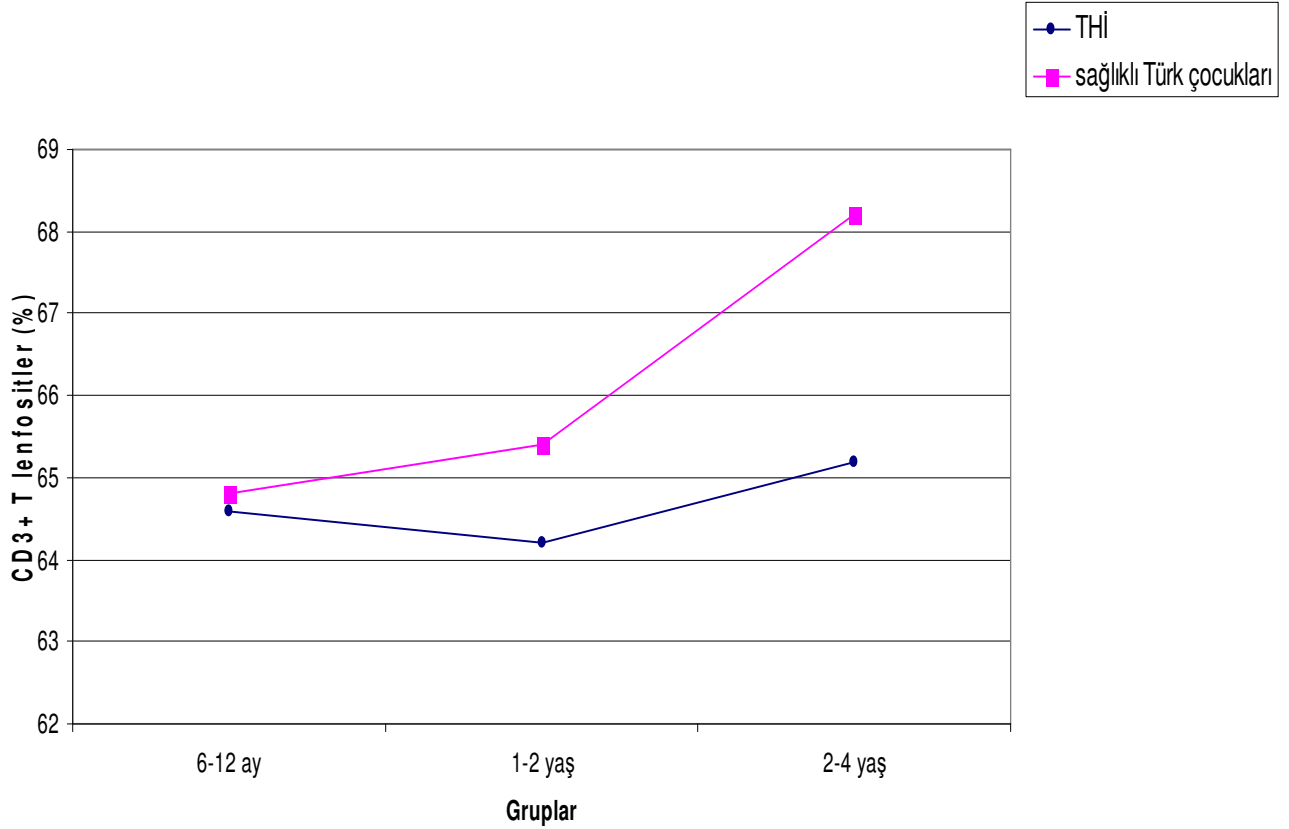
Grup 1 hastalarımızda TLS'nin ortalama değeri $5.5 \times 10^9/L$, SS'si $1.9 \times 10^9/L$ 'dir. Grup 2'nin TLS'sinin ortalama değeri $4.9 \times 10^9/L$ olup, SS'si $1.5 \times 10^9/L$ 'dir. Grup 3'ün TLS'sinin ortalama değeri $4.7 \times 10^9/L$ olup, SS'si $1.6 \times 10^9/L$ 'dir. Şekil 1 de sağlıklı Türk çocuklarının ve THI'lı hastaların TLS'sinin yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. TLS'nin THI'lı hastalarımızda da sağlıklı çocuklara benzer şekilde yaşla birlikte azaldığını bulduk. İki-dört yaş hasta grubumuzda TLS'nin ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksek iken ($p < 0.02$), diğer yaş gruplarında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Altı-oniki ay yaş grubumuzdaki 3 hastanın TLS'si sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi.



Şekil-1

CD3+ T Lenfositlerin Rölatif Oranları:

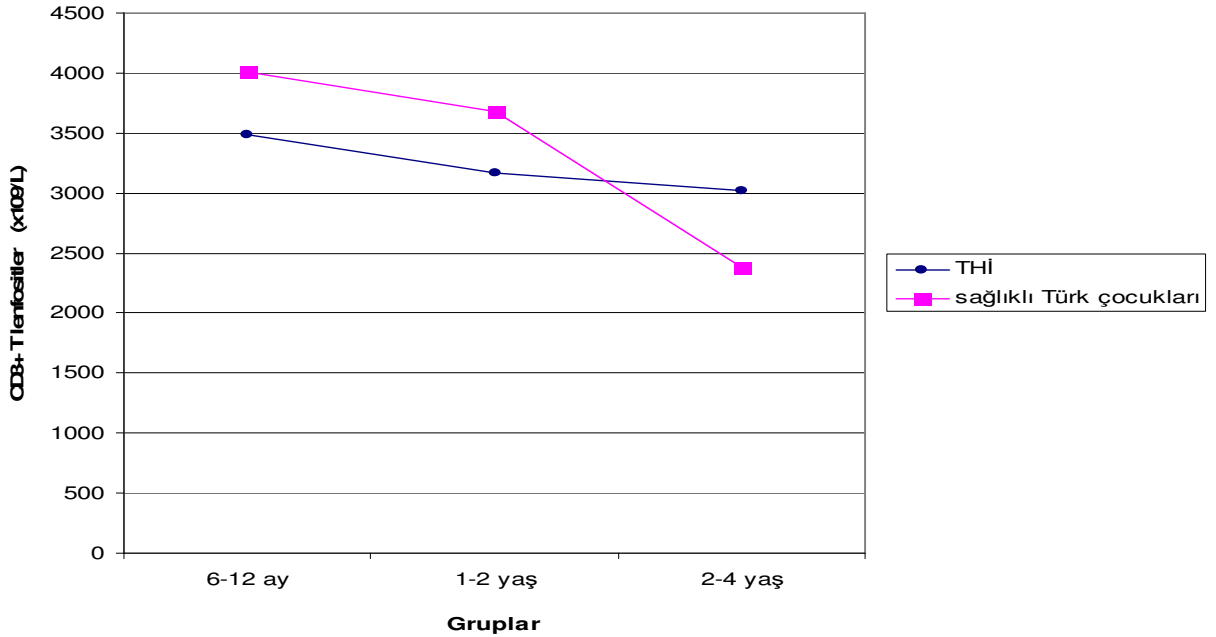
Grup 1'in CD3+T lenfositlerin rölatif oranının ortalama değeri 64.6, SS'ı 6.3'tür. Grup 2'nin CD3+ T lenfositlerinin rölatif oranının ortalama değeri 64.2, SS'sı 7.75 olarak bulundu. Grup 3'ün CD3+ T lenfositlerinin rölatif oranının ortalama değeri 65.2 olup, SS 6.15 olarak bulundu. Şekil 2 de THİ'lı hastalar ve sağlıklı Türk çocuklarının CD3+T lenfositlerinin oranlarının yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. CD3+ T lenfositlerin rölatif oranları yaşla birlikte artarken; THİ'lı hastalarımız ile sağlıklı Türk çocuklarının, yaş gruplarına göre CD3+ T lenfositlerin rölatif oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($p>0.05$). Bir-iki yaş ve 2-4 yaş gruplarımızda birer hastanın değeri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi.



Şekil-2

CD3+ T Lenfositlerin Mutlak Sayıları:

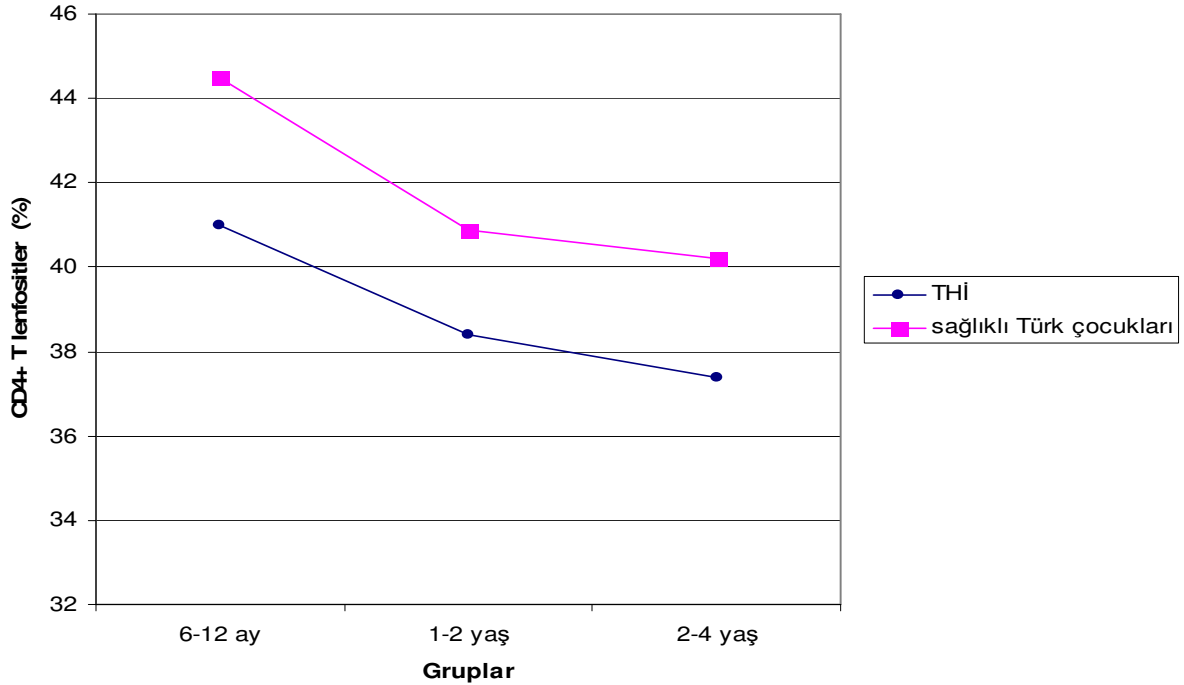
Grup 1'de CD3+ T lenfositlerin mutlak sayılarının ortalama değeri $3.5 \times 10^9/L$, SS $1.1 \times 10^9/L$ 'dir. Grup 2'de CD3+ T lenfositlerin mutlak sayılarının ortalama değeri $3.2 \times 10^9/L$, SS'sı $1 \times 10^9/L$ olarak belirlendi. Grup 3'ün CD3+ T lenfositlerin mutlak sayılarının ortalama değeri $3.0 \times 10^9/L$, SS'si $0.9 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Şekil 3 te THI'lı hastalar ve sağlıklı Türk çocuklarının CD3+T lenfositlerinin mutlak sayılarının yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayıları yaşla birlikte azalma göstermektedir. İki-dört yaş hasta grubumuzda CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksek iken ($p < 0.02$), diğer yaş gruplarında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Altı-oniki ay hasta grubunda 6 hastamızın, 1-2 yaş grubunda 2 hastamızın, 2-4 yaş grubunda 3 hastamızın CD3+ T lenfositlerinin periferik kandaki mutlak sayı değerlerinin sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında olduğunu tespit ettik.



Şekil-3

CD4+ T Lenfositlerin Rölatif Oranları:

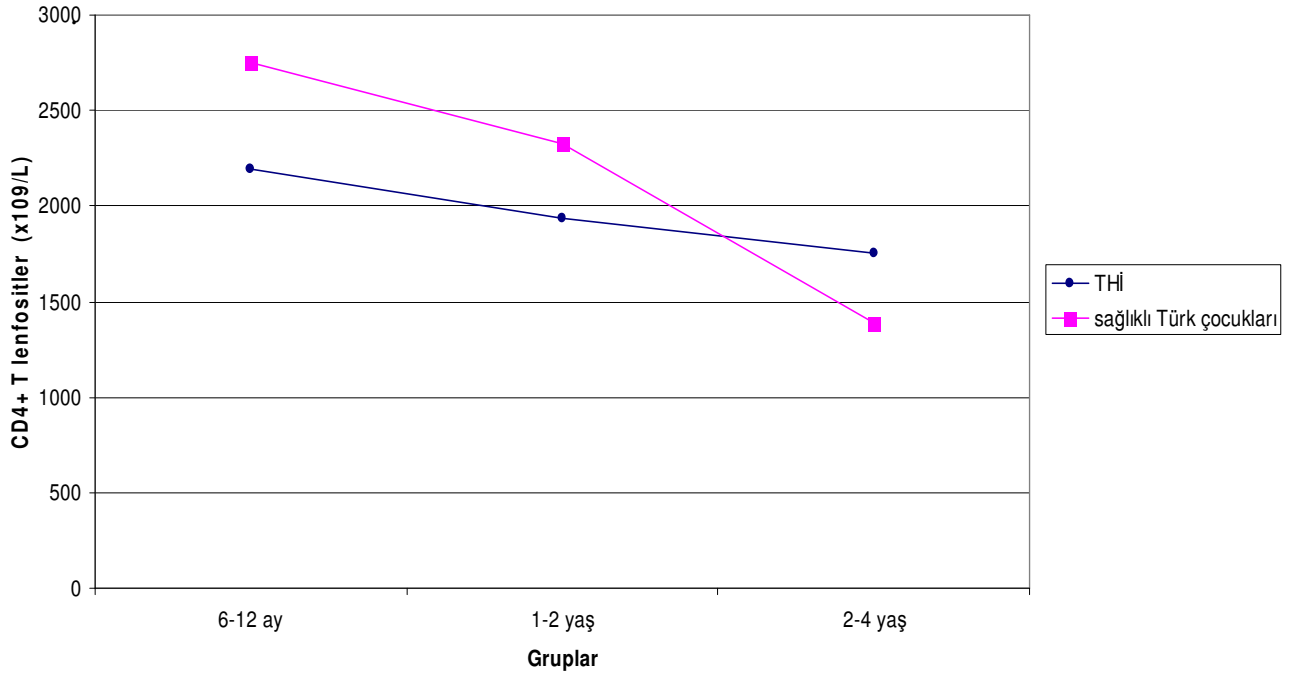
Grup 1'in CD4+ T lenfositlerinin rölatif oranının ortalama değeri 41, SS'sı 8.49'dur. Grup 2'de CD4+ T lenfositlerinin rölatif oranının ortalama değeri 38.4, SS'sı 8.2 olarak belirlendi. Grup 3'ün CD4+ T lenfositlerinin rölatif oranının ortalama değeri 37.4 olup, SS 6.6 olarak bulundu. Şekil 4 de THI'lı hastalar ve sağlıklı Türk çocuklarının CD4+T lenfositlerinin oranlarının yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. THI'lı hastalarımızda CD4+ T lenfositlerin yaşla birlikte rölatif oranlarının arttığını saptadık. THI'lı hastalarımız ile sağlıklı Türk çocuklarının CD4+ T lenfositlerinin rölatif oranlarının ortalama değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Altı-oniki ay grubunda 6 hastamızın, 1-2 yaş grubunda 1 hastamızın, 2-4 yaş grubunda 3 hastamızın değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi.



Şekil-4

CD4+ T Lenfositlerin Mutlak Sayıları:

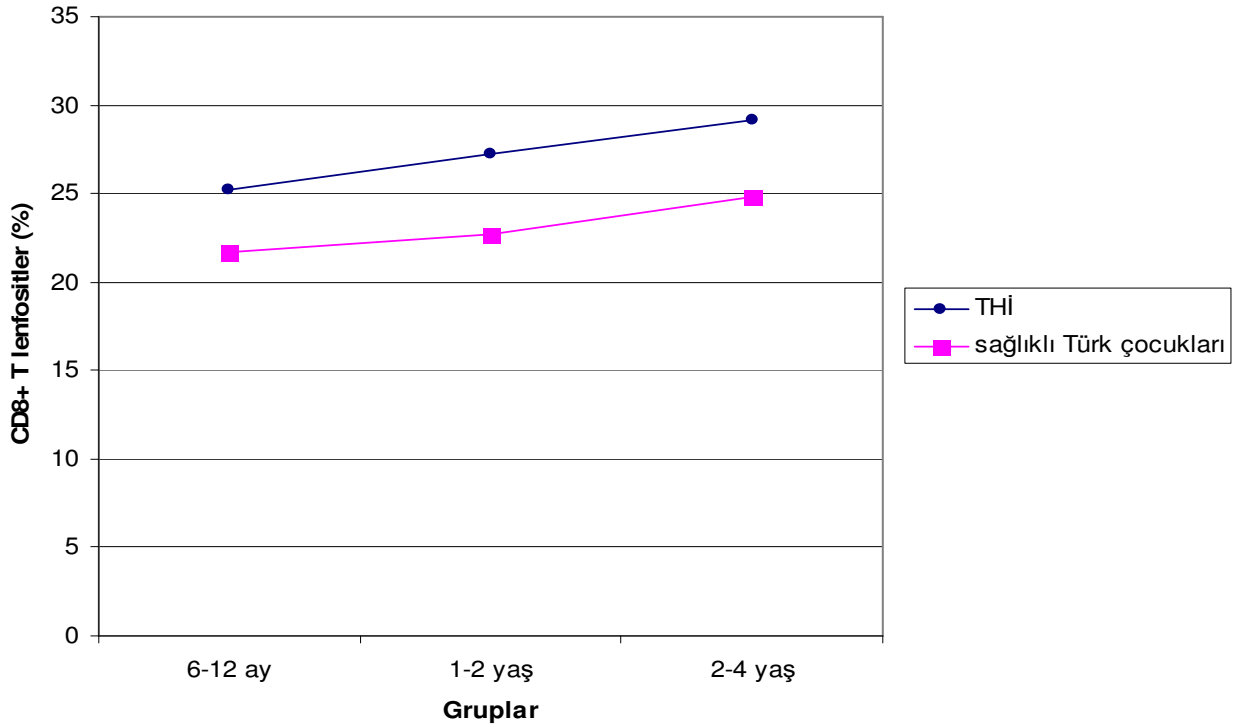
Grup 1 'in CD4+ T lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $2.2 \times 10^9/L$, SS'sı $0.7 \times 10^9/L$ 'dir. Grup 2'de CD4+ T lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $1.9 \times 10^9/L$, SS'sı $0.8 \times 10^9/L$ olarak belirlendi. Grup 3'ün CD4+ T lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $1.8 \times 10^9/L$, SS'si $0.7 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Şekil 5'te TH1'lı hastalar ve sağlıklı Türk çocuklarının CD4+T lenfositlerinin mutlak sayılarının yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. Altı-oniki ay hasta grubumuzun CD4+ T lenfositlerin mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0.05$). Altı-oniki ay grubundaki 5 hastamızın değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi. Aksine 2-4 yaş grubumuzda ise Th lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.01$).



Şekil-5

CD8+ T Lenfositlerin Rölatif Oranları:

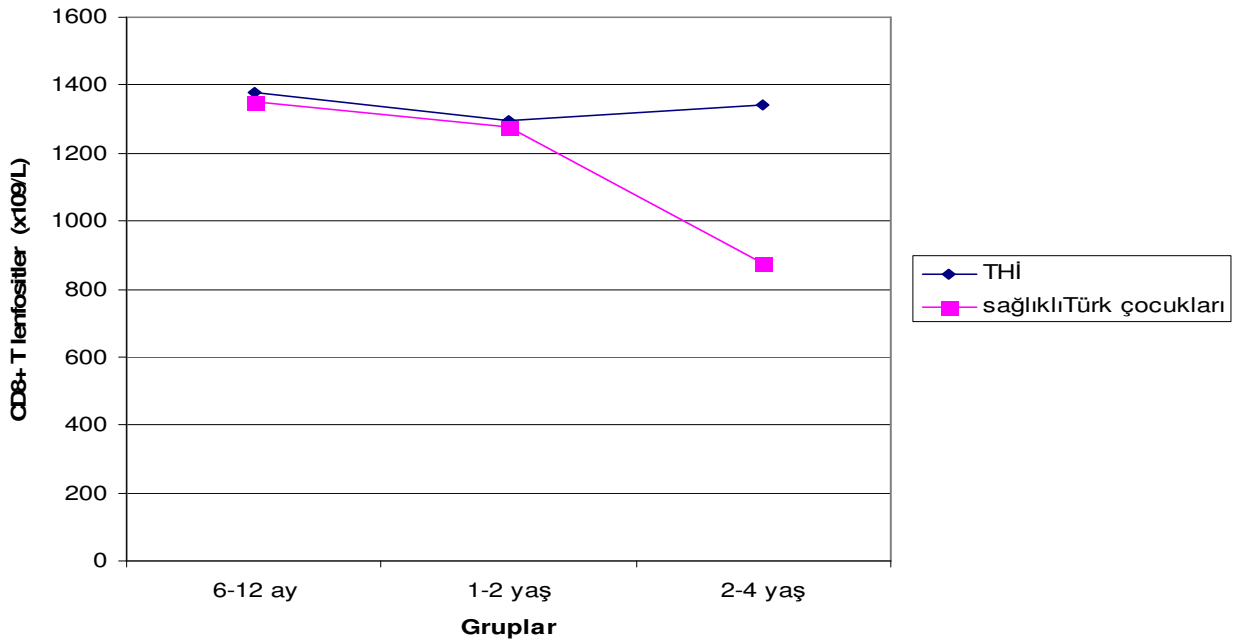
Grup 1'in CD8+ T lenfositlerinin rölatif oranlarının ortalama değeri 25.2, SS'si 7'dir. Grup 2'de CD8+ T lenfositlerinin rölatif oranlarının ortalama değeri 27.2, SS'si 5.8 olarak belirlendi. Grup 3'ün CD8+ T lenfositlerinin rölatif oranlarının ortalama değeri 29.1 olup, SS'si 6.8'dir. Şekil 6'da de THI'lı hastalar ve sağlıklı Türk çocuklarının CD8+T lenfositlerinin oranlarının yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. THI'lı hastalarımızda CD8+ T lenfositlerin yaşla birlikte rölatif oranlarının arttığını bulduk. Hastalarımızın CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre her üç yaş grubunda da anlamlı derecede yüksekti. ($p<0.05$)



Şekil-6

CD8+ T Lenfositlerin Mutlak Sayıları:

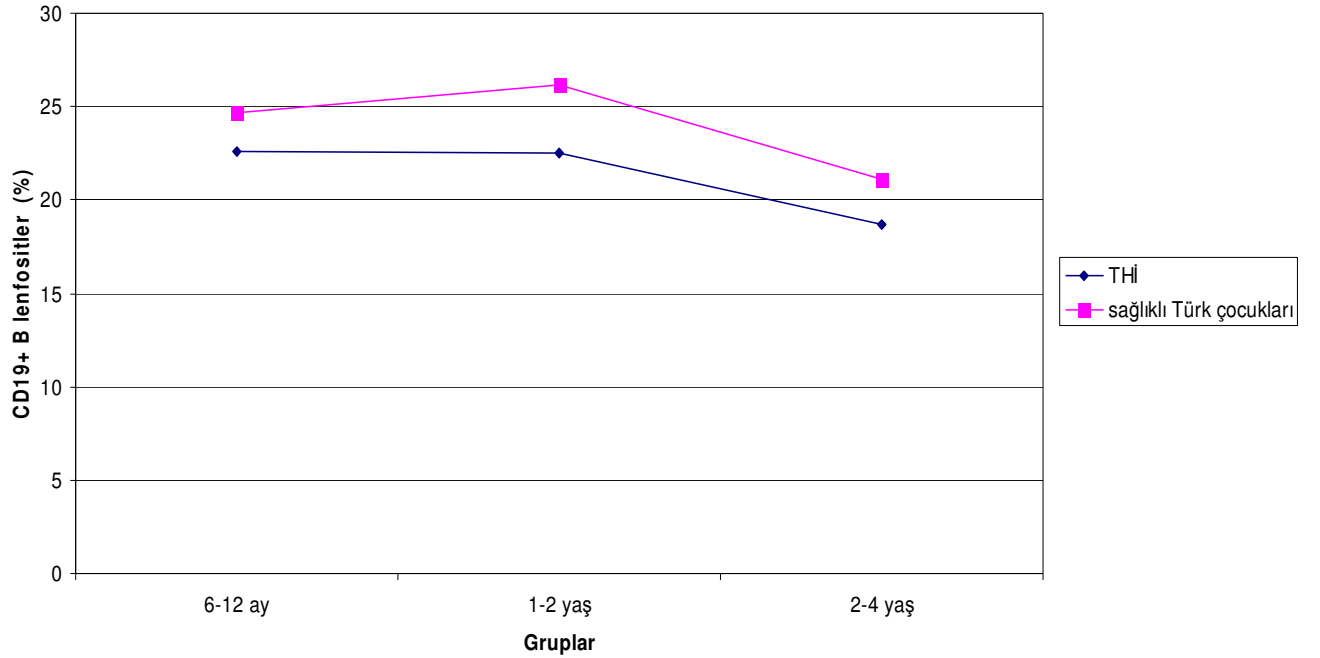
Grup 1'in CD8+ T lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $1.4 \times 10^9/L$, SS'si $0.6 \times 10^9/L$ 'dir. Grup 2'de CD8+ T lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $1.3 \times 10^9/L$, SS'si $0.4 \times 10^9/L$ olarak belirlendi. Grup 3'ün CD8+ T lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $1.3 \times 10^9/L$, SS'si $0.5 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Şekil 7'de THI'lı hastalar ve sağlıklı Türk çocuklarının CD8+T lenfositlerinin mutlak sayılarının yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. THI'lı hastalarımızda CD8+ T lenfositlerinin mutlak sayıları yaşla birlikte azalmaktadır. İki-dört yaş hasta grubumuzda CD8+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksek iken ($p < 0.01$), diğer gruplarda anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Altı-oniki ay grubundaki 2 hastamızın değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre 5 persentilin altında idi.



Şekil-7

CD19+ B Lenfositlerin Rölatif Oranları:

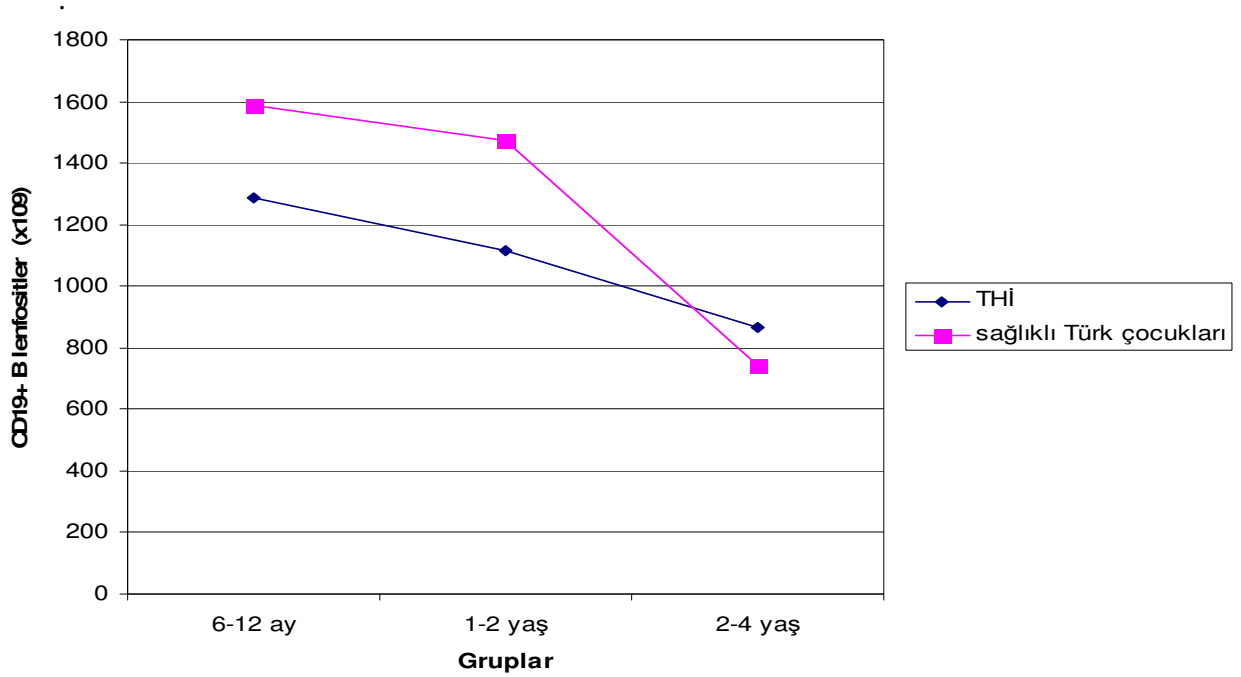
Grup 1'in CD19+ B lenfositlerinin rölatif oranının ortalama değeri 22.6, SS'sı 6.2'dir. Grup 2'de CD19+ B lenfositlerinin rölatif oranının ortalama değeri 22.5, SS'sı 6.5 olarak belirlendi. Grup 3'ün CD19+ B lenfositlerinin rölatif oranının ortalama değeri 18.7, SS'si 5 olarak belirlendi. Şekil 8'de THI'lı hastalar ve sağlıklı Türk çocuklarının CD19+B lenfositlerinin oranlarının yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. CD19+ B lenfositlerinin yaşla birlikte rölatif oranları azalmaktadır. Hastalarımızda 1-2 yaş grubunun CD19+B lenfositlerinin rölatif oranlarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı şekilde düşüktü ($p<0.05$). Diğer yaş gruplarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).



Şekil-8

CD19+ B Lenfositlerin Mutlak Sayıları:

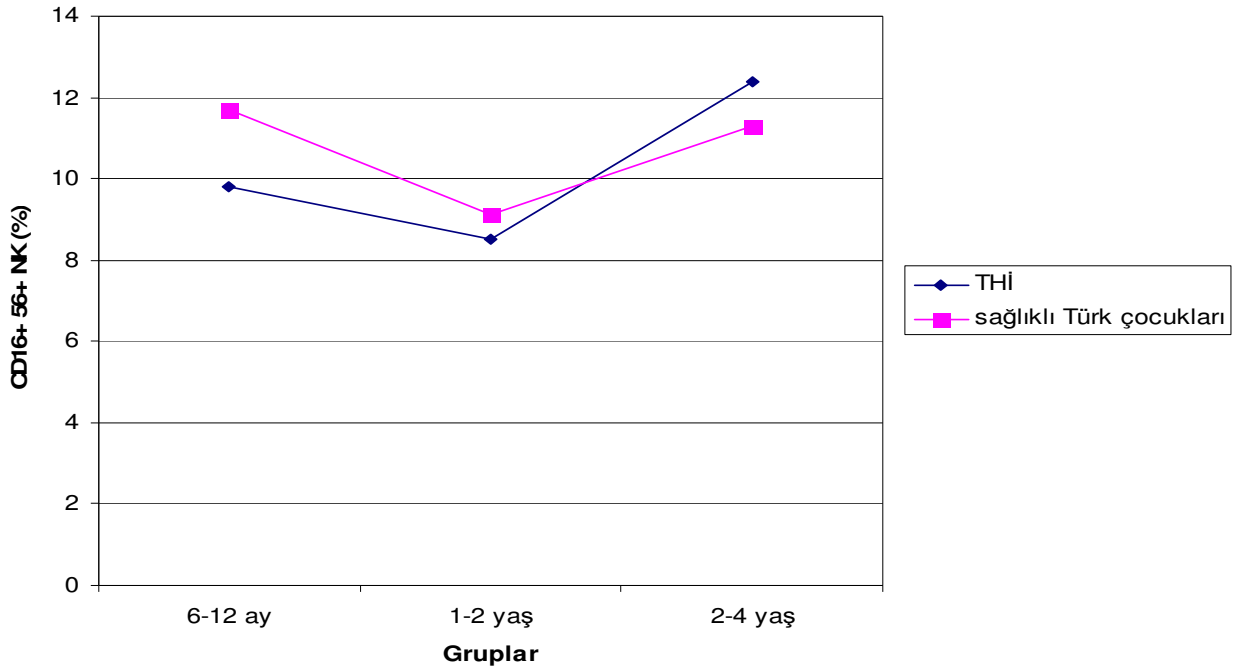
Grup 1'in CD19+ B lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $1.3 \times 10^9/L$, SS'si $0.6 \times 10^9/L$ 'dir. Grup 2'de CD19+ B lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $1.1 \times 10^9/L$, SS'si $0.5 \times 10^9/L$ olarak belirlendi. Grup 3'ün CD19+ B lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $0.9 \times 10^9/L$, SS'si $0.4 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Şekil 9'da THI'lı hastalar ve sağlıklı Türk çocuklarının CD19+ B lenfositlerinin mutlak sayılarının yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. CD19+ B lenfositlerinin yaşla birlikte mutlak sayıları azalmaktadır. Hastalarımızda 1-2 yaş grubunun CD19+B lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0.05$). Diğer yaş gruplarında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Altı-oniki ay grubunda 3 hastamızın, 1-2 yaş grubunda 1 hastamızın değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 percentilin altında idi.



Şekil-9

CD 16+ 56+ NK Hücrelerinin Rölatif Oranları:

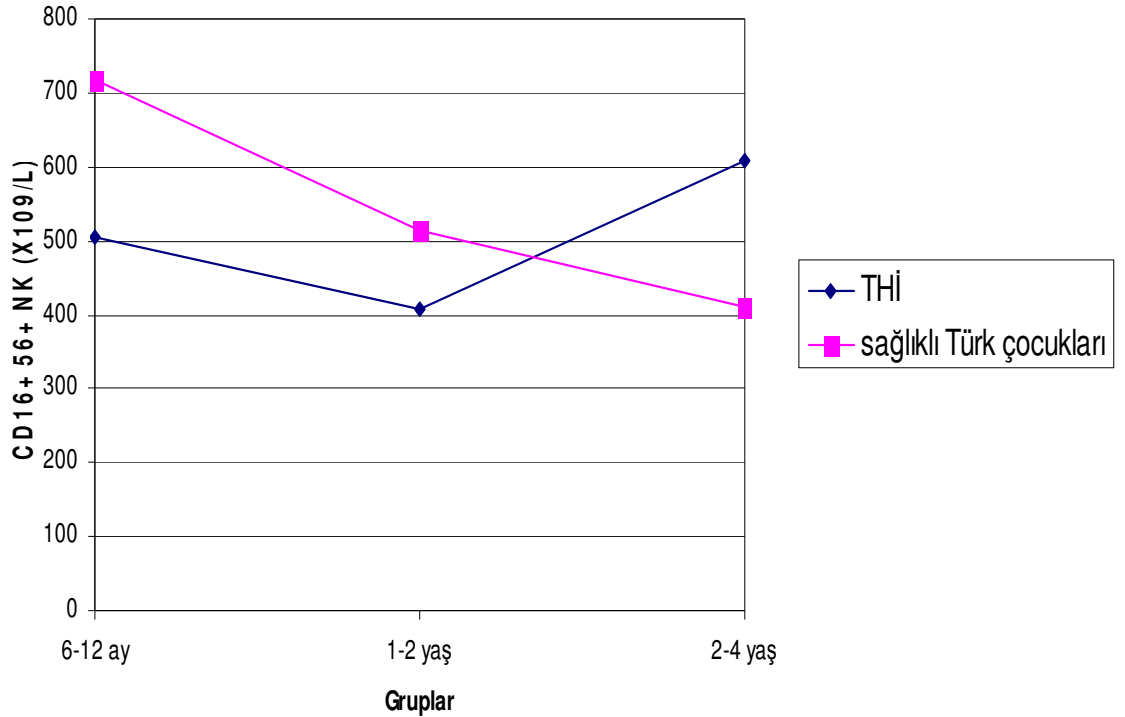
Grup 1'in CD16+ 56+ NK hücrelerinin rölatif oranlarının ortalama değeri 9.7, SS'si 5.7'dir. Grup 2'de CD16+ 56+ NK hücrelerinin rölatif oranlarının ortalama değeri 8.5, SS'si 4.8 olarak belirlendi. Grup 3'ün CD16+ 56+ NK hücrelerinin rölatif oranlarının ortalama değeri 12.4., SS'si 6.3 olarak bulundu. Şekil 10'da THI'lı hastalar ve sağlıklı Türk çocuklarının CD16+ 56+ NK hücrelerinin oranlarının yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. NK hücrelerinin rölatif oranları 2 yaşına kadar azalma göstermekte, daha sonra yaşla birlikte artmaktadır. Hastalarımızın NK hücrelerinin rölatif oranları ile sağlıklı Türk çocuklarının NK hücrelerinin rölatif oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Altı-oniki ay grubunda 4 hastamızın, 1-2 yaş grubunda 2 hastamızın değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi.



Şekil-10

CD 16+ 56+ NK Hücrelerinin Mutlak Sayıları:

Grup 1'in CD16+ 56+ NK hücrelerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $0.5 \times 10^9/L$, SS'si $0.3 \times 10^9/L$ 'dir. Grup 2'de CD16+ 56+ NK hücrelerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $0.4 \times 10^9/L$, SS'si $0.2 \times 10^9/L$ olarak belirlendi. Grup 3'ün CD16+ 56+ NK hücrelerinin mutlak sayılarının ortalama değeri $0.6 \times 10^9/L$, SS'si $0.4 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Şekil 11 de THI'lı hastalar ve sağlıklı Türk çocuklarının CD16+ 56+ NK hücrelerinin mutlak sayılarının yaşa göre değişimi ortalama değerlerinin grafiği ile gösterilmiştir. NK hücrelerinin mutlak sayıları 2 yaşına kadar azalma göstermekte, daha sonra yaşla birlikte artmaktadır. Altı-oniki ay grubumuzda NK hücrelerinin mutlak sayılarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı derecede düşük iken ($p < 0.01$), 2-4 yaş grubu hastalarımızda ise anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). 6 ay-1 yaş grubunda 1 hastamızın, 1-2 yaş grubunda 3 hastamızın, 2-4 yaş grubunda 1 hastamızın değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi.



Şekil-11

6. SONUÇLAR

THI tanılı hastalarımızın periferik kan lenfosit grup ve alt gruplarının yaşlara göre izlediği değişiklikleri incelemek ve sağlıklı Türk çocukları ile karşılaştırıldığında aralarında sayısal olarak anlamlı bir fark olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan bu çalışma 6 ay- 1yaş, 1-2 yaş ve 2-4 yaş grubundan toplam 104 hastada gerçekleştirilmiştir. Çalışmada dosya kayıtlarından; serum Ig'leri, isohemaglutinin titreleri (Anti-A, Anti-B, N:≥1/10), toplam lenfosit sayıları (TLS), periferik kan lenfosit alt grupları (CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD 16 + 56+) derlenmiştir. Daha sonra THI'lı hastaların periferik kan lenfosit alt grupları, sağlıklı Türk çocuklarının değerleri ile karşılaştırılmıştır.

TLS'nin THI'lı hastalarımızda da sağlıklı çocuklara benzer şekilde yaşla birlikte azaldığını bulduk. 2-4 yaş hasta grubumuzda TLS'nin medianı sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksek iken diğer yaş gruplarında anlamlı fark yoktu.

Hastalarımızda sağlıklı çocuklar gibi yaşla birlikte T lenfosit altgruplarının rölatif oranları artarken mutlak sayıları azalmaktadır.

CD3+ T lenfositlerin rölatif oranları yaşla birlikte artarken mutlak sayıları azalmaktadır. THI'lı hastalarımız ile sağlıklı Türk çocuklarının, yaş gruplarına göre CD3+ T lenfositlerin rölatif oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. 2-4 yaş hasta grubumuzda CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksek iken diğer yaş gruplarında anlamlı fark yoktu.

CD4+ T lenfositlerin yaşla birlikte rölatif oranları artarken mutlak sayıları azalmaktadır. THI'lı hastalarımız ile sağlıklı Türk çocuklarının CD4+ T lenfositlerinin rölatif oranlarının ortalama değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Altı-oniki ay yaş grubumuzun CD4+ T lenfositlerin mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. Aksine 2-4 yaş grubumuzda ise TH lenfositlerinin mutlak

sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

CD8+ T lenfositlerin yaşıla birlikte rölatif oranları artarken, mutlak sayıları azalmaktadır. Hasta grubumuzda CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre her üç yaşı grubunda da anlamlı derecede yüksekti. 2- 4 yaşı hasta grubumuzda CD8+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksek iken diğer gruplarda anlamlı bir fark yoktu.

CD19+ B lenfositlerinin yaşıla birlikte hem rölatif oranları hem de mutlak sayıları azalmaktadır. Hastalarımızda 1-2 yaşı grubunun CD19+B lenfositlerinin rölatif oranlarının ve mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı Şekilde dşıkt. Diğer yaşı gruplarında anlamlı fark yoktu.

NK hücrelerinin rölatif oranları ve mutlak sayıları 2 yaşına kadar azalma göstermekte, daha sonra yaşıla birlikte artmaktadır. Hastalarımızın NK hücrelerinin rölatif oranları ile sağlıklı Türk ocuklarının NK hücrelerinin rölatif oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Altı-oniki ay yaşı grubumuzda NK hücrelerinin mutlak sayılarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı derecede dşıik iken 2-4 yaşı grubu hastalarımızda ise anlamlı yüksekti.

7. TARTIŞMA

Periferik kan lenfositlerinin(PKL) rölâtif oranlarının yaşla birlikte deđiştđđ, özellikle de 2 yaşında artarak periferik kanda egemen hücre grubu haline geldiđđ ve sonrasında giderek azalma göstermekle beraber 6 yaşa kadar hakim hücre grubu olarak devam ettiđđ bildirilmiştir. Altı yaş sonrasında ise PKL rölâtif oranı daha belirgin azalma göstermekte ve erişkin tip hücre dağılımının giderek yerleştđđi bilinmektedir.(53,54)

Literatürdeki çalışmalar TLS'nin yaşla birlikte deđiştđđini göstermektedir(9,55). Commans-Bitter ve ark.'nın çalışmasında Hollanda'lı sağlıklı 478 çocukda TLS'nin median değeri kordon kanında $4.8 \times 10^9/L$, 1 hafta-2 ay grubunda $6.7 \times 10^9/L$, 9-15 ay grubunda $5.5 \times 10^9/L$, 2-5 yaş grubunda $3.3 \times 10^9/L$, 5-10 yaş grubunda $2.8 \times 10^9/L$ ve 10- 16 yaş grubunda $2.2 \times 10^9/L$ bulunmuştur(53). Kendirli ve ark.'nın 190 sağlıklı Türk çocuğunda yaptıkları çalışmada TLS'nin median değeri kordon kanında $4.3 \times 10^9/L$, 0-1 yaşta $6.1 \times 10^9/L$, 1-2 yaşta $5.6 \times 10^9/L$, 2-6 yaş grubunda $3.5 \times 10^9/L$, 6-10 yaş grubunda $2.9 \times 10^9/L$ ve 10- 18 yaş grubunda $2.7 \times 10^9/L$ bulunduğu rapor edilmiştir(52a). Biz çalışmamızda THİ'li hastalarımızda da TLS'nin benzer şekilde yaşla birlikte azaldđđını bulduk. Böylece THİ'lı hastaların TLS yönü ile benzer yaş grubundaki sağlıklı Türk çocukları ile aynı değişimi gösterdiđđini söyleyebiliriz. Bu ise THİ'lı çocukların TLS yönünden sağlıklı çocukların içinde bir grubu oluşturduđđunun göstergesi şeklinde yorumlanabilir. Altı ay-1 yaş ve 1-2 yaş grubumuzdaki TLS'nin ortalama değeri ile sağlıklı Türk çocuklarının TLS'lerinin ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p > 0.05$). Bununla beraber 6 ay-1 yaş grubumuzdaki 3 hastanın TLS'si sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi. İki yaş üzerindeki hasta grubumuzda ise TLS'nin ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksekti($p < 0.02$). Bu bulgular ise THİ'lı çocukların immün sistem gelişiminin farklı bir yönü de olduđđunun göstergesidir.

Literatürde matür T hücre belirleyicisi olan CD3'ün yaşla birlikte değişimini içeren bir çok çalışma vardır(55,57,58). Sağlıklı çocuklarda CD3+ T lenfositlerin rölatif oranı yaş arttıkça yükselmesine karşı mutlak sayıları azalma göstermektedir. Katevas ve ark.'nın 70 Yunanlı çocukta yaptığı çalışmada kordon kanında CD3+ T lenfositlerin rölatif oranlarının median değeri %55.3, 0-1 yaşta %66.4, 1-5 yaşta %68.6, 6-15 yaş grubunda %70.9 bulunmuştur(58). Kendirli ve ark.'nın çalışmasında sağlıklı Türk çocuklarının CD3+ T lenfositlerinin rölatif oranının medianı kordon kanında , 0-1 yaş, 1-2 yaş, 2-6 yaş, 6-10 yaş ve 10-18 yaş gruplarında sırasıyla %60, %65, %66, %67, %68 ve %70 olarak bulunmuştur(52a). Biz çalışmamızda THİ'li hastalarımızın CD3+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ortalama değerlerini 6ay-1 yaş grubunda %64.6, 1-2 yaş grubunda %64.2 ve 2-4 yaş grubunda %65.2 olarak saptadık. 1-2 yaş ve 2-4 yaş gruplarımızda birer hastanın değeri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi. THİ'li hastalarımız ile sağlıklı Türk çocuklarının, yaş gruplarına göre CD3+ T lenfositlerin rölatif oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bu bulgularla THİ'li çocukların sağlıklı çocuklar ile benzer CD3+ T lenfosit oranına ve bu oranın yaşla değişimine sahip olduğunu söyleyebiliriz.

CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayıları ile ilgili çalışmalarda Commans-Bitter ve ark.'nın sağlıklı 478 Hollandalı çocukta yaptığı çalışmada CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının median değeri kordon kanında $2.8 \times 10^9/L$, 15-24 ay grubunda $3.5 \times 10^9/L$, 5-10 yaş ve 10-16 yaş gruplarında ise sırasıyla $1.9 \times 10^9/L$ ve $1.5 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur(53). Katevas ve ark.'nın çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (54). Kendirli ve ark.'nın yaptığı çalışmada sağlıklı Türk çocuklarında CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının median değeri kordon kanında $2.6 \times 10^9/L$, 0-1 yaş grubunda $3.8 \times 10^9/L$, 1-2 yaş, 2-6 yaş, 6-10 yaş ve 10-18 yaş gruplarında ise sırasıyla $3.7 \times 10^9/L$, $2.4 \times 10^9/L$, $2.0 \times 10^9/L$ ve $1.8 \times 10^9/L$ olarak saptanmıştır(52a). Biz de çalışmamızda THİ'li hastalarımızın

CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değerlerinin yaş ile birlikte azaldığını; 6 ay-1 yaş grubunda $3.5 \times 10^9/L$, 1-2 yaş grubunda $3.2 \times 10^9/L$ ve 2-4 yaş grubunda $3.0 \times 10^9/L$ olarak bulduk. Altı-oniki ay yaş ve 1-2 yaş grubumuzdaki CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değerleri ile sağlıklı Türk çocuklarının CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). İki yaş üzerindeki hasta grubumuzda ise CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksekti ($p < 0.02$). Bu farkın sebebinin, THI'lı hastalarımızın çok sayıda enfeksiyon geçirdikleri için, sağlıklı çocuklara göre daha fazla antijenik uyarılarla karşılaşması olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde THI'lı hastalarda yapılan çalışmalarda CD3+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ve mutlak sayılarının normal olduğu bildirilmiştir(45,46,64,51a). Kılıç ve ark. 40 THI'lı hastada yaptıkları çalışmada inceleyebildikleri 26 hastada CD3+ T lenfositlerin rölatif oranlarını ve mutlak sayılarını normal bulduklarını bildirmişlerdir(64). Dogu ve ark.'ı 30 THI'lı hastadan immünofenotiplendirme yaptıkları 20 hastada CD3+ T lenfositlerin rölatif oranlarını ve mutlak sayılarını normal saptamışlardır (51a). Biz çalışmamızda 6 ay-1 yaş grubunda 6 hastamızın, 1-2 yaş grubunda 2 hastamızın, 2-4 yaş grubunda 3 hastamızın CD3+ T lenfositlerinin periferik kandaki mutlak sayı değerlerinin sağlıklı çocuklara göre 5 percentilin altında olduğunu tespit ettik. Yine 1-2 yaş ve 2-4 yaş gruplarımızda birer hastanın CD3+ T lenfositlerin rölatif oran değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 percentilin altında idi. Diğer THI'lı hastalarımızın CD3+ T lenfositlerinin rölatif oranları ve mutlak sayılarının değerleri normaldi. Ayrıca THI'lı hastalarımız ile sağlıklı Türk çocuklarının, yaş gruplarına göre CD3+ T lenfositlerinin rölatif oranları arasında anlamlı fark yok iken; 2-4 yaş grubu hastalarımızda CD3+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değerinin sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksek olduğunu bulduk.

CD4+ T lenfositlerin (Th) yaşla birlikte rölatif oranlarının artmasına rağmen mutlak sayılarının azaldığı çalışmalarda bildirilmiştir. Erkeller-Yuksel ve ark.'nın 110 sağlıklı İngiliz çocukta yapmış olduğu araştırmada CD4+ T lenfositlerin rölatif oranlarının median değeri kordon kanında %35, 2 gün-11 ay grubunda %41, 1-6 ve 7-17 yaşta %37 olarak bulunmuştur (59). Commans-Bitter ve ark.'ı 478 sağlıklı Hollandalı çocukta CD4+ T lenfositlerin rölatif oranlarının median değerini kordon kanında %41, 2-5 ay grubunda %45, 2-5 yaş grubunda %37, 5-10 yaş ve 10-16 yaş gruplarında sırasıyla %35 ve %39 olarak saptamışlardır(53). Kendirli ve ark.'nın sağlıklı Türk çocuklarında yaptıkları çalışmada CD4+ T lenfositlerin rölatif oranlarının median değeri kordon kanında %44, 0-1 yaş grubunda %45, 1-2 yaş grubunda %43, 2-6 yaş, 6-10 yaş ve 10-18 yaş gruplarında sırasıyla %39, %37 ve %41 olarak bulunmuştur(52a). Çalışmamızda THI'lı hastalarımızın CD4+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ortalama değerini 6 ay-1 yaş grubunda %41, 1-2 yaş grubunda %38.4 ve 2-4 yaş grubunda %37.4 olarak bulduk. Altı-oniki ay grubunda 6 hastamızın, 1-2 yaş grubunda 1 hastamızın, 2-4 yaş grubunda 3 hastamızın değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi. THI'lı hastalarımız ile sağlıklı Türk çocuklarının CD4+ T lenfositlerinin rölatif oranlarının ortalama değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu(p>0.05). Sağlıklı çocuklardakine benzer şekilde hasta grubumuzda da CD4+ T lenfositlerin rölatif oranlarının yaşla birlikte azalma gösterdiğini bulduk. Bu bulgular THI'lı çocukların sağlıklı çocuklara benzer CD4+ T lenfosit oranına sahip olduğunu göstermektedir.

Erkeller-Yuksel ve ark.'ları CD4+ lenfositlerin mutlak sayılarının median değerini kordon kanında $1.9 \times 10^9/L$, 2gün-11 ay grubunda $2.2 \times 10^9/L$, 1-6 yaş ve 7-17 yaş gruplarında sırasıyla $1.6 \times 10^9/L$, $0.8 \times 10^9/L$ olarak saptamışlardır(59). Kendirli ve ark.'nın sağlıklı Türk çocuklarında yaptıkları çalışmada CD4+ lenfositlerin mutlak sayılarının median değeri kordon kanında $1.8 \times 10^9/L$, 0-1 yaş grubunda $2.7 \times 10^9/L$ ve 1-2 yaş, 2-6 yaş, 6-10 yaş ve 10-18 yaş gruplarında sırasıyla $2.1 \times 10^9/L$, $1.5 \times 10^9/L$, $1.1 \times 10^9/L$ ve $1.0 \times 10^9/L$ olarak rapor edilmiştir(52a).

Çalışmamızda ise THI'lı hastalarımızda CD4+ lenfositlerin mutlak sayılarının ortalama değerini 6 ay-1 yaş grubunda $2.2 \times 10^9/L$, 1-2 yaş grubunda $1.9 \times 10^9/L$ ve 2-4 yaş grubunda $1.8 \times 10^9/L$ bulduk. Altı-oniki ay grubundaki 5 hastamızın değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi. Hastalarımızın CD4+lenfositlerinin mutlak sayıları sağlıklı çocuklarda olduğu gibi yaşla birlikte azalma göstermekteydi. Ancak 6 ay- 1 yaş grubumuzun Th lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0.05$). Aksine 2-4 yaş grubumuzda ise CD4+ lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.01$). Bu bulgunun 6 ay- 1 yaş grubu THI'lı hastalarımızın CD4+ T lenfosit yetersizliğinin göstergesi olabileceğini ve sık hastalanmalarını açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

THI'lı hastalarda CD4+ lenfositlerle ilgili literatürde bildirilen çalışmalarda rölatif ve mutlak sayıların normal olduğu rapor edilmiştir(45,51a,64). Kılıç ve ark. 40 THI'lı hastada yaptıkları çalışmada inceleyebildikleri 26 hastada CD4+ T lenfositlerin rölatif ve mutlak sayılarını normal bulduklarını; iki hastada ise CD4/CD8 oranının ters döndüğünü bildirmişlerdir (64). Dogu ve ark.'ı 30 THI'lı hastadan immünofenotiplendirme yaptıkları 20 hastada CD3+ T lenfositlerin rölatif ve mutlak sayılarını normal saptamışlardır(51a). Siegel ve ark.'ı ise 17 THI tanılı hastada CD4+T lenfositlerin rölatif oranının kontrol grubuna göre düşük olduğunu raporlamışlardır(45). Biz çalışmamızda THI'lı hastalarımız ile sağlıklı Türk çocuklarının CD4+ T lenfositlerinin rölatif oranları arasında anlamlı fark olmadığını saptadık. Ancak CD4+ T lenfositlerinin mutlak sayı değerlerinin 6 ay- 1 yaş hasta grubumuzda düşük olması, bu yaş grubunda CD4+ T lenfositler fonksiyonlarının ve sonuçta spesifik antikor yanıtlarının yetersizliği ile ilişkili olabilir.

CD8+ T lenfositlerle ilgili yapılmış çalışmalarda, CD8+ T lenfositlerin yaşla birlikte rölatif oranları artarken, mutlak sayılarının azaldığı gösterilmiştir. Kendirli ve ark.'nın sağlıklı Türk çocuklarında yaptıkları çalışmada CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının median değeri

kordon kanında ve 0-1 yaş grubunda %21, 1-2 yaş grubunda %22, 2-6 yaş grubunda %25, 6-10 yaş ve 10-18 yaş gruplarında %27 olarak bulunmuştur(52a). Kateves ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının median değeri kordon kanında %17.3, 0-1 yaş grubunda %16.3, 1-5 yaş grubunda %18.7 ve 6-15 yaş grubunda ise %22 bulunmuştur (54). Biz çalışmamızda hastalarımızın CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ortalama değerini 6 ay-1 yaş grubunda %25.2, 1-2 yaş grubunda %27.2 ve 2-4 yaş grubunda %29.1 olarak bulduk. Hasta grubumuzda CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının, sağlıklı çocuklarda olduğu gibi, yaşla birlikte artma gösterdiğini bulduk. Ancak THI'lı hastalarımızın CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre her üç yaş grubunda da anlamlı derecede yüksekti($p<0.05$). Bu, THI'lı hastaların sitotoksik T lenfositlerinin, antikor yanıtını baskılayıcı fonksiyonunun göstergesi olabilir.

Hannet ve ark.'nın 110 sağlıklı İngiliz çocuğunda yapmış oldukları çalışmada CD8+ T lenfositlerin mutlak sayılarının median değeri kordon kanında $1.5 \times 10^9/L$, 1gün-11 ay grubunda $0.9 \times 10^9/L$, 1-6 yaş ve 7-17 yaş gruplarında sırasıyla $0.9 \times 10^9/L$ ve $0.8 \times 10^9/L$ ölçülmüştür(57). Kendirli ve ark.'ı sağlıklı Türk çocuklarında CD8+ T lenfositlerin mutlak sayılarının median değerini kordon kanında $0.8 \times 10^9/L$, 0-1 yaş, 1-2 yaş, 2-6 yaş, 6-10 yaş ve 10-18 yaş grubunda sırasıyla $1.4 \times 10^9/L$, $1.1 \times 10^9/L$, $0.9 \times 10^9/L$, $0.8 \times 10^9/L$ ve $0.7 \times 10^9/L$ olarak bulmuşlardır(52a). Biz hastalarımızda CD8+ T lenfositlerin mutlak sayılarının ortalama değerlerini 6 ay-1 yaş grubunda $1.4 \times 10^9/L$, 1-2 yaş ve 2-4 yaş grubunda $1.3 \times 10^9/L$ olarak bulduk. 6 ay-1 yaş grubundaki 2 hastamızın değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre 5 persentilin altında idi. İki yaş üzerindeki hasta grubumuzda CD8+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksekti ($p<0.01$). Diğer gruplarda arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Bu da THI'lı çocukların antikor yanıtlarının CD8+ T lenfositlerince baskılanması ile uyumlu olabilir.

Literatürde THI'lı hastalarda yapılan çalışmalarda CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ve mutlak sayılarının normal olduğu bildirilmiştir (45,46,51a,64). Kılıç ve ark. 40 THI'lı hastada yaptıkları çalışmada inceleyebildikleri 26 hastada CD8+ T lenfositlerin rölatif ve mutlak sayılarını normal bulduklarını bildirmişlerdir(64). Dogu ve ark.'ı 30 THI'lı hastadan immünfenotiplendirme yaptıkları 20 hastada CD8+ T lenfositlerin rölatif ve mutlak sayılarını normal saptamışlardır(51a). Biz THI'lı hastalarımızın CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ortalama değerlerini sağlıklı Türk çocuklarına göre her üç yaş grubunda da anlamlı derecede yüksek bulduk. 6 ay-1 yaş grubundaki 2 hastamızın CD8+ T lenfositlerin periferik kandaki mutlak sayılarının değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre 5 persentilin altında idi. 2-4 yaş hasta grubumuzun CD8+ T lenfositlerinin periferik kandaki mutlak sayılarının ortalama değerinin sağlıklı Türk çocuklarına göre yüksek olduğunu saptadık.

CD19+ B lenfositlerinin sağlıklı çocuklarda yaşla birlikte hem rölatif oranlarının hem de mutlak sayılarının azaldığı çalışmalarda bildirilmiştir(53,56,58). Hannet ve ark.'ı 110 sağlıklı İngiliz çocukta yaptıkları çalışmada CD19+B lenfositlerinin rölatif oranlarının median değerini kordon kanında %20, 1 gün-11 ay grubunda %23, 1-6 yaş ve 7-17 yaş gruplarında sırasıyla %24 ve %16 bulmuşlardır(57). Kendirli ve ark.'nın sağlıklı Türk çocuklarında yaptıkları çalışmada CD19+B lenfositlerinin rölatif oranlarının median değerini kordon kanında %18, 0-1 yaş grubunda %24, 1-2 yaş grubunda %26, 2-6 yaş grubunda %20, 6-10 yaş ve 10-18 yaş gruplarında sırasıyla %17 ve %15 olarak bulunmuştur(52a). Kateves ve ark.'da Yunan çocuklarında benzer bulgular rapor etmişlerdir(54). Biz hastalarımızda CD19+B lenfositlerinin rölatif oranlarının ortalama değerlerini 6 ay-1 yaş grubunda %22.6, 1-2 yaş grubunda %22.5 ve 2-4 yaş grubunda %18.6 olarak saptadık. Hastalarımızda 1-2 yaş grubunun CD19+B lenfositlerinin rölatif oranlarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı şekilde düşüktü($p<0.05$). Diğer yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). 1-2 yaş

grubu THI'lı çocukların CD19+ B lenfosit oranı düşüklüğü, bu yaş grubundaki antikor sentezinin yetersizliğini açıklayabilir.

Commans-Bitter ve ark.'ı CD19+ B lenfositlerin mutlak sayılarının median değerini kordon kanında $0.6 \times 10^9/L$, 1 hafta-2 ay, 9-15 ay, 2-5 yaş, 5-10 yaş ve 10-16 yaş gruplarında sırasıyla $1.0 \times 10^9/L$, $1.4 \times 10^9/L$, $0.8 \times 10^9/L$, $0.5 \times 10^9/L$, $0.3 \times 10^9/L$ olarak bulmuşlardır(53). Kendirli ve ark.'nın sağlıklı Türk çocuklarında yaptıkları çalışmada CD19+ B lenfositlerin mutlak sayılarının median değeri kordon kanında $0.9 \times 10^9/L$, 0-1 yaş grubunda $1.5 \times 10^9/L$, 1-2 yaş grubunda $1.4 \times 10^9/L$, 2-6 yaş, 6-10 yaş ve 10-18 yaş gruplarında sırasıyla $0.7 \times 10^9/L$, $0.5 \times 10^9/L$, $0.4 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur(52a). Çalışmamızda hastalarımızın CD19+ B lenfositlerin mutlak sayılarının ortalama değerini 6 ay-1 yaş grubunda $1.3 \times 10^9/L$, 1-2 yaş grubunda $1.1 \times 10^9/L$ ve 2-4 yaş grubunda $0.9 \times 10^9/L$ olarak bulduk. Sağlıklı çocuklarda olduğu gibi hasta gruplarımızda da yaşla birlikte CD19+ B lenfositlerin mutlak sayılarının azaldığını saptadık. Altı-oniki ay grubunda 3 hastamızın, 1-2 yaş grubunda 1 hastamızın değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi. Hastalarımızda 1-2 yaş grubunun CD19+B lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı şekilde düşüktü($p < 0.05$). Diğer yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). THI'lı hastaların CD19+ B lenfosit mutlak sayılarının 1-2 yaş grubundaki düşüklüğü, bu hastaların antikor yapım yetersizliğinin altında yatan bir neden olabilir diye düşünüyoruz.

Literatürde THI'lı hastalarda yapılan çalışmalarda CD19+B lenfositlerin rölatif oranlarının ve mutlak sayılarının normal olduğu bildirilmiştir(45,46,51a,64). Kılıç ve ark. 40 THI'lı hastada yaptıkları çalışmada inceleyebildikleri 26 hastada CD19+B lenfositlerin rölatif ve mutlak sayılarını normal bulduklarını bildirmişlerdir(64). Dogu ve ark.'ı 30 THI'lı hastadan immünfenotiplendirme yaptıkları 20 hastada CD19+B lenfositlerin rölatif ve mutlak sayılarını normal saptamışlardır(51a). Bizim hastalarımızda, 1-2 yaş grubunun CD19+B lenfositlerinin

rölatif oranlarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı şekilde düşüktü. CD19+B lenfositlerinin mutlak sayılarının değerleri, 6 ay-1 yaş grubunda 3 hastamızda, 1-2 yaş grubunda 1 hastamızda sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi. 1-2 yaş hasta grubumuzun CD19+ B lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değerinin sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı şekilde düşük olduğunu; diğer yaş gruplarında ise anlamlı farklılık olmadığını saptadık.

Genel olarak sağlıklı çocuklarda NK hücrelerinin rölatif oranlarının doğumdan 2 yaşına kadar azalma gösterdiği, daha sonra yaşla birlikte artma gösterdiği bildirilmiştir(55,59). Commans-Bitter ve ark.'nın 478 sağlıklı Hollandalı çocukta yaptığı çalışmada kordon kanında NK hücrelerinin rölatif oranlarının median değeri %20, 15-24 ay arasında %8 ve 10-16 yaş grubunda %15 olarak bulunmuştur(53). Kateves ve ark.'ı NK hücrelerinin rölatif oranlarının median değerini kordon kanında %10, 0-1 yaş grubunda %5, 6-15 yaş grubunda %9 olarak raporlamışlardır(58). Kendirli ve ark.'ı sağlıklı Türk çocuklarında NK hücrelerinin rölatif oranlarının median değerini kordon kanında %8, 0-1 yaş grubunda %11, 1-2 yaşta %9, 2-6 yaş, 6-10 yaş, 10-18 yaş gruplarında sırasıyla %10, %14, %15 olarak bulmuşlardır(52a). Biz çalışmamızda THİ'li hastalarda NK hücrelerinin rölatif oranlarının ortalama değerini 6 ay-1 yaş grubunda %9.7, 1-2 yaş grubunda %8.5, 2-4 yaş grubunda %12.4 olarak bulduk. 6 ay-1 yaş grubunda 4 hastamızın, 1-2 yaş grubunda 2 hastamızın değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi. Hastalarımızın NK hücrelerinin rölatif oranları ile sağlıklı Türk çocuklarının NK hücrelerinin rölatif oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

NK hücrelerinin mutlak sayılarıyla ilgili olarak Hustaert ve ark.'nın 84 Belçikalı sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada NK hücrelerinin mutlak sayılarının median değeri 1 gün-23 ay grubunda $0.5 \times 10^9/L$, 2-6 yaş ve 7-17 yaş gruplarında $0.3 \times 10^9/L$ bulunmuştur(9). Erkeller-Yuksel ve ark.'nın 110 sağlıklı İngiliz çocukta yaptıkları çalışmada NK hücrelerinin mutlak sayılarının median değeri kordon kanında $0.9 \times 10^9/L$, 2 gün-11 ay grubunda $0.5 \times 10^9/L$, 1-6 yaş ve 7-17 yaş

gruplarında sırasıyla $0.4 \times 10^9/L$ ve $0.3 \times 10^9/L$ bulunmuştur(59). Kendirli ve ark.'ı sağlıklı Türk çocuklarında NK hücrelerinin mutlak sayılarının median değerini kordon kanında $0.4 \times 10^9/L$, 0-1 yaş grubunda $0.7 \times 10^9/L$, 1-2 yaş, 2-6 yaş, 6-10 yaş ve 10-18 yaş gruplarında sırasıyla $0.5 \times 10^9/L$, $0.3 \times 10^9/L$, $0.5 \times 10^9/L$ ve $0.4 \times 10^9/L$ olarak rapor etmişlerdir(52a). Çalışmamızda THI'lı hastalarımızda NK hücrelerinin ortalama değerini 6 ay-1 yaş grubunda $0.5 \times 10^9/L$, 1-2 yaş grubunda $0.4 \times 10^9/L$ ve 2-4 yaş grubunda $0.6 \times 10^9/L$ olarak bulduk. 6 ay-1 yaş grubunda 1 hastamızın, 1-2 yaş grubunda 3 hastamızın, 2-4 yaş grubunda 1 hastamızın değerleri sağlıklı çocuklara göre 5 persentilin altında idi. Sağlıklı Türk çocukları ile karşılaştırıldığında 6ay-1 yaş grubumuzda NK hücrelerinin mutlak sayılarının ortalama değeri anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.01$). 2-4 yaş grubu hastalarımızda ise ortalama değeri anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). Bu bulgular NK hücrelerinin doğal immünitadaki rolü göz önüne alındığında, THI'lı hastaların 6 ay-1 yaş arasında yetersiz immün fonksiyonunun göstergesi olabilir.

THI'lı hastalarda NK hücreleri ile ilgili literatürde bildirilen çalışmalarda rölatif ve mutlak sayıların normal olduğu rapor edilmiştir(51a,64). Kılıç ve ark.(64) 40 THI'lı hastada yaptıkları çalışmada inceleyebildikleri 26 hastada; Dogu ve ark.'ı 30 THI'lı hastadan immünofenotiplendirme yaptıkları 20 hastada NK hücrelerinin rölatif ve mutlak sayılarını normal bulduklarını bildirmişlerdir(51a). Biz çalışmamızda hastalarımızın NK hücrelerinin rölatif oranları ile sağlıklı Türk çocuklarının NK hücrelerinin rölatif oranları arasında anlamlı fark bulamadık. Sağlıklı Türk çocukları ile karşılaştırıldığında 6ay-1 yaş grubumuzda NK hücrelerinin mutlak sayılarının ortalama değeri anlamlı derecede düşük iken tersine 2-4 yaş grubu hastalarımızda ise ortalama değer anlamlı yüksekti.

Sonuç olarak THI'lı hastalarda sağlıklı çocuklara benzer şekilde T lenfosit altgruplarının rölatif oranları artarken; B lenfositlerin rölatif oranları azalmaktaydı. TLS, T lenfosit alt grupları ve B lenfositlerin mutlak sayılarının yaşla birlikte azaldığı saptanmıştır. NK hücrelerinin rölatif

oranları ve mutlak sayıları 2 yaşına kadar azalma göstermekte, daha sonra yaşla birlikte artmaktadır.

Hasta grubumuz sağlıklı Türk çocukları ile karşılaştırıldığında 6 ay-1 yaş grubumuzun CD4+ T lenfositleri ve NK hücrelerinin mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. Hastalarımızda 1-2 yaş grubunun CD19+B lenfositlerinin rölatif oranlarının ve mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı şekilde düşüktü. 2-4 yaş grubu hastalarımızda ise CD3+, CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değerleri ile NK hücrelerinin mutlak sayılarının ortalama değerleri anlamlı yüksekti. CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre her üç yaş grubunda da anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular tümü ile değerlendirildiğinde THI'lı hastalarda B lenfositlerinin antikor sentezinin yetersizliğinin, CD4+ T lenfositlerinin B lenfositlerini spesifik antikor sentezi için yeterince uyarmadığının; öte yandan CD8+ T lenfosit yüksekliği, bu hücrelerin CD4+ T lenfositlerini ve B lenfositlerini baskıladığının, sonuç olarak spesifik antikor sentezinin yetersizliğinin göstergesi olabilir. THI'lı hastalarımızdaki hipogammaglobülineminin bu bulgularla açıklanabileceği kanaatindeyiz.

8. ÖZET

Bu çalışma THI tanılı hastalarımızın periferik kan lenfosit alt gruplarının yaşlara göre izlediği değişiklikleri incelemek ve sağlıklı Türk çocuklarının değerlerinden farklı olup olmadığını saptamak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Çocuk İmmunoloji ve Allerji bölümünde takip edilen THI tanılı hastalar alınmıştır. Bu hastaların periferik kan lenfosit altgrup oran ve mutlak sayıları sağlıklı Türk çocuklarının periferik kan lenfosit altgrup oranları ve mutlak sayıları ile karşılaştırılmıştır. Kasım 2001- Kasım 2006 tarihleri arasında takipli 6 ay - 4 yaş arası 104 THI'lı hasta 3 gruba ayrılarak (Grup1: 6 ay-12 ay, Grup2: 12 ay -24 ay, Grup3:24 ay-48 ay), dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda THI'lı çocukların periferik kan lenfosit altgrup değerlerinin yaşla birlikte değiştiği saptanmıştır. THI'lı hastalarda sağlıklı çocuklara benzer şekilde T lenfosit altgruplarının rölatif oranları artarken; B lenfositlerin rölatif oranları azalmaktaydı. Öte yandan TLS, T lenfosit altgrupları ve B lenfositlerin mutlak sayılarının yaşla birlikte azaldığı saptanmıştır. NK hücrelerinin rölatif oranları ve mutlak sayıları 2 yaşına kadar azalma göstermekte, daha sonra yaşla birlikte artmaktadır.

Hasta grubumuz sağlıklı Türk çocukları ile karşılaştırıldığında 6 ay-1 yaş grubumuzun CD4+ T lenfositleri ve NK hücrelerinin mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. Hastalarımızda 1-2 yaş grubunun CD19+B lenfositlerinin rölatif oranlarının ve mutlak sayılarının ortalama değerleri sağlıklı Türk çocuklarına göre anlamlı şekilde düşüktü. 2-4 yaş grubu hastalarımızda ise CD3+, CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin mutlak sayılarının ortalama değerleri ile NK hücrelerinin mutlak

sayılarının ortalama değerleri anlamlı yüksekti. CD8+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ortalama değeri sağlıklı Türk çocuklarına göre her  yağ grubunda da anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç olarak THI'lı hastaların periferik kan lenfosit altgruplarının rölatif ve mutlak sayılarının değerleri normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, sağlıklı çocuklarla karęılařtırıldıęında gruplar arasında anlamlı bazı farklılıklar olduğu görülmüştür. Orantısal ve mutlak sayısal bu farklılıkların THI'lı hastalardaki antikor yapım bozukluğu ve hipogammagloblineminin nedeni olabileceğini dşnyoruz.

9. SUMMARY

The aim of this study is to determine the changes of peripheral blood lymphocyte's subtypes of patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI) according to age and compare them to healthy Turkish children.

The study group consisted of children who were followed with the diagnosis of THI at Department of Pediatric Immunology and Allergy of Selcuk University, Meram Faculty of Medicine. The values of control group were determined from the previous study indicating the normal limits of peripheral blood lymphocyte's subtypes of the healthy Turkish children. The data records of 104 children (6 months- 4 years) with THI between October 2001 and October 2006 were evaluated retrospectively. The study group was divided into three groups according to age as follows: group1: 6-12 months, group2: 12-24 months, group3: 24-48 months.

The values of peripheral blood lymphocyte's subtypes of children with THI was found to be changed according to age. In this study, the relative ratio of T lymphocyte subtypes was increased while the relative ratio of B lymphocyte of patients with THI was decreased as similar in healthy children. Additionally, the value of total lymphocyte counts, T lymphocyte subtypes, and absolute B lymphocyte counts were decreased. The relative ratio and absolute count of NK cells were decreased until the age of two, and increased after then.

The levels of mean values of absolute count of CD 4 (+) T lymphocytes and NK cells of children between 6 months and 1 year were decreased significantly, when compared with the healthy controls. Also, the levels of mean values of CD 19 (+) B lymphocytes of our patients between 1-2 years were decreased significantly, when compared with the healthy controls. The levels of mean values of absolute count of CD 3 (+), CD 4 (+), CD 8(+) T lymphocytes and NK

cells of our patients between 2-4 years were increased significantly. In all three groups the mean values of the relative ratios of CD 8 (+) T lymphocytes were higher than the healthy controls.

In conclusion, although the relative and absolute values of peripheral blood lymphocyte subtypes were in normal limits, some differences were found out when compared with healthy controls. We speculate that these differences may be the causes of defective antibody production and hypogammaglobulinemia in children with THI.

10. KAYNAKLAR

1. Male D.,Champion B.,Cooke A., Owen M.:The Immun System. In Advanced Immunolgy.2nd ed.Eds.D.Male,B.Champion, A. Cooke, M. Owen. Gower Med. Publ., London,1991,p:1.1-1.15.
2. Male D.,Roitt I.: Adoptive and Innative Immunity. In Immunology 'nd ed Eds:I.Roitt, J. Brostoff, D. Male . Churchill-Livingstone , London, 1989,p:1-1.10.
3. Nouri-Aria K.T.,Lobo-Yeo A, Vergani D, Mieli-Vergani G, Mowat A.P, Eddiston L.W.F. Immunoregulation of immunoglobulin production in normal infants and children. Clin.Exp. Immunol. 1985;59:679-686
4. Punt J.A, Singer A. T cell development. In Rich R.R, Fleisher T.A,,Schwartz B.D, Shearer W.T, Strober W (eds). Clinical Immunology Principles and practice 1st ed. St Louis, Mosby, 1997, p:157-176
5. Imboden J.B.T Lymphocytes& Natural Killer Cells. In Stites D.P, Terr A. I, Parslow T. G (eds). Medical Immunology. 9th ed. Appleton& Lange, California, 1997 p:130-145.
6. Deny T, Yogev R, Gelman R, Skuza C, Oleska J,Chadwick E, Cheng SC, Connor E. Lymphocyte Subsets in healty Children During the First % Years of Life JAMA. 1992;267:1484-1488
7. Dzierzak E, Medvinsky A, Brujin M. Qulitative and Quantative aspects of hematopoetic cell development in the mamalian embryo. Immunol. Today. 1998;19:228-235
8. Holt P.G, Jones C.A. The development of the immune system during pregnancy and early life. Allergy. 2000;55:688-697
9. Hulstear F, Hannet I,Deney's VMunhyeshuli V, Reichert T, De Bruyere M, Strauss K. Age-Related Changes in Human Blood Lymphocyte Subpopulations. Clin. Immunol. Immunpathol. 1994;70(2):152-158
10. Poppema S, Lai R,Visser L, Yan X.J. CD45 Expression in T and B lymphocyte Subsets. Leukemia Lymphoma. 2996;20:217-222
11. Romagnani S. T cell subsets (Th1 versus Th2). Ann. Allergy Asthma&Immunol. 2000;85:3-18
12. Zhang S, Lukacs N.W., Lawless V.A, Kunkel S.L.,Kaplan M.H. Cutting Edge: Differential expression of chemokins in Th1 and Th2 cells is dependent on Stat6 but not Stat4. J.Immunol. 2000;165:10-14.
13. Jelinek D.F. Regulation of B lymphocyte differentiation. Annals of Allergy, Asthma&Immunology 2000;84:375-383.
14. Noella R.J,Snow E.C. B cell diffrentiation. In Rich R.R, Fleisher T.A,Schwartz B.D,Shearer W.T, Strober W (eds). Clinical Immunology Principles and Practice 1st ed. St Louis, Mosby,1997,p:149-156
15. Cicone E, Moretta A,Moretta L: Spesific functions of human NK cells. Immunol. Lett. 1992;31:99-104
16. Lui C.C., Perussia B., Young J.D. The emerging role of IL-15 in NK cell development. Immunol.Today. 2000;21:113-116
17. Vries E, Groot R, Bruin-Versteeg S, Comans-Bitter W.M, Dongen J.J.M Analysing the developing lymphocite system of neonates and infants. Eur.J.Pediatr. 1999;158:611-617
18. Cunningham-Rundles C. Immunologic disorders in infants & children. In: Stiehm ER OH, Winkelstein JA, ed. Common variable immunodeficiency. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:373-80.
19. Bonilla FA, Geha RS. 12. Primary immunodeficiency diseases. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(2 Suppl): S571-81.

20. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999;118(Suppl 1):1-28.
21. Shyur SD, Hill HR. recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. *J Pediatr* 1996; 129:8-24.
22. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001;357:1863-1869.
- 22a. Yorulmaz A. Primer İmmünyetmezlikli Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi (uzmanlık tezi) Selçuk Üniv. Meram Tıp Fak., 2007
23. Tangsinmankong N, Bahna SL and Good RA: Immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:362-370.
24. Chapel H, Geha R, Rosen F. IUIS PID (Primary Immunodeficiencies) Clasification commitee. Primary Immunodeficiency diseases; An update. *Clin Exp Immunol* 2003;132:9-15.
25. Francisco A, et al. Update on primary immundeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:435-41.
26. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immundeficiency Disorders; General Considereation. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J, eds. *Immunologic Disorders in infant and children*. 5th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders Company; 2004.p.652-84.
27. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000;20:477-485.
28. Zelasko M, Carneiro-Sampio M, Cornejo de Luigi M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: first report from eight countries participating in the LAGID. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol* 1998;18:161-166.
29. Gitlin D, Janeway CA: Agammaglobulinemia: Congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol* 1:318,1956.
30. Kohler PF, Farr RS: Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: Evidence for an active placental IgG transport. *Nature* 210:1070,1966.
31. Einhorn MS, Granoff DM, Nahm MH, et al: Concentrations of antibodies in paired maternal and infant sera: Relationships to IgG subclass. *J Pediatr* 111:783,1987.
32. Van de Winkel JGJ, Anderson CL: Biology of human immunoglobulin G Fc receptors. *J Leukoc Biol* 49:511,1991.
33. Hobbs JR, Davis JA: Serum G-globulin levels and gestational age in premature babies. *Lancet* 1:77, 1967.
34. Shapiro R, Beatty DW, Woods DL, et al: Serum complement and immunoglobulin values in small-for-gestational-age infants. *J Pediatr* 99:139,1981.
35. Ballow M, Cates KL, Rowe JC, et al: Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: Concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infection. *Pediatr Res* 20:899,1986.
36. Ochs HD, Wedgewood RJ: IgG subclass deficiencies. *Annu Rev Med* 38:325,1987.

37. Alford CA, Stagno S, Reynolds DW: Diagnosis of chronic perinatal infections. *Am J Dis Child* 129:455,1975.
38. Wilson CB, Lewis DB, Penix LA: The physiologic immunodeficiency of immaturity. In Stiehm ER(ed): *Immunologic Disorders in Infants and Children*. Philadelphia, WB Saunders, 1996,p:253.
39. World Health Organization: Primary immunodeficiency diseases: Report of a WHO scientific group. *Immunodef Rev* 3:195,1992.
40. McGeady SJ: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Need to reconsider name and definition. *J Pediatr* 110:47,1987.
41. Tiller TL, Buckley RH: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr* 92:347,1978.
42. Dressler F, Peter HH, Muller W, et al: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Five new cases, review of the literature and redefinition. *Acta Paediatr Scand* 78:767,1989.
43. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, et al: Features of hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* 70:183,1994.
44. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, et al: The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133:144-146.
45. Siegel RL, Issekutz T, Schwaber J, et al: Deficiency of T helper cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *N Engl J Med* 305:1307,1981.
46. Kowalczyk D, Mytar B, Zembala M: Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 100:556,1997.
47. Rieger CHL, Nelson LA, Peri BA, et al: Transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Pediatr* 91:601,1977.
48. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al: The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 361:226,1993.
49. Buckley RH: Immunodeficiency diseases. *JAMA* 268:2797,1992.
50. Iseki M, Heiner DC: Immunodeficiency disorders. *Pediatr Rev* 14:226,1993.
51. Rosen FS, Janeway CA: The gammaglobulins: III. The antibody deficiency syndromes. *N Engl J Med* 275:769,1966.
- 51a. Doğu F, İkinçioğulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr* 2004;46:120-24.
52. Cano F, Mayo DR, Ballou M: Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol* 85:510,1990.
- 52a. Kendirli T. Sağlıklı Türk Çocuklarında Periferik kan lenfosit grup ve altgrup düzeyleri (uzmanlık tezi). Ankara Üniv. Tıp Fak.,2001
53. Comans-Bitter W.M, Groot R, Beemd R, Neijens H.J, Hop W.C.J, Groeneveld K, Hooijkaas H, Dongen J.J.M. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. *J. Pediatr.* 1997;130:388-393.

54. Kabelitz D, Glatzel A, Wesh D. Antigen Recognition by Human T Lymphocytes. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:2-7
55. Lee BW, Yap HK, Chew FT, Quah TC, Prabhakaran K, Chan GSH, Wong SC, Seah CC. Age and Sex Related Changes in Lymphocyte Subpopulations of Healthy Asian Subjects: From Birth to Adulthood. *Cytometry*. 1996;26:8-15.
56. Hoshino T, Yamada A, Honda J, Imai Y, Nakai M, Inoue M, Sagawa K, Yokoyama M.M, Oizumi K, Itoh K. Tissue- Specific Distribution and Age-Dependet Increase of Human CD11b⁺T Cells. *J.Immunol*. 1993;153:2237-2246.
57. Hannel I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, De Bruyere M. Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunol. Today*. 1992;13:215-218
58. Katevas P, Lembesopoulus C, Kamitaki C, Sakellariou D, Douna V. Establiment of normla ranges of in lymphocyte subpopulations in cord blood in peripheral blood in infants and in children. *Haema* 1992;2:145-151.
59. Ferreira C, Barthlott T, Garcia S, Zamoyska R, Stockinger B. Differential Survival of Naive CD4 and CD(T Cells. *J. Immunol*. 2000;165:3689-3694
60. Wetermann J, Pabst R. Lymphocyte subsets in the blood: a diagnostic window on the lymphoid system. *Immunol. Today*. 1990;11:406-410
61. Globerson A, Effors R.B. Ageing of lymphocytes and lymphocytes in aged. *Immunol. Today*. 2002;21:515-520
62. Boehmer H.V. Aspects of lymphocyte developmental biology. *Immunol. Today*. 1997;18:260-262
63. Kotylo P.K, Sample R.B, Redmond N.L, Hibner G.C. Reference Ranges for Lymphocyte Subsets
64. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal Y, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-50.

11. TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasında titizlikle duran, değerli vakitlerini benimle paylaşan, bana güven ve cesaret veren, engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. İsmail Reisli'ye teşekkür eder sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emekleri olan anabilim dalımız öğretim üyelerine saygı ve şükranlarımı sunarım.

İstatistik çalışmalarında bana yardımcı olan, Dr. Fatih Kara'ya

Tez verilerini kullanmamıza izin veren Uzman Dr. Tanıl Kendirli'ye

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, kliniğimizin değerli uzmanlarına ve asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, personel ve sekreterlerine,

Uzmanlık eğitimimde ve tez yazım sürecinde sabırla, sevgiyle bana destek olan eşime, anneme ve babama ayrı ayrı teşekkür ederim.