



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALERJİ VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

ERİŞKİN TIP DİABETTE HÜCRESEL İMMÜN YANITLAR

DR. GÜZİN ÖZDEN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR.KAMURAN KONCA

MERSİN-2013



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ALERJİ VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI
ERİŞKİN TIP DİABETTE HÜCRESEL İMMÜN YANITLAR**

**DR. GÜZİN ÖZDEN
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. KAMURAN KONCA**

Bu tez, BAP TF DTB (GÖ) 2013-3 TU kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN-2013

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında bilimsel eleştirilerini esirgemedi deneyimlerini paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Kamuran KONCA' ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında yardımları nedeniyle Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları öğretim üyeleri Prof. Dr. Esen Akbay, Prof. Dr. Kerem Sezer, Doç Dr. Ramazan Gen ve yan dal araştırma uzman arkadaşlarım Mahmut İbanoğlu, Ümit Çinkır 'a çalışmamda gösterdikleri ilgi ve alakaya içtenlikle teşekkür ederim.

Tez düzeltmelerimde yardımcı olan ve çok sevdiğim hocam Prof Dr.Ahmet Kıyıkım'a teşekkür ederim.

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Candan ÖZTÜRK, DEMİR'e, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışan sağlık teknisyeni Murat ÜLGER, Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Didem Derici' ye teşekkür ederim.

Beraber uyum içinde çalıştığım ve her türlü desteğini esirgemeyen değerli yan dal uzman arkadaşım Dr.N. Yekta Akçam 'a teşekkür ederim

Yoğun ve zor günlerimde yanımda olan aileme ve beni her konuda destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen eşim Dr. Önder Özden'e teşekkür ederim.

Güzin Özden

Mersin-2013

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Hücreseİ İmmün Yanıt	8
İntrasellüler Patojenlere Karşı İmmün yanıt	13
Atopi Testleri	15
Mantoux Testi	16
Erişkin Tip Diabette İmmün Sistem	17
MATERYAL VE METODLAR	22
BULGULAR	25
TARTIŞMA	30
SONUÇ	36
KAYNAKLAR	37
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	54
TABLolar DİZİNİ	55
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	56

ÖZET

T-helper 1 ve T-helper 2 efektör hücrelerin sırasıyla hücrel/otoimmün ve hümmoral/alerjik yanıtlarında etkili olduğu ve karşılıklı olarak birbirini kontrol ettiği bildirilmiştir. Bu durum toleransın mekanizması olarak ileri sürülmüştür. Diabetli hastalarda infeksiyonlara karşı direncin azaldığı bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; hücrel immüitenin ölçütü olarak kabul edilen Mantoux testi ve Th2 yanıtları ile ilişkisi bildirilen deri prick testlerini kullanarak tip 2 diabeti olan hastalarda hücrel immün yanıtları araştırmaktır.

Yaş ve cins uyumluluğu gösteren 77 tip 2 diabetli hasta ve 71 sağlıklı kontrolün Mantoux testi ve deri prick testi sonuçları beraber değerlendirildi.

Diabet grubunda Mantoux testi negatif denek sayısı 23, kontrol grubunda 7 bulundu; Mantoux testi 1-5 mm arasında olanların frekansı sırasıyla 19 ve 10 idi. On mm'nin üzerinde olanlar ise sırasıyla 12 ve 25 idi. Yapılan korreleasyon analizinde Diabetli hastalarda Mantoux testi sonuçları açlık kan şekeri ($r=-0.285$, $p=0.012$) ve HbA1c ($r=-0.353$, $p=0.002$) düzeyleri ile yakın bir negatif korrelasyon gösteriyordu.

Sonuç olarak tip 2 diabetli hastalarda hücrel immün yanıtlarda önemli düzeyde azalma olduğu; bunun deri testleri ile (Th2 yanıtları) ilişkili olmadığına ulaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Atopi, erişkin tipi diabet, Phadiatop, Prick test, hücrel immünite

ABSTRACT

Cellular Immune Responses in Adult-Onset Diabetes Mellitus

T-helper-1 and T-helper-2 cells were reported to be effective in cellular/autoimmune and humoral/allergic responses, respectively, and controlled each other interactively. This was proposed as a mechanism of tolerance. Decreased resistance to infections with diabetic patients have been reported by several investigators.

The aim of study was to investigate cellular immune responses in patients with type two diabetes mellitus; by using Mantoux test which had been accepted as a measure of cellular immunity and skin prick test in relation to T-helper-2 responses.

Mantoux test and skin prick test results of 77 type-2-diabetic patients and 71 gender –and- age matched healthy individuals were evaluated.

Number of subjects with a negative Mantoux test was found to be 23 among diabetic group and 7 among control group; frequency of subjects with 1-5 mm Mantoux test result was 19 and 10, respectively. That of subjects with more than 10 mm were 12 and 25 in the same order. There was a negative correlation between Mantoux test results with fasting serum glucose levels ($r=-0.285$, $p=0.012$) and HbA1c ($r= -0.353$, $p=0.002$) levels of diabetic subjects.

In conclusion; type-2 diabetic patients have significantly decreased cellular immune responses, and this is not related to skin test results (Th2 responses).

Keywords: Atopi, adult-onset Diabetes mellitus, Phadiatop, Prick test, cell-mediated immunity

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus hiperglisemi, insülin direnci ve obesite ilişkili kronik metabolik bir hastalıktır. Tip 2 Diabette infeksiyona bağlı sepsis ve mortalite riski diabet hastalığı olmayanlara göre 2 kat artmıştır¹. Bu riskin nedeni çeşitli patojenlere karşı doğal ve adaptif yanıtların bozulmuş olabileceğini düşündürmüştür.²

CD4⁺T helper hücrelerin Th1, Th2, Th17, regülatur T hücre altgrupları ile CD8⁺T sitotoksik hücreler immünitede görevli olan hücrelerdir. 1990' lı yılların başında ilk önce Th1 ve Th2 ayırımı ortaya atılmıştır³. Th1 hücreler; intrasellüler patojenlere karşı güçlü hücre aracılı immünitede, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında ve otoimmün olaylarda, Th2 hücreler; parazitlere karşı immünite, atopik hastalıklar ve hümmoral immünitede rol alırlar. IL-12 sitokininin etkisi ile Th1 hücre IFN- γ , IL-2, TNF- β sitokinleri üretimi ve ekspresyonu ile hüccresel immün yanıtı (gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu) oluşturur. Diğer yandan Th2 lenfositlerden salgılanan sitokinler IL-4 ve IL-13 etkisi ile B lenfositlerden antijen-spesifik IgE üretimi ve eosinofilik infiltrasyona neden olur. Nötrofilik infiltrasyon neden olan, ekstrasellüler patojenlere karşı korunmada görev alan Th17; otoimmün hastalık, inflamatur barsak hastalıkları ve inflamatur artrit patogeneğinde rol oynar. Yabancı antijenlere karşı güçlü hümmoral ve hüccresel yanıtlar için Th1, Th2 ve Th17 dengede olması gerekmektedir. Th1 ve Th2 sitokinleri arasındaki negatif feedback kontrol ile IFN- γ azaldıkça Th1 yolu dolayısıyla gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları baskılanırken Th2 farklılaşması artar.

Bu çalışmanın amacı; hüccresel immünitenin ölçütü olarak kabul edilen Mantoux testi ve Th2 yanıtlarını ile ilişkisi bildirilen deri prick testlerini kullanarak tip 2 diabetli hastalarda hüccresel immün yanıtları değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

Hücreyel İmmün Yanıt

Hücreyel immün yanıt; fagositer hücrelerde intrasellüler yaşam gösteren veya fagositer olmayan hücreleri infekte eden mikroorganizmalara karşı T hücre ilişkili savunma mekanizmasıdır. T hücre sitokinleri ile fagositer hücrelerin intrasellüler patojenleri öldürme yeteneğini arttırmaktadır.

T lenfositler kemik iliğinden köken alan timusta olgunlaşan periferik kanda %60-70 oranında bulunan hücreyel immünitenin ana hücreleridir. Ekspres ettikleri sitokinlere göre CD4⁺ veya CD8⁺ olarak ayrılır ve farklı MHC molekülleri ile etkileşirler. Her T hücrelerinde antijen spesifik T hücre reseptörü (TCR) bulunur ve sadece peptid yapıdaki antijenleri tanırlar⁴. CD4⁺ T hücreler; T helper (Th) olarak adlandırılır ve sadece antijen sunan hücre (APC) yüzeyinde bulunan MHC sınıf II ile sunulan protein antijenleri tanırlar. CD8⁺ sitotoksik T lenfosit (Tc) MHC sınıf I ile sunulan antijeni tanırlar. Henüz antijenle karşılaşmamış olan hücreler naif T hücreler olarak adlandırılıp dolaşıma salınırlar.

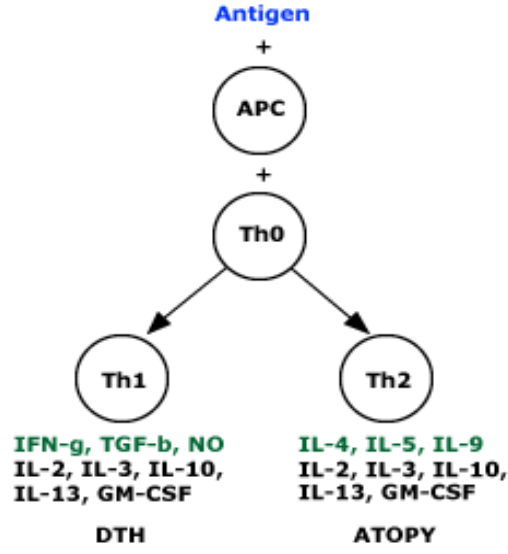
T hücreler periferik lenfoid dokularda (lenf nodu, dalak, mukozal lenfoid doku) APC (Antijen sunan hücre) yüzeyindeki antijen ile temas kurar. Antijen sunan hücrelerin başlıcaları dendritik hücre, B lenfosit ve makrofajlardır. Dendritik hücre naif T hücrelerini aktive eden en önemli ve en profesyonel antijen sunan hücredir⁵. Antijenlerin işlenmesi ile immatür dendritik hücrenin maturasyonu gerçekleşir ve mukozal yüzeyden lokal lenfoid dokulara göç eder. Antijen T lenfositlerine sunulmadan önce APC tarafından işlenerek peptid parçacıklarına yıkılır ve peptidler sınıf II MHC proteinlerle hücre yüzeyine taşınır⁵. Fagositozla reseptör aracılığı veya endositozla alınan eksojen kaynaklı antijenler MHC sınıf II ile CD4⁺T hücreye sunulur. Endojen antijenler ise MHC I molekülü ile CD8⁺ T hücrelere sunulurlar⁶.

Periferik lenfoid dokularda APC, MHC sınıf II ile TCR' nin etkileşimine neden olur. Şayet karşılaşılan spesifik antijen değilse CD4⁺T hücre dolaşıma geçer. CD4⁺T hücre kendi spesifik antijenleriyle karşılaşırsa APC ile kontakt

sağlar. T hücresi aktivasyonu başlaması için 2 sinyal gereklidir; birincisi TCR-CD3 kompleksinin MHC sınıf II peptidi tanınması, ikincisi ise APC tarafından eşzamanlı kostimülatuar sinyal iletimi (APC yüzeyindeki B7-1 ve B7-2 ile T hücredeki CD28' in karşılıklı etkileşimi) olmasıdır. Bu iki sinyal sonucunda; T hücre, hücre döngüsünün G1 fazına gider ve IL-2 üretmeye başlar. IL-2, T hücre için otokrin büyüme faktörü olup, klonal ekspansiyona yol açar ve efektör hücrelere dönüşümü uyarır^{4,7}. IL-2 üretimi CD4⁺T hücre proliferasyonunu indükler. TCR ile uygun MHC karşılıklı etkileşiminden sonra T hücre proliferasyon ve farklılaşması başlar.

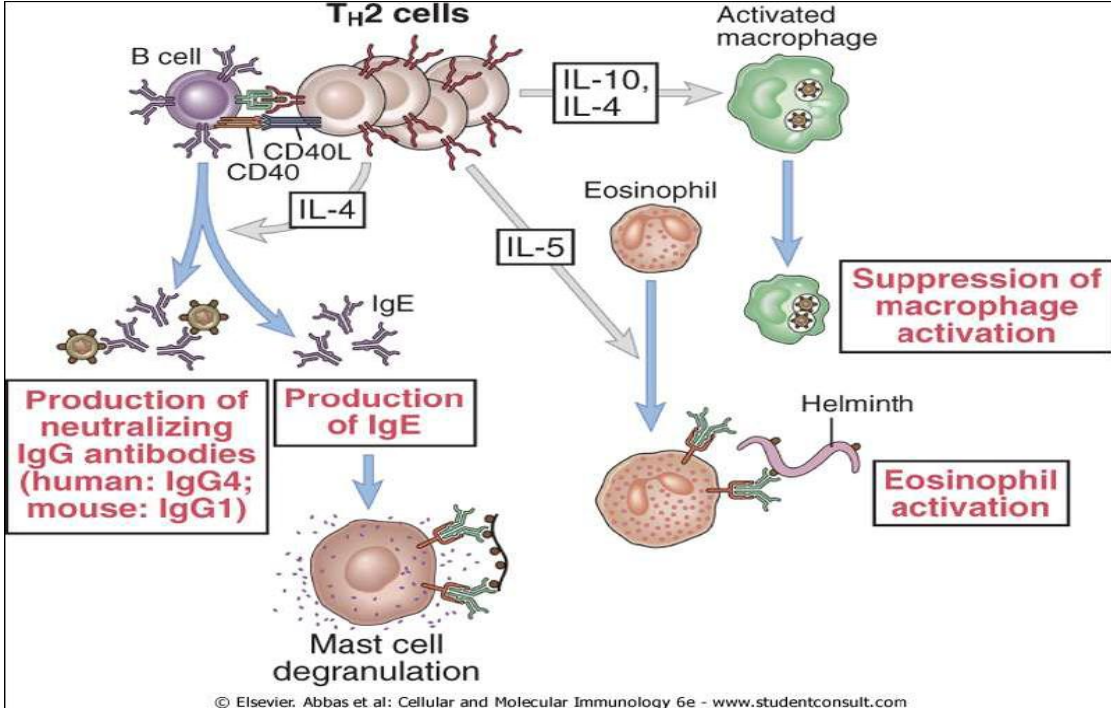
T hücreleri fonksiyonel olarak da naif, efektör ve hafıza hücrelerine ayrılmaktadır. Anatomik dağılım ve fonksiyon olarak farklılık göstermektedirler. Çoğu efektör T hücre antijen uyaran ortadan kalktığında kaybolur. Ancak hafıza T hücreler, periferik dokularda ve lenfoid organlarda yıllarca yaşayabilir. Hafıza T hücreleri aynı antijenle tekrar karşılaştığında kolay ve hızlı aktive olup sekonder immün yanıtta rol oynarlar.⁸ MHC sınıf II molekülleri ile antijen sunumu sonucunda CD4⁺T hücreler aktive olarak farklı sitokin profili olan alt gruplara ayrılırlar. En iyi bilinenleri Th1 ve Th2' dir. Th1 hücrenin en önemli sitokini IFN- γ olup IL-12 uyarısı ile salınıp makrofaj aktivasyonu ile hücre aracılı immün yanıtları (gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu-DTH) oluşturur^{9,10}. Th2 hücreler ise IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sekrete ederler^{11,12} ve atopi gelişmesine neden olurlar (Şekil 1).

Th1 hücreler intrasellüler patojenlere (bakteri, protozoa, leishmania traypanosoma) karşı savunmada IgG alt tipi yapımını uyararak opsonizasyonda en önemli efektör hücrelerdir. Gecikmiş tip aşırı duyarlık reaksiyonu özellikle hücre içi patojenlere karşı geliştirilen bir immün yanıt olup fagositer hücrelerin aktivasyonu ve inflamasyon sonucu doku hasarına neden olabilir. Hücrel immün yanıt tipik olarak Mantoux testinde görülen geç tip hücrel bağışıklık tepkileridir. APC tarafından üretilen IL-12 ve viral infeksiyonlarda NK'nın (natural killer-doğal öldürücü) aktive ettiği IFN- γ ile Th1 hücre gelişimine neden olmaktadır. Th1 hücre gelişimi IL-12R β -2 ekspresyonunu sağlar ve böylece IL-12' ye yanıt artar¹³. IL-12 direkt Th1 gelişimine neden olurken, IL-12R β -2 ekspresyon kaybı Th2 hücre gelişimine yardım eder¹³.



Şekil 1. Th1 ve th2 sitokinleri ile atopi ve DTH (gecikmiş tip hipersensitivite) ilişkisi

Antijen, APC tarafından alınır, işlenir ve MHC sınıf II molekülü ile CD4⁺T hücreye sunulur. Naif T hücre, IL-4 ile Th2' ye farklılaşır⁶. Antijen spesifik Th2 hücreler; IL-4 ve IL-13 varlığında B lenfositlerden spesifik IgE oluşturur, IFN- γ ilişkili klasik makrofaj aktivasyonunu baskılayarak intrasellüler mikroplara defansı bozarlar.¹⁴ Efektör mast hücre ve basofilde bulunan Fc ϵ RI (IgE için yüksek afinite gösteren reseptör) ile IgE çarpaz bağlanarak sensitize olur. Tekrar antijenle karşılaştığında antijen mast hücre yüzeyindeki IgE ile birleşerek vasoaktif aminler (histamin), lipid mediatorler (PGD, PAF, LTC4 LTD4 LTE4) kemokinler (CXC8, CXCL10, CCL2, CCL4, CCL5) ve sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-13) salınımı ile tip 1 ani hipersensitivite reaksiyonunu oluştururlar¹⁵ (Şekil 2). 6-12 saat sonra alerjenle temas olan bölgeye T hücreler akın ederek geç faz reaksiyonu oluştururlar.



Şekil 2.Efektör Th 2 hücre işlevleri

Th2 hücresinden IL-5 sekresyonu eozinofil farklılaşması ve maturasyonu için önemlidir¹⁶. Atopik kişilerde antijenlere anormal immün yanıt gelişmekte olup, antijen spesifik Th2 hücre periferik kanda ve inflamasyon bölgesinde artmaktadır³³. T helper tipleri patojen veya otoantijenlere yanıt olarak hastalığın ortaya çıkmasını belirleyebilir. Th1 aracılı immün yanıt; Crohn hastalığı, Multipl skleroz, Tip 1 DM' de rol alırken, Th2 aracılı yanıt gebelik, paraziter hastalık, atopik dermatit, alerjik rinit ve astımda rol alır. Th1 hücrelerde alerjik hastalıkların efektör mekanizmasında yer almaktadır. Atopik dermatitte keratinositlerde, astımda ise bronşiyal düz kas hücrelerinde ve epitelyumda apoptozise neden olmaktadır^{16,17}.

Treg (Regulatuvar T hücreler) hücrelerin keşfinden itibaren periferik tolerans mekanizması daha iyi anlaşılmıştır²⁰. Treg'ler IL-10 ve TGF- β sekresyonuna neden olarak²¹, antijen spesifik T hücre aktivasyonunu inhibe ederler ayrıca mast hücre basofil, eozinofil gibi alerjik inflamasyondaki efektör hücreleride inhibe ederler^{22,23}.

Otoimmünitede ve infeksiyonda rol oynadığı bilinen Th17, IL17A-F sitokin sekresyonuna neden olur. Fibroblast keratinosit ve epitelyum hücrelerde IL-17 reseptörü mevcuttur. IL-17 nin reseptörü ile karşılaşması durumunda IL-6, kemokinler (CXCL8, CXCL2) ve GM-CSF üretimine neden olur. Nötrofiller ve makrofajlar ortama akın ederler. Th17 den salınan IL-22 ve IL-17 beraber anti-mikrobiale peptidleri uyararak doğal akut inflamatuvar cevap (nötrofilik inflamasyon) oluşturur⁶.

Sitotoksik T lenfositler (Tc); virus, bakteri ve parazit ile infekte hücreler, tümör hücreleri, doku ve organ transplant hücreleri gibi organizmaya zararlı ve yabancı hücrelere doğrudan saldırıp öldürerek sitotoksik işlev gören hücrelerdir. Sitotoksik T hücre yüzeyinde bulunan CD8⁺, lenfoid dokudaki profesyonel APC yüzeyindeki MHC sınıf I ile etkileşime geçer. APC önce CD4⁺T hücreyi aktive edip, sonrasında naif CD8⁺T hücreyi indükler ve efektör sitotoksik T hücre haline getirir. CD8⁺T hücre yanıtı için CD4⁺T hücre yardımı gerekebilir²⁴. CD8⁺T hücreler uygun MHC sınıf I / peptid kompleksini tanıyınca hedef hücrede apoptozise yol açar. Sitotoksik olaylardaki 2 esas mekanizma: granül ekzositozu ve Fas ligand ekspresyonudur. Tc granülleri hedef hücre içine membranda porlar oluşturan perforin ve kompleman faktör C9 vasıtasıyla girerek apoptozisi başlatır. Hedef hücreler Fas molekülünü (CD95) eksprese ederlerse, Tc üzerindeki FasL' nin ligasyonu hedef hücredeki apoptozis programını başlatır²⁵. Sitotoksik T hücreler IFN-γ ve TNF gibi hedef hücrelere direkt zarar veren veya mikrobiyal çoğalmayı inhibe eden sitokinler de salgılar, ayrıca makrofajlar gibi diğer inflamatuvar efektör hücreleri toplar ve modüle ederler.

TABLO-1. Hücresel immün sistemde efektör hücreler

Hücresel immün sistemde efektör hücreler				
	Efektör T hücre	Patojen Lokalizasyonu	Antijen sunumu	Hedef hücre görevi
Hücresel immünite	Tc CD8 ⁺ sitotoksik	Sitoplazma	İnfekte hücre MHC I	İnfekte hücrenin apoptozisi
	Th1 CD4 ⁺ inflammatuar	Makrofaj vezikül	Makrofaj MHC II	Makrofaj aktivasyonu sonucu hücre ölümü
Humoral immünite	Th2 CD4 ⁺ helper	Ekstrasellüler	APC MHC II	B hücrenin antikor üretimi

İntrasellüler Patojenlere Karşı Hücresel İmmün Yanıt

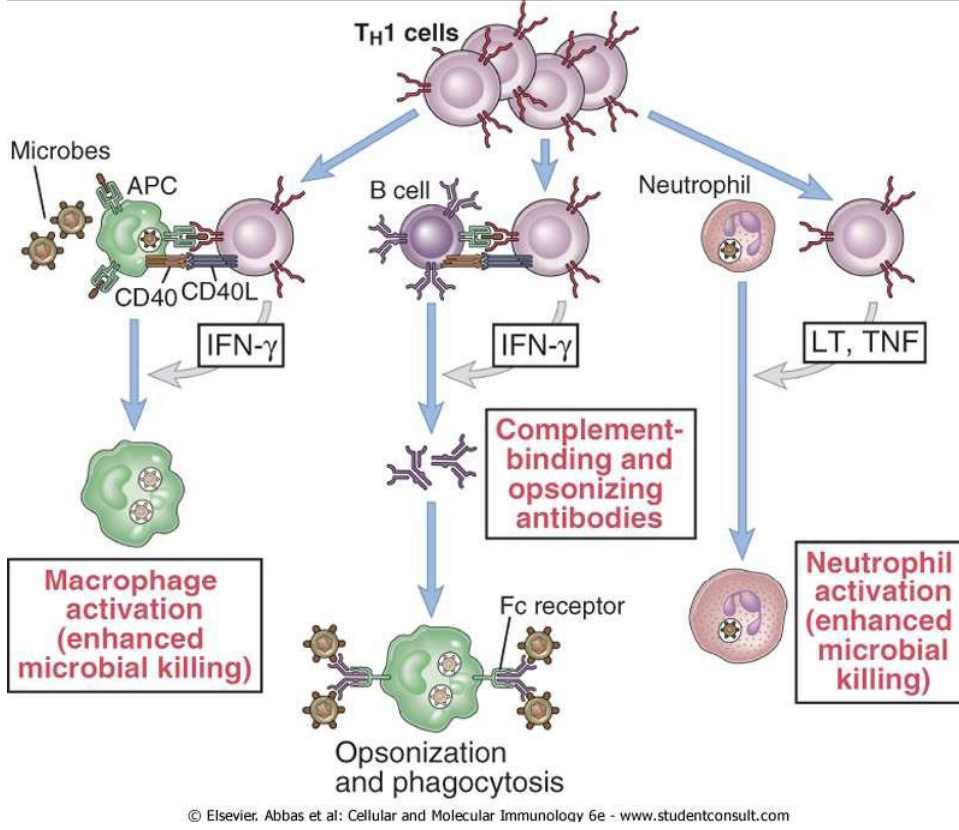
Patojenin hücresel anatomik lokalizasyonu (intrasellüler-vakuoler, intrasellüler-sitoplazmik, ekstrasellüler) ile hücresel immün yanıt kolu tahmin edilebilmektedir. Farklı sınıflardaki patojenler spesifik tip hücresel immün yanıtla yol açarlar. Hücre içi patojenler makrofajlar tarafından öldürülemediklerinde hücre içinde yaşamaya devam ederler. Doğal immün sistem intrasellüler bakteri sayısını kontrol edebilirken bakteriyi elimine etmek için hücresel immün sisteme ihtiyaç duyar. İntrasellüler patojenlere karşı spesifik immün yanıtta efektör hücreler Th1 hücreler tarafından güçlendirilen fagositer hücrelerdir. Hücre içi bakteriler ve virüsler dendritik hücre yüzeyindeki TLR bağlanarak T hücreleri Th1 gelişimi yönünde uyarır. Dendritik hücreden ortama IL-12 salgılanır. IL-12, STAT-4 yolunu aktive ederek IFN- γ sentezini artırır. IFN- γ da STAT-1 yolunu aktive ederek T-bet indüksiyonu yaparak Th1 aktifleşmesine katkıda bulunur^{26,27}. IL-12 ve IFN- γ üretimi Th1'e farklılaşmasını sağlarken Th2 farklılaşmasını baskılar (26,27). Aktif Th1 hücreden CD 40 ligand ekspresyonu ve IFN- γ üretimi olur. Üretilen IFN- γ hücre içi patojenlerin öldürülmesinde en önemli sitokindir. IFN- γ ve CD40 ligand enfeksiyonun ortadan kaldırılması için makrofajı aktive eder. Eğer bakteriyel antijen

fagozomdan sitozole kaçtıysa yani antijen sitozolde bulunuyorsa fagosite bakteri CD8⁺ T hücreyi uyarır. İnfekte hücre CD8⁺ T hücre tarafından öldürülür.

Intrasellüler bakteriyel infeksiyonlara karşı savunmada Th1 hücreler önemli rol oynamakta olup IFN- γ , IL-12 veya STAT-1 reseptörleri genetik kusurlu insanlarda salmonella ve mikobakteriler gibi intrasellüler bakteriyel infeksiyonlara karşı artmış duyarlılık vardır²⁸⁻³². CD4⁺Th1 hücreler ayrıca Leishmania gibi intrasellüler protozoal patojenlere karşı savunma geliştirirler³³. CD4⁺T hücre İnfluenza virus gibi bir infeksiyonu takiben çok hızlı şekilde CD4⁺Th1' e farklılaşır³⁴. Mikobakteriyum leprada güçlü gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı ve Th1'den yüksek düzeyde IFN- γ üretimi söz konusudur³⁵.

Intrasellüler bakteri fagositer hücreler tarafından öldürülmeye dirençli olmasından dolayı uzun dönem sebat edebilir. Bu durum kronik antijen stimülasyonu, T hücre ve makrofaj aktivasyonunu ile doku hasarına neden olur. Histolojik olarak oluşan hasar granülomdur ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur.

Virüsler zorunlu intrasellüler patojenlerdir. İnfeksiyonu önlemede ve virüsü elimine etmede doğal ve adaptif immünitinin rolü vardır. Doğal immünitinin tip 1 interferonları ve adaptif immünitinin nötralize eden antikörleri ile önlenir. Efektör hücreler doğal immünitede NK (doğal öldürücü) hücreler iken adaptif immünitede Tc hücrelerdir. Çoğu virüs spesifik Tc hücreleri CD8⁺T hücrelerdir. CD8⁺ T hücre sitozolik endojen sentez edilmiş viral peptitleri sınıf I MHC molekülü ile tanır. İnfekte hücrenin ölümüne neden olur³⁶.



Şekil 3. Intraseküler öldürmede efektör Th1 hücre

Atopi Testleri

Atopi; solunum, sindirim veya temas yoluyla alınan bazı çevresel masum antijenlere karşı spesifik IgE üretimini sağlayan genetik yatkınlıktır. Genetik faktörlerin (5, 6, 11, 12, 14. kromozomlar) yanısıra çevresel faktörlerin de birlikte rol oynadığı kompleks mekanizmalar atopinin ortaya çıkışından sorumlu tutulmaktadır³⁷⁻³⁹. Endüstriyel ülkelerde atopi prevalansı %20 olup, bölgesel farklılık göstermektedir^{40,41}. Atopide rolü olan çevresel aeroalerjenlerin başlıcaları ev tozu akarları, polenler, küf mantarları, evcil hayvanlardır⁴². Alerji daha önceden duyarlı hale gelmiş bir bireyin duyarlı olduğu alerjenle karşılaşmasını takiben oluşan klinik tablodur.

Klinik pratikte antijen duyarlılığının tespiti deride prick testi ve kanda spesifik IgE analizi ile yapılmaktadır⁴³. Deri testi çabuk, kolay ve güvenilir bir metoddur⁴⁴. Epidemiyolojik çalışmalarda aeroalerjenlere karşı pozitif deri testi alerjen hassasiyetinin ve atopinin tespiti için standarttır^{44,45,46}. Deri testleri deriye

uygulanan provakasyon testleridir. Deriden verilen antijenin daha önce duyarlanmış kişide mast hücre yüzeyindeki IgE molekülüne bağlanıp mast hücrelerinden mediatörlerin salınımı sonucu 15-20 dakika sonrasında gelişen kaşıntı, hiperemi ve endurasyon ile tip 1 ani hipersensitivite reaksiyonudur. Özetle deri prick testi deride antijene karşı spesifik IgE cevabını gösterir. Kanda spesifik IgE bakılması zaman alan, pahalı bir yöntem olmakla birlikte bazı durumlarda (anti-H1 grubu ilaç kullananlar ve kesemeyenler, dermografizmi olanlar, deri testi ile ciddi reaksiyonu olan hastalar) avantajlıdır. Spesifik IgE ile deri testi arasında iyi bir ilişki vardır⁴⁷. Serum spesifik IgE antikoru her bir antijen için tek tek bakılacağı gibi aynı serumda çoklu alerjen taraması da yapılabilir. 1987 yılında piyasaya sürülen "Phadiatop"; çevresel yaygın bulunan inhalen alerjenlere karşı gelişen multi-spesifik IgE olup, genel yetişkin nüfusta atopi için değerli bir tarama yöntemidir.^{47,48} Astım ve rinitli hastalarda yapılan bir çok çalışmada alerji tanısında kullanılan deri prick testleri ve serum spesifik IgE sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde Phadiatop'un tanıdaki değeri gösterilmiştir⁴⁷. Vidal ve ark. 465 kişide alerji duyarlılık tanısı için deri prick test sonucunu referans kabul edip, phadiatopun duyarlılığını % 70.8, özgüllüğünü % 90.7, pozitif prediktif değerini %72.6, phadiatop pozitiflik oranını % 26 olarak tespit etmişlerdir⁴⁸. Yüksek duyarlılık ve yüksek pozitif prediktif değer nedeniyle phadiatopun tanısal değerini doğrulamışlardır⁴⁸.

Mantoux Testi

Klasik Mantoux testi prototipi PPD (purified protein derivative)' dir⁴⁹. Mantoux testi; PPD'nin intradermal olarak injeksiyonuna karşı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur. Kutanöz hafıza T hücre ilişkili yanıtı göstermektedir. Bu test tipik olarak insanlarda tuberküloza karşı immüniteyi göstermektedir. BCG (Bacillus of Calmette and guerin) aşısı yapılmış ve mikobakterium tüberkülozis ile karşılaşmış bireylerde pozitiflik saptanmaktadır.⁴⁹ DTH reaksiyonları düzeyi intradermal antijen injeksiyonundan 48-72 saatte çapı ölçülerek belirlenir. Klasik olarak PPD injeksiyonundan birkaç saatte başlayıp endurasyon 48-72 saate pik yapıp 10-14 günde kaybolur. Nadir olarak vezikül ve ülserasyon oluşur⁴⁹.

Hücresel göç bifazik olup ilk önce nonspesifik hücre infiltrasyonu sonrada spesifik infiltrasyon oluşur.⁴⁹⁻⁵¹ 4-6 saatte nötrofil göçü olur.⁵¹ 12 saatte dermisteki kan damarları çevresine hafıza T hücreleri akın eder⁵². 24 saatte maksimum hücre makrofaj iken 48 saatte artık maksimum hücre T hücredir.⁵¹⁻⁵³ CD4⁺ T hücre her aşamada CD8⁺ T hücrelerden fazladır.⁵²⁻⁵⁴ Enjeksiyon sonrası pro-inflamatuar sitokinlerden IFN, TNF, lenfotoksinler, endoteldeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle edererek lokal kan damarlarının permeabilitesini artırırlar. Adezyon molekülleri ile monositler üzerindeki reseptörler etkileşerek hücrelerin dermiste toplanması sağlanmış olur.

Sonuç olarak Mantoux testi, kutanöz immüniteyi değerlendirmek için kullanılmış hafıza CD4⁺T hücre ilişkili immün yanıtı göstermektedir.^{53,55,56} Hücresel immüniteyi dolaylı yoldan gösteren intradermal deri testi için farklı antijenlerde kullanılabilir. Candida albicans, tricophyton, tetanos toksoidi, kabakulak antijeni çeşitli çalışmalarda deri testi olarak kullanılmıştır. Ancak PPD ve Candida Albicans için (Candin) standartize preparat mevcuttur. T hücre fonksiyonlarını göstermek için mitojenler (fitohemaglutinin, konkavalin A,pokeweed mitojen), spesifik antijen (tetanoz difteri toksoidi veya Candida albicans antijen olarak) ve allojenik lenfositler ile T hücre yanıtı değerlendirilen in vitro yöntemlerde mevcuttur.

Erişkin Tip Diabette İmmün Sistem

Tip 2 Diabetes mellitus (T2DM), insülin direnci buna bağlı olarak beta hücre disfonksiyonu sonucu insülin salınımının azalmasıdır. Bugüne kadar obezite ilişkili insülin direnci; karaciğer ve iskelet kasında glikolipotoksisiteye bağlı yetersiz insülin salınımı olarak düşünülüyordu⁵⁷. Ancak tip 2 diabet patogenezi hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık ile ilişkilendirilmiştir. Düşük derece inflamasyon, akut faz reaktanlarının, bazı sitokinlerin artışı (IL-1 β ⁵⁸⁻⁶⁰, TNF- α ^{61,62}, IL-6⁶³) ile insülin direncine neden olmaktadır. Pankreas insülin direncini aşamazsa insülin yetmezliği ile T2DM oluşmaktadır. 2-3 aylık kan glukoz düzeylerini yansıtan HbA1c diabet tanı ve takibinde kullanılmaktadır⁶⁴. Hiperglisemi ve HbA1c yüksekliği ile

metabolik kontrolün bozulmuş olduğunu sonucunda komplikasyonların arttığını bilmekteyiz.

Pankreasta bulunan β hücrelerinden salınan IL-1 β ile kendi β hücrelerine zarar vermesi ile otoinflamatuvar hastalığın kronik formuna da benzemektedir^{65,66}. Sağlıklı bireylerde pankreasta yüksek miktarda IL-1Ra (IL-1 reseptör antagonisti) eksprese olmaktadırken tip 2 diabette azalmaktadır⁶⁷. IL-1 β 'nın etkisi; mitokondrial ATP (Adenozin trifosfat) konsantrasyonunu azaltıp nitrik oksit üretimini arttırması sonucu beta hücre kaybı ile insülin sekresyonunun azalmasına neden olabilir^{67,68}.

T2DM' de infeksiyon riski artmış olup infeksiyona bağlı sepsis, mortalite diabetik olmayanlara göre 2 kat artmıştır¹. Özellikle pulmoner tüberküloz gelişme insidansı 2-5 kat artmıştır⁷⁰. Mikrobiyal ajanlara karşı immün yanıt çalışmalarla değerlendirilmiş olup doğal ve adaptif immün yanıtlar kronik hiperglisemide baskılanmış olarak bulunmuştur^{2,71-76}. Glisemik kontrolün sağlanması ile de hücrel immün yanıtların düzeldiği gösterilmiştir^{75,77,78}. Ciddi hastalık durumunda yoğun insülin tedavisi ile mortalite % 50 azalmaktadır. Bu durum, hipergliseminin direkt toksik etkilerinden kurtulmaya veya insülinin yararlı etkilerinden (anti-inflamatuar, anti-apoptotik) dolayı da olabilir. İnsülin tedavisi T hücre alt gruplarını etkileyerek Th2 polarizasyonuna kaymasını sağlar⁷⁹.

Son 20 yıldır moleküler ve klinik çalışmalar da beslenmeye bağlı subklinik inflamasyon; obesite ve T2DM arasındaki ispatlanmış bağlantı olduğunu göstermiştir⁸⁰. Diyetsel yağlar TLR2 (toll-like reseptör), TLR4 aracılığı ile intrasellüler sinyal iletimini aktifleştirir, inflamatuvar aktiviteyi uyarır ve insülin sinyal iletimini inhibe eden intrasellüler serin treonin kinazı aktive eder. Bunlara ek olarak inflamatuvar genlerin yazılımını başlatıp TNF- α ve IL-1 β üretimi, sekresyonu ile de insülin direncine katkıda bulunur^{81,82}.

Adipoz doku inflamasyonu diabette de önemli bir yere sahip olmasına karşın nasıl başlayıp devam ettiği halen net değildir. Hayvan deneylerinde ve insan çalışmalarında makrofajların yağ dokuda biriktiği gösterilmiş olup son yapılan çalışmalarda T hücre birikimi de gösterilmiştir⁸²⁻⁸⁴. Visseral yağ dokunun kronik inflamasyonu ve T hücre alt gruplarının toplanması insülin direnci ve

sonrasında diabet gelişiminin patogeneğinde rol oynadığını düşündüren çalışmalar mevcuttur.⁸⁵⁻⁸⁸ T hücre direk olarak makrofaj aktivasyonu yapıp inflamasyonu başlattığı zaten bilinmektedir⁸⁹.

Leptinin tanınmasıyla adipoz doku önemli bir endokrin organ olarak tanınmaya başlanmıştır. Adipositlerden adipokinler (leptin, adiponektin), TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1 β monosit kemoattractan protein 1 (MCP-1) gibi sitokin ve kemokinlerde salınır. Leptin hipotalamusun kontrolü ile enerji metabolizmasını arttırarak tokluk sağlar. Obez insanlarda ve deneklerde yapılan çalışmalarda leptin düzeyleri belirgin artmış olarak saptanmış ve T2DM' deki insülin direncine benzer obesite ilişkili leptin direnci olduğu gözlenmiştir^{90,91}.

Adipoz doku inflamasyonunda T hücre ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada CD8⁺ efektör T hücre artarken Treg ve CD4⁺T hücrelerin azaldığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada obez yağ dokusu CD8⁺T hücreleri aktive ederek makrofaj toplanmasına neden olmaktadır⁹⁴. Bu çalışma yağ doku inflamasyonun başlangıcı ve devamında, insülin direncinde CD8⁺T hücrelerin önemli rol oynadığını vurgulamaktadır.⁸⁶ Treg ve Th2'nin anti-inflamatuar sitokin salınımı ile makrofaj aktivasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir.⁹² Th2 sitokini IL-10, anti-inflamatuar ve immünsupresif etkileri mevcut olup⁹³ T2DM'de azalmıştır.⁹⁴ Deney hayvanında yapılan çalışmada diabeti olmayanlarda karın yağ dokusu treg hücreler bakımından zenginken insülin dirençli obese yağ hücrelerinde azalmış olarak bulunmuştur.⁸⁶

Yüksek glükoz konsantrasyonu makrofajlardan, CD4⁺T hücreden IFN- γ yapımını uyaran IL-12 salınımı arttırabilir. IFN- γ renal dokularda oksidatif stres ve inflamasyon başlatıp devam ettirebilir. Uzun hastalık süresi glikolizasyon son ürünlerinin artışına neden olarak makrofaj ve T lenfositlerin yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanıp proinflamatuar sitokinlerin salınımına neden olurlar.⁹⁵⁻⁹⁷ Yapılan diabetli hayvan çalışmasında mikobakteriyum basil yükünün fazla olduğu durumda, akut değil sadece kronik hiperglisemide IFN- γ ekspresyonu değiştiği gösterilmiştir⁹⁸. IFN- γ intrasellüler bakterilere karşı korunmada en önemli sitokindir. Kalıcı hipergliseminin patolojide önemli rol oynadığı düşünülmüştür.

T2DM de monositler pro-inflamatuar profil sergileyerek IL-6, IL-8, TNF- α ve IL-1 β sekresyonunu artırırlar. Düşük dereceli sistemik inflamasyon ve immün değişiklik T2DM patogenezi ve komplikasyonlarının gelişimiyle ilişkilendirilmiştir.^{99,58}

Son 10 yılda CD4⁺CD25^{hi} Treg hücrelerinin efektör T hücre ve doğal immün sistem aktivasyonunu kontrol ettiği gösterildi¹⁰⁰. Th17 alt grubunun ise infeksiyon otoimmün hastalıklar, inflamasyon ve kanserde önemli rol oynadığı bilinmektedir¹⁰¹. Obesite ve kronik inflamasyon da selektif olarak Th17 hücrelerin ekspansiyonu arttığı gösterilmiştir¹⁰². Th17 artışı ve CD8⁺T hücre artışı inflamatuvar ortam yaratarak inflamasyon sonra T2DM ve ardından gelişen adacık ilişkili otoimmün hastalık olduğunu gösterebilir.¹⁰³ CD4⁺T hücre özellikle Th1 ve CD4⁺CD25^{hi} Tregs, visseral yağ dokuda vücut ağırlığı, adipoz doku hipertrofisi, insulin direnci, glükoz toleransı ve T2DM progresyonunda önemli rol oynamaktadır.^{104,105} Bu çalışmalar Th17 ve Th1 alt grupların arttığı ve CD4⁺CD25^{hi} Treg azalması ile inflamasyona ve insulin direncine neden olduğunu göstermiştir.^{104,105} Son zamanlarda yapılan çalışmalarda T2DM'de pro-inflamatuar alt gruplara doğru eğilim olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁶ CD4⁺CD25^{hi} Treg/Th17 ve CD4⁺CD25^{hi} Treg/Th1 oranlarının azaldığı gösterildiği bir çalışmada T hücre alt grup değişikliği ve Hb A1c oranı ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.¹⁰⁷

Hiperglisemik durum TNF- α , IL-6 gibi insülin direncine neden olan sitokinleri artırır^{108,109}. Diabetik hastalarda; kemokaksis¹¹⁰⁻¹¹², fagositoz¹¹³, litik proteaz enzimlerin salınımı¹¹⁴, reaktive oksijen radikal oluşumu¹¹⁵⁻¹¹⁶ ve apoptozis¹¹⁷ gibi nötrofillerin tüm fonksiyonlarında azalma gösterilmiştir. İnsülinin direk etkisi ile veya metabolik kontrol sağlayarak polimorfonükleer fonksiyonları normalleştirdiği gösterilmiştir¹¹⁸. Bazı çalışmalarda hipergliseminin kemotaksis üzerine etkileri tutarsız olsa da, kemotaksisin azaldığı^{2,119,120} ve insülin tedavisi ile düzeldiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur^{121,122}.

Hipergliseminin düzeyi ile ilişkili veya ilişkisiz olarak kontrolsüz diabet hastalarında T hücre fonksiyonları bozulmuştur¹²³⁻¹²⁵. Hiperglisemi ile ilişkili hücre içi kalsiyum artışına bağlı olarak hücre içi enerji (ATP) azalarak intrasellüler öldürme kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir^{126,127}.

Hücrel immün bağışıklığın uzun süreli baskılanması intrasellüler bir bakterinin neden olduğu pulmoner tuberkülozun sıklığını ve ciddiyetinde arttırmaktadır. Hem insülin bağımlı hemde insülin bağımsız diabetes mellitusda hücrel immün yanıtların in vitro olarak; mitojen aktif mononükleer hücrelerde fitohemaglutinine karşı proliferatif cevabın ve in vivo olarak yapılan deri testlerinin bozulduğu gösterilmiştir¹²³⁻¹³⁰. En sık kullanılan "fitohemaglutinin" T hücreyi antijen reseptörlerinden farklı reseptörler aracılığı ile uyaran non-spesifik mitojendir¹²⁹. Kötü ve iyi kontrollü TP2DM hastalarında yapılan çalışmada lenfosit proliferasyonun azalması, TNF- α artmasına rağmen IL-2R (CD25) azalması hücrel immün bozukluğun diğer bir nedeni nedeni olabileceğini düşündürmüştür⁷³.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma hastalıkları polikliniğine Temmuz - Ekim 2013 tarihleri arasında başvuran tip 2 diabetes tanısı konmuş 77 hasta (34 erkek, 43 kadın) alındı. Yetmişbir sağlıklı gönüllü (31 erkek, 40 kadın) kontrol grubu olarak alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması $56,4 \pm 6,6$, kontrol grubunun yaş ortalaması $54,9 \pm 7,4$ idi.

Çeşitli immün yetmezlik durumlarını ekarte etmek için son 3 hafta içinde viral, bakteriyel, paraziter infeksiyon geçiren, cerrahi müdahale geçirenler, HIV infeksiyonu olanlar, primer immün yetmezlik hastalığı olanlar, immünsupresif ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

HbA1c Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) otoanalizöründe immünotürbidimetrik yöntemle çalışılmıştır. Phadiatop tayinleri ve HIV testi için gönüllülerden alınan kan örnekleri 4500 devirde 5 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra eksi 80 derecede dondurucuda saklanıp daha sonra topluca flouoro allergeo sorbent assay yöntemi ile çalışıldı (ImmunoCAP 100, Pharmacia, Sweeden).

Mantoux testi; PPD (purified protein derivative), 5TU/0.1 ml (Bulgaristan) solüsyonu ile ön kol damarlardan uzak kılsız bölgeye 0.1 ml insülin enjektörü (26 gauge iğne) ile deri içine (intradermal) uygulandı. 48-72 saat sonra oluşan sertliğin (endurasyon) 0.5 mm ölçekli bir cetvelle ölçülerek ortogonal çapların ortalaması alınarak milimetre olarak kaydedildi.

Deri prick testleri sabah saatlerinde (saat 09:00-12:00) her iki kol volar yüzeylerine uygulandı. Teste alınmadan önce bireylerin kalsiyum kanal blokörleri, antideprasan ilaçlar, antihistaminikler, kortikosteroidler, ACE inhibitörleri, H2 reseptör blokörleri, lökotrien reseptör antagonistleri alıp almadıkları sorgulandı. Bu ilaçları alanların testleri ilacın yarı ömrü göz önüne alınarak, uygun olanlarda ilaç kesilip daha sonraki bir tarihte prick test yapıldı. Test bölgeleri etil alkollü pamuk ile silinip kurumaması beklendi. Prick testler 17 adet antijenik ekstrakt (Stallergenes,

Fransa) (Tablo-2) ile stallerpoint (Stallargen, Fransa) lansetleri ile ön kol volar yüze uygulandı. Sonuçlar 20 dakika sonra değerlendirildi. Negatif kontrolün oluşturduğu "wheal" reaksiyonunun diagonal çaplarının ortalamasının 2 mm fazlası pozitif olarak kabul edildi.

Sonuçlar SPSS v. 15.0 istatistik programı ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri anlamlılık derecesi olarak kabul edildi Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. Çapraz tabloların analizinde Ki kare testinden yararlanılmış olup, anlamlı sonuçlar için ikili oran karşılaştırmaları yapılmıştır. İki grup karşılaştırılmasında student t testinden yararlanılmıştır. Bağımlı oranların karşılaştırılmasında Mc Nemar testinden yararlanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Pearson korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. Testin referans teste göre tanı gücünü tespit etmek amacıyla Sensitivite, Spesifite, Pozitif Prediktif Değer (PPV) ve Negatif Prediktif Değer (NPV) hesaplanmıştır.

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı (24/05/2013 ve 2013/152 sayılı onay).

TABLO- 2. Prick testte kullanılan antijenik ekstraktlar

Kontroller

Pozitif Kontrol (histamin hidroklorit 10 mg/ml)

Negatif Kontrol (temoin)

Akarlar

Dermatophagoides Farinea

Dermatophagoides Pteronyssinus

Hububat karışımı

Dört hububat karışımı (Arpa, mısır, yulaf, buğday)

Çimen karışımı

Beş çimen karışımı (Parmak otu, delice otu, çayır kelp kuyruğu, çayır salkım otu, tatlı ilkbahar otu)

Yabani ot karışımı

Compositae (Altınbaşak, karahindibağ, papatya, pıtrak)

Chenopodiaceae (Akkazayağı, rough pigweed)

Ağaç polenleri karışımı

Betulacea (Kızılağaç, huş ağacı, fındık, gürgen)

Fagaceae (Kayın, kızıl meşe, atkestanesi)

Oleaceae (Dışbudak, zeytin, kurtbağrı)

Salicaceae (Kavak, söğüt)

Ağaç poleni karışımı (Akağaç, atkestanesi, çınar, akasya, ıhlamur)

Mantar karışımları

Aspergillus (Fumigatus, niger, nidulans)

Cladosporium (Cladosporoides, herbarum)

Penicillium (Digitatum, expanseum, notatum)

Bitki mantarı karışımı (Ustiligo avenae, ustiligo tridici, ustiligo holci, ustiligo zeae)

Maya mantarı karışımı (Saccharomyces cerevisiae, minor)

Hayvan tüyü karışımı

Tüy karışımı (Ördek, kaz, tavuk)

BULGULAR

Çalışmaya alınan 41-65 yaş aralığında 77 hasta ve 38-65 yaş aralığında 71 sağlıklı gönüllülerin demografik özellikleri Tablo-3 de özetlenmiştir.

TABLO-3: Çalışma ve kontrol grubunda bulunan bireylerin demografik özellikleri

		DİABET GRUBU	KONTROL GRUBU	P
Yaş	Ortalama±SD	56.4 SD± 6.6	54.9 SD±7.4	0.240
Cins	Erkek	34	31	0.952
	Kadın	43	40	
	Toplam	77	71	

Çalışma grubunun ortalama Mantoux test sonucu 5.09 (± 4.74), kontrol grubunun ise 8.01 (± 4.60) bulunmuş olup çalışma grubunun hücrel immün yanıtlarında önemli düzeyde azalma vardır ($p < 0.001$). Keza çalışma ve kontrol grubunda HbA1c ve vücut kitle indeksleri arasındaki fark da önemlidir. Hasta ve kontrol grubunun HbA1c, açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi, Mantoux testi ortalama değerleri Tablo-4a da belirtilmiştir.

TABLO-4a: Diabet indeksleri ile Mantoux test sonuçlarının diabet ve kontrol grubundaki ortalama değerleri

	DİABET GRUBU (n:77)	KONTROL GRUBU (n:71)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	163,5±62,84	88,4±9.56	<0.001
HBA1c (% mg)	8,21± 1.42	5±0.37	<0.001
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	30.12± 5.2	27.9±3.2	0.002
Mantoux Test sonucu* (mm)	5.09±4.74	8.01±4.60	<0.001

* Ortogonal çapların ortalaması alınmıştır (milimetre olarak)

Çalışma ve kontrol grubu kendi içlerinde yapılan korrelasyon analizinde (Pearson) Mantoux test sonuçları ile açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri arasında önemli negatif korrelasyon bulunmuştur ($p=0.012$ ve $p=0.002$). Vücut kitle indeksi değerleri ise Mantoux test sonuçları ile korrelasyon göstermemiştir. Kontrol grubunda ise bu analizlerin hiç birinde korrelasyon bulunmamıştır. (Tablo-4b)

TABLO-4b: Diabet indekslerinin Mantoux test sonuçları ile korrelasyon analizinin sonuçları

	DİABET GRUBU	KONTROL GRUBU
Mantoux testi VS Açlık kan şekeri korrelasyon katsayısı	$r=-0.285$ $p=0.012$	$r=-0.195$ $p=0.103$
Mantoux testi VS HbA1c korrelasyon katsayısı	$r=-0.353$ $p=0.002$	$r=-0.014$ $p=0.906$
Mantoux testi VS Vücut Kitle İndeksi korrelasyon katsayısı	$r=-0.148$ $p=0.198$	$r=-0.021$ $p=0.865$

Çalışma ve kontrol grubunun stratifiye edilmiş Mantoux testi, HbA1c, Vücut kitle indeksi değerleri ile phadiatop pozitif ve en az bir antijene karşı deri testi pozitif olan olguların frekansları Tablo-5 de özetlenmiştir. Tablonun incelenmesinden de görüleceği üzere mutlak anerji gösteren olgu sayısı çalışma grubunda 23, kontrol grubunda ise 7 bireydir. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0.004$). Mantoux testi 10 mm'den daha büyük olan "stratum" da ise çalışma grubunda 12 olguya karşılık kontrol grubunda 25 olgu bulunmuştur ve aradaki fark önemlidir ($p=0.009$). HbA1c düzeyleri çalışma grubunda % 6.5 mg'ın üzerinde kontrol grubunda ise bu değer altındadır.

TABLO-5: Stratifiye edilmiş Mantoux test, Hemoglobin A1c ve Vücut kitle indeksi değerleri ile Phadiotop ve deri testi sonuçlarının gruplara göre dağılım frekansını gösterir tablo

		DİABET GR	KONTROL GR	P
Mantoux testi (mm)	0	23	7	0.004
	1-5	19	10	0.157
	6-10	23	29	0.224
	10 <	12	25	0,009
HBA1c (% mg)	<6.5	0	71	
	6.5 <	77	0	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	<27	21	24	0,388
	27≤	56	47	
Phadiotop pozitif olgu sayısı		13	17	0.286
DPT pozitif olgu sayısı*		18	17	0.935

* Deri prick testinde en az 1 antijene karşı pozitif reaksiyon gösteren olgu

Vücut kitle indeksine göre mutlak anerjisi olan olguların sayısı araştırılmış; çalışma grubunda 6 olgunun vücut kitle indeksi 27 kg/m² den küçük grupta, 17 olgunun da 27 kg/m² büyük grupta olduğu görülmüştür. Aynı değerler kontrol grubu için sırasıyla 4 ve 3 bulunmuştur. Her iki grubun istatistiksel analizinde sırasıyla p değerleri 0.85 ve 0.949 bulunmuştur.

Mutlak anerjisi saptanan 23 diabetik olgunun %21.7' sinde Phadiatop, % 26.1'inde da en az bir antijene deri prick test pozitifliği saptanmıştır. Yedi mutlak anerjisi olan kontrol grubunda da oranlar sırasıyla %28.6 ve %42.9'dur. Her iki grup arasında phadiatop ve deri prick test pozitifliği açısından istatistiksel olarak fark saptanmamış olup sırasıyla p değerleri 0.750 ve 0.799 dur.

Tablo-6: Hasta ve kontrol grubunda deri prick testi sonuçlarının dağılımı

Antijenler	Diabet grubu	Kontrol grubu
D. farinae	5	6
D. pteronissinus	4	5
4 hububat karışımı	2	2
5 ot karışımı	5	1
Compositae karışımı	4	3
Chenopodiaceae karışımı	0	0
Betulaceaea karışımı	0	0
Fagaceae karışımı	1	0
Oleaceae karışı	0	5
Salicilaceae karışımı	3	4
Çeşitli ağaç poleni karışımı	2	2
Aspergillus karışımı	3	3
Maya mantarı karışımı	2	0
Bitki mantarı karışımı	0	0
Cladosprium	1	1
Tüy karışımı	0	1

Çalışma ve kontrol grubunda deri prick test sonuçlarının antijenlere göre dağılımı Tablo-6 da verilmiştir. Her gözdeki 5'den büyük sayılar dikkate alınarak yapılan fisher testinde, D. Pteronissinus antijeni hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Atopinin belirlenmesinde kullanılan deri prick testi ile phadiatop arasındaki ilişki de araştırılmıştır. En az bir antijene karşı pozitif deri testi olan denek sayısı 35 phadiatop pozitifliği olanların sayısı ise 30 olarak bulunmuştur. Deri prick testi pozitif olguların % 65.71'inde phadiatop pozitifdir. Phaditop pozitif olanların %

76.6'sında ise deri testi pozitif bulunmuştur. Yapılan chi-kare analizinde en az bir antijene deri testi yanıtı verenlerin sayısı ile phadiatop pozitif olanların sayısı arasında fark bulunamamıştır ($p=0,359$).

TARTIŞMA

Diabetes mellitus hiperglisemi, insülin direnci ve obesite ilişkili kronik metabolik bir hastalıktır. Tip 2 Diabette infeksiyona bağlı sepsis ve mortalite riski diabet hastalığı olmayanlara göre 2 kat artmıştır¹. Bu riskin nedeni patojenlere karşı bozulmuş doğal immün yanıtlara ek olarak adaptif (hücreyel) immün yanıtlar olabilir².

Diabetik hastalarda mikrobiyal antijenlere immün sistem yanıtları değerlendirilen birçok çalışmada özellikle kronik hiperglisemisi olanlarda adaptif immün yanıtların da baskılandığı saptanmıştır. Kronik hiperglisemi için çalışmalarda, normal referans değerlerinin üstünde bir HbA1c oranı temel alınmıştır^{2,36,72,131}. Glisemik kontrolün sağlanması ile de immün yanıtlarda düzelme olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{77,78} Ayrıca metabolik kontrolün, immünolojik parametrelerden ortalama periferik total lenfosit sayısını arttırdığı gösterilmiştir¹³². Benzer başka bir çalışmada ise CD4⁺ ve CD8⁺ artmış olduğu CD4⁺/CD8⁺ oranı değişmediği gösterilmiştir¹³³. Tanaka ve ark diabetin immünsupresif mekanizmalarından birinde hayvan deneyinde gösterilen Th2 polarizasyonu sonucu Th1 immün yanıtın azalması şeklinde yorumlamıştır¹³⁴.

Joshi ve ark, Muller ve ark. diabette hücreyel immün yanıtların azalması ve nötrofil fonksiyonlarının (fagositoz, adherens, kemotaksis, intrasellüler öldürme kapasitesi) bozulması nedeniyle infeksiyon riski arttığını göstermişlerdir^{135,136}. Diabet hastalığı olmadan da hipergliseminin (strese bağlı hiperglisemi) kendisi de direkt olarak infeksiyon hastalıklarına neden olup mortaliteyi arttırabilir¹³⁷. Hiperglisemi ile ilişkili hücre içi kalsiyum artışına bağlı olarak polimorfonükleer lökositlerde ve B lenfositlerde hücre içi enerji (ATP) azalarak fagozitoz ve intrasellüler öldürme kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir.^{117,126,127} Kontrolsüz diabetli insan ve hayvan çalışmalarında kalsiyum kanal blokleri olan amlodipin, verapamil, nifedipin verilmesi ile hücreyel fonksiyonlarda düzelme sağlanmıştır.^{126,117} Kronik hipergliseminin neden olduğu bu durumun glibürid (oral hiperglisemik ilaç) ile normoglisemi sağlanması ile de düzeldiği gösterilmiştir¹²⁶.

İnsan plasma hücreleri ile yapılan deneysel çalışmalarda eksojen insülin verilmesi ile oluşan yüksek insülin düzeyinde Th1/Th2 oranı ve dolayısıyla IFN- γ /IL-4 oranı da azaldığı gösterilmiş olup; bunun sonucunda insülinin T hücre alt gruplarını etkileyerek Th2 polarizasyonuna kaymasını sağladığını düşündürmektedir⁷⁹. Literatürdeki mevcut çalışmalara göre diabetes hastalarının kullandığı ilaçlar hücrel immün yanıtları etkiliyor olabilir.

Hipergliseminin düzeyi ile ilişkili veya ilişkisiz olarak kontrolsüz diabetes hastalarında T hücre fonksiyonları bozulmuştur¹²³⁻¹²⁵. CD4⁺CD25^{hi} Treg/Th17 ve CD4⁺CD25^{hi} Treg/Th1 oranlarının azaldığı gösterildiği bir çalışmada T hücre alt grup değişikliği ve hb A1c oranı ile anlamlı ilişki saptanmamıştır¹⁰⁷. Chang ve ark, iyi kontrollü ve metabolik kontrolü zayıf olan T2DM hastalarında yaptığı çalışmada; lenfosit proliferasyonun azalması, TNF- α artmasına rağmen IL-2R (CD25) ekspresyonunun azalmış olması hücrel immün bozukluğun diğer bir nedeni olabileceğini göstermiştir. Aynı çalışmada bakılan IL-1 β , IL-2, IFN- γ , T hücre oranları ve alt gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır⁷².

Hem insülin bağımlı hem de insülin bağımsız diabetes mellitus da hücrel immün yanıtları değerlendirmek için yapılan in vitro testler ile mitojen aktif mononükleer hücrelerde lenfosit proliferatif yanıtın bozulduğu gösterilmiştir^{124,128-130}. Farklı uyarılara karşı lenfositlerde proliferatif cevabın baskılanması özellikle kontrolsüz diabetes hastalarda gösterilmiştir. Hücrel immün yanıtları in vivo yöntemlerle değerlendiren çalışmalarda yanıtlarda azalma saptanmıştır Brody ve Merlie ark. Diabetes hastalarında lenfositlerin fitohemaglutinine yanıtın azaldığını göstermişlerdir.¹²⁹ Rabab ve ark 23 hastada hücrel immün yanıtı değerlendirmek amacıyla yapılan in vitro testlerde kullanılan fitohemaglutinin ve candida albicans antijenine lenfosit yanıtını değerlendirmiş fark bulamamıştır¹²⁸. Fark olmasının nedeni iyi kontrollü ve az sayıda diabetes hasta grubunun çalışmaya alınmasından olabilir. Casey ve ark stafilokokus aureus antijenine lenfosit yanıtını Tip1DM ve T2DM hastalarında değerlendirmiş ve %60-70 oranda baskılanmış olduğunu göstermişlerdir¹⁴⁰. MacCuish ve ark, Delepese ve ark yaptığı 2 ayrı çalışmada iyi kontrollü diabetes hastalarında in vitro hücrel immün cevabı normal bulmuşlardır

ancak kontrolsüz diabetiklerde (açlık glukoz >350 mg/dl) baskılanmış olduğunu göstermişlerdir.^{124,141} Plouffe ve ark yaptığı çalışmada candida (candin), ppd ve kabakulak antijenlerini Mantoux yöntemi ile hastalara uygulamış olup sadece candida ile yanıtının kontrol grubuna göre azaldığı saptanmış. Kan açlık glukoz düzeyi >200 mg/dl olanlarda glukoz düzeyi <150 mg/dl olanlara göre in vitro testlerde de baskılanma saptanmış¹³⁰. Bizim çalışmamızda da kan glukoz düzeyi ortalaması 163 mg/dl olan diabet hastalarında kontrol grubuna göre DHT testi olan Mantoux testi sonuçlarını azalmış olarak saptadık. Hücresel immün sistemi değerlendirmek için yapılan in vivo testler negatifse vitro testler yapılmaktadır ancak bizim çalışmamızda olanakların yetersizliğinden dolayı in vitro testler yapılamamıştır.

Pozzilli ve ark. Tıp 1 DM ve T2DM hastalarında çoklu intradermal antijen çubuğu ve 7 çeşit antijen kullanarak yapılan intradermal test yanıtlarını, metabolik kontrol ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Çalışmaya alınan hastaların ortalama kan glukoz düzeyi 153 mg/dl ve HbA1c 7.9% ±2.4 SD olup kontrolsüz diyabet hastalarıdır. Ancak DTH in vivo yöntem olarak diğer çalışmalardan farklı olarak multi-test çubuğu ile intradermal olarak yapılmıştır. Tetanos, streptokokus, tuberkülin, candida albicans, trichophyton ve proteus antijenleri ile gliserin negatif kontrol olarak kullanılmıştır. PPD; Mantoux yöntemiyle uygulanmamış olup 2 mm ve üstü pozitif kabul edilen çalışmada sonuçlar tüm antijenlerin endurasyon çaplarının aritmetik ortalaması olarak verilmiştir.¹²⁴ İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olanlarda multi-test ve Mantoux yöntemi karşılaştırılmış olup Mantoux yöntemi ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir¹⁵². Bizim çalışmamızda da Mantoux yöntemi kullanılmıştır.

Hayvan deneylerinde Th hücre yokluğunda antikor oluşumunun etkilendiği gösterilmiş¹⁴³ olup influenza antijenine karşı oluşan antikor T hücre bağımlıdır. Diepersloot ve ark diabette immün yanıtı aşılardan sonra influenza antijenine karşı antikor oluşumu ve DTH reaksiyonunu ile değerlendirmişlerdir. Diabet grubunda ve kontrol grubuna göre antikor yanıtlarında farklılık saptanmazken influenzaya karşı Mantoux test yanıtları HbA1c 6.5 ve üstünde olan grupta anlamlı

olarak düşük saptanmıştır¹⁴⁴. Ancak Plouffe ve ark yaptığı çalışmada viral antijen olan kabakulak antijenine karşı DHT yanıtında azalma saptanmamıştır.¹³⁰

Hücrel immün sistemin uzun süreli baskılanması intrasellüler bir bakterinin neden olduğu pulmoner tüberkülozun sıklık ve ciddiyetinde arttırmaktadır. Aktif tüberkülozlu diabeti olan ve diabeti olmayanlarda patojene sitokin yanıtı değerlendirildiği bir çalışmada HbA1c ile tip 1 sitokinler (IFN- γ , TNF- α , IL-2) ve tip 17 sitokin (IL-17A) arasında pozitif korrelasyon bulunmuştur¹⁴⁵. Ancak aksini gösteren çalışmalarda mevcuttur. HbA1c ile IFN- γ arasında negatif korelasyon saptanmıştır⁹⁸. Benzer olarak T lenfositlerde IFN- γ üretimini değerlendiren bir çalışma da ise T2DM grubunda, kontrol grubuna göre CD4⁺ ve CD8⁺T lenfositlerden IFN- γ üretiminin azaldığı gösterilmiş olup sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur¹⁴⁶. Hastaların metabolik durumu değerlendirilmemiştir. IFN- γ ise gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu yanıtının en önemli sitokinidir. Yapılan hayvan deneylerinde IFN- γ etkisizleştirici antikor verildiğinde hücrel immün yanıtın azaldığı gösterilmiştir¹⁴⁷. Bizim çalışmamız da T2DM hastalarında kontrol grubuna göre Mantoux yöntemi ile baktığımız ppd ortalama değerlerinde azalma olması bu çalışmaları desteklemektedir.

Literatürde obezite ilişkili immün yanıtların değiştiğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda lenfosit sayılarının ve proliferatif yanıtın ve IL-2 sitokin kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiş^{148,149}. Diyet ile obez olması sağlanan hayvanlarla yapılan çalışmada, sitokin dengesinin değiştiği gösterilmiş¹⁵⁰. Mito ve ark yaptığı bir çalışmada ise obez olan ve olmayan diabet hastalarında T hücre proliferasyon yanıtlarında anlamlı fark saptanmamış¹⁵¹. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubumuz da vücut kitle indeksi 25 ve üzeri hastalar çoğunluktadır ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Yaşa bağlı Mantoux testi sonuçları değişkenlik gösterebilir. Yaşlı hastaların immün sistemindeki değişiklik T lenfosit fonksiyonlarını bozarak Mantoux testin (PPD) negatifliğine neden olabilmektedir^{152,153}. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu 65 yaş altında gönüllülerden seçilmiş olup gruplar arası yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Atopi tip 1 hipersensitivite reaksiyonu olup Th2 ilişkili sitokinler aracılıdır. DHT ise Th1 ilişkili sitokin yanıtıdır. Th1 sitokini IFN- γ , Th2 hücreleri baskılarken Th2 sitokini IL-4 Th1 yanıtını baskılamaktadır. Bu durumda atopisi olanlarda DHT yanıtı baskılanması beklenmektedir. Shirakawa ve ark yaptığı çalışmada tüberkulin yanıtı ve atopi arasında negatif korrelasyon olduğu gösterilmiştir¹⁵⁴. 12 yaş grubunda yapılan çalışmada PPD yanıtı 10 mm altı negatif olarak değerlendirilmiştir. Spesifik ve total IgE düzeyi pozitif tüberkulin yanıtları olanlarda azalmış olarak saptanmıştır.¹⁵⁴ PPD olarak diğer çalışmalardan ve bizim çalışmamızdan farklı bir ürün kullanılmıştır. Grüber ve ark yaptığı çalışmada 10 IU PPD kullanılarak atopi ve Mantoux testi (PPD) yanıtı arasında negatif ilişki gösterilememiş ve atopik bireylerde Mantoux testi yanıtı azalmamıştır¹⁵⁵. Bizim çalışmamızla benzer şekilde beklenen Mantoux testi ve atopi arasında negatif ilişki gösterilememiştir^{156,157}. Finlandiya da alerjik çocuklarda yapılan çalışmalarda mikobakteriel antijene reaksiyonun azaldığı gösterilmiştir¹⁵⁸. Çalışmaların çoğu pediatrik popülasyonda yapılmıştır.

Literatürde Th1 ilişkili otoimmün hastalıklar (Tip 1 diabet, Multipl skleroz, Romatoid artrit, Otoimmün tiroidit) ile Th2 ilişkili atopiyi karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Aziz Sheikh ve ark yaptığı kesitsel çalışmada, anket ile belirlenen tanı almış otoimmün hastalıklar ile atopi (en az bir alerjene pozitif olan SPT) arasında beklenen negatif ilişki gösterilememiştir¹⁵⁹. Benzer şekilde yapılmış 2 adet vaka-kontrollü çalışmada ise multipl skleroz ve romatoid artritte atopi ile negatif ilişki gösterilmiştir^{160,161}. Gelişmiş ülkelerde atopinin arttığını gösteren çalışmalar mevcut ancak Th1 ilişkili olduğu düşünülen tip 1 diabette artmaktadır. Th1 ve Th2 ilişkili hastalıkların beraberinde bulunabileceğini destekleyen yayınlarda mevcuttur.¹⁶² Otuzaltı atopik dermatitli hastada gözün dış tabakasında bakteriyel patojen izolasyon sıklığı %86 saptanırken 16 non-atopik bireyde bu oran %25 olarak görülmüştür¹⁶³.

Yapılan birçok çalışmada en yüksek prick test pozitiflik oranının ev tozu akarlarına karşı olduğu saptanmıştır. Akaya ve ark.¹⁶⁴ %45, Tezcan ve ark.¹⁶⁵ %42, Edis ve ark.¹⁶⁶ %39.8, Tunalı ve ark.¹⁶⁷ %22.5 olarak belirtmişlerdir. Akarlar sıcak ve nemli ortamlarda daha fazla, kuru ve yüksek rakımlı yerlerde daha az

bulunurlar, en iyi 25-30°C ısı ve %75-80 relatif nem oranında yaşayabilmektedir¹⁶⁸. Bizim çalışmamızda da diabet ve sağlıklı kontrol grubunda antijen dağılımı açısından fark saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak toplamda %28.5 oranıyla akar alerjisi en sık görülen antijenler olarak saptadık.

1987 yılında piyasaya sürülen "Phadiatop"; çevresel yaygın bulunan inhalen alerjenlere karşı gelişen multi-spesifik IgE olup, genel yetişkin nüfusun alerjik duyarlılık tanısı için değerli bir tarama yöntemidir^{47,48}. Astım ve rinitli hastalarda yapılan bir çok çalışmada alerji tanısında kullanılan deri prick testleri ve serum spesifik IgE sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde Phadiatop'un tanıdaki değeri gösterilmiştir⁴⁷. Vidal ve ark. 465 kişide alerji duyarlılık tanısı için deri prick test sonucunu referans kabul edip, phadiatopun duyarlılığını % 70.8, özgüllüğünü % 90.7, pozitif prediktif değerini %72.6, phadiatop pozitiflik oranını % 26 olarak tespit etmişlerdir⁴⁸. Yüksek duyarlılık ve yüksek pozitif prediktif değer nedeniyle phadiatopun tanısal değerini doğrulamışlardır⁴⁸. Matricardi ve ark. phadiatopun akar alerjili hastalarda, polen alerjili hastalara göre daha doğru sonuçlanacağını ortaya koymuştur¹⁶⁹ Phadiatop atopi tanısı için prick teste alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir¹⁷⁰. Bizim çalışmamızda da atopi testleri olarak kullanılan deri prick testi ve Phadiatop yöntemleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Phadiatop sensitivitesi %65.71 spesifitesi % 93.81 saptanmış olup literatürle benzer sonuçlar elde edildi.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar erişkin tip diabette, doğal immün sistemin yanında adaptif immün yanıtların etkilendiğini göstermektedir. Bu çalışmada hücresele immün yanıtları araştırmak amacıyla deri prick testi ve Mantoux yöntemi ile PPD yapıldı. HbA1c 6.5 ve üzeri olan hastalar seçilerek glisemik kontrolü zayıf olan diabet hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki immün yanıtlar değerlendirildi.

Korrelasyon analizinde HbA1c oranının ve açlık kan glukozunun, Mantoux testi yanıtları ile negatif ilişkili olduğu ve diabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre Mantoux testi yanıtlarının azaldığı gösterildi.

Deri prick testleri ve phadiatop değerleri diabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Atopi sıklığı ve en sık görülen akar antijeni bakımından literatürle benzer sonuçlar elde edildi.

Sonuç olarak tip 2 diabetli hastalarda hücresele immün yanıtlarda önemli düzeyde azalma olduğu; bunun deri prick testleri ile (Th2 yanıtları) paralellik göstermediğine ulaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:510-513
- 2- Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26:259–265
- 3- Langhorne J, Gillard S, Simon B, Slade S and Eichmann K. Frequencies of CD4⁺ T cells reactive with *Plasmodium chabaudi chabaudi*: distinct response kinetics for cells with T_{h1} and T_{h2} characteristics during infection *Int. Immunol.* 1989;1(4): 416-424
- 4- Cohn L, Ray A. Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed. Chapter 16-Biology of Lymphocytes 2008;16:271-282
- 5- Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245–252
- 6- http://www.uptodate.com/contents/the-adaptive-cellular-immune-response?source=search_result&search=the+adaptive+cellular&selectedTitle=1~150
(21 Eylül 2013)
- 7- Jenkins MK, Taylor PS, Norton SD, et al. CD28 delivers a costimulatory signal involved in antigen-specific IL-2 production by human T cells. *J Immunol* 1991; 147:2461–2466.
- 8- Broere F, Apasov SG, Sitkovsky MV. T cell subsets and T cell-mediated immunity. *Principles of Immunopharmacology: 3rd revised and extended edition,*
- 9- Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature.* 1996;383(6603):787–793.
- 10- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunology Today.* 1996;17(3):138–146. Metabolic syndrome X. *Diabetologia.* 1997;40(11):1286–1292.

- 11- Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 9-18.
- 12- Santarlaschi V, Cosmi L, Maggi L, Liotta F, Annunziato F. IL-1 and T Helper Immune Responses. *Front Immunol*. 2013 Jul 15;4:182
- 13- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136:2348–2357.
- 14- Kliegman R, Behrman R: *Nelson Essentials of Pediatrics*. Ed: Tuzcu M, Tuzcu S: Third Edition. Nobel Tıp Kitabevleri. Temmuz 2001; 281-290
- 15- Larche M, Akdis CA, Valenta R, Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6: 761–771.
- 16- Cher D, Mosmann T. Two types of murine helper T cell clone: II. Delayed type hypersensitivity is mediated by Th1 clones. *J Immunol* 1987; 138:3688–3694.
- 17- Kim J, Woods A, Becker-Dunn E, et al. Distinct functional phenotypes of cloned Ia-restricted helper T cells. *J Exp Med* 1985; 162:188–201.
- 18- Trautman A, Akdis M, Kleemann D, Altnauer F, Simon HU, Graeve T, Noll M, Brocker EB, Blaser K, Akdis CA T cell mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000;106:25-35.
- 19- Trautmann A, Schmid-Grendelmeier P, Kruger K, Cramer R, Akdis M, Akkaya A, Brocker EB, Blaser K, Akdis CA, T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109: 329–337.
- 20- Akdis M, Blaser K, Akdis CA, T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116: 961–968.
- 21- Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J, Hafler DA, Weiner HL, Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science* 1994;265: 1237–1240.

- 22- Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K, Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98–106.
- 23- Jutel M, Akdis CA, T-cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2008;94: 158–177.
- 24- Zhang S, Zhang H, Zhao J. The role of CD4 T cell help for CD8 CTL activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384:405.
- 25- Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T cell differentiation. *Immunity* 1998;9:765–775.
- 26- Seder RA, Gazzinelli R, Sher A, Paul WE. Interleukin 12 acts directly on CD4+ T cells to enhance priming for interferon gamma production and diminishes interleukin 4 inhibition of such priming. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10188.
- 27- Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3:133.
- 28- De Jong R, Altare F, Haagen IA, et al. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science*. 1998;280:1435-1438.
- 29- Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, et al. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med*. 1996;335:1956-1961.
- 30- Doffinger R, Dupuis S, Picard C, et al. Inherited disorders of IL-12- and IFNgamma-mediated immunity: A molecular genetics update. *Mol Immunol*. 2002;38: 903-909.
- 31- Doffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, et al. Partial interferon-gamma receptor signaling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Guerin and Mycobacterium abscessus infection. *J Infect Dis*. 2000;181:379-384.
- 32- Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: A field in its infancy. *Science*. 2007;317:617-619.

- 33- Sacks D, Noben-Trauth N. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nat Rev Immunol.* 2002;2: 845-858.
- 34- Roman E, Miller E, Harmsen A, et al. CD4 effector T cell subsets in the response to influenza: Heterogeneity, migration, and function. *J Exp Med.* 2002;196:957-968.
- 35- Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, et al. Defining protective responses to pathogen: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1992; 254:277–279.
- 36- Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman Temel immünoloji. Bölüm 6; Hücresel immüitenin efektör mekanizmaları. İstanbul tıp kitapevi 2007
- 37- Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 1997; 350: 5-9.
- 38- Leeuwen BH. Molecular organisation of the cytokine gene cluster, involving the human IL3, IL-4, IL-5, and GM-CSF genes on human chromosome 5. *Blood* 1989; 73: 1142-8.
- 39- Türктаş H. Astma Patogenezi. Ankara: Bozkır basımevi,1996:1-59.
- 40- Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, WHC. *Dermatology.* 2nd ed. Berlin: Springer - Verlag; 2000.p.457-520.
- 41- Leung DYM, Tharp LM, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, GoldsmithLA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatologyin General Medicine.* 5th ed. New York: Mc Graw Hill;1999.p. 1464-77.
- 42- Mungan D.Genetik Gemicioğlu B.ed.Tanımdan Tedaviye Astım Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. İstanbul 2005; s: 27-36
- 43- Johansson, S.G.O., Hourihane, J.O.B., Bousquet, J., Bruinjeel-Koomen, C., Dreborg, S., Haahtela, T., Kowalski, M.L., Mygind, N., Ring, J., van Cauwenberge, P., van Hage- Hamsten, M., Wüthrich, B.. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001,56:813-824
- 44- Pastorello, E.A. Skin tests for diagnosis of IgE-mediated allergy. *Allergy* 1998,48: 57-62

- 45- Johansson, S.G.O., Hourihane, J.O.B., Bousquet, J., Bruinjeel-Koomen, C., Dreborg, S., Haahtela, T., Kowalski, M.L., Mygind, N., Ring, J., van Cauwenberge, P., van Hage-Hamsten, M., Wüthrich, B.. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.
- 46- Pepys, J. Recognition of the atopic status. *Clin Allergy* 1986;16:1926.
- 47- Merrett, J., Merrett, T.G. Phadiatop-a novel IgE antibody screening test. *Clin Allergy* 1987;17:409-416.
- 48- Vidal C, Gude F, Boquete O, Fernández-Merino M.C, Meijide L.M., Rey J., Lojo S., González-Quintela A. Evaluation of the Phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15(2):124-130
- 49- Turk JL. Delayed hypersensitivity. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 1980.
- 50- Boughton B, Spector WG. Histology of the tuberculin reaction in guinea pigs. *J Pathol Bacteriol* 1963;85:371–81.
- 51- Platt JL, Grant BW, Eddy AA, Michael AF. Immune cell populations in cutaneous delayed-type hypersensitivity. *J Exp Med* 1983;158:1227–42.
- 52- Poulter LW, Seymour GJ, Duke O, Janossy G, Panayi G. Immunohistological analysis of delayed-type hypersensitivity in man. *Cell Immunol* 1982;74:358–69.
- 53- Kenney RT, Rangdaeng S, Scollard DM. Skin blister immunocytology. A new method to quantify cellular kinetics in vivo. *J Immunol Methods* 1987;97:101–10.
- 54- Gibbs JH, Ferguson J, Brown RA, Kenicer KJ, Potts RC, Coghill G, et al. Histometric study of the localisation of lymphocyte subsets and accessory cells in human Mantoux reactions. *J Clin Pathol* 1984;37:1227–34.
- 55- Picker LJ, Treer JR, Ferguson-Darnell B, Collins PA, Bergstresser PR, Terstappen LW. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-

- selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol* 1993;150:1122–36.
- 56- Picker LJ, Martin RJ, Trumble A, Newman LS, Collins PA, Bergstresser PR, et al. Differential expression of lymphocyte homing receptors by human memory/effector T cells in pulmonary versus cutaneous immune effector sites. *Eur J Immunol* 1994;24:1269–77.
- 57- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM 2006 Mechanism linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444:840-846.
- 58- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356:1517–26.
- 59- Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Pyle L, Staten MA, Shoelson SE, TINSAL-T2D (Targeting Inflammation Using Salsalate in Type 2 Diabetes) Study Team The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:346–57.
- 60- Jager J, Gremeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology* 2007;148:241–51.
- 61- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91.
- 62- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*. 1997;389:610–14.
- 63- Weigert C, Hennige AM, Lehmann R, et al. Direct cross-talk of interleukin-6 and insulin signal transduction via insulin receptor substrate-1 in skeletal muscle cells. *J Biol Chem*. 2006;281:7060–7.

- 64- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25:750 –786.
- 65- Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, Kaiser N, Halban PA, Donath MY. Glucose-induced beta cell production of IL-1 beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002;110:851-860.
- 66- Muhammed sajid Hamid Akash, Kanwal Rehman, Shuqing Chen. Role of Inflammatory mechanism in pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry* 2013; 114:523-531.
- 67- Maedler K, Sergeev P, Ehse JA. Leptin modulates β cells expression of IL-1 receptor antagonist and release of IL-1 beta in human islets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8138-8143.
- 68- Arafat HA, Katakam AK, Chipitsyna G, Gong Q. Osteopontin protects the islets and β cells from IL-1 β mediated cytotoxicity through negative feedback regulation of nitric oxide. *Endocrinology* 2007;148:575-584.
- 69- Yang J, Chi Y, Burkhardt BR, Guan Y, Wolf BA. Leucine metabolism in regulation of insulin secretion from pancreatic beta cells. *Nutr Rev* 2010;68:270-279.
- 70- Broxmeyer L: Diabetes mellitus, tuberculosis and the mycobacteria: two millenia of enigma. *Med Hypotheses* 2005; 65: 433–439.
- 71- Sentochnik, D. Eliopoulos, M. Infection and diabetes. In: Kahn, C.; Weir, GC., editors. *Joslin's diabetes mellitus*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994; 867-88.
- 72- Llorente L, De La Fuente H, Richaud-Patin Y, et al. Innate immune response mechanisms in noninsulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry. *Immunol Lett* 2000;74:239–44.
- 73- Chang FY, Shaio MF. Decreased cell-mediated immunity in patients with non–insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:137–46.

- 74- Scatena R, Nocca G, De Sole P, Bottoni P, Giardina B. Impaired reactive oxygen metabolism of phagocytic leukocytes in NIDDM patients: a role for non-enzymatic glycosylation of collagen. *J Biolumin Chemilumin* 1998;13:273–8.
- 75- Bagdade JD, Nielson KL, Bulger RJ. Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients. *Am J Med Sci* 1972;263:451–6.
- 76- Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41:1241–8.
- 77- MacRury SM, Gemmell CG, Paterson KR, MacCuish AC. Changes in phagocytic function with glycaemic control in diabetic patients. *J Clin Pathol* 1989;42:1143–7.
- 78- Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence: a reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978;27:677–81.
- 79- Viardot A, grey S.T.Mackay F. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cell toward a T helper 2 phenotype. *Endoc* 2007;148(1):346-353
- 80- Shoelson, S. E., Lee, J. & Goldfine, A. B. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006;116, 1793–1801.
- 81- Tsukumo, D. M. et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56, 1986–1998.
- 82- Milanski, M. et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J. Neurosci.* 2009;29, 359–370.
- 83- Bradshaw EM, Raddassi K, Elyaman W, et al. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete proinflammatory cytokines inducing Th17 cells. *Journal of Immunology.* 2009;183(7):4432–4439.

- 84- Wu H, Ghosh S, Perrard XD, et al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation*. 2007;115(8):1029–1038.
- 85- Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.2008;28(7):1304–1310.
- 86- Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*.2009;15:914–20.
- 87- Winer S, Chan Y, Paltser G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med*. 2009;15:921–9.
- 88- Wu H, Ghosh S, Perrard XD, et al. T-cell accumulation and regulation on activation, normal T cell expressed and secreted up-regulation in adipose tissue in obesity. *Circulation*. 2007;115:1029–38.
- 89- Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature*.2002;415:536–541.
- 90- Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol ther* 2006;110:83-102.
- 91- LG. Hersoug, A. Linneberg. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 2007 :62:1205-1213.
- 92- Leipe J, Skapenko A, Lipsky PE, Schulze-Koops H. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2005;7(3):93–99.
- 93- Lalani I, Bhol K, Ahmed AR. Interleukin-10: biology, role in inflammation and autoimmunity. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1997;79(6):469–484.

- 94- Van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frolich M, Bootsma-Van Der WA, Westendorp RG. Low production capacity of interleukin-10 association with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-plus study. *Diabetes*. 2002;51(4):1088–1092.
- 95- Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *American Journal of Physiology* 2005;289(4):645–659.
- 96- Goh SY, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008;93(4):1143–1152.
- 97- Imani F, Horii Y, Suthanthiran M, et al. Advanced glycosylation endproduct-specific receptors on human and rat T- lymphocytes mediate synthesis of interferon γ : role in tissue remodeling. *Journal of Experimental Medicine*. 1993;178(6):2165–2172.
- 98- Tsukaguchi K, Okamura H, Ikuno M, Kobayashi A, Fukuota A, et al. [The relation between diabetes mellitus and IFN-gamma, IL-12 and IL-10 productions by CD4+ alpha beta T cells and monocytes in patients with pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 1997;72: 617-22.
- 99- Mandrup-Poulsen T IAPP boosts islet macrophage IL-1 in type 2 diabetes *Nat Immunol* 2010;11:881–883.
- 100- Sakaguchi S Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005;6:345–352.
- 101- Dong C TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol* 2008;8:337–348.
- 102- Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Auto-immune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev*. 2007;6:169–75.
- 103- Brooks-Worrell B, Palmer JP. Immunology in the Clinic Review Series; focus on metabolic diseases: development of islet autoimmune disease in type 2 diabetes patients: potential sequelae of chronic inflammation. *Clin Exp Immunol*. 2012 Jan;167(1):40-6.

- 104- Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, Dorfman R, Wang Y, Zielenski J, Mastronardi F et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med* 2009;15:921–929.
- 105- Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, Lee J, Goldfine AB, Benoist C, Shoelson S et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 2009;15:930–939.
- 106- Jagannathan M, McDonnell M, Liang Y, Hasturk H, Hetzel J, Rubin D, Kantarci A, Van Dyke TE, Ganley-Leal LM, Nikolajczyk BS Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes. *Diabetologia* 2011;53:1461–1471.
- 107- Zeng C, Shi X, Zhang B, Liu H, Zhang L, Ding W, Zhao Y. The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications. *J Mol Med (Berl)*. 2012 Feb;90(2):175-86.
- 108- Bouche C, Serdy S, Kahn CR, et al. The cellular fate of glucose and its relevance in type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2004;25:807–30.
- 109- Borrengaard N, Herlin T. Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis. *J Clin Invest* 1982;70:550–7.
- 110- Sawant JM. Biochemical changes in polymorphonuclear leucocytes in diabetic patients. *J Postgrad Med*. 1993;39:183–6.
- 111- Pereira MA, Sannomiya P, Leme JG. Inhibition of leukocyte chemotaxis by factor in alloxan-induced diabetic rat plasma. *Diabetes*. 1987;36:1307–14.
- 112- Sannomiya P, Pereira MAA, Garcia Leme J. Inhibition of leukocyte chemotaxis by serum factor in diabetes-mellitus – selective depression of cell responses mediated by complement-derived chemoattractants Agents Actions. 1990;30:369–76.
- 113- Krol E, Ageel R, Banue S, Smogorzewski M, Kumar D, Massry SG. Amlodipine reverses the elevation in $[Ca^{2+}]_i$ and the impairment of

- phagocytosis in PMNLs of NIDDM patients. *Kidney Int.* 2003;64:2188–95.
- 114- Marhoffer W, Stein M, Schleinkofer L, Federlin K. Evidence of ex vivo *and* in vitro impaired neutrophil oxidative burst and phagocytic capacity in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Prac.* 1993;19:183–8.
- 115- Marhoffer W, Stein M, Schleinkofer L, Federlin K. Monitoring of polymorphonuclear leukocyte functions in diabetes mellitus – a comparative study of conventional radiometric function tests and low-light imaging systems. *J Biolumin Chemilumin.* 1994;9:165–70.
- 116- Sudhir V, Wallin JD, Eilen SD. Chemiluminescence and superoxide anion production by leukocytes from diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:402-9.
- 117- Tennenberg SD, Finkenauer R, Dwivedi A. Absence of lipopolysaccharide-induced inhibition of neutrophil apoptosis in patients with diabetes. *Arch Surg.* 1999;134:1229–33.
- 118- Walrand S, Guillet C, Boirie Y, et al. In vivo evidence that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J Leukoc Biol* 2004;766:1104–10.
- 119- Mowat A, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;284:621–7.
- 120- Delamaire M, Maugendre D, Moreno M. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29–34.
- 121- Cavalot F, Anfossi G, Russo I. Insulin at physiological concentrations, enhances the polymorphonuclear leukocyte chemotactic properties. *Horm Metab Res* 1992;24:225–8.
- 122- Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Wykretowicz A. The influence of increasing glucose concentrations on selected functions of polymorphonuclear neutrophils. *Acta Diabetol Lat* 1988;25:283–8.
- 123- MacCuish AC, Urbaniak SJ, Campbell CJ, et al. Phytohemagglutinin transformation and circulating lymphocyte populations in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 1974;23:78–712.

- 124- Pozzilli P, Pagani S, Arduini P, et al. In vivo determination of cell mediated immune response in diabetic patients using multiple intradermal antigen dispenser. *Diabetes Res* 1987;6:5–8.
- 125- Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, et al. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:3–13.
- 126- Alexiewicz JM, Kumar D, Smogorzewski M, Klin M, Massry SG. Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med.* 1995 Dec 15;123(12):919-24.
- 127- Massry SG, Smogorzewski M. Role of elevated cytosolic calcium in the pathogenesis of complications in diabetes mellitus. *Miner Electrolyte Metab.* 1997;23(3-6):253-60.
- 128- Ragab A.H, Hazlett B. and Cowan H:D Response of peripheral blood lymphocytes from patients with diabetes mellitus to phytohemagglutinin and candida albicans antigen. *Diabetes* 21:906-07, 1972.
- 129- Brody J.B and Merlie K. Metabolic and biosynthetic features of lymphocytes from patients with diabetes mellitus: similarities to lymphocytes in chronic lymphatic leukemia. *Brit J. Haematol* 1970; 19:193-201.
- 130- Joseph F Plouffe, Joseph Silva JR, Robert Fekety. Cell-mediated Immunity in Diabetes mellitus. *Infection and Immunity* 1978;8:425-429.
- 131- Sentochnik D, Eliopoulos M. Infection and diabetes. In: Kahn C, Weir GC, eds. *Joslin's diabetes mellitus*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:867–88.
- 132- Spooren PF, Vermes I, Soons JW. Similar alterations of lymphocyte subpopulations in type I and type II diabetes. *Neth J Med.* 1993 Jun;42(5-6):163-7.
- 133- Bouter KP, Meyling FH, Hoekstra JB, Masurel N, Erkelens DW, Diepersloot RJ. Influence of blood glucose levels on peripheral lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res.* 1992 Feb;19(2):77-80.

- 134- Tanaka Y. immunosuppressive mechanism in diabetes mellitus. *Nihon Rinsho* 2008;12:2233-7
- 135- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR & Karchmer AW Infections in patients with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 341, 1999;1906–1912.
- 136- Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41, 281–288.
- 137- McCowen KC, Malhotra A & Bistrian BR . Stress-induced hyperglycemia. *Critical Care Clinics* 2001; 17, 107–124.
- 138- Advani A, Marshall SM, Thomas TH. Impaired neutrophil store-mediated calcium entry in Type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2004 Jan;34(1):43-9.
- 139- Alexiewicz JM, Kumar D, Smogorzewski M, Massry SG. Elevated cytosolic calcium and impaired proliferation of B lymphocytes in type II diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 1997 Jul;30(1):98-104.
- 140- Casey J.I, Heeter B.J, Klyshevich K,A. Impaired response of lymphocytes of diabetic subjects to antigen of staphylococcus aureus. *J. Infect Dis,* 1977;136;495-501
- 141- Delespesse G, Duchateau J, Bastenie PA, Lauvaux JP, Collet H, Govaerts A. Delespesse G, Duchateau J, Bastenie PA, Lauvaux JP, Collet H, Govaerts A Cell-mediated immunity in diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol.* 1974 Dec;18(4):461-7.
- 142- Martínez-Marcos FJ, López-Cortés LF, Pachón J, Alarcón A, Cordero E, Viciano P. Comparison of two methods for the assessment of delayed-type hypersensitivity skin responses in patients with human immunodeficiency virus infection *Clin Infect Dis.* 1998 Jun;26(6):1330-4.
- 143- Virelizier JL, Postlethwaite R, Schild GC Antibody responses to antigenic determinants of influenza virüs hemagglutinin. I. Thymus dependence of antibody formation and Thymus independence of immunological memory. *J Exp Med* 1974; 140:1559-1570.

- 144- Diepersloot R.J.A, Bouter K.P.A, Byer W.E.P Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30:397-401.
- 145- Kumar NP, Sridhar R, Banurekha VV, Jawahar MS, Fay MP, Nutman TB, Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary tuberculosis is associated with heightened systemic type 1, type 17, and other proinflammatory cytokines. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(5):441-9.
- 146- Tsiavou A, Hatziagelaki E, Chaidaroglou A, Koniavitou K, Degiannis D, Raptis SA. Correlation between intracellular interferon-gamma (IFN-gamma) production by CD4+ and CD8+ lymphocytes and IFN-gamma gene polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Cytokine.* 2005 ;31(2):135-41.
- 147- <http://emedicine.medscape.com/article/886393-overview> Delayed-type Hypersensitivity. (2.12.2013).
- 148- Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1993;17:631-636.
- 149- Nieman DC, Henson DA, Nehlsen-Cannarella SL Influence of obesity on immune function. *J. Am. Diet Assoc* 1999;99:294-299.
- 150- Tanaka S, , Isoda F. Yamakawa T. T lymphopenia in genetically obese rats. *Clin. Immunol. Immunopathol* 1998;86:219-225.
- 151- Mito N, Hiyoshi T, Hosada T. Effect of obesity and insulin on immunity in non insulin dependent diabetes mellitus. *European Journ of clin nutrition* 2002;56:347-351.
- 152- Lleung CC, Yew WW, Chan CK et al. Tuberculosis in older people: A retrospective and comparative study from Hong Kong. *J am geriatr soc* 2002;7:1219-26.
- 153- Perez-Guzman C, Vargas MH, Torres-Cruz A. Does obesity modify pulmonary tuberculosis? A metaanalytic review. *Chest* 1999;116:961-7.
- 154- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S. The inverse association between tuberculin response and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-79.

- 155- Grüber C, Kulig M, Bergman R, delayed hypersensitivity to tuberculin, total Ig E spesifik sensitization and topik manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-guerin- Vaccinated and non vaccinated children *Pediatrics* 2001;107;36.
- 156- Stranegard IL, Larsson LO, Wennergren G. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998;53:249-254.
- 157- Omenaas E, Jentoft HF, Buist AS. Absence of relationship between reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults *Thorax* 2000;55:454-458.
- 158- Kröger L, Kroppi M, Pelkonen J. Development of tuberculin reactivity and sensitization to *M. scrofulaceum* and *M. fortuitum* in children BCG-vaccinated at birth. *Eur respir J.* 2000;15:382-387.
- 159- Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between Th2-mediated atopy and Th1 mediated autoimmune disorders: Lack of support for hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jan;111(1):131-5.
- 160- Oro AS, Guarino TJ, Driver R, Steinman L, Umetsu DT. Regulation of disease susceptibility: decreased prevalence of IgE-mediated allergic disease in patients with multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:1402-1408
- 161- Allanora Y, Hilliquin P, Coste J, Renoux M, Menkes CJ. Decreased prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1998;351:497
- 162- Kero J, Gissler M, Hemminki E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):781-3
- 163- Nakata K, Inoue Y, Harada J, Maeda N, Watanabe H. A high incidence of *Staphylococcus aureus* colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. *Ophthalmology.* 2000 Dec;107(12):2167-71.

- 164- Akaya A, Ünlü M, Uygun N. Isparta Yöresinde Alerjik Astma ve Alerjik Rinitli Olgularda Prick Test ve Total IgE Sonuçlarının Değerlendirilmesi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1995; 2: 29-32.
- 165- Tezcan D, Uzuner N, Sule Turgut C, et al. Retrospective evaluation of epidermal skin prick tests in patients living in Aegean region. Allergol Immunopathol 2003; 31: 26-30
- 166- Edis E, Tabakoğlu E, Çağlar T. ve ark. Trakya bölgesinde pulmoner semptomlarla başvuran hastalarda alerji deri testi sonuçları. Trakya Univ Tıp Fak Derg 2007; 24: 12-6.
- 167- Tunalı Ş, Acar A, Sarıcaoğlu H. Atopik dermatitli hastalarda deri testleri ve spesifik IgE sonuçları. XV. Ulusal Dermatoloji kongresi kitabı. Ed. Güneş AT, Avcı O, Özkan Ş, Fertil E. İzmir: Doğruyol Ofset Matbaacılık; 1996;206-17.
- 168- Turgut CŞ, Tezcan D, Uzuner N, Köse S, Karaman Ö. İzmir ili ve çevresinde allerjen duyarlılık oranları. [Sensization to allergens in Izmir and around the city]. İzmir SSK Tepecik Hastanesi Dergisi Izmir SSK Tepecik Hospital Journal. 2003; 13(1): 19-24.
- 169- Matricardi, P.M., Nisini, R., Pizzolo, J.G., D'Amelio, R. The use of Phadiatop in mass-screening programmes of inhalant allergies: advantages and limitations. Clin Exp Allergy 1990,20:151-155.
- 170- Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Martinez-Torres AE, Lucas Moreno JM, Hernando Sastre V. Phadiatop compared to skin-prick test as a tool for diagnosing atopy in epidemiological studies in schoolchildren. Pediatr Allergy Immunol 2007 May; 18(3);240-4.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- APC:** Antijen sunan hücre
ATP: Adenozin Trifosfat
CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijen-4
CCL: C-C motif kemokin
CXC: Cystein X Cystein kemokin
DC: Dentritik hücre
DTH: Delayed-type hypersensitivity
GM-CSF: granülosit-monosit koloni stimulan faktör
IgE: İmmünglobülin E
IL: İnterlökin
IL-4R: IL-4 reseptörü
IL-12R β -2 (IL-12Rbeta2): IL-12 reseptörü
IFN- γ : İnterferon gama
LT: Lökotrien
MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1
MHC: Major-histokompatibilite-kompleksi
NF- κ B: Nükleer faktör kappa B
NK: Doğal öldürücü
PAF: Platelet activation factor
PGD: Prostaglandin D
PPD: Purified Protein Derivative
STAT-:Signal transducer and activator of transcription
SPT: Deri prick test
Tc: T sitotoksik hücre
Treg: Regulator T hücre
TCR: T hücre reseptörü
TGF- β : Transforming büyüme faktörü beta
Th: T helper hücre
TLR: Toll-like reseptör
TNF- α : Tümör nekroze edici faktör
T2 DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa No
Tablo 1. Hücresel immün sistemde efektör hücreler	13
Tablo 2. Prick testte kullanılan antijenik ekstraktlar;	24
Tablo 3: Çalışma kapsamındaki grupların demografik özellikleri	25
Tablo-4a: Diabet indeksleri ile Mantoux test sonuçlarının diabet ve kontrol grubundaki ortalama değerleri	25
Tablo 5: Stratifiye edilmiş Mantoux test, Hemogloblin A1c ve Vücut kitle indeksi değerleri ile Phadiotop ve deri testi sonuçlarının gruplara göre dağılım frekansını gösterir tablo	27
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunda deri prick testi sonuçlarının dağılımı	28

XII- ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa no
Şekil 1. Th1 ve Th2 sitokinleri ile atopi ve DTH (gecikmiş tip hipersensitivite) ilişkisi	10
Şekil 2.Efektör Th 2 hücre işlevleri	11
Şekil 3. İntrasellüler öldürmede efektör Th1 hücre	15