

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUÇİÇEĞİ ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUKLARDA
“NATURAL KILLER” HÜCRE SAYISI VE AKTİVİTESİ,
PERFORİN EKSPRESYONU, FAS, ÇÖZÜNEBİLİR
FAS LİGAND DÜZEYLERİ**

Dr. NURŞAT ERDEMLİ

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2006**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUÇİÇEĞİ ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUKLARDA
“NATURAL KILLER” HÜCRE SAYISI VE AKTİVİTESİ,
PERFORİN EKSPRESYONU, FAS, ÇÖZÜNEBİLİR
FAS LİGAND DÜZEYLERİ**

Dr. NURŞAT ERDEMLİ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYTEMİZ GÜRGEY**

**ANKARA
2006**

Bu alışma için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurumu Araştırma Fonundan destek alınmıştır (proje no: 05 D11 101 007).

ÖZET

ERDEMLİ, Nurşat., Suçiçeği enfeksiyonu geçiren çocuklarda “Natural Killer” hücre sayısı ve aktivitesi, perforin ekspresyonu, Fas, sFas Ligand düzeyleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2006

Bu çalışmadaki amacımız, suçiçeği enfeksiyonu geçiren sağlıklı çocukların tam kan sayımı, “Natural Killer” (NK) sayısı, NK aktivitesi, perforin ekspresyonu, Fas ve Fas Ligand düzeylerindeki olası değişiklikleri göstermektir. Çalışmaya altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan, suçiçeği tanısı almış, döküntünün ilk üç gününde olan, 1-16 yaş arasında 40 hasta dahil edildi. Bu hastaların tanı anında (0. gün) ve iyileştiklerinde (15. gün) tam kan sayımlarına, periferik kan yaymalarına, karaciğer fonksiyon testlerine, NK sayılarına, NK aktivitelere, perforin ekspresyonlarına, Fas – “soluble” Fas Ligand (sFas L) düzeylerine bakıldı. Ayrıca altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan ve akut enfeksiyon geçirmeyen hastalardan da kontrol grubu oluşturuldu ve aynı parametrelere bakıldı. Hastaların 0. gün bakılan hemogloblin düzeyleri, beyaz küre ve trombosit sayıları, periferik kan yaymasındaki lenfosit oranlarının 15. günlük değerlere göre düşük olması suçiçeğinin kemik iliğini baskılayıcı etkisi olduğunu düşündürmektedir. Hastaların, 0. gün bakılan NK sayıları, NK aktiviteyi, perforin ekspresyon düzeylerinin 15. günlük değerlere göre düşük olduğu gösterildi. Sıfırıncı gün NK sayısı ile perforin ekspresyonu arasında, pozitif korelasyon olduğu saptandı ($r= 0.76$, $p= 0.000$). Fas ve sFas Ligand düzeyleri ise 0. gün, 15. güne göre daha yüksek gözlemlendi. Bu sonuçlar suçiçeği enfeksiyonunun erken evresinde perforin aracılıklı yolak yanında, Fas-Fas L yolağının da virüsle enfekte hedef hücre apoptozisinde aktif olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak; hastalarımızın suçiçeği enfeksiyonunun akut döneminde hemogloblin düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayısı, NK sayısı, NK aktivitesi, perforin ekspresyon düzeylerinin geçici olarak azaldığı; Fas ve sFas Ligand düzeylerinin ise geçici olarak arttığı ve sonra kontrol grubu ile aynı düzeylere geldiği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Suçiçeği, NK sayısı, NK aktivitesi, perforin ekspresyonu, Fas, sFas Ligand

ABSTRACT

ERDEMLI, Nursat., Natural Killer cell number and activity, perforin expression, Fas, sFas Ligand levels in varicella infected children, Hacettepe University School of Medicine, Department of Pediatrics, thesis of pediatrics, Ankara 2006

By means of this study, it is purposed to evaluate the alteration of complete blood count, NK number, NK activity, perforin expression, Fas and Fas Ligand level in immunocompetent children with varicella infection. Forty varicella infected patients, diagnosed in the first three days of rash who were aged between 1-16 years with no underlying disease, were included in the study. The complete blood count, peripheral blood smear, liver function test, NK number, NK activity, perforin expression, Fas and soluble Fas Ligand (sFas L) levels were studied on admission day and after recovery (15th day). Furthermore, immunocompetent patients without any infection constituted the control group and identical parameters were studied. Hemoglobin level, white blood cell and platelet count, absolute lymphocyte count which were studied on the first day were lower than the values which were studied on the 15th day. The decrease of hemoglobin level, white blood cell and platelet count directed us to think that varicella suppresses the bone marrow. NK number, NK activity and perforin expression levels which were studied on the first day were lower than the values which were studied on the 15th day. Positive correlation of NK number with perforin expression was found on the first day. Fas and sFas L level which were studied on the first day were higher than the values which were studied on the 15th day. These results indicated that not only perforin-mediated pathway but also Fas-Fas L pathway is active on apoptosis of virus infected cell at early phase of varicella infection. As a conclusion, we found that hemoglobin level, white blood cell and platelet count, NK number, NK activity, perforin expression levels temporarily decreased and Fas, sFas L levels temporarily increased on acute phase of varicella infection. After recovery, it was observed that all values got back to control group levels.

Key words: varicella, NK number, NK activity, perforin expression, sFas Ligand

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SUÇİÇEĞİ (VARİSELLA) VE ZONA (ZOSTER).....	3
2.1.1. Tarihsel Gelişim	3
2.1.2. Virüs	4
2.1.3. Hastalığın Geçişi.....	6
2.1.4. Epidemiyoloji.....	6
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Zona (Zoster).....	9
2.1.7. Reenfeksiyon.....	10
2.2. SUÇİÇEĞİNDE KONAĞIN CEVABI	11
2.2.1. Doğal İmmünite.....	11
2.2.2. Adaptif İmmünite.....	11
2.3. KLİNİK	12
2.3.1. Suçiçeğinin Klinik Bulguları.....	12

2.3.2. Zonanın Klinik Bulguları	14
2.4. SUÇİÇEĞİNDE AYIRICI TANI	14
2.5. SUÇİÇEĞİ KOMPLİKASYONLARI	14
2.6. LABORATUVAR	16
2.6.1. Klinik Tanı.....	16
2.6.2. VZV ‘nin Gösterilmesi.....	17
2.6.3. Diğer Laboratuvar Bulguları.....	17
2.7. TEDAVİ	18
2.8. SUÇİÇEĞİNDEN KORUNMA	19
2.9. İLAÇ PROFİLAKSİSİ	20
2.10. İMMÜN SİSTEM.....	21
2.11. “NATURAL KİLLER” HÜCRELERİ	23
2.11.1. NK Hücre Gelişimi ve Özellikleri.....	23
2.11.2. NK Hücre Fonksiyonları	25
2.12. FAS, FAS LİGAND.....	30
2.12.1. Fas aracılıklı sinyal iletimi ve apoptozisin gerçekleşmesi.....	31
2.12.2. Apoptozis Regülasyonu.....	34
2.13. NK HÜCRELERİNİN İNSAN SAĞLIĞI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ	36
2.14. FAS İLİŞKİLİ APOPTOZİSİN İNSAN SAĞLIĞI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ	37
2.15. NK HÜCRE YETERSİZLİĞİ	38
3. MATERYAL VE METOD.....	43
3.1. Çalışma Grubu	43

3.2. Suçiçeği Tanı Kriterleri.....	43
3.3. Kontrol Grubu.....	44
3.4. Etik Kurul Onayı	44
3.5. Laboratuvar Tetkikleri.....	44
3.5.1. NK sayısı, perforin ekspresyonu ve Fas düzeyi ölçüm yöntemi.....	45
3.5.2. NK aktivitesi ölçümü	46
3.5.3. sFas L ölçümü.....	47
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	49
4. BULGULAR	51
4.1. Yaş ve cinsiyet	51
4.2. Hastaların 0. gün-15. gün Bulguları ve Bu İki Grubun Karşılaştırılması	51
4.3. Hastaların 0. gün Bulguları ile Kontrol grubunun Karşılaştırılması	60
4.4. Hastaların 15. gün Bulguları ile Kontrol grubu Bulgularının Karşılaştırılması.....	62
4.5. Hastaların 0. gün Bulgularının Birbirleri Arasındaki İlişki.....	62
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	72
7. KAYNAKLAR	74

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deaminaz
ADCC	: Antikor bağımlı hücre aracılıklı sitotoksiste
AICD	: Aktivasyonla uyarılmış hücre ölümü
AIDS	: Akkiz immünyetmezlik sendromu
ALPS	: Otoimmün lenfoproliferatif hastalık
ALT	: Alanin aminotransferaz
APAF-1	: Apotozis aktivatör faktör-1
AST	: Aspartat aminotransferaz
CLP	: Ortak lenfoid progenitör
CMV	: Sitomegalovirüs
DISC	: “Death-inducing signaling complex”
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein-Barr virüs
ELISA	: “Enzyme linked immunosorbent assay”
FACS	: “Fluorescence activated cell sorter”
FADD	: “Fas associated death domain”
FAMA	: Membran antijenine karşı flöresan antikor
FAS L	: Fas Ligand
FHL	: Familyal Hemofagositik Lenfohistiyositozis
FITC	: Flöresan izotiyosiyanat
FLICE	: “Fas linked interleukin converting enzyme”
FLIP	: “FLICE linked inhibitory protein”
G	: glikoprotein
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
gr/dl	: gram / desilitre
Grz	: Granzim
HHV-8	: İnsan herpes virüs-8
HIV	: “Human immunodeficiency virus”
HLA	: İnsan lökosit antijeni

HPV	: İnsan papilloma virüsü
HSV	: Herpes simpleks virüs
IAPs	: Apoptozis inhibitörleri
IFN- α	: İnterferon-alfa
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
ILT	: İmmünoglobulin benzeri transkripsiyon ürünleri
IQR	: Çeyrekler arası değerler
ITAM	: İmmünoresptör tirozin bazlı aktivasyon motifleri
ITIM	: İmmünoresptör tirozin inhibitör motifleri
ITP	: İdiyopatik trombositopenik purpura
Kda	: Kilodalton
KIR	: “Killer immünoglobulin like receptor”
MIP	: Makrofaj inflamatuvar protein-1
MMA	: Metalloproteinaz
mm ³	: Milimetreküp
NK	: “Natural Killer” - Doğal öldürü
ng/ml	: Nanogram / mililitre
OEH	: Ortalama eritrosit hacmi
ORF	: “Open reading frame”- Açık okuma çerçevesi
PARP	: Poli ADP riboz polimeraz
PBS	: Fosfatla tamponlanmış salin
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
SPSS	: “Statistical program for social science”
SS	: Standart sapma
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TRAIL	: TNF ilişkili apoptozisi indükleyen ligand
TWEAK	: “TNF weak inducer of apoptosis”
U/L	: Ünite / litre
VZIG	: Varisella-zoster immünpglobulin
VZV	: Varisella-zoster virüs
WAS	: Wiskott-Aldrich Sendromu

TABLolar

Tablo no	Tablo adı	Sayfa no
Tablo 3.1.	Hemoglobin düzeylerinin yaşa göre normal değerleri	49
Tablo 3.2.	Beyaz küre sayısının yaşa göre normal değerleri.....	49
Tablo 3.3.	Absolü lenfosit sayısının yaşa göre normal değerleri	50
Tablo 4.1.	Suçiçeği hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri	52
Tablo 4.2.	Suçiçeği geçiren hastaların 0. gün ve 15.gün bulgularının karşılaştırılması	54
Tablo 4.3.	Suçiçeği geçiren hastaların 0. gün bulguları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	62

ŞEKİLLER

Şekil no	Şekil adı	Sayfa no
Şekil 2.1.	VZV replikasyonu.....	6
Şekil 2.2.	Suçiçeğinin patogenezi.....	8
Şekil 2.3.	Zonanın Patogenezi.....	11
Şekil 2.4.	Suçiçeğinin tipik döküntüsü.....	14
Şekil 2.5.	Doğal ve adaptif İmmünite.....	23
Şekil 2.6.	NK hücre yaşam siklusu	25
Şekil 2.7.	NK hücre inhibisyon ve aktivasyon şeması	28
Şekil 2.8.	İnsan NK hücrelerinin tümör hücrelerine teması	30
Şekil 2.9.	NK hücre sitotoksitesisi	31
Şekil 2.10.	Enfekte olan monositik hücrelerin apoptozise gidişi	34
Şekil 2.11.	Fas aracılıklı ölüm sinyalinin iletimi	36
Şekil 4.1.	Hastaların 0. gün ve 15. gün beyaz küre sayılarındaki değişim.....	55
Şekil 4.2.	Hastaların 0. gün ve 15. gün trombosit sayılarındaki değişim.....	56
Şekil 4.3.	Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15.gün hemoglobin değerlerinin dağılımı	57
Şekil 4.4.	Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15.gün beyaz küre sayılarının değerlerinin dağılımı	58
Şekil 4.5.	Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15.gün trombosit sayılarının değerlerinin dağılımı	58
Şekil 4.6.	Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15.gün NK sayılarının Dağılımı.....	59
Şekil 4.7.	Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15.gün NK aktivite düzeylerinin dağılımı	59
Şekil 4.8.	Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15. gün perforin ekspresyon düzeylerinin dağılımı	60
Şekil 4.9.	Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15. gün Fas düzeylerinin Dağılımı	60

Şekil 4.10. Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15. gün Fas L düzeylerinin Dağılımı	61
Şekil 4.11. Suçiçeği hastalarının 0. gününde NK sayısı ve perforin ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki.....	63

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Suçiçeği enfeksiyonu çocukluk çağında sık görülen bulaşıcı bir hastalıktır ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, pnömoni, akut serebellar ataksi, meningoensefalit, Reye sendromu, purpura fulminans ve hemofagositik sendrom gibi ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Eğer hastanın bağışıklık sisteminde sorun olursa, bu komplikasyonların ortaya çıkması kolaylaşmaktadır. Bu da suçiçeği nedeniyle hastaneye yatış oranını ve mortalite oranını artırmaktadır.

Suçiçeği enfeksiyonunun, immün yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda daha ciddi komplikasyonlara ve mortaliteye sebep olduğu bilinmektedir (1). Ancak sağlıklı çocuklarda daha hafif geçirildiği düşünülmesine rağmen bu grupta da ciddi komplikasyonların görülmesi, hastalığın prognozu hakkında yönlendirici olabilecek parametreler üzerinde araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur.

VZV, damlacık yoluyla hassas olan kişiye bulaştıktan sonra solunum yolları mukozasında 10-21 gün inkübasyon periyodunu tamamlar ve primer viremi ile lokal lenf nodlarına ve sonrasında da retiküloendotelyal dokulara ve karaciğere ulaşır. Bu dönemde virüse karşı savunmayı sağlayan en önemli hücreler doğal immüntenin bir parçası olan “Natural Killer” (NK) hücreleridir. Birkaç gün içinde de virüs spesifik T hücreler ile VZV’ne karşı asıl savunma başlar (2). İmmün yetmezlik hastalıklarında tanımlanan T hücre cevabındaki yetersizlikler suçiçeğinin oldukça ağır geçmesine neden olmaktadır. Bu durumlar özellikle HIV enfeksiyonu olanlar, Lösemi hastaları, kemoterapi ya da yüksek doz steroid alanları içermektedir (3,4,5). Fakat son yıllarda, NK hücrelerin sayısal ya da fonksiyonel eksikliklerinin özellikle Herpesvirüs ailesine ait virüslerin yol açtığı enfeksiyonlarda ağır komplikasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir (6).

NK hücreleri doğrudan virüsle enfekte hedef hücreleri yok etmekle görevlidir. Virüsle enfekte hedef hücrede, perforin-granzim aracılıklı yol ile veya Fas-Fas L gibi ölüm reseptörleri vasıtasıyla apoptozise neden olurlar (7,8). Klasik

görüŖe göre NK hücreleri perforin aracılığıyla hedef hücrede delik (pore) açarak granzimlerin hücreye girmesini sağlamaktadır. Daha sonra da granzimler apoptozisi indükleyerek hedef hücrenin ölümüne neden olmaktadır. Fas reseptörleri ise bazı viral enfeksiyonlarda virüsle enfekte hücre tarafından sentezlenmekte ve yüzeyinde Fas L bulunduran NK hücrelerince bağlanmaktadır. Bu kenetlenme ile de apoptotik yolak indüklenerek hedef hücre yok edilmektedir.

NK hücrelerinin sayısında ya da bu fonksiyonlarının herhangi birinde eksiklik olursa özellikle belirli viral enfeksiyonlara karşı savunmada başarısız olunacak ve komplikasyonlar gelişecektir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarla; Herpesvirüsler (Sitomegalovirüs, Herpes simpleks virüs), Epstein-Barr virüs, HIV enfeksiyonlarında NK hücrelerinin kritik rolü tanımlanmıştır (6). Ayrıca Familial Hemofagositik Lenfositosis hastalarında perforin gen defektlerinin saptanması perforinin NK hücre aktivitesi için önemini göstermiştir (9).

Ayrıca komplikasyonlu seyreden suçiçeği vakalarında sonradan yapılan çalışmalarla NK sayısal eksikliğinin saptanmasının da suçiçeğinin prognozunu kötü yönde etkilediği sonucuna varılmaktadır (6).

Ülkemizde suçiçeği aşısı zorunlu olmadığı için çocuklar sistematik olarak aşılanmamaktadır. Bunun sonucu olarak zaman zaman suçiçeği salgınları olmakta ve hastalık bazı çocuklarda ağır komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu çalışmada sağlıklı çocukların suçiçeği enfeksiyonu geçirdiğinde NK hücre sayı ve aktivitesinde, perforin ekspresyonunda, Fas, “soluble” Fas Ligand (sFas L) düzeyinde herhangi bir değişiklik olup olmadığını gözlemleyerek suçiçeğinin komplikasyonlarının gelişmesindeki rollerini açıklamayı amaçladık. Böylece herpesvirüs enfeksiyonlarında ve özellikle suçiçeği enfeksiyonunda NK hücre sayısı ve fonksiyonlarındaki değişimin, komplikasyonların gelişimi yönünden prognostik bir öneme sahip olup olmadığı anlaşılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Varicella Zoster Virüs (VZV) alfa herpesvirüs ailesine ait çift iplikli DNA virüsüdür. VZV iki farklı hastalığa neden olmaktadır. Çocukluk yaş grubunda daha çok suçiçeği (varisella) enfeksiyonu şeklinde görülmektedir. VZV'ü ileri yaşlarda ve immünyetmezlik durumunda zona (zoster)'ya neden olmaktadır. Bu ikinci durumda, varisella enfeksiyonu geçirirken kazanılan VZV'ünün reaktivasyonu sonucu gelişmektedir.

2.1. SUÇİÇEĞİ (VARİSELLA) VE ZONA (ZOSTER)

2.1.1. Tarihsel Gelişim

Suçiçeği ve çiçek arasındaki ayırım 1767 yılında Heberden tarafından yapılmıştır (10). 1888 yılında von Bokay sıklıkla suçiçeğinin zonalı hastalarla temastan sonra görüldüğünü farketmiş ve suçiçeği ile zona arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir (11). Kundraitz 1925 yılında zona hastalarının veziküllerinden aldığı sıvıyı hassas çocuklara inoküle ettiği zaman suçiçeği hastalığına neden olduğunu göstermiştir (12). Garland 1943 yılında latent kalan VZV'ünün reaktivasyonu ile zonanın geliştiğini göstermiştir (13). Weller ve Stoddard 1952 yılında hücre içinde VZV üretmeyi başarmışlar ayrıca varicella ve zostere neden olan virüslerin aynı olduğunu göstermişlerdir (14). 1964 yılında VZV genomunun iododeoksiüridin ve sitozin arabinozide hassas olduğu gösterilmiş, bu da genomun DNA yapısında olduğunu desteklemiştir (15). Hope-Simpson 1965 yılında VZV'nin reaktivasyonunda immün sistemin önemini belirtmiştir (16). 1984 yılında ise immün baskılanmış bir hastadan suçiçeği ve zona hastalığının aktif dönemlerinde alınan örnekler, restriksiyon endonükleaz enzimleri ile kesilerek çalışılmış ve zona saptanan VZV DNA'sının VZV 'ün aktivasyonu ile geliştiği gösterilmiştir (17). Davison ve Scott 1986 yılında VZV'nin tüm genetik dizisini yayınlamıştır (18). Tüm bu gelişmelerle birlikte, suçiçeği hastalığına karşı canlı aşı çalışmaları ve antiviral tedavi konusunda büyük adımlar atılmıştır. Günümüzde birçok ülkede suçiçeği aşısı kullanılmaktadır.

2.1.2. Virüs

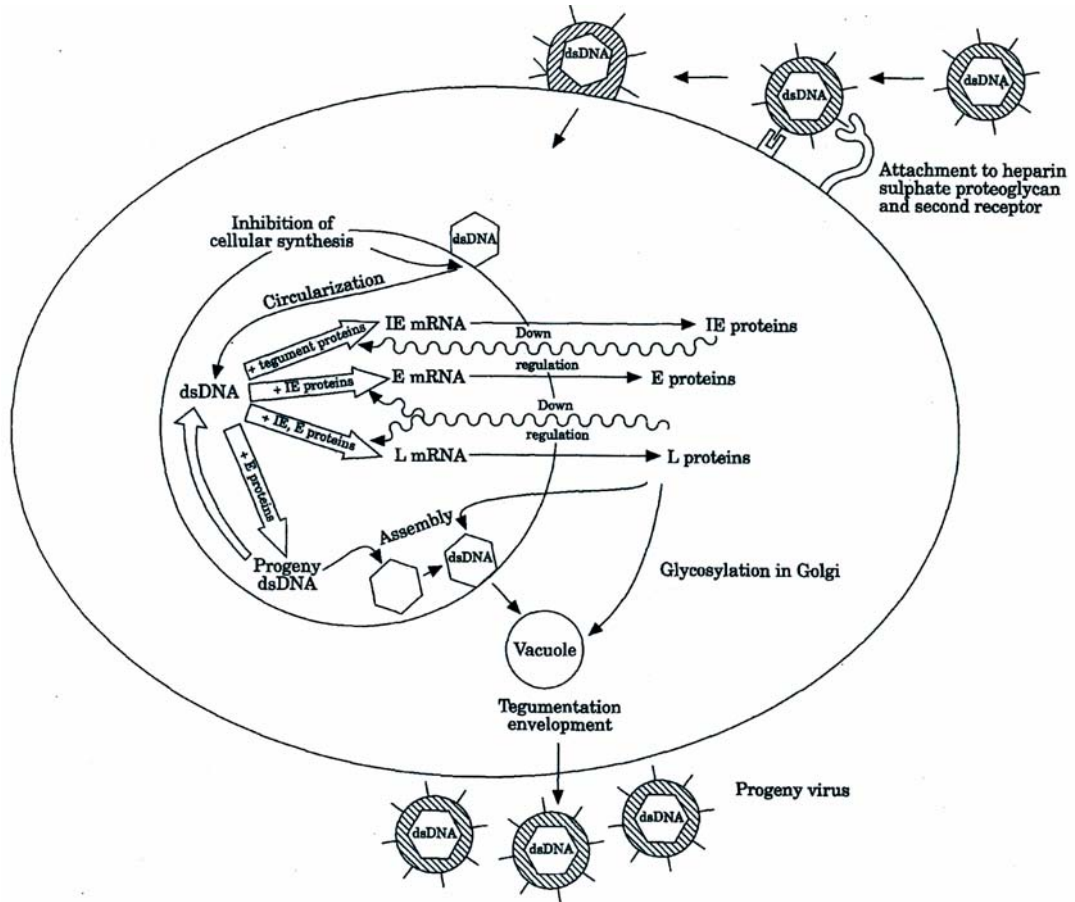
Daha önce de belirtildiği gibi VZV alfa herpesvirüs ailesinden ve genomu Herpesvirüs genomları arasında en küçük olanıdır. VZV genomu, çift sarmallı DNA yapısındadır. Genom 124884 baz çiftinden oluşmakta ve 68 “open reading frame” (ORF) içermektedir (18). Genomik yapı majör viral proteinlerden oluşan nükleokapsid tarafından çevrelenir. Bu yapının tümü lipidlerden oluşan zarf ile sarılır.

VZV, viral replikasyonda görevli olan 6 tane glikoprotein sentezler. Bunlar glikoprotein E (gE), gB, gH, gI, gC, gL'dir (19). Antikorlar için Fc reseptörü oluşturmak üzere gE ile gI birleşir. Hedef hücre ile adsorpsiyonu sağlayan ise gB'dir. Özellikle hücreye giriş ve füzyonda rol oynar. Ayrıca nötralizan antikorlar gB'ye karşı oluşur, buna karşılık gC hedef hücreye tutunmada görevlidir (19,20). gL ise gH sentezinde görev almaktadır.

VZV insan fetal diploid hücrelerini, melanoma hücrelerini, primer Afrika yeşil maymun böbrek hücrelerini ve Vero hücrelerini enfekte eder (21).

Virionlar hücreye girdikten sonra lineer şekilde olan DNA sirküler hale gelir ve viral replikasyon başlar. Virüs çok erken (IE), erken (E) ve geç (L) ortaya çıkan proteinleri sentezler (22) (Şekil 2.1). VZV tarafından erken protein sentezi ile timidin kinaz üretilmektedir. Asiklovir ve benzer nükleozid analoglarının etkili hale gelebilmeleri için gerekli olan timidin kinaz VZV tedavisinin de temelini oluşturmaktadır (23).

VZV ısıya karşı çok hassastır ve 50-60 °C arasında inaktive olmaktadır (24). Tek tip VZV serotipi vardır. İzolatlar arasında çok küçük farklılıklar vardır. Değişik coğrafik ve iklimsel bölgelerden elde edilen VZV suşları restriksiyon enzimi ile kesildiğinde elde edilen fragman değişiklikleri dışında virülans yönünden fark gösterilememiştir (1). Aş1, genel olarak koruyucudur ve bu farklılıkların antijenik olarak önemi yoktur.



Şekil 2.1. VZV replikasyonu (Harper DR, Gilbert RL, Jeffries DJ. Molecular biology of varicella-zoster virus. J Infect 1998; 36:4)

- Virüs, hücre membranındaki glikozaminoglikanlara tutunur ve spesifik bir reseptörle birleşerek hedef hücre içine alınır.
- Virüs, hücre içine girdikten sonra, nükleusa transportu esnasında nükleokapsit yapısı parçalanır. DNA parçacığı nükleoporlardan geçerek nükleusa ulaşır.
- Nükleusa girdikten sonra lineer yapıdaki DNA sirküler duruma geçer ve çok erken (IE), erken (E), geç (L) proteinlerin sentezine başlanır. Bir taraftan da viral DNA replikasyonu devam eder. Erken proteinler VZV DNA replikasyonu için gerekli olan proteinleri, geç proteinler virüs için gerekli yapısal proteinleri içermektedir.
- Yeni oluşan DNA genomu glikoproteinlerce çevrelenerek nükleokapsid yapısı oluşturulur.
- Çeşitli görüşler olsa da bu aşamadan sonra nükleokapsidin önce geçici bir zar edinerek nükleustan sitoplazmaya geçtiği ve endoplazmik retikulum, golgi cisimciği ve sitoplazmada serbest olarak birçok evreden geçtiği ve sonunda tam virüs parçacığı oluşturularak hücreden salındığı düşünülmektedir.

2.1.3. Hastalığın Geçişi

VZV, solunum yollarından damlacık yoluyla ya da cilt lezyonlarından temasla geçer. VZV'nün cilt lezyonundan izole edilmesi mümkün iken, hava yollarından izole edilmesi oldukça zordur (25). Hastalığın bulaşıcılığı lezyonlar ortaya çıkmadan 1-2 gün önce başlar ve lezyonlar kabuklanıncaya kadar devam eder. Suçiçeği aşısı sonrası döküntüsü olan çocukların da bulaştırıcılığı düşük oranda da olsa söz konusudur (26).

Zonada da veziküler lezyonlar enfeksiyöz VZV içermektedir. Fakat suçiçeğine göre bulaştırıcılık oranı daha düşüktür (27). Ayrıca hava yollarından yayılım olup olmadığı da henüz bilinmemektedir.

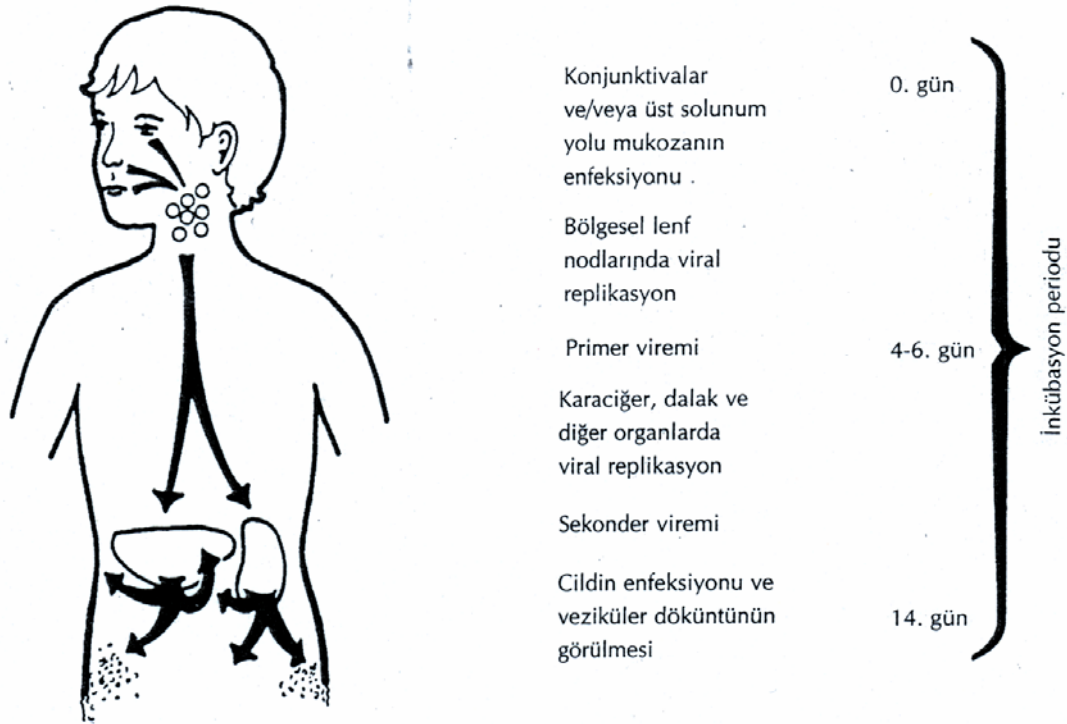
2.1.4. Epidemiyoloji

VZV dünyada yaygın olarak görülmekle birlikte kız ve erkekler eşit oranda etkilenir (28). Tropikal ülkelerde daha az sıklıkla rastlanmaktadır. Kış aylarında daha sık görülmektedir. Hava yolu ve doğrudan temasla hastalık yayıldığı için kreş ve okullarda daha sık görülmektedir (28). Aşılama programı öncesi Amerika Birleşik Devletlerinde 1-9 yaş arası çocukların yılda %8-9'unun suçiçeği geçirdiği tespit edilmiştir (29). VZV oldukça bulaşıcıdır, ev içi temaslarda hassas kişilerde %80-90 oranında klinik bulgu ortaya çıkarır (30). Ayrıca suçiçeğine karşı bağışıklığı olan toplumlarda bir ömür boyunca zona geçirme olasılığı yaklaşık %15'dir (16).

2.1.5. Patogenezi

Damlacık yoluyla yayılan VZV sağlıklı bireyde solunum yolları mukozasına yerleşir ve buradan bölgesel lenf nodlarına gider. Lenf nodlarında viral replikasyon gerçekleşir. Dört veya altı gün sonunda primer vireminin gerçekleştiği düşünülmektedir. Böylece karaciğer, dalak ve diğer organlara ulaşarak bu organlarda

da çoğalmaya başlar. Virüs alındıktan 10-12 gün sonra yani döküntünün ortaya çıktığı ilk 24 saatte daha büyük şiddette ikinci viremi gerçekleşir ve virüs cilde ulaşır (Şekil 2.2). Bulaşma sonrası 14.günde döküntü başlar. Normal kişilerde klinik olarak varisellanın erken döneminde gösterilen viremiyi belirlemek immün baskılanmış kişilerden daha zor olmaktadır (31). Döküntülerin gelişiminden 24-48 saat önce solunum mukozasına ulaşan virüs, respiratuvar salgılarla hava yoluyla duyarlı insanlara bulaşmaya başlar. Döküntülerin ortaya çıkmasından hemen önce alınan orofaringeal sekresyon örneklerinin sadece %4.2'sinde PCR tekniği ile virüs gösterilmiştir (32). VZV DNA aynı zamanda hastanın ellerinde, ev içi temastaki diğer kişilerin ellerinde tespit edilmiştir (33). Bu durum direkt bulaşmanın kanıtıdır.



Şekil 2.2. Suçiçeğinin patogenezi (Grose C: Varicella-zoster. Boca Raton, Fla: CRC, 1987)

Suçiçeğinde cilt lezyonları makül olarak başlamakta ve hızla papül, vezikül, püstül ve kabuk formuna ilerlemektedir. Bazı lezyonlar ise makül ve papül safhasında gerilemektedir.

Primer enfeksiyon sırasında VZV cilt hücrelerine, T lenfositlerine ve dorsal kök ganglion hücrelerine yerleşmektedir (34). Patogenezde önemli rol oynayan T lenfositlerinin hangi evrede ve nerede enfekte olduğu henüz tam anlaşılamamıştır. Virüs cilde ulaştıktan sonra buradaki hücreler replikasyonun asıl hedefini oluşturmaktadır. Virüs ile enfekte T hücreleri kapiller yataktan sızarak sağlam kutanöz hücrelere ulaşır ve burada virionlarını serbest bırakarak bu hücreleri enfekte ederler (35). Karakteristik olarak varisellada, dermis ve epidermiste tip A intranükleer inklüzyon cisimcikleri içeren mültinükleer dev hücreler bulunmaktadır. Aynı zamanda bu bölgede derin katmanlarda intersellüler ödem nedeniyle balon dejenerasyon gerçekleşmektedir. Ödemin ilerlemesiyle üst katmanlar ve bazal katmanların ayrılması ile ince tavanlı veziküller oluşmaktadır. Inklüzyon cisimleri vasküler endotel hücrelerinde de bulunmaktadır. Bu da virüsün kandan dokuya geçişini açıklamaktadır. Cilt lezyonları ilerledikçe polimorfonükleer lökositler veziküler sıvıya yayılmaktadır ve sıvı berrak formdan bulanık forma dönmektedir. Cilt lezyonlarının gerilemesiyle erken dönemde cilde yapışan ancak daha sonra kolayca ayrılabilen bir yara kabuğu oluşmaktadır. Mukoza lezyonları da aynı yolla oluşmaktadır ancak kabuk formasyonuna ilerlememektedir. Veziküller genellikle parçalanmakta, derin olmayan ülserler oluşmakta ve çabucak iyileşmektedir.

Primer enfeksiyon, konak tarafından kontrol edilemezse virüs akciğer, karaciğer, santral sinir sistemi ve diğer organlara yayılır (36).

Histopatolojik bulgular; pulmoner alveollerin epitel hücrelerinin enfekte olması ile başlar, alveolar septada hücre infiltrasyonu, ödem, eksuda, hyalin membran oluşumu ve alveolar hücrelerin deskuamasyonu ile devam eder (37). Alveolar hücre deskuamasyonu ve interstisyel inflamasyon oksijenin alveollerden pulmoner kapillerlere taşınmasını engeller ve bu yüzden ciddi hipoksemi ile solunum yetersizliği gözlenir. Kapillerleri, alveolar hücreleri ve arterielleri içeren fokal nekrozların gelişmesi varisella pnömonisinin karakteristik bulgusudur. Karaciğer hücrelerinde aşırı miktarda tespit edilen virüs replikasyonu sonucu, hepatositlerde yaygın lizis ve fulminan hepatik yetersizlik bulguları bildirilmiştir (38). Geçici olarak aspartat aminotransferaz (AST) enzim seviyelerinde yükselmeler (>50U/ml) gösterilmiştir (39). Suçiçeğinde tutulumun sık olduğu bir diğer organ sistemi de

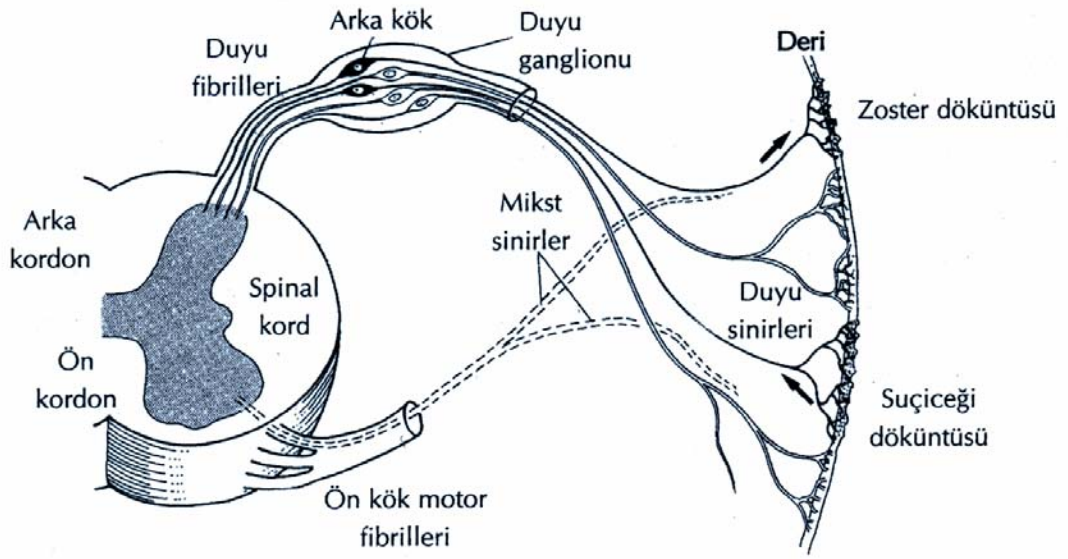
santral sinir sistemidir (40). Primer enfeksiyon sırasında görülen meningoensefalit ve serebellar ataksinin patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Özellikle hücre bağımlı vireminin uzadığı immün baskılanmış veya immün yetmezlikli hastalarda varisella ensefalitinin daha sık görülmesi, etyolojide viral invazyon olduğunu düşündürmektedir (41). Hastalığın patogenezinde immünolojik ya da vaskülitik olaylar da sorumlu tutulmaktadır (42). Suçiçeği esnasında görülen nörolojik bulgular çoğunlukla geri dönüşümlüdür.

Suçiçeği esnasında ya da postenfeksiyöz dönemde trombositopeni görülebilmektedir. Vaskülitte bağlı endotel hasarı, geçici hipersplenizm, antitrombosit antikolar veya intravasküler koagülopatiyeye bağlı olarak platelet yarıömrü kısalabilmektedir (43). Daha az sıklıkta ise suçiçeği renal tutulum, artrit, üveit, miyokardit, pankreatit ve orşite de yol açabilir (40).

Gebelik döneminde suçiçeğine bağlı plasentada kronik villitis görülebilir (44). Ayrıca virüs plasentayı geçerek nadir de olsa konjenital varisella sendromuna yol açabilir (44).

2.1.6. Zona (Zoster)

VZV vücutta latent olarak kalmaktadır. Primer VZV enfeksiyonu sonrasında belli bir süre sonra aktive olmak üzere VZV, dorsal kök ganglionlarına yerleşir (45). Özellikle yaşlılarda ve immün baskılanmış hastalarda reaktif olur (46). Sıklıkla tek taraflı ve bir sinire ait dermatomda reaktif olan VZV virionları gruplar halinde görülen veziküler lezyonlar oluştururlar (Şekil 2.3). İmmün baskılanmış hastalarda döküntü daha yaygındır (47). Ayrıca VZV hematogen yol ile vücuda yayılabilir ve akciğer, karaciğer, santral sinir sistemi ve diğer organlara yayılabilir.



Şekil 2.3. Zonanın Patogenezi. Suçiçeği sırasında dorsal kök ganglionunda latent kalan VZV sonradan belli koşullarda reaktive olur ve zonaya sebep olur. (Hope-Simpson RE: Proc R Soc Med 1965; 58:9-20'den değiştirilmiştir.)

2.1.7. Reenfeksiyon

Suçiçeği geçiren kişilerde genellikle ömür boyu süren immünite oluşmaktadır ve ikinci atak kural dışıdır. Fakat nadir de olsa ikinci varisella enfeksiyonu görülebilmektedir. Yine de çocukluk çağında geçirilen döküntülü hastalığın kesinlikle suçiçeğine bağlı olduğunu söylemek zordur. Çünkü hem veziküler döküntüye yol açabilecek başka sebepler vardır hem de sağlıklı çocukta suçiçeği için laboratuvar testleri kullanılmamaktadır. Temas sonrası antikor seviyesinde veya hücrel immünitede artış olması indirekt olarak reenfeksiyonu işaret etmektedir. İkinci ataklar genellikle daha hafif olmaktadır (48). Çoğunlukla immün baskılanmış hastalarda, ilk atağı subklinik geçirenlerde veya çok erken yaşlarda suçiçeği geçirenlerde gelişmektedir.

2.2. SUÇİÇEĞİNDE KONAGIN CEVABI

VZV'ü konakta T hücrelerine tropizm gösterir. İlk aşamada doğal immünite daha sonra ise CD 4+ ve CD 8+ hücrelerinden oluşan adaptif immünite VZV 'üne karşı işlev görür.

2.2.1. Doğal İmmünite

Natural Killer (NK) hücreler; VZV ile enfekte olan fibroblast ve diğer hücrelerin lizis ile ortadan kaldırılmasını sağlar (49, 50). Bu olayın hızlanması için NK hücrelerinin İnterlökin-2 (IL-2) ile karşılaşması gerekmektedir (51). Ayrıca İnterferon-alfa (IFN- α)'nın klinik bulguların başlangıcında viral replikasyonu sınırlandırabileceği gösterilmiştir (2).

2.2.2. Adaptif İmmünite

Vücutta VZV'üne karşı antikorlar oluşmaktadır. Bu antikorlar inkübasyon periodu esnasında tespit edilemez. Ancak döküntünün 3. gününden itibaren serumda gösterilebilirler (2). VZV'ünün antijenik proteinlerine karşı IgA, IgM ve IgG vasfında antikorlar oluşur (52). Kompleman bağımlı ya da bağımsız ve antikor bağımlı hücrel sitotoksik etki gösterirler (44). VZV antikorlarının virüs replikasyonunun erken döneminde etkili olmalarından dolayı temas öyküsü olanlara profilaksi amacıyla erken dönemde Varisella spesifik immünoglobulin (VZIG) verildiğinde hastalığın sıklığı azalmaktadır (53). Suçiçeği geçirmiş anneden çocuğa transplasental yol ile geçen antikorlar ilk altı ayda çocuğu hastalıktan korumakta ya da hastalığın seyrini hafifletmektedir.

Sağlıklı çocuklarda yeterince IgM ve IgG düzeyi sağlansa da bazen hastalık hafif seyretmeyebilir. Ayrıca immün baskılanmış hastalarda da antikor düzeyi yeterli olsa bile ilerleyici suçiçeği vakalarının geliştiği bildirilmiştir (2). Bu vakaların gösterdiği gibi, VZV enfeksiyonunda hücrel immünite özellikle de T hücre

sitotoksitesisi savunmada oldukça önemlidir. Varisella enfeksiyonu sonrası hücrel immünite geliştirilememesi ölüm ile sonuçlanabilir. Absolü lenfosit sayısı 500/mm³'ün altında ise suçiçeği enfeksiyonunu daha yaygın ve ağır geçirildiği görülmüştür (54). Latent kalan virüse karşı korunmayı ise hafıza T hücreleri sağlamaktadır.

Primer VZV enfeksiyonunda gE, gH, ve IE62 proteinlerine karşı T hücre cevabı oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin VZV enfeksiyonlarında sitotoksik aktivitesinin olduğu gösterilmiştir (2). IE 62, IE 63, gB, gE, gH, gC proteinlerine karşı oluşan hücrel immünite yıllar boyu sürmektedir (2).

Ev içi temastan sonra hücrel bağışıklıkta ve IgG antikorlarında yükselme olmaktadır. Yaşla birlikte özellikle VZV'üne spesifik T hücre sayısındaki azalma; ileri yaşlarda görülen zonaya neden olmaktadır (46, 55).

2.3. KLİNİK

2.3.1. Suçiçeğinin Klinik Bulguları

Klinik bulgular 14-21 günlük (ort. 14-16 gün) inkübasyon periyodundan sonra başlar. Çocuklarda döküntü ve ona eşlik eden diğer semptomlar genellikle aynı zamanda başlar. Adölesan ve erişkinlerde döküntü öncesinde ateş, baş ağrısı ve halsizlik görülebilmektedir. Tipik döküntü 2-3 mm çapında eritematöz bir alan ile çevrelenmektedir. Bu eritemli alan vezikül tamamen sıvı ile doluyken daha belirgindir ve lezyon kurumaya başladığında solmaya başlar. Vezikül veya püstülün kuruma işlemi ortadan başlamaktadır ve giderek göbek şeklinde bir lezyon olarak görülmekte ve sonunda kabuklanmaktadır. Lezyonun olduğu bölgede genellikle iz kalmamaktadır. Skar dokusu genellikle sekonder enfeksiyon sonrası veya erken olarak kaldırılan kabuklar sonucu oluşmaktadır.

Deri lezyonları gruplar halinde çoğunlukla gövde, kafa derisi, yüz ve ekstremitelerde yer almaktadır. Yüz ve gövde de ise daha yoğundur. Döküntünün tipik özelliğini, lezyonların bir anatomik bölgede makül, papül, vezikül, püstül ve

kabuk şeklinde farklı evrelerde görülmesi oluşturmaktadır (Şekil 2.4). Pek çok maküler lezyon veziküler safhaya erişmekte ancak kabuklanmadan düzelmektedir. Deri lezyonları çocuklarda 250-500 adettir ve çoğunluğu veziküler lezyonlardan oluşmaktadır (30). Lezyonlar ortalama 5 -7 günde azalmaya başlar.

Sık olmamakla birlikte ağız mukozasında da lezyonlar gelişmekte (özellikle üst damakta) ve veziküler safhaya gelmeden patlamaktadır. Bunun dışında konjunktiva, farinks, larinks, trakea, anal ve vajinal mukozada da döküntüler görülmektedir.



Şekil 2.4. Suçiçeğinin tipik döküntüsü; aynı yaştaki papüler , veziküler ve püstüler lezyonlar

Ev içi temaslara ikincil gelişen suçiçeği vakalarında lezyon oluşumu ve ateş aralıkları uzamaktadır (56). Çocukluk döneminde dahi yaş arttıkça sistemik semptomlarda artış ve aşırı döküntü gözlenir (56). Döküntünün şiddeti ile ateş yüksekliği paralellik göstermektedir. Döküntünün seyrek olduğu vakalarda ateş çoğunlukla normal veya hafif yüksek olmaktadır. Bunların dışında baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ateşe eşlik etmekte ve veziküler dönemde şiddetli kaşıntı olabilmektedir.

2.3.2. Zonanın Klinik Bulguları

Önceden klinik veya subklinik suçiçeği geçirmiş olanlarda, daha sonra zona gelişebilmektedir. Latent VZV'ünün ne zaman reaktive olduğu belirlenemediği için zonanın inkübasyon süresi bilinmemektedir. Zona sadece VZV'üne karşı hücrel immünite cevabı zayıflayanlarda görülmektedir. Sağlıklı kişilerde yaşın artmasına paralel olarak zona sıklığı artmaktadır. Ayrıca kanser hastalarında, radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda immün baskılanmaya bağlı olarak zona sıklığı artmaktadır. Çoğunlukla tek taraflı dermatomla uyumlu bölgede grup halindeki döküntüler ile karakterizedir. Hangi sinirin posterior ganglionundan reaktive olursa o dermatoma spesifik klinik bulgu verir. Özellikle tutulan sinir boyunca ve dermatomda şiddetli ağrı ve hassasiyet görülür.

Zona geçiren 50 yaş üzerindeki hastaların %25-50'sinde döküntü düzeldikten sonra aynı bölgede devam eden ağrı ile karakterize, post-herpetik nöralji olarak tanımlanan klinik durum gelişir (57). Hastanın şikayeti aylar ya da yıllar sürebilir ve bunun sebebi bilinmemektedir.

2.4. SUÇİÇEĞİNDE AYIRICI TANI

İmpetigo, böcek ısırığı, papüler ürtiker ve ürtiker, uyuz, ekzema herpetikum, HSV enfeksiyonlarının diğer formları, Stevens-Johnson sendromu ve çiçek lezyonlarını VZV döküntüsünden ayırt etmek önemlidir.

2.5. SUÇİÇEĞİ KOMPLİKASYONLARI

Suçiçeğinin komplikasyonlarına çok sık rastlanmamaktadır. Fakat immün baskılanmış hastalarda daha sık görülebilir ve fatal seyredebilir.

En sık görülen komplikasyon sekonder bakteriyel cilt enfeksiyonlarıdır. Stafilokok veya A grubu beta hemolitik streptokok, suçiçeğinin cilt lezyonlarına invaze olarak impetigo, fronkül, sellülit, nekrotizan fasiit ve erizipele neden olabilir.

Suçiçeğine ikincil olarak akut serebellar ataksi ve ensefalit görülebilir. Ataksi döküntünün 3. ve 8. günlerinde ortaya çıkmakta, bazen de döküntüden önce görülmektedir. Ancak çoğunlukla geçicidir. Bu bulguların virüsün direkt etkisi mi yoksa immün sistemin cevabı doğrultusunda mı geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Diğer nadir görülen nörolojik komplikasyonları ise transvers miyelit, periferik nörit ve optik nörittir (58). Suçiçeği sonrası nadiren Guillain-Barre sendromunun geliştiği gösterilmiştir. Nörolojik şikayetler kısa sürede düzelebilir fakat nadir de olsa mortaliteye neden olabilir (59). Bununla birlikte serebellar ataksi bulgularının düzelmesi biraz daha vakit alabilmektedir.

Suçiçeği geçirenlerde, salisilat kullanımına bağlı olarak bilinç değişikliği, halüsinasyon ve ajitasyonla kendini gösteren Reye sendromu gelişebilir (60).

Karaciğerdeki viral replikasyona bağlı olarak bu dönemde karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir. Vakaların %49'unda hafif, %28'inde daha belirgin olarak Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) enzim düzeylerinde yükselme gözlenir (61). Bu hastalarda kusma da görülebilir.

Suçiçeği enfeksiyonu esnasında ya da enfeksiyondan 1-2 hafta sonra gelişen trombositopeni de diğer bir komplikasyondur. Suçiçeği sonrasında otoantikörlerin oluşmasıyla idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) da gelişebilmektedir (62, 63). Ayrıca arteriel tromboza bağlı purpura fulminans gelişimi nadir de olsa görülebilmektedir. Purpura fulminans gelişen olgularda Protein S (Pro S)'e karşı otoantikör geliştiği için, Pro S düzeyinin çok düşük bulunduğu bildirilmiştir.

Çocuklarda nadir olmak üzere özellikle sağlıklı adolesanlarda, erişkinlerde ve immün baskılanmış hastalarda varisella pnömonisi görülebilir. Suçiçeği başladıktan sonra 1-5 gün sonra öksürük, ateş, dispne, takipne, göğüs ağrısı, siyanoz ve hemoptizi görülebilir (64). Akciğer grafisi normal ya da bilateral diffüz nodüler infiltrasyon görünümünde olabilir. Suçiçeğine bağlı mortalitenin en sık nedeni

geçirilen varisella pnömonisidir (65). Pnömoninin seyri oldukça değişkendir. Sadece hafif öksürükle seyredip, yaklaşık bir haftada düzelebilir ya da antiviral tedaviye rağmen ağır seyrederek mortaliteye sebep olabilir.

Suçiçeği geçiren gebe kadınlarda spontan düşük, prematüre doğum olabilir ve nadiren de fetusta konjenital varisella sendromuna yol açabilir. Konjenital varisella sendromu için en kritik dönem gebeliğin 7 ile 20. haftaları arasındaki dönemdir (66). Bu sendroma bağlı olarak fetusta; hipoplastik extremiteler, zona benzeri deri döküntüleri, katarakt, korioretinit, ve santral sinir sistemi anormallikleri görülür (67). Eğer anne doğumdan önce 5 gün içinde ya da doğumdan sonra 2 gün içinde suçiçeği geçirirse, bu sürede bebeğe pasif antikor geçişi olamadığı için çocukta varisellaya bağlı mortalite oldukça yüksek seyretmektedir.

İmmün baskılanmış hastalarda varisella hemorajik, progresif, dissemine seyredebilmekte ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Lenfeproliferatif hastalık, malignansi veya solid tümörü olan çocuklarda suçiçeğine yönelik tedavi verilmezse %32-50'sinde organ yayılımı gelişir (68). Yaygın suçiçeği enfeksiyonu absolü lenfosit sayısı 500mm³'den az olanlarda görülmektedir. Yüksek doz steroid alan hastalar, kanser hastaları ve HIV enfeksiyonu olan vakalarda ağır suçiçeği geçirme riski sağlıklı çocuklara göre fazladır (69, 70). Lösemide risk diğer kanser türlerine göre daha fazlayken, HIV enfeksiyonu olan çocukların da ağır suçiçeği geçirme riski sağlıklı olanlara göre daha fazla ancak lösemi hastalarından daha düşüktür (71).

Daha nadir olarak suçiçeğine bağlı olarak nefrit, perikardit, miyokardit, pankardit komplikasyonları da bildirilmiştir (40).

2.6. LABORATUVAR

2.6.1. Klinik Tanı

Sağlıklı çocuklarda suçiçeği geliştiği zaman tanı koymak için laboratuvar incelemeleri yapılmasına gerek yoktur. Suçiçeğinin veziküler döküntüsü oldukça karakteristiktir (57). Ayrıca suçiçeği ya da zona geçiren hastalar ile temas öyküsü

varsa tanı daha da kuvvetlenir. Ayırıcı tanıda HSV enfeksiyonu, impetigo, Stevens-Johnson sendromunu da içeren allerjik reaksiyonlar ve böcek ısırıkları göz önünde tutulmalıdır (57).

2.6.2. VZV 'nin Gösterilmesi

Laboratuvar tanısı yüzeysel cilt lezyonundan alınan sürüntüde herpes multinükleer dev hücrelerin görülmesi ya da VZV antijenlerinin immünfloresan yöntemlerle tespiti ile olmaktadır (72).

Tanı ayrıca yine derideki veziküler lezyonlardan alınan sıvının kültür edilmesi ile de konulabilmektedir. Fakat başarılı virüs izolasyonu yapabilmek için mümkün olduğunca hastalığın erken evresinde veziküler sıvıdan örnek alınmalı çünkü birkaç gün içerisinde sıvı enfeksiyöz özelliğini yitirmektedir. Kültürde üreme, 3-7 günde sonuç vermektedir. Geç sonuç alınması ve sensitivitesinin düşük olması anti viral tedavide yönlendirici olmasını kısıtlamaktadır (72). Lezyon tabanında yer alan epitel hücrelerinden yapılan Tzanck yaymasında multinükleer dev hücrelerin görülmesi de tanıda kullanılan diğer yöntemlerden birisidir.

Kullanılan serolojik testler; membran antijenine karşı geliştirilen floresan antikor yöntemi (FAMA), latex aglütinasyon, enzim-linked immunosorbent assay (ELISA)'dır. Bu testler ile VZV'üne karşı gelişen antikorlar tespit edilmektedir. Antikorlar döküntü geliştikten birkaç gün sonra tespit edilmeye başlanır ve yıllarca da kalırlar.

2.6.3. Diğer Laboratuvar Bulguları

Lezyonların çıktığı dönemde beyaz küre sayısı azalmakla birlikte lenfositöz saptanmaktadır. Trombosit sayısında hafif düşüklük gözlenmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozukluk gözlenir.

Nörolojik bulguların geliştiği hastalardan alınan beyin-omurilik sıvılarında yapılan incelemelerde hafif lenfositik pleositoz (<100hücre/ml), ve proteinde artış (<200mg/dl) gözlenir.

2.7. TEDAVİ

Çocuklarda suçiçeği ya da zona ağır seyrediyorsa tedavide asiklovir (9,2 hidroksi- etoximetilguanin) kullanılabilir (73). Ayrıca famsiklovir ve valasiklovir gibi oral absorpsiyonu daha iyi olan modifiye nükleozid analogları da bulunmaktadır. Ancak bu ilaçlar yetişkinlerde zona tedavisi için lisans alan ve çocuklarda klinikte kullanımı lisanslı olmayan ilaçlardır (71). Asiklovir yalnızca VZV ile enfekte hücrelerde bulunan viral timidin kinaz tarafından metabolize edilerek trifosfat formuna çevrilir. Aktif olan bu form viral DNA polimerazın kompetitif inhibisyonuna yol açar ve viral DNA sentezini sonlandırır (71). VZV ve HSV virüslerinin viral timidin kinazlarındaki farklılıklardan dolayı asiklovirin VZV için kullanımında daha yüksek dozlarda verilmesi gereklidir. VZV'ünü inhibe edebilecek düzeydeki asiklovir konsantrasyonu ancak intravenöz yolla 10mg/kg/doz ya da 500mg/m²/doz – 8 saatte bir şeklinde verildiğinde yeterli olmaktadır. Asiklovire karşı direnç timidin kinaz negatif mutant VZV'lerinde söz konusudur. Bu durumda foskarnet kullanılabilir.

Sağlıklı çocuklarda hastalık kendini sınırlayabildiği için asiklovir kullanma kararı hastanın klinik bulgularına göre değişmektedir. Amerikan Pediatri Akademisine göre asiklovir tedavisinin kimlere verileceğine aşağıdaki durumlara göre karar verilir (74).

Oral asiklovir tedavisinin önerildiği durumlar:

- 12 yaşından büyük olanlar
- Kronik deri veya pulmoner hastalık ya da diabeti olanlar
- Kronik salisilat tedavisi alanlar

- Kısa süreli veya geçici olarak kortikosteroid tedavisi alanlar (aerosol kortikosteroid alanlar da dahil)
- Ev içi temasla döküntüsü olan çocuklar.

Bu durumda asiklovir döküntüler çıktıktan sonra ilk 72 saat içinde 80mg/kg/gün, 4 dozda oral yolla başlanmalıdır ve 5 gün devam edilmelidir.

İntravenöz asiklovir tedavisinin endikasyon olduğu durumlar:

- Sağlıklı çocuklarda viral pnömoni, ensefalit veya hepatit gelişenler
- Malignansisi olanlar
- Transplantasyon yapılanlar
- Konjenital T hücre fonksiyon bozukluğu ya da eksikliği olanlar
- HIV enfeksiyonu olanlar
- Yenidoğan çocuklar
- Yüksek doz steroid tedavisi alan immün baskılanmış hastalar

Bu durumda ilk lezyon gelişimini takiben en kısa sürede asiklovir başlanmalıdır. Dozu 1 yaş altında 30mg/kg/gün , 1 yaş üzerinde ise 1500mg/m²/gün'dür. Tedaviye 7 gün ya da yeni lezyon gelişimi durduktan 48 saat sonrasında kadar devam edilmelidir. Yüksek riskli çocuklarda hastalığın süresi daha uzun olduğu için asiklovir ilk 72 saatte de başlanırsa yararı görülebilmektedir.

2.8. SUÇİÇEĞİNDEN KORUNMA

Hastalıktan korunma aşısı ve varisella spesifik immünoglobulinle yapılmaktadır. Yüksek titrede antikor cevabı olanlardan hazırlanan varisella spesifik immünoglobulin (VZIG) temastan hemen sonra uygulanacak olursa atak hızını azaltmakta veya hastalığın gidişini hafifletmektedir. VZIG temastan en geç 96 saat, tercihen 48 saat sonra uygulanmalıdır. VZIG,

- İmmün yetmezliği olan çocuklara
- Varisellaya karşı antikoru olmayan gebelere
- Annesi doğumdan önceki 5 gün içinde veya doğumdan sonraki 2 gün içinde varisella geçiren yenidoğan bebeklere
- Prematüre bebeklere temas sonrası verilmelidir (75).

Her 10kg'a 1,2ml olacak şekilde im uygulanır. İmmün yetmezliği olan çocuklara temas sonrasında VZIG verilmesi varisella geçirme riskini belirgin şekilde azaltmaktadır, buna rağmen bu çocukların %11'i varisella pnömonisi geliştirmektedirler. Ancak VZIG bulunamayan durumlarda IVIG de kullanılabilir.

Ayrıca aşı ile de etkin koruma sağlanabilmektedir. Varisella aşısı 1970'li yıllarda Japonya'da yapılan çalışmalarla Oka suşunun canlı attenüe formundan elde edilmiştir (75). 1999'dan itibaren ABD'de rutin aşı şemasına alınmıştır. 12 ay ile 12 yaş arasında tek doz, 13 yaştan sonra en az 4 hafta ara ile iki doz önerilmektedir.

Bugüne kadar yapılan uygulamalarda ciddi bir yan etki gözlemlenmemiştir. Aşının diğer çocukluk çağı aşıları ile eş zamanlı yapılması yan etki profilinde artışa veya immünojenitisinde azalmaya neden olmadığı bilinmektedir (76). Ayrıca suçiçeği geçirebilecek durumda olan ya da suçiçeği hastasıyla temastan sonra, hastalığın gelişimini önlemek veya seyri hafifletmek için temastan 72 saat-120 saat sonrasına kadar suçiçeği aşısı yapılmalıdır (77).

2.9. İLAÇ PROFİLAKSİSİ

Optimal dozu ve uygulama zamanı açısından, büyük gruplarla uzun dönemli yeterli çalışma olmadığı için temas sonrası profilaksi amaçlı asiklovirin verilmesi önerilmemektedir (78). Ancak bazı uzmanlarca immün yetmezliği olanlara, temas sonrası oral asiklovir önerilmektedir.

2.10. İMMÜN SİSTEM

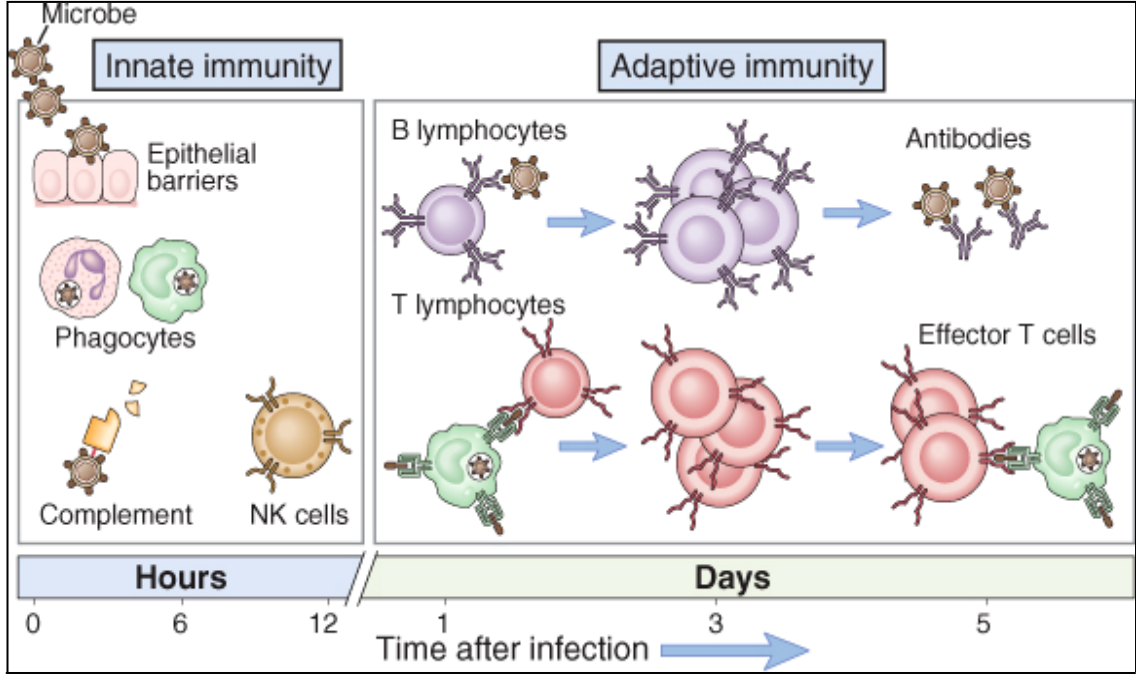
İmmünite Latince “immunitas” kelimesinden köken alır. Tarihte immünite, hastalıklardan özellikle enfeksiyon hastalıklarından korunma anlamına gelmiştir. Moleküller ve hücreler immün sistemi oluştururlar. Yabancı maddelere karşı kollektif ve koordine cevap ise immün cevap olarak adlandırılır. Yabancı maddelerin içine mikroplar, proteinler ve polisakkaritlerden oluşan makromoleküller girmektedir.

Mikroplara karşı korunma, doğal immünitenin erken reaksiyonları ve adaptif immünitenin sonradan oluşturduğu geç cevabı ile sağlanır (Şekil 2.5).

Doğal immüniteyi oluşturan komponentler:

- Epitel veya epitel yüzeyindeki antimikrobiyal maddelerin oluşturduğu fiziksel ve kimyasal bariyerler
- Fagositer hücreler (nötrofiller ve makrofajlar) ve ‘Natural Killer’ (NK) hücreleri
- Kompleman sistemi ve diğer inflamatuvar mediatörleri içeren kan proteinleri
- Doğal immünite hücrelerinin aktivitesini koordine eden sitokinler

Doğal immünitede, hücreler antijenleri tanımak için belli sayıda sabit reseptörlere sahiptir (79).



Şekil 2.5. Doğal ve adaptif İmmünite. Doğal immünite enfeksiyonlara karşı ilk cevabı oluşturur. Adaptif immün cevap lenfositlerin aktivasyonu ile sonradan gelişir. Her enfeksiyonda doğal ve adaptif immün cevabın düzeyi farklıdır. (Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology. Fifth edition 2005; p. 5)

Adaptif immünite, mikroplara karşı saatler sonra oluşan daha büyük şiddetteki ve spesifiklikteki savunmadır. Doğal immün cevap ile adaptif immün cevap arasında farklılıklar vardır (79).

Adaptif immünitenin doğal immüniteden farkları:

- Çok çeşitli antijenler için, gen segmentlerinde somatik rekombinasyonlar oluşturarak yüzey reseptörleri üretebilir.
- Aynı antijenle tekrarlayan karşılaşmalarda artmış bir immün cevap oluşturabilir.
- Yabancı antijenlere karşı cevap sırasında diğer vücut hücrelerine zarar vermez.
- Her farklı mikroba karşı spesifik ve etkin yollarla savunma yapar.

Başarılı bir konakçı savunması için doğal ve adaptif immünitinin uyumlu bir şekilde aktivite göstermesi gerekmektedir.

Doğal immünitinin ayrılmaz bir parçası olan NK hücreleri temel olarak enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini doğrudan yıkıma uğratarak veya immün sistemin diğer hücrelerini sitokinler salgılayıp uyararak fonksiyon görür.

2.11. “NATURAL KİLLER” HÜCRELERİ

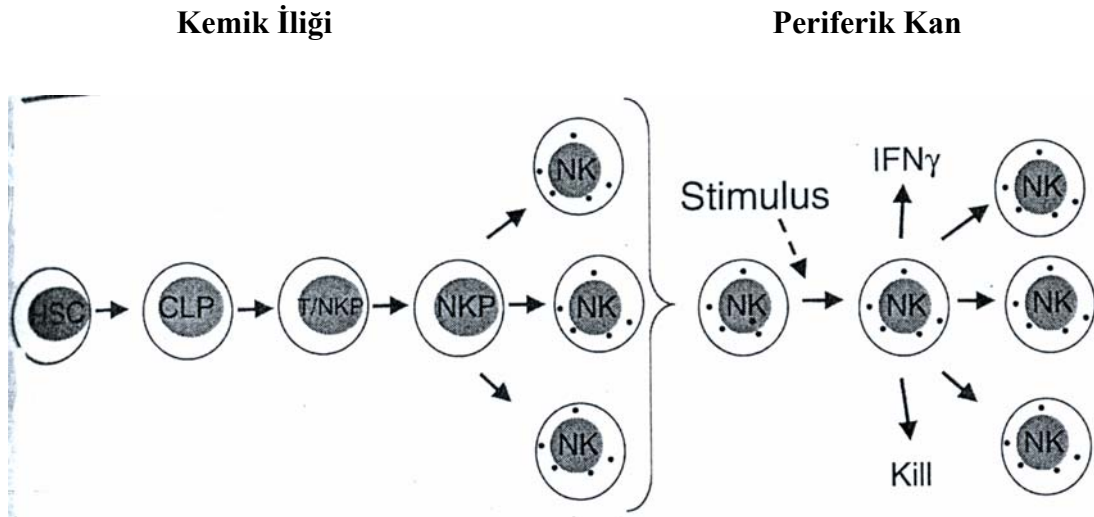
NK hücreleri, virüsle enfekte hücreler ve tümör hücrelerine karşı vücudu ilk savunan, kemik iliği kökenli lenfositlerdir (80). T ve B lenfositlerinden farklı olarak yüzeylerinde somatik yeniden düzenleme ile (rearanjman) klonal olarak dağılım gösteren immunoglobulin ve T hücre reseptörleri bulundurmazlar (81). NK hücreleri geleneksel olarak, çoğunlukla CD3-, CD56+ olarak karakterize edilir (82). Sitotoksiteleri hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerinin aktivatör ve inhibitör sinyalleri arasındaki dengeye bağlıdır (83). NK hücreleri çok sayıda sitoplazmik granüller içeren, büyük lenfositler oldukları için aynı zamanda büyük granüler lenfositler olarak da adlandırılır (81).

2.11.1. NK Hücre Gelişimi ve Özellikleri

Kemik iliğinde, hematopoietik kök hücreden köken alır. Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre NK hücrelerinin fenotipik ve fonksiyonel tam matürasyonu için kemik iliği mikroçevresinin sağlıklı olması gerekmektedir (84). Osteopetrotik farelerde NK hücre fonksiyonlarında bozulma saptanmıştır (85). NK hücre gelişimi, stromal elemanlar ve farklı gelişim basamaklarındaki NK hücreleri arasındaki doğrudan ilişki ile regüle edilmektedir.

Hematopoietik kök hücreden ortak lenfoid progenitör (CLP) hücreler oluşmaktadır (86). İn- vivo çalışmalarla da CLP'den NK, T ve B hücrelerin geliştiği gösterilmiştir. Sonraki basamakta CLP'den hem T hücrelere hem de NK hücrelere

farklılaşabilen T/NK progenitörü (T/NKP) oluşur (Şekil 2.6). T/NKP kan, timus, dalak ve karaciğer gibi çeşitli fetal organlarda tanımlanmıştır (87, 88). T/NKP daha sonra T ve NK hücrelerine farklılaşır (89). Kemik iliği ortamındaki faktörler gelişim basamaklarında oldukça önemlidir.



Şekil 2.6. NK hücre yaşam siklusu. İlk olarak kemik iliğindeki hematopoietik kök hücre (HSC)'den ortak lenfoid progenitör (CLP) hücreler oluşur. CLP'den T hücelere ve NK hücelere farklılaşabilen T/NK progenitörü (T/NKP) gelişir. Daha sonra NK progenitörü (NKP) oluşarak olgun NK hücelere farklılaşır. İmmatür NK hüceleri gelişim esnasında sürekli çoğalırlar. Periferde ise öldürmek için uyarı gelene kadar sessiz kalır. (Yokoyama WY, Kim S, French AR. The dynamic life of natural killer cells. Annu Rev Immunol 2004; 22: 407)

Yapılan çalışmalarda NK hücre gelişiminin IFN- γ ve Interlökin-18 (IL-18)'e bağlı olduğu gösterilmiştir (90). Ayrıca her gelişim basamağında, farklı yüzey reseptörlerinin hücelere dahil olduğu gösterilmiştir.

Olgun periferik NK hüceleri kemik iliğinden çıktıktan sonra primer olarak kan, dalak ve karaciğerde hatta uterusu yerleşirler ve lenfosit popülasyonunun %5-15'ini oluştururlar. NK hücelerin lokalizasyonlarını belirleyen integrinler ve kemokinlerin varlığı bilinmektedir (89, 91). Ayrıca immünohistokimyasal çalışmalarla NK hücelerinin dalağın kırmızı pulpasında ve karaciğerde sinüzoidal

bögede lokalize olduğu gösterilmiştir (92). Ancak lenf nodlarında rölatif olarak daha az sayıda bulunmaktadır (93).

Viral enfeksiyonlarda karaciğer parankiminde enfekte olan bölgenin etrafını NK hücreleri infiltre etmektedir (92). Fakat NK hücreleri parankimal dokulara göç ettiğinde daha az etkin olur. İnsan NK hücreleri yokluğunda, herpes simplex gibi viral enfeksiyonlarda viremi meydana gelmektedir (84). Bunun dışında periferel NK hücreleri tümör ve enfeksiyonun yayılmasını da kontrol etmektedir (84). Periferel NK hücre havuzunun nasıl sağlandığı bilinmemekte ve bu konu incelenmektedir.

Olgun NK hücrelerin yarı ömürleri 7-10 gündür (94). Olgun periferel NK hücreleri; düşük düzeyde proliferasyon gösterir ve kısmi uyku halindedir (84). NK hücreleri gelişim basamaklarında yüzeylerinde T hücre reseptörleri, immünoglobulinler veya CD3 sentezlemezler. NK hücre yüzeyinde bulunan ve en sık sentezlenen molekül nöral hücre adezyon molekül-1 (CD56)'dır (82). CD56 varlığının, NK hücre için herhangi bir spesifik fonksiyonu yoktur.

2.11.2. NK Hücre Fonksiyonları

NK hücreleri; virüsle enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini ya doğrudan sitotoksik etkileri ile öldürürler ya da antikor aracılığı ile fagosite ederler. NK hücrelerin fonksiyon görebilmeleri için önce virüsle enfekte olmuş hedef hücre üzerindeki reseptörlerle birleşmesi gereklidir. NK hücrenin hangi yönde aktivite göstereceği ise aktivatör ve inhibitör reseptörlerinin oluşturduğu sinyaller arasındaki denge ile sağlanır (83). Ayrıntıları ile bu basamaklar aşağıda özetlenmiştir.

Virüsle Enfekte Hücrelerin NK Hücrelerince Tanınması

NK hücrelerinin yüzeyinde, NK hücrelerinin sitokin salgılamalarını ve/veya hedef hücreleri öldürmelerini uyaran farklı özelliklerde çok sayıda reseptörler vardır (95). Enfeksiyon sırasında NK hücre reseptörleri, görev yapmak için hazır bulunurlar (96). Böylece NK hücresi, virüsle enfekte olmuş hedef hücrelerle karşılaşınca hızla hem sitotoksikite gösterir hem de sitokin üretiminde bulunur. Bu da spesifik, adaptif

immünite gelişene kadar bir süreliğine enfeksiyonu sınırlamayı sağlar. NK hücrelerinin uyarıcı reseptörleri çok çeşitli hedef hücre ligandlarına bağlanabilirler (97). Virüsle enfekte olmuş hedef hücrede bu ligandlardan birinin artışı, NK hücre sitotoksitesini uarmaya yeterlidir (97). Aynı zamanda NK hücrelerinde inhibitör reseptörler de bulunmaktadır. Bu reseptörler enfekte olmayan hücreler üzerindeki MHC-1 molekülleri ile birleştiği zaman NK hücreleri tarafından saldırıya uğramazlar yani inhibitör reseptörler, NK hücre sitotoksitesini engellemiş olur (98) (Şekil 2.7).

Inhibitör reseptörler sitoplazmik uzantılarında **immünoreseptör tirozin inhibitör motifleri** (ITIM) bulundurur (81). ITIM'ler sitoplazmik proteinlerden, tirozin fosfataz olan SHP-1 ve SHP-2'yi defosforile eder ve hücrede aktivatör sinyalleri inhibe eder. Bu grupta ilk tanımlanan, KIR (**k**iller **i**mmünoglobulin (Ig) like **r**eceptor) ailesidir. İkinci tanımlanan ILT (**I**g-**l**ike **t**ranscripts) ailesidir. Üçüncüsü ise CD94'e ko-valan bağlanan C-tip lektin; NK2GA veya NK2GB ailesidir.

Aktivatör reseptörlerin de sitoplazmik uzantılarında **immünoreseptör tirozin-bazlı aktivasyon motifleri** (ITAM) bulundururlar (81). CD16 (FcγamaRIIIa/Ig Fc reseptör), NKp46, NKp30, NKp44 aktivatör reseptörlerin tanımlananlarından birkaçıdır.

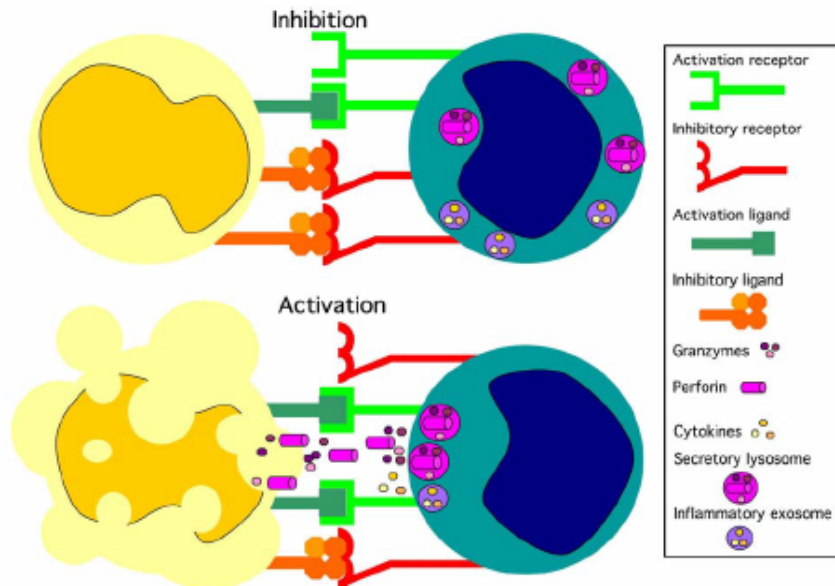
Hücre içi patojenler, konakçı hücreyi NK hücrelerinin hedefi haline getirebilirler. Bunun için bazı mekanizmalar kullanırlar (97). Bunlar;

- NK hücre aktivasyon reseptörlerinin artması veya uyarılması
- NK inhibitör reseptör ligandlarının azalması
- NK reseptör sinyal sonuçlarını etkileyen doğal sitokinlerin uyarılması

NK hücreleri bir grup sitokin etkisiyle sayılarını ve aktivitelerini artırır. Genel olarak makrofajlar tarafından salgılanan bu sitokinler IL-15, IL-12, IL-18 ve tip I IFN'lardır (81).

- IL-15, NK hücreleri için büyüme faktörü görevi görür
- IL-12, NK hücrenin IFN γ üretimini ve sitolitik aktivitesini artırır

- IL-18, IL-12'nin aktivitesini artırır.
- Tip I İnterferonlar (IFN- α ve IFN- β), IL-12 reseptör sayısını ve IL-12'ye cevabı artırarak, NK hücrelerin sitolitik potansiyelini aktive ederler.



Şekil 2.7. NK hücre inhibisyon ve aktivasyon şeması. NK hücresi (sağdaki), hedef hücre (soldaki) ile birleştiği zaman ya inhibitör sinyal (üstte) olarak aktivite gösteremez ya da inhibisyon gerçekleşmez ve aktive olur (altta). İnhibisyonda, hem aktivatör hem de inhibitör reseptörler ligandlarıyla birleşmiştir fakat inhibitör reseptörler baskındır. Bu nedenle perforin ve granzim içeren sekretuar lizozomlar ve sitokin içeren eksozomlar sitoplazmada bulunmaya devam ederler ve aktive duruma geçmezler. Aktivasyon durumunda ise, aktivatör reseptörler inhibitör reseptörlere göre baskın durumdadır. Bu, hücre yüzey moleküllerinin yeniden organize olması ve hücre iskeletinin sekretuar lizozomları hedef hücre ile NK hücrenin değme noktasına (immünolojik sinaps) yönlendirmesi ile sonuçlanır. Hedef hücreye yöneldikten sonra granüller ortama bırakılır (ekzositoz) ve sitotoksik etki başlar. (Orange JS, Ballas ZK. Natural Killer cells in human health and disease. Clin Immunol 2006; 118: 2)

Sitokin ve kemokin salgılaması

NK hücreler virüsle enfekte olmuş hedef hücreleri doğrudan yollarla öldürmeye çalışırken ayrıca salgıladıkları bazı sitokinler ve kemokinlerle dolaylı yollarla da etki gösterirler (99, 100). Sitokinlerin başlıcalarını IFN- γ , tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) oluşturur. Salgılanan kemokinlerin en önemlisi makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa ve beta (MIP-1 α ve β)'dır.

Sitotoksitesi

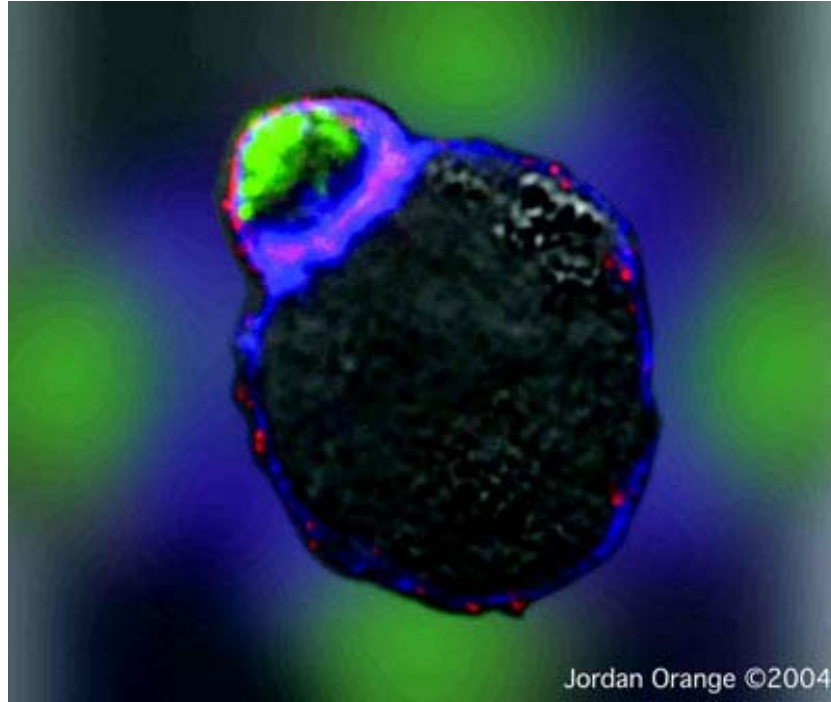
NK hücreleri, organizmada virüsle enfekte olmuş hedef hücreler ve tümör hücrelerinde apoptozisi indükleyerek bu hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlarlar. Buna sitotoksik etki denilmektedir. Bu olay iki mekanizma ile gerçekleşir. Bunlardan birincisi granüler sitolitik moleküllerin ekzositozu ile diğeri ise ölüm reseptörleri aracılığıyla olmaktadır (Şekil 2.8, Şekil 2.9).

NK hücreleri stoplazmasında perforin ve çeşitli granzim (grz) proteinlerini içeren granüller bulunmaktadır. Granüler ekzositozis modeli ilk kez 1985 yılında Henkart tarafından öne sürüldükten sonra geliştirilmeye başlanmıştır (101). Başlangıçta, NK hücresi içindeki granüllerde bulunan perforinin virüsle enfekte olmuş hedef hücreyi öldürmek için kullanıldığı düşünülmüştür. Fakat 1986 yılında perforinin hücre membranında delikler (pore) oluşturduğu gösterilmiştir (102). Daha sonraki yıllarda ise sitotoksik hücre proteazı olan Granzim B (Grz B) tanımlanmıştır (103). Grz B'nin fare deneylerinde DNA'ya zarar verdiği gösterilmiştir.

Granüllerdeki major protein perforindir. Grz B tanımlandıktan sonra, virüsle enfekte olmuş hedef hücrenin ortadan kaldırılmasında yeni bir görüş ortaya atılmıştır. Buna göre, perforin, NK hücresi ile virüsle enfekte olmuş hedef hücre birleştiği zaman hedef hücre membranında çok sayıda kanallar oluşturmaktadır (7). Grz B de bu kanallardan hedef hücreye geçerek endozomal trafiği bozmaktadır. Ancak daha sonra Motyka ve arkadaşlarınca GrzB'nin hedef hücre içine alımında Mannoze 6-fosfat reseptörlerinin görevli olduğu gösterilmiştir (104). Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

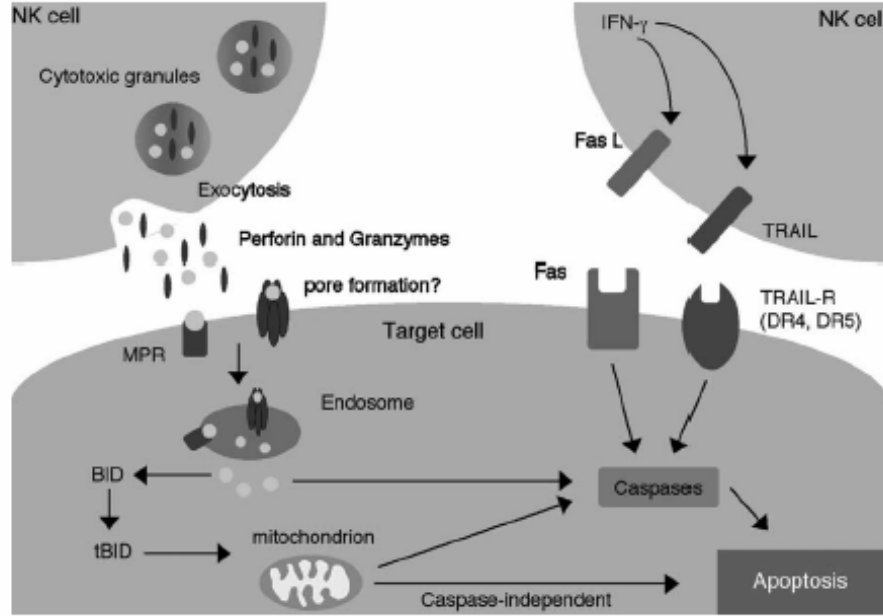
Bugüne kadar 11 tip granzim tanımlanmıştır (105). 10 tanesinin (Grz A-K, M, N) farede, 5 tanesinin de (Grz A, B, H, K ve M) insanda sentezlendiği gösterilmiştir (106). Grz A ve B perforin varlığında nükleer hasarı uyarmaktadır. Grz B doğrudan ya da hücrel kaspazları aktive ederek apoptozisi uyarmaktadır. Grz B tümör hedef hücrelerinde perforin ile birlikte lenfosit aracılıklı oligonükleozomal DNA fragmentasyonunu sağlar (107). Grz A ise oligonükleozomal DNA fragmentasyonundan çok kaspaz-bağımsız olarak laminlerden ayrılmayı sağlar ve tek zincir DNA oluşturarak hücre ölümüne neden olur (108).

Daha sonraki çalışmalarla NK hücrelerinin ölüm reseptörleri üzerinden de apoptozise yol açtıkları gösterildi. NK hücrelerince üç tip ölüm ligandı sentezlenmektedir. Bunlar: TNF ailesine ait olan Fas Ligand (Fas L), TNF- α , TRAIL/APO-I (TNF-related apoptosis-indücing ligand) ve TWEAK (TNF weak inducer of apoptosis)'dir (8, 109).



Şekil 2.8. İnsan NK hücrelerinin tümör hücrelerine teması. İmmünolojik sinaps noktasında, kümelenmiş olarak bulunan aktin filamanları (mavi) ve CD2 (kırmızı) perforin moleküllerinden önde bulunmaktadır. (Orange JS, Ballas

ZK. Natural Killer cells in human health and disease. Clin Immunol 2006; 118: 2)



Şekil 2.9. NK hücre sitotoksitesi. NK hücreler hedef hücreyi öldürmek için iki yol kullanırlar. Birincisi sitolitik moleküllerin (perforin ve granzimler) ekzositozudur. Perforin, por oluşturarak ya da mannoz 6-fosfat reseptörleri sayesinde granzimlerin hedef hücre içine girmesini sağlamaktadır. Granzim hücre içine girdikten sonra apoptotik yolu uyarır (doğrudan mitokondriler üzerinden ya da kaspazlara bağlı olarak). İkinci yol ise ölüm ligandları (Fas L, TRAIL) vasıtasıyla, Fas ve TRAIL reseptörleri bulunduran hedef hücrede apoptozise neden olmalarıdır. (Smyth MJ, Cretney E ve arkadaşları. Activation of NK cell cytotoxicity. Mol Immunol 2005; 42: 502)

2.12. FAS, FAS LİGAND

Şimdiye kadar en iyi tanımlanan ölüm reseptörü Fas'dır (110). Fas (CD 95/APO-I), Fas L için reseptör görevini yapmaktadır ve 1989 yılında Japon ve

Alman gruplar tarafından aynı dönemde tanımlanmıştır. Japon grup Fas; Alman grup ise APO-1 (CD95) adını vermiştir (111, 112). Fas, 325 aminoasit (aa)'den oluşan, 42-50 Kilodalton (Kda) moleküler ağırlığında olan tip I membranöz glikoproteindir. Extrasellüler kısmı sistein tekrarlarından oluşmaktadır. İntrasellüler kısım ise 80 aa'den oluşan ölüm domain'idir. Bu, apoptotik ölüm sinyalini ileten ilk kısım. Fas, TNF reseptör ailesine aittir ve geni kromozom 10q23'dedir (113). Fas; lenfositlerde ve birçok lenfoid dışı organlarda gösterilmiştir (114).

Fas L 1993 yılında Suda ve arkadaşlarınca tanımlanmış olup 330 aa 'den oluşmaktadır. Molekülün yaklaşık 178 aa.'lik büyük kısmı ekstrasellüler parçayı oluşturmaktadır. Fas L, tip II membranöz glikoprotein olup moleküler ağırlığı 40 Kda'dur. Fas L NK hücresi içinde bulunan sitoplazmik granüllerin dış membranlarında yer almaktadır. Degranülasyon sırasında sitoplazmik granüller plazma membranıyla birleşir ve bu sırada Fas L, hücre yüzeyine transloke olur (115).

Fas L hücre membranına bağlandığı zaman ekstrasellüler kısmı matrix metalloproteinazlarınca (MMA) parçalanır ve 28 Kda ağırlığında solubl Fas L (s Fas L) salınır. Fas L, TNF ailesine aittir ve geni kromozom 1q23'de tanımlanmıştır. Fas L aktive olmuş CTL'lerde, NK hücrelerde, monosit ve makrofajlarda sentezlenmektedir (117).

2.12.1. Fas aracılıklı sinyal iletimi ve apoptozisin gerçekleşmesi

Apoptozis, Yunanca 'bozulmak' anlamına gelmektedir ve ilk olarak 1972'de Kerr, Wyllie ve Currie tarafından tanımlanmıştır (118). Apoptozis ya da diğer bir deyişle programlı hücre ölümü, çok hücreli organizmalarda doku homeostazını sağlayan fizyolojik bir olay olup embriyogenezis ve hormon-bağımlı atrofide önemli bir role sahiptir. Bunların dışında apoptozisin rol aldığı fizyolojik olaylar şunlardır;

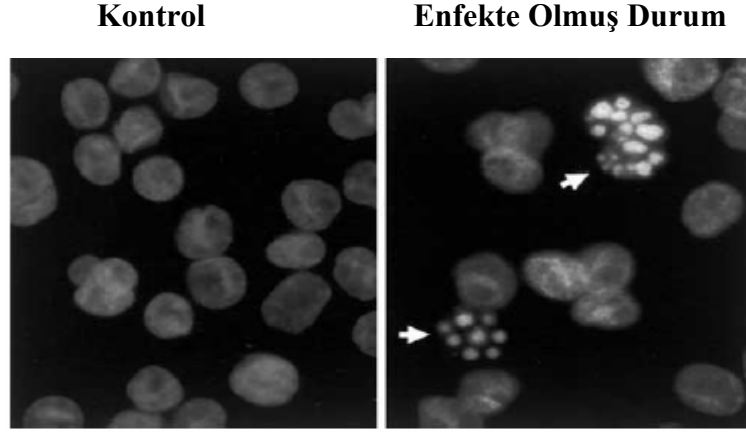
- Timusta oto-reaktif T-lenfositlerin negatif seleksiyonu olan santral toleransta ve timustaki negatif seleksiyondan kaçan periferdeki oto-

reaktif T-lenfositlerin negatif seleksiyonunda yani periferik toleransta apoptozis gereklidir (119).

- Antijenik uyarı ile stimüle olan lenfositlerin çoğalmasının ilk aşamasından sonra hücre sayısı apoptozis ile düzenlenir. Bu işlem aktivasyonla indüklenmiş hücre ölümü (AICD) olarak adlandırılır ve kontrolsüz lenfosit proliferasyonunu önler (120).
- Göz ve testis gibi bazı organların immün-ımtiyazlı olmasını sağlarlar. Yani bu organlarda yapısal olarak sentezlenmiş halde bulunan Fas L herhangi bir nedenle bu organlara saldırıya geçmiş olan Fas pozitif lenfositlerde apoptozise neden olur böylece bu organlarda inflamasyonun yaratacağı hasar engellenmiş olur (121).

Apoptozis aktif, hücrenin enerji harcadığı bir olaydır. Apoptoziste, hücreler küçülür ve hücreler arasındaki bağlar kopar. Sitoplazmik kabarcıklar oluşur, nükleer kromatin yoğunlaşır, nükleozomlar arasındaki bağlantı bölgelerinden DNA ayrılmaları meydana gelir ve sonuçta hücresel parçalanma gerçekleşir (Şekil 2.10). Aynı zamanda mitokondrial iç transmembran potansiyeli azalır. Fosfotidil serin hücre membranında iç yüzden dış yüze yer değiştirir. Başlangıçta hücre membranı bütünlüğünü korur fakat zamanla bozulmaya başlar. Oluşan apoptotik parçalar makrofajlar tarafından tanınarak fagosite edilir. Bu apoptotik parçaların inflamasyonu tetiklemesini önleyen en önemli olaydır.

Hücre ölümüne yol açan diğer bir mekanizma olan nekroz ise bazı özellikleriyle apoptozisten ayrılır. Birincisi nekrozda nükleer kromatin yoğunlaşması olmaz, bunun yerine kromatinde düzensiz parçalanmalar olur. İkincisi hücre şişmeye ve membran bütünlüğü de bozulmaya başlar. Hücre parçalanmaya başladıktan sonra ise ortama saçılan hücre parçalarının antijenik uyarıya sebep olmalarından dolayı inflamasyon başlar. Apoptozisten en önemli farkı da budur. Çünkü apoptoziste hücre artıkları antijenik uyarıya sebep olmadan makrofajlarca fagosite edilir ve inflamasyon oluşumu engellenir.



Şekil 2.10. Enfekte olan monositik hücrelerin apoptozise gidişi (Dockrell DH. Apoptotic cell death in the pathogenesis of infectious diseases. J Infect 2001; 42: 228)

Birçok molekül apoptotik sinyal iletir. Yukarıda bahsettiğimiz üzere başlıca ölüm reseptörleri üzerinden sinyal iletimi gerçekleşir. Fas-Fas L sinyal iletimi şimdiye kadar en iyi tanımlanmış olan yolaktır.

Herhangi bir uyarı sonucu Fas L, Fas ile birleştiği zaman üç alt üniteden oluşan Fas düzenli bir yapı oluşturur (Fas trimerizasyonu). Trimerizasyon sonrası bir grup protein bir araya gelerek, ölüm sinyalini uyaran kompleks (**d**eath-**i**nducing **s**ignaling **c**omplex / DISC) oluşumu sağlar. Bu kompleks, adaptör bir protein olan FAS-ilişkili ölüm domaini (**F**AS-**a**ssociated **d**eath **d**omain / FADD) ve pro-kaspaz-8'den (eski adıyla **F**AS-**l**inked **i**nterleukin **c**onverting **e**nzyme / FLICE) oluşmaktadır (122). Fas trimerizasyonu ile kompleksin parçası olan pro-kaspaz-8 aktive olur (123). Aktif kaspaz-8, bcl-2 ailesine ait olan bid proteininin uç kısmını keser ve sitoplazmada bulunan başka proteinlerin de katkısı ile mitekondriden sitokrom c'nin sitoplazmaya salınımına neden olur (124). Sitokrom c, apoptozis proteaz aktivatör faktör (APAF-1) ve prokaspaz-9 ile birleşerek aktif kaspaz-9 oluşumunu sağlar (125). Bu üçlü komplekse apoptozom adı verilir. Kaspaz-9, kaspaz-3'ün ve diğer merkezi kaspazların aktive olmasına neden olarak DNA fragmentasyonunu başlatır (Şekil 2.11).

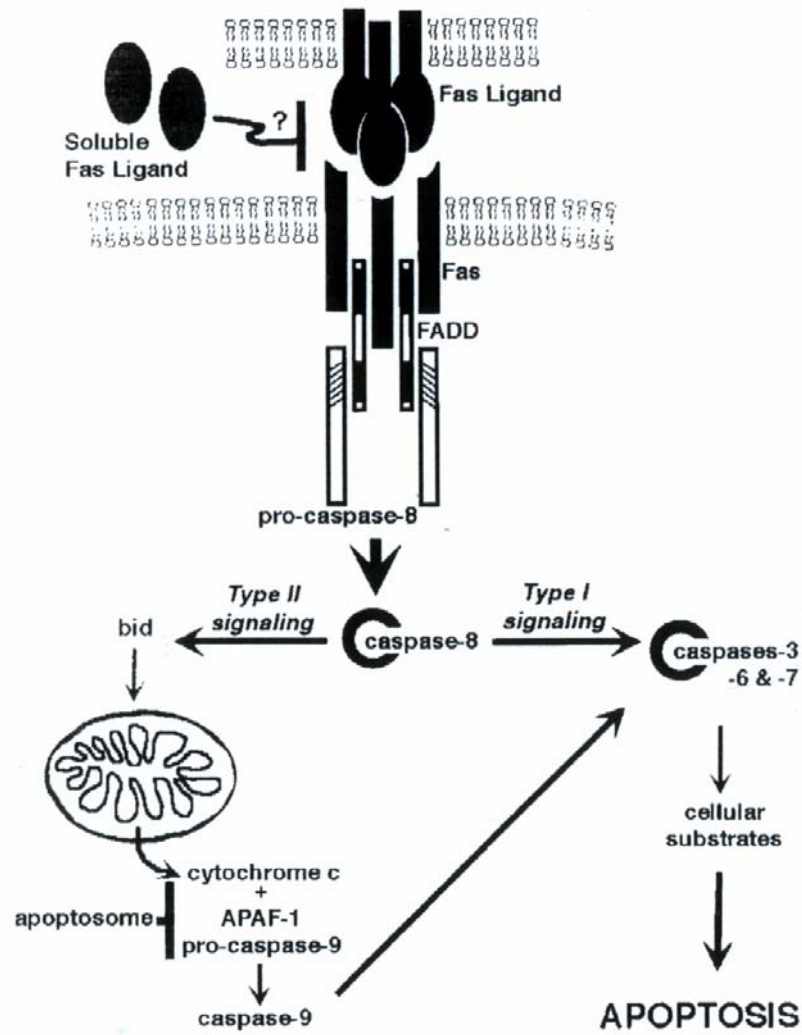
Son zamanlarda yapılan çalışmalarla FAS sinyal iletiminin tip I ve tip II şeklinde tanımlanan farklı iki yolla iletiildiği gösterilmiştir (126). Tip I hücreler, lenfositleri Tip II hücreler ise hepatositler gibi lenfoid dışı hücreleri tanımlamaktadır. Tip I hücrelerde DISC seviyesinde kaspaz-8 yeterli miktarda oluşur ve direkt kaspaz-3'ü aktifleştirirler. Tip II hücrelerde ise kaspaz-8 düşük düzeyde oluşur ve yukarıda anlatıldığı gibi mitokondrial sitokrom c üzerinden sinyal iletimi devam eder. Mitokondrial yol kaspaz aktivasyonundan bağımsız olarak da apoptozisi indükleyebilir. Oksidanlar, kalsiyum yüklenmesi, seramid ve mitokondrial iç membrandaki potansiyel farkının azalması sitokrom c'nin mitokondriden salınmasına neden olabilir (127).

Kaspazlar; kaspaz yolağı boyunca aktive olarak son aşamada kaspaz-3 ve kaspaz-7'yi aktive ederler. Bunlar da DNA tamir enzimi olan **p**oli **A**DP **r**iboz **p**olimeraz (PARP) inaktivasyonunu, spesifik endonükleazların aktivasyonunu ve hücre içindeki diğer enzimleri de aktive ederek nükleus ile hücre iskeletindeki değişiklikleri başlatırlar (127). Bu olaylar DNA parçalanması, nükleer kollaps ve hücre yapısının bozulması ile sonuçlanır.

2.12.2. Apoptozis Regülasyonu

Sitoplazmada bulunan bcl-2 ailesine ait proteinler apoptozisin ana düzenleyici proteinleridir (128). Bu düzenleyici proteinler, apoptozise neden olanlar ve apoptozisi inhibe edenler olmak üzere iki gruba ayrılırlar ve mitokondrial voltaj-bağımlı anyon kanalları (mitokondrial porin) üzerinden fonksiyon görürler.

Bcl-2 ailesi dışında kaspazları inhibe eden apoptozis inhibitörleri (IAPs) bulunmaktadır (129). Ayrıca FADD'ye prokaspaz-8'in bağlanmasını engelleyip DISC oluşumunu inhibe ederek işlev gören FLIP (**F**LICE-**l**inked **i**nhibitory **p**rotein) adı verilen bir inhibitör protein de tanımlanmıştır (130). İnsan herpesvirus-8 (HHV-8) gibi bazı virüsler FLIP analogları sentezleyerek apoptozisi engellerler ve immün sistemden kaçmış olurlar (127).



Şekil 2.11. Fas aracılıklı ölüm sinyalinin iletimi

FADD: Fas ilişkili ölüm domaini

Bid: apoptozis regülasyonunu sağlayan bir grup proteinden oluşan bcl-2 ailesinin üyesi olan bir proteindir. Apoptozis inhibitörü olan bcl-2 proteinini inhibe ederek apoptozise neden olmaktadır.

APAF-1: Apoptozis proteaz aktivatör faktör-1

(Pinkoski MJ ve arkadaşları. Fas AND Fas Ligand in gut and liver. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000; 278: 355)

2.13. NK HÜCRELERİNİN İNSAN SAĞLIĞI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

NK hücrelerinin en önemli rolü enfeksiyonlara özellikle viral enfeksiyonlara karşı ilk savunmayı yapmaktır. NK hücreleri virüsle enfekte hücreyi ya doğrudan sitotoksisite yoluyla öldürür ya da ürettikleri sitokinlerle viral replikasyonu durdururlar. Çoğu virüsler de doğal ve adaptif immünite tarafından tanınmamak için çeşitli stratejiler geliştirirler. Bu stratejilerden bazıları şunlardır:

- T hücrelerine antijen sunumunu bloke edebilmek için hücre yüzeyinde bulunan HLA moleküllerini azaltırlar (131).
- Tuzak HLA molekülleri sentezleyerek, inhibitör reseptörlere bağlanıp NK hücrelerinin inhibisyonuna neden olurlar (132).

NK hücreleri ayrıca intrasellüler bakteriler, piyojenik bakteriler, mantarlar ve bazı protozoaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı savunmada da rol alırlar.

NK hücrelerinin diğer en önemli görevi ise tümör hücrelerini ortadan kaldırmaktır. Bunu genellikle sitotoksisite ile sağlamaktadırlar (82).

Ayrıca NK hücrelerin gebelik sırasında da önemli olduğu gösterilmiştir. Çünkü desiduedaki lenfositlerin %70'ini NK hücreleri oluşturmaktadır. Bunlar fenotipik olarak periferik NK hücrelerinden farklıdır. Gebe uterusundaki NK hücrelerin en önemli görevi fetal dokuları maternal immün saldırıdan korumaktır (133). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda preeklampsi ve tekrarlayan düşüklerde de NK hücrelerinin rolü olduğu gösterilmiştir (134).

Kemik iliği transplantasyonunda da anti-tümör etkiyi oluşturan ana hücrelerin NK hücreler olduğu gösterilmiştir (82).

NK hücreleri atopi, astma ve otoimmünite gibi birçok inflamatuvar hastalıklarda da rol alır (135, 136). NK hücrelerin bu hastalıklardaki rolü genel olarak sitokin üretimine bağlıdır. Örneğin multiple sklerozda; NK hücrelerinde, IFN-

γ üretimi varsa hastalığın aktif halde olduğu; IL-5 üretimi artarsa da hastalığın remisyonda olduğu gösterilmiştir (137).

Son zamanlarda ise özellikle bazı KIR haplotipleri ile belirli hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişki üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bunlardan bazıları: Hepatit C, HIV, psöriatik artrit, psöriazis, tip1diabet, skleroderma, preeklampsi, tekrarlayan düşükler, servikal neoplazilerdir (82).

2.14. FAS İLİŞKİLİ APOPTOZİSİN İNSAN SAĞLIĞI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Fas aracılıklı apoptozisin son yıllarda, birçok hastalığın patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Tümörlerle ilgili yapılan çalışmalarda hücrel immünitenin asıl savunmayı yaptığı kanıtlanmış ve bazı tümörlerde tümör hücresinin bir şekilde hücrel immüniteden kaçtığı gösterilmiştir. Malign melanomada, melanom hücrelerinin Fas L sentezlediği saptanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle malign melanom metastatik lezyonlarında, savunmada görevli T lenfositlerinin apoptozise uğradığı gösterilmiştir. Çünkü Fas L sentezleyen tümör hücreleri, Fas reseptörü bulunduran T lenfositler tarafından saldırıya uğradığında, Fas L, Fas reseptörü ile birleşir ve T lenfositte apoptozisi başlatır (138).

Otoimmün lenfoproliferatif hastalıkta (ALPS) da Fas ilişkili apoptoziste bozukluk vardır (139). Fas reseptöründe oluşan mutasyonlar, T lenfositlerde apoptozisin bozulmasına neden olur. Apoptozisin gerçekleşmemesi hem lenfosit hemostazının hem de periferik toleransın bozulmasına neden olur. Böylece T lenfosit sayısı aşırı artar. Bu durum klinik olarak yaygın, malign olmayan lenfadenopatiler, hipergamaglobülinemi, CD4-, CD8- T lenfositlerde aşırı çoğalma ile karakterizedir.

Karaciğerde özellikle akut viral hepatitlerde de Fas ilişkili apoptozisin hepatosit hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Akut hepatit B ve kronik hepatit C de karaciğer hasarının Fas L sentezleyen lenfositlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (140, 141).

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda; romatolojik hastalıklar, AIDS, aplastik anemi ve transplant rejeksiyonunda Fas ilişkili apoptozisin patogeneizde rol oynadığını gösterilmiştir (142).

2.15. NK HÜCRE YETERSİZLİĞİ

Günümüzde bazı hastalıkların veya bu hastalıklara yatkınlığın NK hücre yetersizliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle izole NK hücre yetersizliklerinin, herpes virüs enfeksiyonlarının ağır seyretmesine yol açtığı bilinmektedir.

NK hücre yetersizliği, NK hücrelerinin sayısında, sitolitik aktivitesinde, sitokin cevabında ve sitokin üretiminde azalma şeklinde tanımlanır. Bu kriterlere göre NK hücre yetersizlikleri dört grupta altında incelenmektedir (6).

- Bir gen defektine bağlı izole NK hücre eksikliği
- Bir hastalıkla veya bir gen defekti ile ilgili olmayan izole NK hücre eksikliği
- Bir gen defektine bağlı oluşan, temelinde immün yetmezlik olan hastalıkla ilişkili NK hücre eksikliği
- Bir hastalığa bağlı olan fakat genetik etyolojisi tanımlanmamış NK hücre eksikliği

1) Bir gen defektine bağlı izole NK hücre eksikliği

En iyi bilinen NK hücre eksikliği spesifik bir gen mutasyonuna bağlı olan gruptur. Çünkü bu bozuklukta yalnızca NK hücreleri etkilenir. Dolayısıyla tanımlanan gen defektinin, enfeksiyona yatkınlık yaratan NK hücre aktivitesindeki bozukluğa sebep olduğu, daha kesin bir şekilde söylenebilir. Moleküler teknolojik ilerlemelere rağmen, izole NK hücre eksikliklerinde sadece bir gen defekti tanımlanmıştır.

IgG Fc reseptörü olan CD16 (FcγRIIIa); NK hücreleri ve fagositer hücrelerde sentezlenir. CD16, IgG'nin bağlanmasıyla NK hücrelerinin aktive olmasını sağlar. CD16 genindeki bazı polimorfizmlerde NK aktivitesi azalmaktadır. Örneğin;

Sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve tekrarlayan HSV stomatiti ve herpetik dolama hastalığı geçiren beş yaşındaki bir kız çocuğunda CD16 48H tipi polimorfizmi tanımlanmıştır. Daha sonra bu hastanın NK çalışmaları yapıldığında NK hücre sitotoksitesinin azaldığı saptanmıştır (6).

Yapılan çalışmalarla CD16 polimorfizmi bulunan hastaların, genellikle HSV, VZV ve Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonlarına karşı yatkınlıkları olduğu gösterilmiştir.

2) Bir hastalıkla veya bir gen defekti ile ilgili olmayan izole NK hücre eksikliği

Bu grup kendi içinde üç bölümde incelenmektedir:

- Absolü NK hücre eksikliği (ANKD): CD56+ hücrelerinin sayısal eksikliği veya NK hücre aktivitesinin olmamasıdır.
- Klasik NK hücre eksikliği (CNKD) : CD56+/CD3- klasik NK hücrelerinin hiç gösterilememesidir.
- Fonksiyonel NK hücre eksikliği (FNKD): NK hücrelerinin olması ancak bir veya daha çok fonksiyonun olmaması durumudur.

Bu guruptaki NK hücre eksikliklerinde tanımlanabilen bir gen defekti yoktur. Ancak yukarıdaki tanımlamalara uyan vakalar bildirilmiştir. Örneğin;

Ağır yaygın suçiçeği enfeksiyonu geçiren adolesan bir kız hastada gösterilen NK hücre eksikliği şimdiye kadar en iyi tanımlanmış olandır. Bu hasta sonra sitomegalovirüs (CMV) pnömonisi ve cilt HSV enfeksiyonu geçirmiş daha sonrada aplastik anemi geliştirmiş ve kemik iliği nakline bağlı komplikasyonlardan kaybedilmiştir. Bu hastanın yapılan tetkiklerinde; varisellaya karşı oluşan adaptif immünesinin normal olduğu ancak CD56 veya CD16 sentezleyen hücrelerin

sayısının az olduğu ve NK hücre sitotoksitesitesi ile antikor bağımlı hücrel sitotoksitesinin (ADCC) eksik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IL-2 ve IFN- γ ile inkübe edilen lenfositlerin sitotoksitesite geliştirmekte başarısız olduğu anlaşılmıştır (6).

23 yaşında tekrarlayan Human Papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu geçiren bir bayan hastanın yapılan laboratuvar çalışmalarında NK hücre sitotoksitesitesinin azaldığı, adaptif immüntenin normal olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu hastanın CD56+/CD3- hücrelerinin azaldığı, CD56+/CD3+ hücrelerinin normal olduğu bulunmuştur (6).

NK sayısının normal olduğu fakat aktivitesinin azaldığı fonksiyonel NK eksikliğini göstermek zordur. Bir çalışmada ilk kez tekrarlayan EBV enfeksiyonu geçiren dört kardeşte NK hücre sitotoksitesitesinin olmadığı gösterilmiştir.

NK hücrelerinin enfeksiyon hastalıklarından korunmadaki rolü, özellikle izole NK hücre eksikliklerinin moleküler etyolojilerine yönelik çalışmalar arttıkça konunun daha da aydınlanacağı beklenmektedir.

3) İmmün yetmezliğe neden olan bir gen defektine bağlı hastalıkla ilişkili NK hücre eksikliği

Bu grupta yer alan hastalıklar gen defektleri tanımlanmış immün yetmezliklerdir. Bu hastalıklarda aynı zamanda NK hücre eksiklikleri de gösterilebilmektedir. Bulunan NK hücre eksikliklerinin nedenleri her hastalıkta farklı olabilir (6). Bunlar;

- **NK hücre gelişimini ve yaşamını etkileyen mutasyonlar:** Ağır kombine immün yetmezliklerin; otozomal resesif formunda Janus kinaz 3 proteinini kodlayan JAK 3 geninde, metabolik formunda ise Adenozin Deaminaz proteinini kodlayan ADA genindeki defektler sonucu NK hücre sayısında ve aktivitesinde eksiklikler oluşabilmektedir.

Benzer şekilde DNA tamir mekanizmasında bozukluğun olduğu hastalıklarda da; NK hücrelerin dengesi bozulmaktadır. Bunlardan Bloom sendromunda; bloom

helikaz proteinini kodlayan BLM genindeki, Fankoni anemisinde, fankoni proteinini kodlayan FANCA-G genindeki, Xeroderma pigmentozumda DNA tamir enzimlerini kodlayan XPAG genindeki defektlerde NK hücre dengesi bozulmaktadır.

- **NK hücre sitolitik etki mekanizmalarını etkileyen mutasyonlar:** Bu gruptaki hastalıklarda farklı düzeylerde sitotoksik mekanizmalar etkilenmiştir. Otozomal resesif geçişe sahip olan Familial Hemofagositik Lenfhistiyositozis (FHL), immünolojik hiperaktivasyon ve aşırı sitokin salgılanması ile karakterize bir hastalıktır. FHL'de NK hücre sitotoksitesinde azalma gösterilmiştir. FHL'lu hastaların yaklaşık %20'sinde perforin mutasyonu (PFP1) bulunmaktadır. Benzer şekilde, Chediak-Higashi Sendromunda lizozomal trafiği sağlayan düzenleyici proteini kodlayan gendeki (LYST) bozukluk ve Griselli Sendromunda myosin-Va motor proteini kodlayan gen (MYO5A) ve GTP-bağlayıcı RAB ailesi üyesi proteini kodlayan gen (RAB27A)'deki bozukluklar NK hücre aktivitesinde eksikliğe neden olmaktadır.
- **NK hücrelerin aktivasyonunu etkileyen mutasyonlar:** Bu alt grup da kendi içinde üç alt başlıkta incelenmektedir.

NK hücrelerinin aktivatör reseptörlerini etkileyen mutasyonlar: Bu grupta yer alan X-linked lenfoproliferatif sendrom, sinyal lenfosit aktivasyon molekül (SLAM)-asosiyasyon protein (SAP)'i kodlayan gendeki (SH2D1A) mutasyon sonucu gelişmektedir. Bu gendeki mutasyona bağlı olarak NK hücre aktivasyonu gelişmez.

Lökosit Adezyon Defektinde ise $\beta 2$ integrin yani CD18 proteini kodlayan gendeki (ITGB2) mutasyona bağlı olarak NK hücre adezyonu ve aktivasyonu gerçekleşmemektedir.

NK hücrelerinin aktivasyonla uyardığı hücre iskeletindeki değişiklikleri etkileyen mutasyonlar: Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS) bu gruba girmektedir. Normalde WAS proteini (WASp) NK hücrelerinin aktivasyonu sonrası, aktin filamanlarının düzenlenmesini sağlamak ve NK hücrelerle, virüsle enfekte olmuş hedef hücre arasındaki temas

noktasında toplanmaktadır. Fakat WASp'nini kodlayan gende mutasyon (WASP) olduğu zaman; NK hücreleri uyarıldığında virüsle enfekte olmuş hedef hücre ile temas kurduğu noktada aktin filamanlarının toplanması sağlanamamaktadır.

NK hücrelerinin sitokin cevabını etkileyen mutasyonlar: En iyi tanımlananlardan birisi IL-12 reseptör eksikliğine yol açan mutasyondur (IL12RB1)'dir. Bu mutasyon nedeniyle NK hücre sitotoksitesinde ve IFN- γ sentezinde azalma olmaktadır.

NK hücrelerinin hücre içi sinyal iletimini etkileyen mutasyonlar: Bu grupta tanımlananlardan biri de X-linked agamaglobulinemidir. Bu hastalık Bruton'nun tirozin kinaz proteinini kodlayan gendeki (BTK) mutasyon sonucu gelişir ve NK hücre sitotoksitesinde azalmaya neden olur.

4) Bir hastalığa bağlı olan fakat genetik etyolojisi tanımlanmamış NK hücre eksikliği

Kronik Yorgunluk Sendromu, Değişken Sık Görülen İmmün Yetmezlik (Common Variable Immune Deficiency) ve Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis hastalıklarında genetik etiyoloji tanımlanamasa da NK hücre sitotoksitesindeki eksiklik gösterilmiştir. Bu hastalıklarda başta kandida olmak üzere bazı bakterilere ve EBV enfeksiyonlarına yatkınlık artmıştır.

NK hücre eksiklikleri özellikle HSV, VZV, EBV, CMV gibi viral enfeksiyonlar ve ayrıca bazı mantarlar ve bakteriyel enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. NK hücre eksikliklerinin olduğu hastalıklar ve izole NK hücre eksiklikleri değerlendirildiğinde insan NK hücre aktivitesinin özellikle herpes virüs enfeksiyonlarına karşı savunmada çok önemli olduğu görülmüştür. Bunun dışında mantar, mikobakteri ve papilloma virüs enfeksiyonlarını içeren diğer açıklanamayan enfeksiyonlarda da altta yatan NK hücre eksiklikleri ya da NK hücre defektlerinin olduğu hastalıklar düşünülmelidir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubu

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine ve Acil Servisine Kasım 2005 ile Temmuz 2006 tarihleri arasında döküntü şikayeti ile başvuran, altta yatan herhangi bir kronik hastalığı olmayıp suçiçeği tanısı alan 1-16 yaşları arasında olan 40 hasta çalışmaya alındı. Hastaların suçiçeği tanısı aldığı gün 0. gün kabul edildi ve 1. grubu oluşturular. Bu hastaların hemoglobin düzeyi, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, periferik kan yaymaları, karaciğer fonksiyon testleri, NK sayısı, NK aktivitesi, perforin ekspresyonu, Fas ve sFas L düzeylerine bakıldı. Döküntülerin tamamı kabuklandıktan sonra hastalar 15. gün kontrole çağrıldı. Kontrole gelen hastalarda tekrar hemoglobin düzeyi, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, periferik kan yaymaları, karaciğer fonksiyon testleri, NK sayısı, NK aktivitesi, perforin ekspresyonu, Fas ve sFas L düzeylerine bakıldı (0. gün iki hastanın ALT ve AST değerleri normalden yüksek olduğu için 15. gün yalnızca bu hastaların ALT ve AST değerleri kontrol edildi.). Hastaların 15. gün bulguları ikinci grubu oluşturdu. Çalışmada finansal problemler nedeni ile yalnızca 19 hastada Fas ve sFas L düzeyi bakıldı.

Çalışmaya, suçiçeği tanısı alan ve suçiçeği dışında başka hastalığı olmayan hastalar alındı. Döküntünün ilk üç günü içinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma HÜTF Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm aileler çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2. Suçiçeği Tanı Kriterleri

Suçiçeği için klinik tanı yeterli olduğu için tanıya yönelik laboratuvar çalışmaları yapılmadı. Farklı yaşlarda veziküler döküntüsü olan ve suçiçeği hastalarıyla temas öyküsünün olması suçiçeği olarak kabul edildi. İyileşme ortalama

7-10 içinde döküntülerin tamamen kabuklanması olarak tanımlandı. Bu nedenle kontrol kan örnekleri döküntülerin çıkmasından 15 gün sonra alındı. Hastaların ilk başvuru anında ve kontrole geldiğinde tam fizik muayeneleri yapıldı. Komplikasyon gelişimi açısından hastalar bir süre daha takip edildi.

3.3. Kontrol Grubu

Değerlendirme döneminde enfeksiyona ait öykü ve klinik bulguları olmayan, kronik bir hastalığı olmayan, herhangi bir tıbbi tedavi almayan sağlıklı, 1-16 yaş arasındaki çocuklardan kontrol grubu oluşturuldu.

3.4. Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 24.11.2005 tarihli ve 05/38 no'lu etik kurulu onayı alındı.

3.5. Laboratuvar Tetkikleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan tam kan sayımı için EDTA'lı tüpe, karaciğer fonksiyon testleri için düz tüpe periferik kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı "Coulter Hmx", karaciğer fonksiyon testleri ise "Modular P800" cihazları ile çalışıldı. Lamel üzerine hazırlanan ince periferik kan yaymaları "Wright" ile boyanarak tüm hastalara ait aynı klinisyen tarafından değerlendirilerek formülleri çıkarıldı.

NK aktivitesi, NK hücre sayısı, Fas, perforin düzeyi ölçümü için EDTA'lı tüplere, sFas L düzeyi ölçümü için ise düz tüpe periferik kan örnekleri alındı. sFas L düzeyi ölçümü için alınan periferik kan örnekleri 2000 rpm'de 5 dakika satrifüje edildikten sonra, toplu halde çalışılmak üzere -80C'lik ünitelerde saklandı.

3.5.1. NK sayısı, perforin ekspresyonu ve Fas düzeyi ölçüm yöntemi

- **Periferik Kanların Toplanması ve Hazırlanması:**

Çalışma gruplarından EDTA'lı tüpe alınan periferik kan, 1/1 oranında PBS ile karıştırılarak içinde 4 ml 37 °C 'lık "Ficoll-Histopaque 1077" bulunan 15 ml'lik steril tüplere pasteur pipeti yardımı ile iki faz olacak şekilde dikkatlice yayıldı. 400 g'de 35 dakika oda sıcaklığında santrifüj edildikten sonra "Ficoll-Histopaque 1077" ile plazma arasında tabaka oluşturulan mononükleer hücreler pasteur pipeti yardımıyla çok yavaş bir şekilde tüpü titretmeden toplanarak steril bir tüpe alındı (). Hücrelerin üzerine 10-12 ml PBS (phosphate buffered saline) eklenerek 1000 gravite (g)'de 10'ar dakika süreyle 2 kez yıkandı. "Trypan Blue" boyası ile hücrelerin canlılıklarına bakılarak çalışmaya hazır hale (%90-95 canlı iseler) getirildiler.

- **İmmünfloresan Boyama (Fas ve NK hücreler için):**

Hücre süspansiyonlarından, özgül monoklonal antikorlarla boyanmak üzere 5 ml'lik boyama tüplerine 100 µl kondu. Üzerlerine 10 µl floresan izotiyosiyonat (FITC) veya "phycoerythrin" (PE) işaretli özgül antikorlar (CD 95 FITC, NK CD3/16-56 FITC) ve negatif kontrol tüplerine de bu antikorların izotipleri eklendi. Örnekler oda ısısında ve karanlıkta, 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüpler iki kere PBS ile yıkandı. Üzerlerine 500 µl, %4 paraformaldehid eklendikten sonra akım sitometrik analizleri yapıldı.

- **Hücre İçi Boyama (Perforin Ekspresyonu için):**

Hücreler 1.0 ml permeabilize solusyonla (BD-Pharmingen, San Diego CA.) resüspanse edildi. Hücreler sık sık karıştırılmak suretiyle 15 dakika oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüm tüpler iki kere soğuk "Perm-Wash" solusyonu ile yıkanarak supernatant atıldı. Hücre peleti 0.25 ml murine gama globulin (20 µg/ml)(Chemicon USA) artı 0,25 ml permeabilize solusyonu ile resüspanse edilerek 30 dakika süre ile buzdolabında inkübe edildi. İlgili tüplere antiperforin antikor ve izotipik kontrolü (BD-Pharmingen, San Diego CA) eklenerek 30 dakika süre ile yine buzdolabında inkübe edildi. İnkübasyondan sonra bütün

tüpler yıkandıktan sonra 0.5 ml 4% paraformaldehit (Sigma USA) ile resüspanse edilerek akım sitometrik çalışma yapıldı.

- **Akım Sitometrik Çalışma (NK sayısı, perforin ekspresyonu, Fas düzeylerinin ölçümü):**

Bu çalışmada; 15 mW hava soğutmalı argon ion lazeri içeren “FACS Calibur” flow sitometri cihazı kullanıldı. Yansıma için 488 nm dalga boyu ve FITC için 530 nm, PE ve PI için 585 nm emmisyon dalga boyları kullanıldı. İki renkli floresan, “Forward angle light scatter” (FSC) ve 90 derece “side scatter” (SSC) diyagramları kullanılarak her örnek için 10.000 hücre sayıldı. Toplanan datalar “Model G3 Macintosh” kompütüründeki “CellQuest software”i ile analiz edildi.

3.5.2. NK aktivitesi ölçümü

- **Effektör Hücreleri Hazırlama:**

Heparinize kana, 10 mg/ml olacak şekilde karbonyl demir ilave edilerek kandaki monositleri uzaklaştırabilmek için 37 derecede 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra ficol gradient yöntemi ile mononükleer hücreler toplandı. Demiri fagosite eden monositler ağır oldukları için gradient farkından dolayı ekarte edilmiş oldu. PBS ile iki kere yıkama işleminden sonra kalması muhtemel residüel monositleri ortamdan adezyon özelliklerini kullanarak uzaklaştırabilmek için mononükleer hücreler % 10 FBS içeren RPMI vasatıyla (RPMI 10) resüspanse edildi. Süspanse hücreler hücre kültür flaskına aktararak 30 dakika 37 derecede inkübe edildi. İnkübasyon sonrası hücreler PBS ile iki kere yıkanarak 10^6 hücre/ml olacak şekilde RPMI 10 ile süspanse edildi

- **Hedef Hücreleri Hazırlama:**

Hücre kültüründe logaritmik fazdaki K562 hücreleri toplanarak PI ile canlılıkları kontrol edildi. %90 canlılıktaki hücreler, RPMI 10 ile 10^6 hücre/ml olacak şekilde süspanse edildi.

- **Efektör ve Hedef Hücrelerin Karşılaştırılması:**

Efektör ve hedef hücreler 1/1 oranında hücre kültür tüpünde karıştırıldı. Yedi dakika 250 g'de oda ısısında santrifüj edildikten sonra 10-15 dakika 37 derecelik su banyosunda inkübe edildi. Daha sonra reaksiyonun durdurulması için +4 C'de tekrar yarım saat inkübe edildi.

- **Örneklerin monoklonal antikorlarla boyanması:**

Örnekler yavaşça resüspanse edildikten sonra konjuge CD 3 / CD 16 + 56 monoklonal antikor, 20 µg/ml her 106 hücreye olacak şekilde tüm örneklerle eklendi. Yirmi dakika + 4 C'de inkübe edildikten sonra iki kere yıkandı. Akım sitometri cihazında analize geçildi.

- **Analiz:**

Akım sitometri cihazıyla K562 hücresine bağlanmış ve bağlanmamış olan CD3 negatif, CD 16 + 56 pozitif hücreler değerlendirildi. Bağlanmış hücre sayısı, bağlanmış + bağlanmamış hücre sayısına oranlanarak NK aktivitesi hesaplandı. Formülü;

NK aktivitesi = Bağlanmış hücre sayısı / bağlanmış + bağlanmamış hücre sayısı

3.5.3. sFas L ölçümü

sFas L düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü. Mikro kuyucuklara kaplı olarak bulunan Anti-sFas Ligand monoklonal antikorlara serum ve standartlarda bulunan sFas Ligand adsorbe ettirildi. Oluşan kompleks üzerine biotin ile işaretli anti-Fas Ligand antikor (konjugat) eklendi. İnkübasyonu takiben bağlanmamış konjugatları uzaklaştırmak için yıkama işlemi yapıldı. Streptavidin-HRP eklenerek biotin-konjuge

anti-sFas Ligand kompleksine bağlanması sağlandı. İnkübasyonu takiben bağlanmamış Streptavidin-HRP'ı uzaklaştırmak için ikinci kez yıkama işlemi gerçekleştirildi. Komplekse bağlı olan HRP ile reaksiyona girecek olan substrate eklendi. Kuyucuklara konulan serum ve standartlarda bulunan sFas ligand varlığını gösterecek olan renkli ürün oluşunca reaksiyonu durdurmak için asit eklenerek mikropate 450 nm dalga boyunda okundu. Standartların optik dansiteleri ve sFas Ligand dilüsyonları kullanılarak standard eğri çizildi. Serum örneklerindeki sFas Ligand dilüsyonlarını bulmak için bu standard eğri kullanıldı.

Hastaların hemoglobin düzeyi, beyaz küre sayısı, nötrofil ve lenfosit sayılarının yaşa göre belirlenen normal değerleri Tablo 3.1, Talo 3.2, Tablo 3.3'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Hemoglobin düzeylerinin yaşa göre normal değerleri

	2-6 yaş	6-12 yaş	12-18 yaş
Hemoglobin (gr/dl)	11.5 - 12.5	11.5 -13.5	12 - 14.5

Kaynak: Dallman PR: In Rudolph A (ed): Pediatrics, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, p 111

Tablo 3.2. Beyaz küre sayısının yaşa göre normal değerleri

	2 yaş	4 yaş	6 yaş	8 yaş	10 yaş	16 yaş
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	6000-17000	5500-15500	5000-15500	4500-13500	4500-13500	4500-13000

Kaynak: Dallman PR: In Rudolph A (ed): Pediatrics, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, p. 1178

Tablo 3.3. Absolü lenfosit sayısının yaşa göre normal değerleri

	2 yaş	4 yaş	6 yaş	8 yaş	10 yaş	16 yaş
Absolü lenfosit sayısı (mm ³)	3000-9500	2000-8000	1500-7000	1500-6800	1500-6500	1200-5200

Kaynak: Dallman PR: In Rudolph A (ed): Pediatrics, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, p. 1178

Daha sonra hastaların absolü nötrofil ve lenfosit sayıları hesaplandı. Absolü nötrofil sayısı 1500/mm³'ün altında olanlar nötropenik, trombosit sayısı 150000/mm³'ün altında olanlar ise trombositopenik olarak kabul edildi (143). Absolü lenfosit sayıları da yaşa göre normal aralıkları ile karşılaştırılarak lenfopenisi ve lenfositozu olanlar belirlendi. Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ve AST düzeylerinin normal aralıkta olup olmadığı kontrol edildi (144).

NK sayısının yaşa göre normal değerleri daha önce bildirildiği gibi; 2-5 yaşta %10 (4-23), 5-10 yaşta %12 (4-26), 10-16 yaşta %15 (6-27) olarak kabul edildi .

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Bulguların istatistiksel analizi için SPSS 11.5 programı kullanıldı. Hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, periferik kan yaymasındaki nötrofil ve lenfosit oranları, AST düzeyi, NK sayısı, NK aktivitesi, perforin ekspresyon ve Fas düzeyleri normal dağılıma uyuyordu. Normal dağılım gösteren bu veriler için ortalama \pm standart sapma değerleri kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ALT ve Fas L düzeyi için ortanca ve çeyrekler arası değerler kullanıldı. Hastaların 0. gün ve 15.gün değerlerini karşılaştırırken İki eş arasındaki farkın anlamlılık testi (Paired samples test) kullanıldı (hastaların tamamında ALT ve AST düzeylerinin 15. gündeki kontrolüne bakılmadığı için karşılaştırmaya alınmadı). Hastaların 0. gün değerleri ile kontrol grubunun değerleri İki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Independent samples test) ile karşılaştırıldı. Fas L ve ALT değerleri normal dağılıma uymadığı için bu iki verinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi

kullanıldı. İstatiksel olarak p değeri 0.05'in altında ise anlamlı kabul edildi. İki farklı parametre arasında ilişki olup olmadığına Pearson Korelasyon analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Yaş ve cinsiyet

Suçiççeği tanısı alan 40 hastanın 12'si (%30) kız ve 28'i (%70) erkek idi. Hastaların en küçüğü 2 yaşında ve en büyüğü de 15 yaşında olup, çalışma grubunun yaş ortalaması (ortalama \pm standart sapma) 6.9 ± 2.7 yıl olarak bulundu (tablo 4.1).

Kontrol grubunu oluşturan 39 çocuğun 15'i (%38.5) kız ve 24'ü (61.5) erkek idi. Kontrol grubunun en küçüğü 1 yaşında ve en büyüğü de 15 yaşında olup, yaş ortalaması 6.3 ± 2.8 yıl olarak bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Suçiççeği hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta n=40	Kontrol n=39
Yaş (yıl)*	6.9 \pm 2.7	6.3 \pm 2.8
Cinsiyet:		
Kız n(%)	12 (%30)	15 (%38.5)
Erkek n(%)	28 (%70)	24 (%61.5)
Kız / Erkek oranı	12/28	15/24

*ortalama \pm SS

4.2. Hastaların 0. gün-15. gün Bulguları ve Bu İki Grubun Karşılaştırılması

Tam kan sayımı: 0.gün Hemoglobin: 12.7 ± 1.1 gr/dl (8.9 - 14.6), beyaz küre sayısı: $6435 \pm 2655/\text{mm}^3$ (3600 - 14700), trombosit sayısı: $224125 \pm 76674/\text{mm}^3$ (83000 - 568000), periferik kan yaymasında nötrofiller: $\%51 \pm 15$ (20 - 80) , lenfositler: $\%37 \pm 11$ (30 - 40) idi (tablo 4.2).

15. gün Hemoglobin: 13.0 ± 1.0 gr/dl (10.5 - 14.8), beyaz küre sayısı: $7965 \pm 2117/\text{mm}^3$ (4200 - 14800), trombosit sayısı: $339475 \pm 95851/\text{mm}^3$ (182000 -

571000/mm³), periferik kan yaymasında nötrofiller: %46±11 (31 - 65), lenfositler: %43±10 (35 - 53) idi (Tablo 4.2).

Hastaların 0. gün ve 15. günde ölçülen hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayıları arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla, p= 0.025, p= 0.007, p= 0.000). Hastaların 0. gün ve 15. gün periferik kan yaymalarında, nötrofil oranları arasında fark yoktu ancak lenfosit oranlarının arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı (sırasıyla, p>0.05, p= 0.015) (Tablo 4.2).

Hastaların beşinde hemoglobin değerleri yaşa göre normalin altında bulundu. Bu hastaların biri haricinde hepsinin hemoglobin değerlerinin, 15. günde yaşa göre normal aralığa ulaştığı görüldü. Hemoglobin değeri normale çıkmayan hastanın kırmızı küre sayısı ve kırmızı küre dağılım genişliği normalden yüksek, ortalama eritrosit hacminin ise çok düşük olması nedeniyle, bu hastada talasemi taşıyıcılığı tanısı düşünüldü. Yaşa göre beyaz küre sayısı incelendiğinde 40 hastanın 10'unda (%25) normalin altında olmakla beraber bir hastada nötropeni (absolu nötrofil sayısı<1500/mm³) geliştiği gözlemlendi (Şekil 4.1). Ayrıca hastaların 13'ünde (%32) lenfopeni gözlemlendi. İyileştikten sonra bir hasta dışında tüm hastaların lenfopenisinin düzeldiği gözlemlendi. Trombosit sayısı 40 hastanın 2'sinde (%5) normalin (alt sınır: 150000/ mm³) altında idi. Ancak 40 hastanın 16'sında (%40) trombosit sayısı 0. günde 200000/ mm³ altına düştüğü halde 15. günde bu hastaların hepsinin trombosit sayılarının, bu değerlerin üzerinde seyrettiği görüldü. (Şekil 4.2)

Trombositopenisi olan hastaların birinin trombosit sayısı 83 000, diğerinin ise 110 000 idi. Bu hastaların trombosit sayılarının 15. gün kontrolde normal aralığa yükseldiği gözlemlendi. Diğer hastalarda ise trombositopenik olmasa da 0. gün bakılan trombosit sayılarının 15. güne göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Trombositopenisi olan hastalar da dahil olmak üzere hiçbir hastada peteşi, purpura ya da kanama gelişmedi.

NK sayısı: 0. gün: %10.7 ± 6.3 (2.35 - 36.31), 15. gün: %12.8 ± 7.0 (3.23 - 35.02) idi. 0. gün ve 15. gün NK sayıları arasındaki fark istatistiki açıdan anlamlıydı (p= 0.029) (Tablo 4.2).

NK aktivitesi: 0. gün: %51.5 ± 20.3 (5 - 82), 15. gün: %61.7 ± 21.1 (10 - 100) bulundu. 0. gün ve 15. gün NK aktivite düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark gösterildi (p= 0.014) (Tablo 4.2).

Perforin ekspresyonu: 0. gün: %7.6 ± 6.4 (0.0 - 30.16), 15. gün: %9.6 ± 6.9 (0.24 - %33.59) idi. İki grup arasındaki fark istatistiki yönden anlamlıydı (p= 0.030) (Tablo 4.2).

Fas: 0. gün: %66.4 ± 14.9 (29.07 - %89.4), 15. gün: %45.7 ± 12.6 (29.04 - 75.36) ve

Fas L: 0. gün 0.098 ± 0.116 ng/ml (0.0 - 0.369 ng/ml), 15. gün ise 0.036 ± 0.059 ng/ml (0.0 - 0.202 ng/ml) idi. Fas ve Fas L düzeylerinin 0. gün ve 15. gün ölçülen değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiki yönden anlamlı bulundu (sırasıyla, p= 0.000, p= 0.012) (Tablo 4.2).

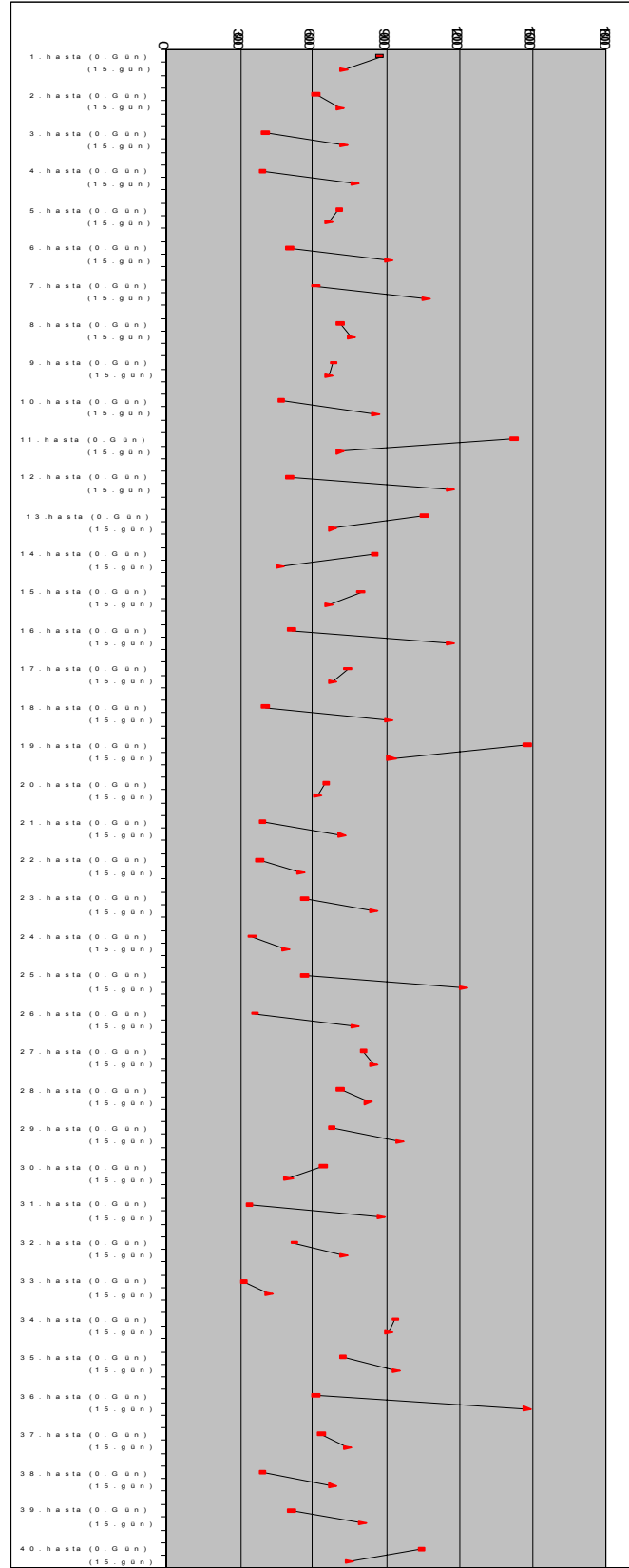
Tablo 4.2. Suçiçeği geçiren hastaların 0. gün ve 15. gün bulgularının karşılaştırılması

	0.gün	15.gün	p
Hemoglobin (gr/dl)*	12.7±1.1	13.0±1.0	0.025
Beyaz Küre sayısı (/mm ³)*	6435±2655	7965±2117	0.007
Platelet sayısı (/mm ³)*	224125±76674	339475±95851	0.000
Periferik Yayma Bulguları			
Nötrofil (%)*	51±15	46±11	0.11
Lenfosit (%)*	37±11	43±10	0.015
ALT (U/L)* †	21	- □	
AST (U/L)*	37±12	- □	
NK sayısı (%)*	10.7±6.3	12.8±7.0	0.029
NK aktivitesi (%)*	51.5±20.3	61.7±21.1	0.014
Perforin ekspresyonu (%)*	7.6±6.4	9.6±6.9	0.030
Fas (%)*	66.4±14.9	45.7±12.6	0.000
Fas L (ng/ml)*	0.098±0.116	0.036±0.059	0.012

* ortalama±SD

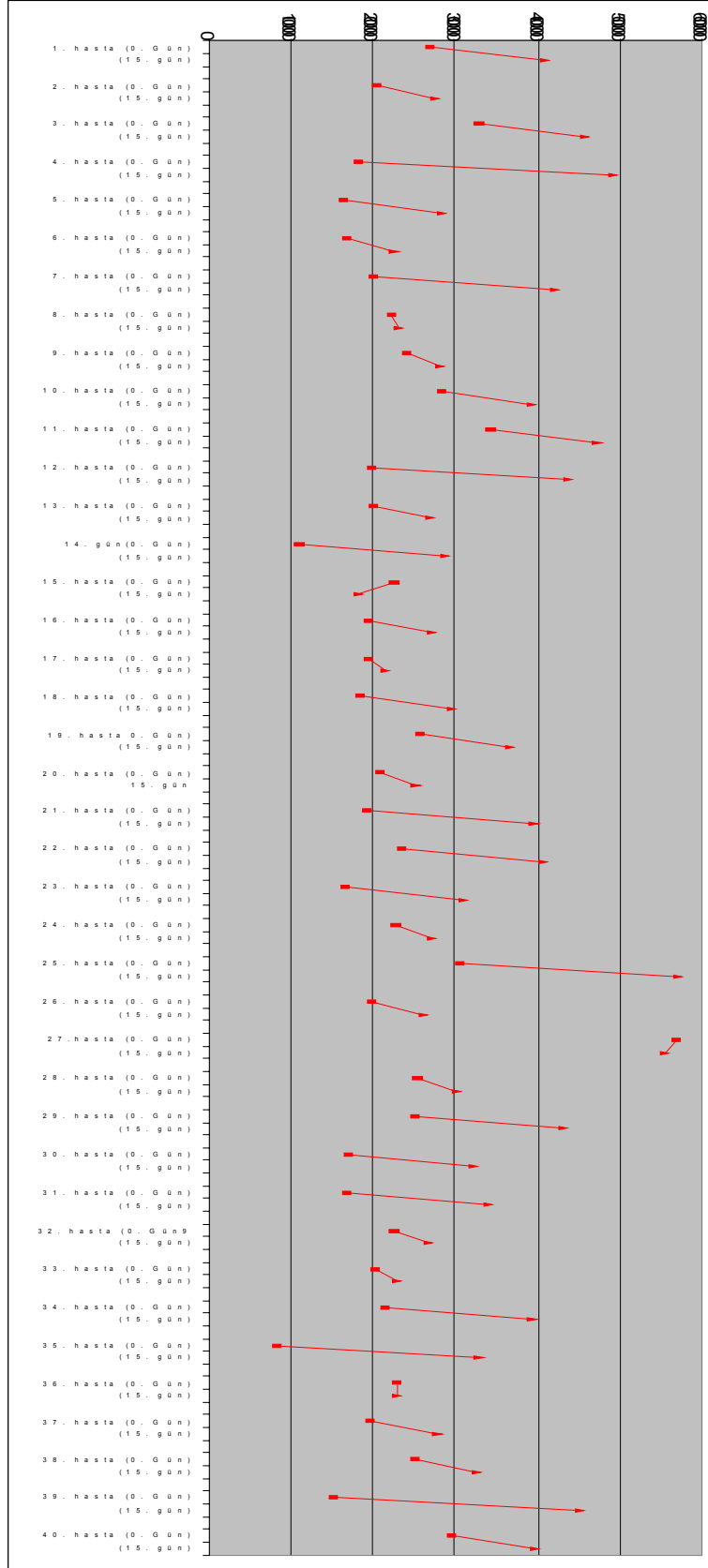
† Normal dağılıma uymadığı için ortanca değeri alındı. Interquartile Range (IQR)= 15-27 U/L

‡ 0. gün ölçülen değerleri yalnızca iki hastada anormal geldiği için 15. gün tekrar bakıldı. Bu nedenle 15. gün değerleri hastaların hepsinde belirtilmedi.



Şekil 4.1. Hastaların 0. gün ve 15. gün beyaz küre sayılarındaki Değişim

■ : 0. gün ▲ : 15. gün

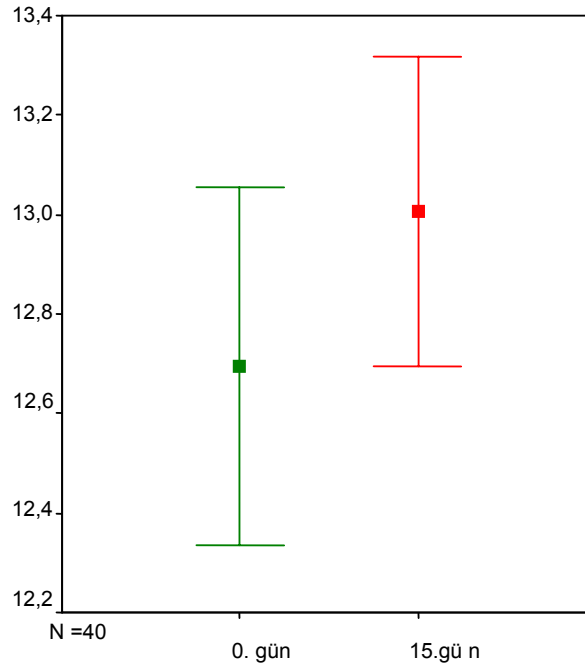


Şekil 4.2. Hastaların 0. gün ve 15. gün trombosit sayılarındaki Değişim

■ : 0. gün ▲ : 15. gün

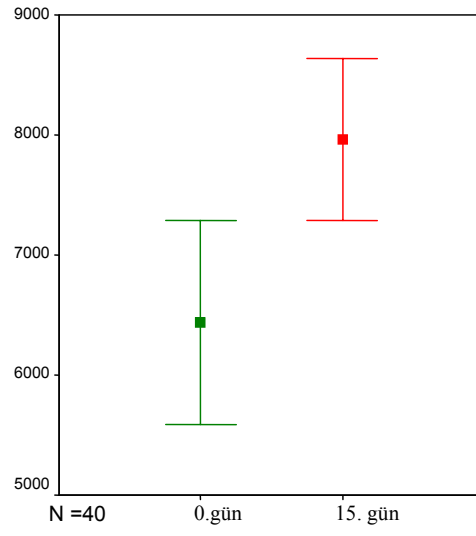
Tüm parametrelerin 0. gün ve 15. gün değerlerinin karşılaştırılması grafiklerle gösterilmiştir. Yeşil renk 0. gün, kırmızı renk 15. gün değerlerini göstermektedir. Dikey çizgilerin ortasındaki kare kutular her parametrenin ortalamasını, uçlarındaki çizgiler ise % 95 olasılıkla güven aralığını vermektedir (Şekil4.3-10)

Hemoglobin (gr/dl)



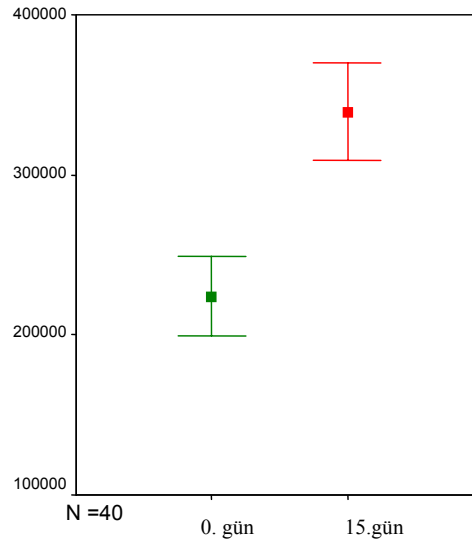
Şekil 4.3. Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15.gün hemoglobin değerlerinin dağılımı

Beyaz küre sayısı (/mm³)



Şekil 4.4. Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15. gün beyaz küre sayılarının dağılımı

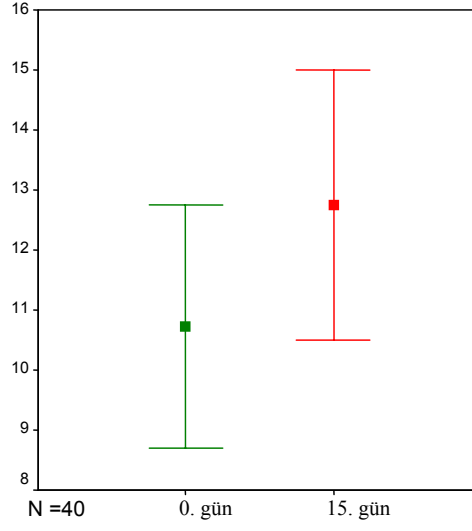
Trombosit sayısı (/mm³)



Trombosit Sayısı(/mm³)

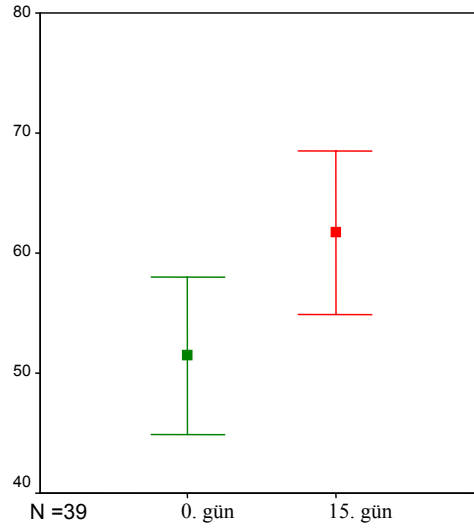
Şekil 4.5. Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15. gün trombosit sayılarının dağılımı

NK Sayısı (%)



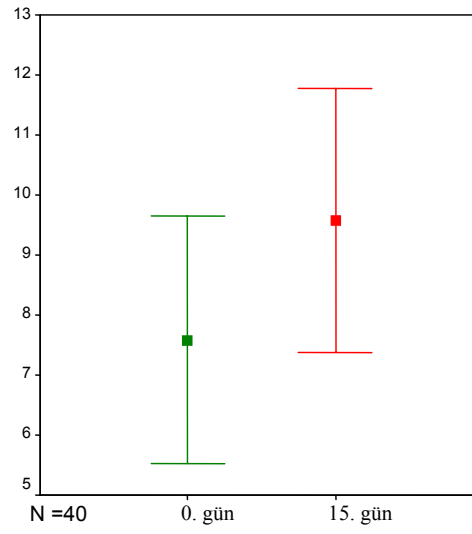
Şekil 4.6. Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15. gün NK sayılarının dağılımı

NK Aktivitesi (%)



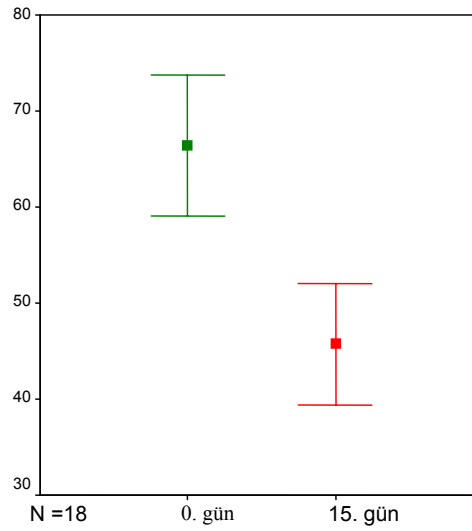
Şekil 4.7. Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15. gün NK aktivite düzeylerinin dağılımı

Perforin (%)



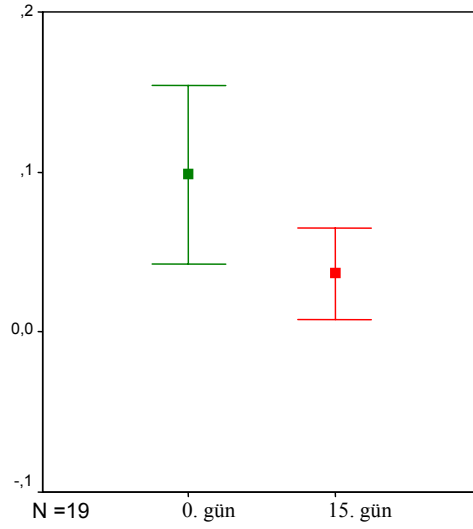
Şekil 4.8. Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15. gün perforin ekspresyon düzeylerinin dağılımı

Fas (%)



Şekil 4.9. Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15. gün Fas düzeylerinin dağılımı

Fas Ligand (ng/ml)



Şekil 4.10. Suçiçeği hastalarının 0. gün ve 15. gün Fas L düzeylerinin dağılımı

4.3. Hastaların 0. gün Bulguları ile Kontrol grubunun Karşılaştırılması

Kontrol grubunun bulguları tablo 4.3’de gösterilmiştir. Hastaların 0. gün değerleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında; hemoglobin değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Beyaz küre sayıları arasındaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p= 0.01$). Trombosit sayıları açısından iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiki açıdan anlamlıydı ($p= 0.000$). Periferik kan yaymasında, nötrofiller ve lenfositlerin oranının iki grup arasında farklılık göstermediği gözlemlendi ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

İki grubun ALT düzeyleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p= 0.008$). AST düzeyleri arasındaki fark da istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p= 0.005$) (Tablo 4.3).

İki grup arasında NK sayıları açısından anlamlı bir fark gösterilemedi ($p>0.05$). NK aktivitesi açısından iki grup karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu gösterildi ($p= 0.046$). Perforin ekspresyon düzeyleri arasındaki fark istatistiki açıdan anlamlıydı ($p= 0.013$). İki grup arasında Fas düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğu gösterilirken Fas L düzeyleri açısından anlamlı bir fark gösterilemedi (sırasıyla, $p= 0.000$, $p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Suçiçeği geçiren hastalarının 0. gün bulguları ve kontrol gurubunun karşılaştırılması

	0.gün	kontrol	p
Hemoglobin (gr/dl)*	12.7±1.1	12.9±1.1	>0.05
Beyaz Küre sayısı (/mm ³)*	6435±2655	7907±2276	0.01
Platelet sayısı (/mm ³)*	224125±76674	335179±128100	0.000
Periferik Yayma Bulguları			
Nötrofil (%)*	51±15	50±12	>0.05
Lenfosit (%)*	37±11	39±11	0.05
ALT (U/L)†	21	17	0.008
AST (U/L)*	37±12	30±8	0.005
NK sayısı (%)*	10.7±6.3	12.5±5.5	>0.05
NK aktivitesi (%)*	51.5±20.3	59±10.8	0.046
Perforin ekspresyonu (%)*	7.6±6.4	10.9±4.9	0.013
Fas (%)*	66.4±14.8	42.4±15.4	0.000
Fas L (ng/ml)†	0.073	0.08	>0.05

*ortalama±SS

† Normal dağılıma uymadığı için ortanca değeri alındı. ALT için 0. gün-IQR= 15-27 U/L, kontrol-IQR= 13-20 U/L

Fas L için 0. gün- IQR= 0.000-0.110 ng/ml, kontrol- IQR= 0.000-0.056 ng/ml

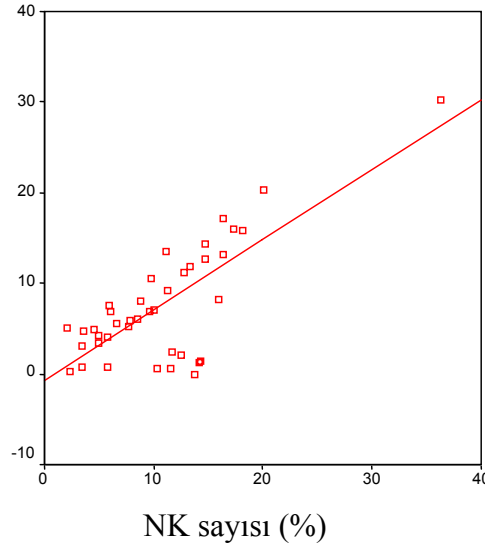
4.4. Hastaların 15. gün Bulguları ile Kontrol grubu Bulgularının Karşılaştırılması

Hastaların 15. gün bakılan değerleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman (Fas L, Mann Whitney-U Testi ile diğerleri İki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi ile) hemoglobin düzeyleri, beyaz küre ve trombosit sayıları, periferik kan yaymasındaki nötrofil ve lenfosit oranları, ALT, AST düzeyleri, NK sayısı, NK aktivitesi, perforin ekspresyonu ve Fas-Fas L düzeyleri arasında fark olmadığı görüldü.

4.5. Hastaların 0. gün Bulgularının Birbirleri Arasındaki İlişki

0.gün bakılan parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sadece NK sayısı ve perforin ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi ($r= 0.76$, $p= 0.00$) (Şekil 4.11).

Perforin ekspresyonu (%)



Şekil 4.11. Suçiçeği hastalarının 0. gününde NK sayısı ve perforin ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki ($r= 0.76$, $p= 0.00$)

5. TARTIŞMA

Viral enfeksiyonlara karşı vücudun savunması doğal ve adaptif immün cevabın gelişmesi ile sağlanır. Doğal immün cevapta en önemli hücreler NK hücreleridir. Birkaç gün içinde ise virüs spesifik T hücrelerinin çoğalması ile savunma kuvvetlenir. Viral enfeksiyon esnasında, doğrudan virüsün ya da virüse karşı oluşan immün cevabın etkisi ile kemik iliği etkilenir; sonuçta hematolojik parametrelerde değişiklikler meydana gelebilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, viral enfeksiyonlar ve viral aşılarından sonra tam kan sayımlarında değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Literatür incelendiğinde, enfeksiyon etkenlerine bağlı olarak enfeksiyon sırasında anemi gelişebildiği gösterilmiştir. Bazı enfeksiyonlar, özellikle viral enfeksiyonlar kemik iliği aplazisi ya da selektif kırmızı hücre aplazisine neden olarak anemiye yol açabilmektedir (145). Ayrıca bazı viral ve bakteriyel etkenlerin hemolitik anemiye de yol açtığı bildirilmiştir. Özellikle kronik hemolitik anemisi olan hastalarda Parvovirüs B19 hızla hemoglobin düzeyini düşürerek aplastik krize neden olmaktadır (145). Parvovirüs B19'un sağlıklı insanlar da da anemiye neden olduğu bildirilmiştir. Nadiren lökopeni ve trombositopeni de yapabilir. Örneğin; Miron ve arkadaşları tarafından hastaneye yatan ve Parvovirüs B19 tanısı alan hastalarda anemi, lökopeni ve trombositopeninin geliştiği gösterilmiştir (146). Ebstein-Barr virüs enfeksiyonunda sık olmasa da immün hemolitik tipte anemi gelişebilmekte ve birkaç hafta içinde de düzelme beklenmektedir (147). Hemoliz gelişen hastalardaki antikörlerin aynı tipte olmadığına işaret edilmiştir. Sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs, kızamıkçık, toksoplazmozis ve sifiliz gibi konjenital enfeksiyonlar da yenidoğan döneminde hemolitik anemiye neden olmaktadır (145). Bunun dışında özellikle viral aşılarından sonra immün hemolitik anemi geliştiği bildirilmiştir. Yirmi aylık bir çocuk oral polio aşısı sonrasında sarılık ve dehidratasyon nedeni ile doktora başvurduğunda; hemoglobin düzeyinin 4.6 gr/dl, total bilirubin düzeyinin 13.9 mg/dl olduğu ve kemik iliği incelemesinde eritroid hiperplazi geliştiği gösterilmiştir. Steroid tedavisinden sonra hastanın iki hafta içinde tamamen düzeldiği belirtilmiştir. Yedi ay sonra aynı çocuk, Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı yapıldıktan kısa bir süre sonra yine aynı bulgularla doktora başvurmuş, yapılan tetkiklerinde hemoglobin

düzeıı 5.6 gr/dl ve diğer parametreleri de hemolizle uyumlu olarak bulunmuştur (148). Başka bir vaka raporunda da 21 aylık bir çocuğun difteri, boğmaca, tetanoz, hemofilus influenza, polio ve hepatit B aşılarından 4 gún sonra hemoglobin düzeyinin 3.7 gr/dl olduğu belirtilmiştir. Steroid tedavisi sonrasında bu hastanın hemoglobin düzeyi de normal aralığa ulaşmıştır (148). Literatürde, suçiçeği enfeksiyonunda da hemoliz gelişebileceği gösterilmiştir. Terada ve arkadaşları, suçiçeği geçirmektedirken sarılık gelişen, 2 yaşındaki bir erkek çocukta eritrosit yüzey antijenlerine karşı Ig M yapısında soğuk antikorlar olduğunu tespit etmişlerdir (149). Rapor edilen diğer vakalarda da suçiçeği enfeksiyonu sırasında farklı antikorlar ile de hemoliz gelişebildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda, suçiçeği geçiren hastalarda hemoglobin düzeyinde anlamlı değişiklikler olduğu görülmüştür. Hastaların beşinde anemi gözlenmiştir. Bu hastaların birisi hariç hepsinin hemoglobin değerlerinin, 15. günde yaşa göre normal aralığa ulaşması aneminin enfeksiyona ikincil geliştiğine işaret etmiştir. Hemoglobin değeri normal aralığa ulaşmayan hastanın kırmızı küre sayısının normalden yüksek, ortalama eritrosit hacminin (OEH) çok düşük olması nedeniyle, bu hastada talasemi taşıyıcılığı tanısı düşünölmüştür.

Viral enfeksiyonlarda beyaz küre sayısı genelde $5000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır (145). En sık lökopeni yapan viral enfeksiyonlar; enfeksiyöz hepatit, enfeksiyöz mononökleozis, kızamıkçık, kızamık ve influenzadır (145). Lenfositöz veya lenfopeni de beklenen bulgulardandır (145). Hastalarımızın yaşa göre beyaz küre sayıları incelendiğinde ise 0. günde, 40 hastanın 10'unda (%25) beyaz küre sayısı normalin altında olduğu bulunmuş, bir hastada ise nötropeni geliştiği gözlenmiştir. Bu bulgu suçiçeğinin, hastaların dörtte birinde lökopeni yapmakla beraber nötropeni yapıcı özelliğinin olmadığına işaret etmektedir.

Hastaların 13'ünde (%32) de lenfopeni tespit edilmiştir. Suçiçeğinin hastalarımızın %32'sinde lenfopeni yapması ilginçtir. Bu bulgu da suçiçeğinin daha çok lenfopeni yaparak immün sistemde geçici bozukluk yaptığına işaret etmektedir. Onbeşinci gún, onüç hastanın biri dışındaki tüm hastaların lenfopenisinin düzeldiği göröldü. Lenfopenisi devam eden hastanın, herhangi bir immün yetmezlik açasından takip edilmesinin uygun olacağı düşünöldü. Çalışmamızda oniki hastada hafif rölatif

lenfositoz görülmüştür. Okada ve arkadaşları akut kızamık enfeksiyonu geçiren hastalarda apoptozise bağlı olarak infekte olmamış lenfositlerin sayısındaki belirgin azalma sonucu lenfopeni geliştiğini göstermiştir (150). Literatürde, EBV enfeksiyonu geçiren 18 yaşındaki bir kız hastada, nütropeni geliştiği ve yapılan kemik iliği incelemesinde granülosit progenitör hücrelerde artış olduğu bildirilmiştir. Hastanın bir hafta içinde, steroid ve granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) tedavisine yanıt vererek nütropenisinin düzeldiği saptanmıştır (151). Literatürde çok sık rapor edilmemesine rağmen suçiçeği enfeksiyonunda lökopeni veya nütropeni de gelişebilmektedir. Alman grubunun 2001 yılında, suçiçeği geçiren 119 çocuk hastanın hangi komplikasyonları geliştirdiğine dair yaptığı bir çalışmada sadece bir çocuğun nütropeni ve anemi, beş çocuğun ise trombositopeni geliştirdiği gösterilmiştir (40). Benzer şekilde Koturoğlu ve arkadaşları da 2005 yılında, hastaneye yatan, immün yetmezliği olmayıp suçiçeği geçiren ve komplikasyon geliştiren 178 hastanın bulgularını incelediğinde, yalnızca bir hastanın pansitopeni, sekiz hastanın da trombositopeni geliştirdiğini göstermiştir (152). Farklı yıllarda yapılan yayınlar ile Parvovirüs B19 enfeksiyonu geçiren birkaç hastada da lökopeni ve trombositopeni geliştiği saptanmıştır (153, 154). HIV-1 enfeksiyonunda da antiretroviral tedavinin katkısı da göz önünde tutulmakla birlikte kemik iliğinin baskılandığı ve anemi, lökopeni geliştiği gösterilmiştir (155).

Hematolojik parametrelerde gözlenen diğer bir değişiklik ise trombositopeni idi. Viral enfeksiyonlarda trombositopeni gözlenmekle birlikte trombositopeniye de rastlanmaktadır. Özellikle enfeksiyöz hepatit, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği ve enfeksiyöz mononükleozisde trombositopeninin görüldüğü bildirilmektedir (145). Konjenital viral enfeksiyonlar, konjenital sifiliz ve toksoplazmozisde de trombositopeni hızının artmasına bağlı olarak trombositopeni gözlemlendiği rapor edilmiştir (145). Hastaların ikisinde trombositopeni gözlenmiş olup trombosit sayılarının 15. günde normal aralığa ulaştığı görülmüştür. Bunun dışında hastaların hepsinde 15. gün ölçülen trombosit sayılarının 0. güne göre artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu bulgu suçiçeğinin trombosit yapımını azalttığı veya yıkımını artırarak sayıyı etkilediği ancak trombositopenik düzeye çok fazla indirmediklerine işaret etmektedir. Hastalarımızın hiçbirinde kanama komplikasyonu gelişmemiştir. Ali ve arkadaşları askeri bir hastanede suçiçeği geçiren 410 hastayı değerlendirmiş ve bu hastaların

123'ünde (%30) trombositopeni geliştiği ve iki hafta içinde çalışmamızda olduğu gibi kendiliğinden düzeldiğini göstermiştir (156). Winiarshi suçiçeğine bağlı trombositopeni gelişiminde glikoprotein Ib, IIb, IIIa'nın antijenik rolü olduğunu belirtmiş, daha sonra Mayer ve arkadaşları suçiçeği sonrası ITP gelişen vakalarda glikoprotein V'e karşı antikör geliştiğini göstermiş ve trombositopeninin nedenini otoimmünite ile açıklamıştır (157, 158). CMV enfeksiyonu geçiren yetişkin bir hastada geçici trombositopeni geliştiği ve beraberinde trombosit ilişkili antikörlerin tespit edildiği bildirilmiştir (159). Kızamık enfeksiyonu geçiren zenci bir kadında da trombositopeni geliştiği gözlenmiştir (160). Ayrıca literatürde viral aşılardan sonra trombositopeni gelişebileceği gösterilmiştir (161). Bir yaştaki bir çocukta, Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı sonrası trombositopeni gelişmiştir (162). Yine 23 hastayı içine alan bir seride de kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı sonrası akut trombositopenik purpura geliştiği rapor edilmiştir (163). Bu yayınlar suçiçeğinde olduğu gibi diğer viral enfeksiyonlarda ve viral aşı sonrasında trombositlerin etkilendiğini işaret etmiştir.

Tam kan sayımı sonuçlarımıza göre suçiçeğinin akut döneminde hemoglobinin, beyaz küre ve trombositlerde geçici olarak sayısal azalmanın olması kemik iliğindeki her üç seri elemanlarının gelişiminin baskılandığını düşündürmektedir.

Bilindiği gibi sağlıklı çocuklarda çeşitli viral enfeksiyonların akut döneminde doğal ve adaptif immün cevabın ne şekilde geliştiğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle virüs spesifik CD8+ T hücrelerinin viral enfeksiyona karşı savunmada önemli olduğu gösterilmiştir. Ancak NK hücrelerinin de doğal immüntenin bir parçası olarak, adaptif immünite gelişene kadar viral replikasyonu sınırlandırdığı gösterilmiştir (164, 165). Suçiçeği enfeksiyonunun sınırlandırılmasında diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi NK hücrelerinin önemi büyüktür. Bulgularımıza göre suçiçeğinde, hem NK sayısında hem de NK aktivitesinde azalma olmakta, ancak hastalığın iyileşmesi ile de düzelmeye gözlenmektedir. Cauda ve arkadaşları suçiçeği ve zona geçiren hastalarda, ilk yedi günden önce NK sayısında azalma olmadan NK aktivitesinde düşüklük gözlendiği ancak sekiz ve ondördüncü günler arasında ise NK sayı ve aktivitesinin arttığını, ondördüncü günden sonra ise normale döndüğünü göstermiştir (166). Çalışmamızda

0. gün ölçülen NK sayı ve aktivitesinin 15. gün anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. NK sayısı 40 hastanın 19'unda (%47), %10'un altında bulunmuşsa da NK aktivitesi sadece 2 hastada (%5) düşük bulunmuştur. Bu bulgumuz suçiçeğinin, NK sayısında azalmaya neden olduğunu ancak NK aktivitesi üzerinde fazla etkisi olmadığını göstermektedir. Bu bulguyu destekleyen bir çalışma da, Alter ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada, HIV-1 enfeksiyonunun viremi safhasında NK sayısında azalma olduğu; buna karşın NK aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (167). NK sayısındaki azalmanın nedenini; NK hücrelerinde apoptozisin artmasına ya da NK hücrelerinin dokulara çekilmesine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Araştırmacılar etkin tedavi sonrası her iki parametrenin de normale döndüğünü gözlemlemişlerdir. Viral enfeksiyonlar dışında NK sayı ve aktivitesi en çok immün regulasyondaki bozukluğun neden olduğu, Familial Hemofagositik Lenfositik Lenfositik (FHL) hastalarında çalışılmıştır. Imashuku ve arkadaşları FHL'de NK aktivitesinin düşük olduğunu ve santral sinir sistemi tutulumu ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu belirtmiştir (168). Bu nedenle santral sinir sistemi tutulumu açısından NK aktivitesindeki düşüklüğün prognoz faktörü olarak kullanılmasını önermiştir. Viral enfeksiyonlara bağlı gelişen sekonder hemofagositik sendromda da NK sayı ve aktivitesinde düşüklük gözlenmektedir. Daha önce bölümümüzde yapılan bir çalışmada sekonder hemofagositik sendrom gelişen hastaların büyük çoğunluğunun viral enfeksiyona bağlı geliştiği gösterilmiştir (169). Domachowske de çocuklarda hemofagositik sendromun gelişmesi ile ilgili yazdığı makalede adı geçen yayını örnek göstererek enfeksiyonların hemofagositik sendromun gelişmesinde tetikleyici olduğunu belirtmektedir (170). Bir başka çalışmada da romatolojik hastalıklarda NK sayı ve aktivitesi ile ilgili anlamlı değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Makrofaj aktivasyon sendromu gelişen sistemik juvenil romatoid artrit hastalarında da NK sayı ve aktivitesinde düşüklük olduğu bildirilmiştir (171). Daha sonraki çalışmalarda sistemik juvenil romatoid artritli hastaların NK aktivitesinin, juvenil romatoid artrit hastalarının diğer gruplarına göre daha düşük olduğu bulunmuştur (172). Ancak bu hastalarda NK sayısında düşüklük gösterilse de, NK sayısı ile NK aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Bunun dışında sistemik lupus eritematozus hastalarında NK sayı ve aktivitesinin düştüğü, özellikle NK hücrelerinin hedef hücreyi öldürme

kapasitelerinin azaldığı gösterilmiştir (173). Bu nedenle çocukluk çağı sistemik lupus eritematozus hastalığının altında yatan immünolojik bozukluğun NK hücrelerinin fonksiyonel anormalliğine bağlanabileceği görüşünü ortaya koymuştur.

Suçiçeği geçiren hastalarımızın hiçbirinde, yaygın suçiçeği, purpura fulminans, coombs pozitif hemolitik anemi gibi komplikasyonlara rastlanmamıştır. Literatürde komplikasyon gelişen viral hastalıklı vakalarda NK sayı ve aktivitesinde daha belirgin değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. Biron ve arkadaşlarının ağır dissemine suçiçeği enfeksiyonu geçiren adolesan kız hastada tanımladıkları NK hücre eksikliği şimdiye kadar en iyi tanımlanmış olan vakadır (174). Bu hastanın suçiçeği sonrasında sitomegalovirüs pnömonisi ve cilt herpes simpleks virüs enfeksiyonu geçirdiği, daha sonra da aplastik anemi geliştiği ve yapılan kemik iliği nakline bağlı komplikasyonlardan kaybedildiği bildirilmiştir. Bu hastada yapılan incelemelerde; VZV'ne karşı oluşan adaptif immünitinin normal olduğu ancak CD56 veya CD16 sentezleyen hücrelerinin hiç olmadığı ve NK hücre sitotoksitesisi ile antikor bağımlı hücrel sitotoksitesinin (ADCC) normalden oldukça düşük olduğu gösterilmiştir. Etzioni ve arkadaşları 2005 yılında, rekürren ağır suçiçeği enfeksiyonu geçirip izleminde kaybedilen iki yaşındaki kız hastayı rapor etmişlerdir (175). Yedi aylıkken kesin temas öyküsü ile tipik suçiçeği enfeksiyonu geçirme öyküsü olan bu hasta, ilk kez 23 aylıkken beyin tutulumu ile giden ciddi bir suçiçeği enfeksiyonu ile hastaneye başvurmuştur. Beyin sapı ensefaliti tanısı ile IVIG ve asiklovir tedavisi almış ve kalıcı beyin hasarı ile taburcu edilmiştir. Altı ay sonra tekrar ağır bir varisella atağı ile hastaneye başvurup, derideki veziküllerden yapılan kültürü pozitif bulunan hastanın hastaneye başvurduktan birkaç gün sonra kaybedildiği rapor edilmiştir. Hastadan alınan kan örneklerinden yapılan çalışmalar sonucunda hastanın adaptif immünitinin tamamen normal olup ancak NK hücre sayısının %1 olduğu (kontrol %10) ayrıca NK hücre aktivitesinin de kontrole göre oldukça düşük olduğu (hasta: %4.5, kontrol: %30) gösterilmiştir. Vossen ve arkadaşları da ağır yaygın suçiçeği geçiren beş çocuk hastada NK hücrelerinin olmadığını ve CD8+ T hücrelerinin ise aktifleşmemiş olduğunu göstermiştir (176). Bu vakalar NK hücrelerinin özellikle herpesvirüs enfeksiyonlarını kontrol etmedeki önemini göstermektedir.

Yukarıda söz edilen üç vakanın ikisinde NK sayısı ve aktivitesinin çok düşük olduğu görülmektedir (NK sayısı \leq %1, NK aktivitesi de \leq %4.5). Çalışmamızda, altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı çocukların suçiçeği enfeksiyonu sırasındaki NK sayısı ve aktivitesinde azalma olmuşsa da; muhtemelen bu defektler hafif olduğu için önemli bir komplikasyon gelişmemiştir.

Daha önce de belirtildiği gibi NK hücreleri virüsle enfekte hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlamaktadırlar. NK hücreleri virüsle enfekte hedef hücreye temas ettiğinde, NK hücrelerinin sitoplazmasındaki granüllerden perforin ve granzim proteinleri ortama verilir. Perforinin oluşturduğu delikler vasıtasıyla granzimler virüsle enfekte hedef hücre içine girer ve apoptozisi indükler (7). Perforin olmaksızın sitotoksik T lenfositler ve NK hücrelerin virüsle enfekte hedef hücre üzerinde sitolitik etkisi, ya çok azalmakta ya da hiç gelişmemektedir. Bu nedenle perforin ekspresyonunun NK aktivitesi ile yakından ilişkisi vardır. Çalışmamızda perforin ekspresyonu ile NK aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış fakat NK hücre sayısındaki azalmayla perforin ekspresyonundaki arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($r= 0.76$, $p= 0.00$). Literatürde perforin ekspresyonunun başta viral hastalıklar olmak üzere çeşitli hastalıklarda geçici azalması tanımlanmıştır. Benzer şekilde Makrofaj aktivasyon sendromu gelişen, sistemik juvenil romatoid artrit hastalarında da düşük NK aktivitesi yanında perforin ekspresyonları da düşmüştür (171). Villanueva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NK aktivitesinin, sistemik juvenil romatoid artrit vakalarında diğer juvenil romatoid artrit vakalarına göre daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların perforin ekspresyonunda azalma gözlenmiş ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca NK aktivitesi düşük olan hastalarda perforin ekspresyonunun düşük olduğu gözlenirse de NK aktivitesi ile perforin ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. (172). Ayrıca perforin ekspresyonunun kalıcı azlığı veya yokluğu FHL'de olmaktadır. (9).

Onbeşinci gün ölçülen Fas ve sFas L düzeylerinin 0. güne göre anlamlı olarak artış göstermesi Fas aracılıklı apoptotik yolağın aktif olduğunu düşündürmektedir. Literatürde Fas, Fas L ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Hayashi ve Mita Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonlarında Fas sisteminin aktif hale geldiğini, yani

hepatositlerde Fas sentezinin artması ile Fas L bulunduran lenfositlerce saldırıya maruz kaldığını göstermiştir (177). Bir başka çalışmada kronik Hepatit C enfeksiyonunda “soluble” Fas (sFas) antijen düzeyinin karaciğer inflamasyonunun ağırlığı ve interferon tedavisine zayıf yanıtla ilişkili olduğu bildirilmiştir (178). HIV-1 enfeksiyonunda patogenezin temelini oluşturan CD4+ T lenfosit apoptozisinin Fas, Fas L sistemi aktivasyonuna bağlı olduğu bilinmektedir (179). Baumler ve arkadaşları HIV enfekte hastalarda artmış Fas L mRNA düzeyinin artmasının hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (180). Son zamanlarda, HIV enfeksiyonu geçiren hastaların plazmaları kültür edildiğinde üretilen sFas L düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir (181). Bahr ve arkadaşları da çalışmalarında, HIV-1 enfeksiyonunun asemptomatik dönemi ile Fas L düzeyinin artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (182). Adı geçen çalışmada, hasta semptomatik hale geldikçe sFas L düzeyinde azalma olduğu dikkati çekmiştir. Bu bulgularla Bahr ve arkadaşları asemptomatik hastalarda serum sFas L düzeyindeki artışın, hastalığın ilerleme göstermediğinin bir kanıtı olabileceği sonucuna varmışlardır. Fas-Fas L sisteminin, dokularda apoptozisi sağladığı için genel olarak doku hasarı ile giden birçok hastalıkta patogeneze sorumlu olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, toksik epidermal nekrolizis ve Stevens-Johnson sendromunda “soluble” Fas L (sFas L) düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir (183). Setsuda ve arkadaşları, kalp yetmezliği olan hastaların kliniği ağırlaştıkça sFas düzeyinin de arttığını göstermişlerdir (184). Araştırmacılar, miyokard hasarının Fas-Fas L sistemi üzerinden olduğunu düşünerek, kalp yetmezliği kliniğinin takibinde kullanılabileceğini iler sürmüşlerdir. Romatolojik hastalıklarda da Fas-Fas L düzeyleri çalışılmıştır. Sistemik lupus eritematozusda sFas düzeyinin yüksek olduğu ve hastalığın şiddeti ile arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. Ayrıca steroid tedavisi sonrası ise sFas düzeyinde düşüş olduğu gözlenmiştir (142). Adı geçen araştırmacılar da, SLE’de sFas düzeyinin hastalığın aktivitesini anlayabilmek için uygun bir belirteç olabileceğini belirtmektedirler. Churg-Strauss vaskülitinde, Ankilozan spondilite, Romatoid artritte ve Sjögren’s sendromunda da sFas L düzeyinin arttığı gösterilmiştir (185). Fizyolojik olarak, Fas-Fas L sisteminin periferal toleransın sağlanmasında görevli olduğu ve aktive olmuş lenfositlerin antijenik stimulus ortadan kalktıktan sonra

apoptozise uğramasını ve böylece immünregulasyonun devamını sağladığı öne sürülmektedir. Fas reseptöründe mutasyon olduğu zaman aktive olmuş T lenfositlerde apoptozis gerçekleşemediği için T lenfosit sayıları aşırı artmakta ve otoimmün lenfoproliferatif hastalığa neden olmaktadır (139). Kolorektal karsinomlarında, mesane kanserlerinde, trombositopenik purpurada, Dissemine intravasküler koagülasyonda, çoklu organ yetmezliğinde sFas L düzeyinin arttığı gösterilmiştir (185, 186). Çalışmamızda da 15. gün ölçülen Fas ve sFas L düzeylerinin 0. güne göre anlamlı olarak artış göstermesi Fas aracılıklı apoptotik yolağın aktif olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, suçiçeği hastalarının hemoglobin düzeyinde, beyaz küre sayısında, trombosit sayısında değişiklikler gözlenmekte, hastalık iyileştikten sonra bu parametrelerdeki değişiklikler düzelmektedir. Diğer taraftan, NK sayısı, NK aktivitesi, perforin ekspresyonu, Fas, sFas L düzeylerinde değişiklikler olmakta, bu da hastalıkların aktif olduğu durumda Fas-Fas L apoptotik yolağının aktif olarak çalıştığını, ve hastalıklar düzeldiği zaman yolağın inaktif duruma geçtiğine işaret etmektedir. Bundan sonraki çalışmalarda, suçiçeği enfeksiyonuna ikincil ağır komplikasyon gelişen hastalarda NK sayısı, NK aktivitesi, perforin ekspresyonu, Fas, sFas L ve apoptotik yolaktaki diğer faktörlerin incelenmesi ve bunun prognoza olan katkısının değerlendirilmesinin yararlı olacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Suçiçeği geçiren hastalarda 0. gün hemoglobin düzeyi ortalamasının 15. güne göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0.025$).
2. Sıfıncı gün beyazküre sayısı, 15.güne göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.007$).
3. Sıfıncı gün bakılan trombosit sayılarının ortalaması, 15. güne göre daha düşük idi. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.000$).
4. Periferik kan yaymalarında 0. ve 15. gün nötrofil oranları arasında fark olmamasına rağmen 0. gün lenfosit oranı 15. güne göre daha düşük olarak bulundu (sırasıyla, $p>0.05$, $p=0.015$).
5. NK sayısı 0. gün, 15. güne göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.029$).
6. NK aktivitesinin 0. gün ortalama değerlerinin 15. güne göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.014$).
7. Sıfıncı gün bakılan ortalama perforin ekspresyon düzeyi 15. güne göre daha düşük bulundu. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0.03$).
8. Sıfıncı gün bakılan Fas ve sFas L düzeyleri 15. güne göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla, $p=0.000$, $p=0.012$).
9. Hastaların 0. gün bulguları ile kontrol grubunun bulguları karşılaştırıldığında; hemoglobin düzeyleri, periferik kan yaymasındaki nötrofil ve lenfosit oranları, NK sayıları, sFas L düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgu her ne kadar 0. gün ile 15. gün

arasında fark varsa da, kontrol gurubu ile sıfırncı gün arasında fark olmaması;

- Hastalık geçtikten sonra kemik iliği üzerindeki baskı kalktığı için belki de kompensatris olarak 15. gün kemik iliğinin kontrollara göre daha fazla çalıştığına işaret etmiş olabilir.
- Yine sıfırncı gün ile kontrol arasında NK sayıları, sFas L düzeyleri arasında fark olmaması, hastalığın başlangıcında henüz NK hücrelerinin çok azalmadığına ve virüsle enfekte olan hedef hücreyi ortadan kaldırmada rol oynayan apopitotik yolağın henüz çok aktif hale gelmediğine işaret etmektedir. Sıfırncı gün ile onbeşinci gün arasında farkın olması ise, 15. gün apopitotik yolağın aktivitesini azaltmakla birlikte tam inaktif hale dönmediğini göstermektedir.

10. Sıfırncı gün ile kontroller arasında beyaz küre ve trombosit sayıları, ALT ve AST düzeyleri, NK aktiviteleri, perforin ekspresyon düzeyleri ve Fas düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla, $p= 0.01$, $p= 0.000$, $p= 0.008$, $p= 0.005$, $p= 0.046$, $p= 0.013$, $p= 0.000$). Bu bulgu, hastalığın çok erken döneminde özellikle beyaz küre, trombosit ve karaciğerin etkilendiğine işaret etmektedir. Yine virüsle enfekte hedef hücreyi ortadan kaldırmada apopitotik yolakta en erken görevin, yolağın en başında bulunan NK hücrelerine verildiğini ve dolayısıyla perforin ekspresyonun hemen artmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

11. Onbeşinci gün ve kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında tüm parametreler açısından aralarında anlamlı bir fark gözlenmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Gershon AA, Larussa P, Steinberg SP. Varicella-zoster virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Yolken HR (eds) Manual of Clinical Microbiology 6th ed Washington DC ASM Press 1995: 895-904
2. Arvin AM, Koropchak CM, Williams BRG et al. The early immunresponse in healthy and immunocompromised subjects with primary VZV infection. J Infect Dis 1986; 154: 422-9
3. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: Impact of antiviral therapy and prophylaxis. Pediatrics 1987; 80: 465-72
4. Starr SE. Varicella in children receiving steroids for asthma: Risks and management. Pediatr Infect Dis 1992; 11: 419-20
5. Gershon AA, Mervish N, LaRussa P ve arkadaşları. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1997; 176: 1496-1500
6. Orange JS. Human natural killer cell deficiencies and susceptibility to infection. Microbes and Infection 2002; 4: 1545-58
7. Browne AK, Blink E, Sutton VR, Froelich CJ, Jans DA, Trapani JA. Cytosolic delivery of granzyme B by bacterial toxins: evidence that endosomal disruption, in addition to transmembrane pore formation, is an important function of perforin. Mol Cell Biol 1999; 19: 8604-15
8. Montel AH, Bochan MR, Hobbs JA, Lynch DH, Brahmi Z. Fas involvement in cytotoxicity mediated by human NK cells. Cell Immunol 1995; 166: 236-46

9. Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, Söderhall C, Samuelson A, Janka G, Schneider M, Gürgey A, Yalman N, Revesz T, Egeler RM, Jahnukainen K, Storm- Mathiesen I, Haraldsson A, Poole J, Saint Basile G, Nordenskjöld M, Henter JI. Spectrum of perforin gene mutations in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 590-7
10. Gordon JE. Chickenpox: an epidemiological review. *Am J Med Sci* 1962; 244: 362-89
11. Von Bokay J. Über den etiologischen Zusammenhang der Varizellen mit gewissen Fällen von Herpes Zoster *Wien Zlin Wochenschr* 1909; 22: 1323-6
12. Bruusgaard E. The mutual relation between zoster and varicella. *Br J Dermatol Syphiloo* 1932; 44: 1
13. Galand J. Varicella following exposure to herpes zoster. *N Engl J Med* 1943; 228: 336-7
14. Weller TH, Stoddard MB. Intranuclear inclusion bodies in cultures in human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. *J Immunol* 1952; 68: 311
15. Rapp F, Vanderslice D. Spread of zoster virus in human embryonic lung cells and the inhibitory effect of iododeoxyuridine. *Virology* 1964; 22: 321-30
16. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: A long term study and a new hypothesis. *Proc. R. Soc. Med* 1965; 58: 9
17. Straus SE, Reinhold W, Smith HA, Ruyechan WT, Henderson DK, Blease RM, Hay J. Endonuclease analysis of viral DNA from varicella and subsequent zoster infections in the same patient. *N Engl J Med* 1984; 311: 1362-4
18. Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. *J Gen Virol* 1986; 67:1759-816

19. Harper DR, Gilbert RL, Jeffries DJ. Molecular biology of varicella-zoster virus. *J Infect* 1998; 36:1-10
20. Forghani B, Grose C. Neutralization epitope of the varicella-zoster virus Gh:G1 glycoprotein complex. *Virology* 1994; 199: 458-62
21. Zhu Z, Gershon MD, Ambron R, Gabel C, Gershon AA. Infection of cells by varicella-zoster virus: inhibition of viral entry by mannose 6-phosphate and heparin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92:3546-50
22. Hay J, Ruyechan WT. Varicella –zoster virus: A different kind of herpesvirus latency? *Semin Virol*. 1994; 5: 241
23. Arora A, Magee L, Peck J, Singer J. Antiviral therapeutics for the pediatric population. *Pediatr Emer Care*. 2001; 17: 369-80
24. Kinchington PR, Ling P, Pensiero M, Moss B, Ruyechan WT, Hay J. The glycoprotein products of varicella-zoster virus gene 14 and their defective accumulation in avaccine strain (Oka). *J Virol*. 1990; 64: 4540-8
25. Ozaki T, Matsui Y, Asano Y, Okuna T, Yamanishi K, Takahashi M. Study of virus isolation from pharyngeal swabs in children with varicella. *Am J Dis Child*. 1989; 143: 1448-50
26. Tsolia M, Gershon AA, Steinberg S, Gelb L. Live attenued varicella vaccine: Evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr*. 1990; 116: 184-9
27. Bruusgaard E. The mutual relation between zoster and varicella. *Br J Dermatol Syph* 1932; 44: 1
28. Seward JF. Update on varicella. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 619-21

29. Preblud SR. Varicella: Complications and costs. *Pediatrics* 1986; 76 (Suppl.): 728
30. Ross AH, Lencher E, Reitman G. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962; 267: 369
31. Asano Y, Itakura N, Hiroshi Y. Viremia is present in incubation period in nonimmunocompromised children with varicella. *J Pediatr* 1985; 161: 1095-8
32. Sawyer MH, Wu YN, Chamberlin CJ, Burgos C, Brodine SK, Bowler WA, LaRocco A, Oldfield EC, Wallace MR. Detection of varicella-zoster virus DNA in the oropharynx and blood of patients with varicella. *J Infect Dis* 1992; 166: 885-8
33. Asano Y, Yoshikawa T, Ihira M, Furukawa H, Suzuki K, Suga S. Spread of varicella-zoster virus DNA to family members and environments from siblings with varicella in household. *Pediatrics* 1999; 103: 61
34. Ozaki T, Ichikawa T, Matsui Y, Kondo H, Nagai T, Asano Y, Yamanishi K, Takahashi M. Lymphocyte-associated viremia in varicella. *J Med Virol* 1986; 19: 249-53
35. Moffat JF, Stein MD, Kaneshima H, Arvin AM. Tropism of varicella-zoster virus for human CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes and epidermal cells in SCID-hu mice. *J Virol* 1995;69: 5236-42
36. Myers MG. Viremia caused by varicella-zoster virus: association with malignant progressive varicella. *J Infect Dis* 1979; 140: 229-33
37. Popara M, Pendle S, Sacks L, Smego RA Jr, Mer M. Varicella pneumonia in patients with HIV/AIDS. *J Infect Dis* 2002; 6: 6-8

38. Ey JL, Smith SM, Fulginiti VA. Varicella hepatitis without neurologic symptoms or findings. *Pediatrics* 1981; 67: 285-7
39. Myers MG. Hepatic cellular injury during varicella. *Arch Dis Child* 1982; 57: 317-9
40. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001; 108: 79
41. Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Davis LE, Gilden DH. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann Neurol* 1995; 37: 784-90
42. Kleinschmidt-DeMasters BK, Amlie-Lefond C, Gilden DH. The patterns of varicella-zoster virus encephalitis. *Hum Pathol* 1996; 27: 927-38
43. Feusner JH, Slichter SJ, Harker LA. Mechanisms of thrombocytopenia in varicella. *Am J Hematol* 1979; 7: 255-64
44. Gelb LD. Varicella-zoster virus. In Fields BN, Knipe DM (Eds) *Virology* 2nd Ed. New York Raven 1990; 2011-54
45. Gilden DH, Vafai A, Shtram Y, Becker Y, Devlin M, Wellish M. Varicella-zoster virus DNA in human sensory ganglia. *Nature* 1983; 306: 478-80
46. Burke BL, Steele RW, Beard OW. Immune responses to varicella-zoster in aged. *Arch Intern Med* 1982; 142: 291-3
47. Feldman S, Chaudary S, Ossi M, Epp E. A viremic phase for herpes zoster in children with cancer. *J Pediatr* 1977; 91: 597-600
48. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Clinical reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1984; 149: 137-42

49. Bowden RA, Levin MJ, Giller RH, et al. Lysis of varicella zoster virus infected cells by lymphocytes from normal humans and immunosuppressed pediatric leukemic patients. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 387-95
50. Ihara T, Kato T, Torigoe S. Antibody response determined with antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), neutralizing antibody, and varicella skin test in children with natural varicella and after varicella vaccination. *Acta Paediatr Jap* 1991; 33: 43-9
51. Ito M, Bandyopadhyay S, Matsumoto-Kobayashi M, et al. Interleukin-2 enhances natural killing of VZV infected targets. *Clin Exp Immunol* 1986; 65: 182-90
52. Arvin AM. Clinical manifestations of varicella and herpes zoster and the immune response to varicella zoster virus. In Hyman R (Ed). *The natural history of the varicella zoster virus*. New York CRC Press 1987; 67-130
53. Zaia JA, Levin MJ, Preblud SR. Evaluation of VZV immunoglobulin: protection of immunosuppressed children after household contact. *J Infect Dis* 1983; 147: 737-43
54. Kumagi T, Chiba Y, Wataba Y, et al. Development and characteristics of cellular immune response to infection with VZV. *J Infect Dis* 1980; 141: 7-13
55. Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lympho-proliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infect Immun* 1981; 32: 24
56. Drwal-Klein LA, O'Donovan CA. Varicella in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 938-49
57. Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 5th ed 2004 p. 1962-77

58. Tseng HW, Liu CC, Wang SM, Yang YJ, Huang YS. Complications of varicella in children: emphasis on skin and central nervous system disorders. *Immunol Infect* 2000; 33: 248-52
59. Chua HC, Tija H, Sitoh YY. Concurrent myelitis and Guillain-Barre syndrome after varicella infection. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 643-4
60. Larsen SU. Reye's syndrome. *Med Sci Law* 1997; 37: 235-41
61. Feldman S, Crout JD, Andrew ME. Incidence and natural history of chemically defined varicella-zoster virus hepatitis in children and adolescents. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 33-6
62. Rand ML, Wrigt JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998; 19: 253-9
63. Mayer JL, Beardsly DS. Varicella-associated thrombocytopenia: autoantibodies against platelet surface glycoprotein V. *Pediatr Res* 1996; 40: 615-9
64. Jones AM, Thomas N, Wilkins EG. Outcome of varicella pneumonitis in immunocompetent adults requiring treatment in a high dependency unit. *J Infect* 2001; 43: 135-9
65. Roberts N, Peek GJ, Jones N, Firmin RK, Elbourne D. Deaths from chickenpox. Extracorporeal membrane oxygenation has important role. *BMJ* 2002; 324: 610-1
66. Mac Carter-Spaulding DE. Varicella infection in pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001; 30: 667-73
67. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; 20: 548-54

68. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: Impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80: 465-72
69. Starr SE. Varicella in children receiving steroids for asthma: Risks and management. *Pediatr Infect Dis* 1992; 11: 419-20
70. Gershon AA, Mervish N, LaRussa P, et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997; 176: 1496-1500
71. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 12-21
72. Gershon AA, Steinberg S, LaRussa P. Varicella-zoster virus. In Lenette, E. H. (ed): *Laboratory Diagnosis of Viral Infections*. 2nd ed. New York, Marcel Dekker 1992: p. 749
73. Whitley R. Varicella-zoster virus infections, in Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC (eds): *Antiviral Agents and Viral Disease of Man*. New York, NY, Raven 1990; p. 235-63
74. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics: Varicella-zoster infections, in 2000 Red Book (ed 25) Village, IL, American Academy of Pediatrics 2000; p. 624-37
75. CDC. Prevention of varicella: update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR* 1999; 48: (No. RR-6) 1-12
76. Takashi M. 25 Years' experience with the Biken Oka varicella vaccine a clinical overview. *Pediatr Drugs* 2001; 3: 285-92

77. MMWR. Simultaneous administration of vaccine and other recommended childhood vaccines-United States, 1995-1999. *MMWR* 2001; 50: 1058-61
78. Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, et al. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viremia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993; 69: 639
79. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. Fifth edition 2005; p. 3-5
80. Yokoyama WM. 1999. Natural killer cells. In *Fundamental Immunology*, ed. WE Paul, pp. 575-603. New York: Lippincott-Raven
81. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. Fifth edition 2005; p. 289-92
82. Orange JS, Ballas ZK. Natural killer cells in human health and disease. *Clin Immunol* 2006; 118: 1-10
83. Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 41-9
84. Yokoyama WY, Kim S, French AR. The dynamic life of natural killer cells. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 405-29
85. Kumar V, Ben-Ezra J, Bennett M, Sonnenfeld G. Natural killer cells in mice treated with ⁸⁹strontium: normal target-binding cell numbers but inability to kill even after interferon administration. *J Immunol* 1979; 123: 1832-8
86. Galy A, Travis M, Cen D, Chen B. Human T, B, natural killer and dendritic cells arise from a common bone marrow progenitor cell subset. *Immunity* 1995; 3: 459-73

87. Ikawa T, Kawamoto H, Fujimoto S, Katsura Y. Commitment of common T/Natural killer (NK) progenitors in the murine fetal thymus revealed by a single progenitor assay. *J Exp Med* 1999; 190: 1617-26
88. Douagi I, Colcci F, Di Santo JP, Cumano A. Identification of the earliest prethymic bipotent T/NK progenitor in murine fetal liver. *Blood* 2002; 99: 463-71
89. Kim S, Iizuka K, Kang HS, Dokun A, French AR. In vivo developmental stages in murine natural killer cell maturation. *Nat Immunol* 2002; 3: 523-8
90. Takeda K, Tsutsui H, Yoshimoto T, Adachi O, Yoshida N, et al. Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice. *Immunity* 1998; 8: 383-90
91. Frey M, Packianathan NB, Fehniger TA, Ross ME, Wang WC, et al. Differential expression and function of L-selectin on CD56bright and CD56dim natural killer cell subsets. *J Immunol* 1998; 161: 400-8
92. Dokun AO, Chu DT, Yang L, Bendelac AS, Yokoyama WM. Analysis of in situ NK cell responses during viral infection. *J Immunol* 2001; 167: 5286-93
93. Fehniger TA, Cooper MA, Nuovo GJ, Cella M, Facchetti F, et al. CD56bright natural killer cells are present in human lymph nodes and are activated by T cell-derived IL-2: a potential new link between adaptive and innate immunity. *Blood* 2003; 101: 3052-7
94. Prlic M, Blazar BR, Farrar MA, Jameson SC. In vivo survival and homeostatic proliferation of natural killer cells. *J Exp Med* 2003; 197: 967-76
95. McQueen KL, Parham P. Variable receptors controlling activation and inhibition of NK cells. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 615-21

96. Smith HR, Chuang HH, Wang LL, Salcedo M, Heusel JW, Yokoyama WM. Nonstochastic coexpression of activation receptors on murine natural killer cells. *J Exp Med* 2000; 191: 1341-54
97. Carayannopoulos LN, Yokoyama WM. Recognition of infected cells by natural killer cells. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 26-33
98. Tortorella D, Gewurz BE, Furman MH, Schust DJ, Ploegh HL. Viral subversion of the immune system. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 861-926
99. Dorner BG, Smith HR, French AR, Kim S, Poursine-Laurent J, Beckman DL, Pingel JT, Kroczeck RA, Yokoyama WM. Coordinate expression of cytokines and chemokines by NK cells during murine cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2004; 172: 3119-31
100. Robertson MJ. Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *J Leukocyte Biol* 2002; 71: 173-83
101. Henkart PA. Mechanism of lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 1985; 3: 31-58
102. Duke RC, Persechini PM, Chang S, Liu C, Cohen JJ, Young JD. Purified perforin induces target cell lysis but not DNA fragmentation. *J Exp Med* 1989; 170: 1451-6
103. Shi L, Kraut RP, Aebersold R, Greenberg AH. A natural killer cell granule protein that induces DNA fragmentation and apoptosis. *J Exp Med* 1992; 175: 553-66
104. Motyka B, Korbitt G, Pinkoski MJ, Heibin JA, Caputo A, Hobman M, et al. Mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is a death receptor for granzyme B cytotoxic T cell-induced apoptosis. *Cell* 2000; 103: 491-500

105. Smyth MJ, O'Connor MD, Trapani JA. Granzymes: a variety of serine protease specificities encoded by genetically distinct subfamilies. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 555-62
106. Smyth MJ, Trapani JA. Granzymes: exogenous proteinases that induce target cell apoptosis. *Immunol Today* 1995; 16: 202-6
107. Heusel JW, Wesselschmidt RL, Shresta S, Russel JH, Ley TJ. Cytotoxic lymphocytes require granzyme B for the rapid induction of DNA fragmentation and apoptosis in allogeneic target cells. *Cell* 1994; 76: 977-87
108. Beresford PJ, Xia Z, Greenberg AH, Lieberman J. Granzyme A loading induces rapid cytolysis and a novel form of DNA damage independently of caspase activation. *Immunity* 1999; 10: 585-94
109. Kashii Y, Giorda R, Herberman RB, Whiteside TL, Vujanovic NL. Constitutive expression and role of the TNF family ligands in apoptotic killing of tumor cells by human NK cells. *J Immunol* 1999; 163: 5358-66
110. Krammer PH. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature* 2000; 407: 789-95
111. Yonehara S, Ishii AI, Yonehara M. A cell-killing monoclonal antibody (anti Fas) to a cell surface antigen co-downregulated with the receptor of tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1989; 169: 1747-56
112. Trauth BC, Klas C, Peters AMJ, et al. Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis. *Science* 1989; 245: 301-5
113. Lichter P, Walczak H, Witz S, Behrmann I, Kramer PH. The human apo-1 (APT) antigen maps to 10q23: a region that is syntenic with mouse chromosome 19. *Genomics* 1992; 14: 179-80

114. Pinkoski MJ, Brunner T, Green DR, Lin Tesu. Fas and Fas ligand in gut and liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278: 354-66
115. Bossi G, Griffiths GM. Degranulation plays an essential part in regulating cell surface expression of Fas ligand in Tcells and natural killer cells. *Nat Med* 1999; 5: 90-6
116. Kayagaki N, Kawasaki KN, Ohmoto ET, et al. Metalloproteinase-mediated release of human Fas ligand. *J Exp Med* 1995; 182: 1777-83
117. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998; 281: 1305-8
118. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57
119. Abbas AK. Die and let live: eliminating dangerous lymphocytes. *Cell* 1996; 84: 655-7
120. Ju ST, Panka DJ, Cui H, Ettinger R, el-Khatib M, Sherr DH, Marshak-Rothstein. Fas (CD95)/FasL interactions required for programmed cell death after T-cell activation. *Nature* 1995; 373: 444-8
121. Griffith TS, X, Yu, Herson JM, Green DR, Ferguson TA. CD95-induced apoptosis of lymphocytes in an immune privileged site induces immunological tolerance. *Immunity* 1996; 5: 7-16
122. Chang HY, X Yang, Baltimore D. Dissecting Fas signaling with an altered-specificity death-domain mutant: requirement of FADD binding for apoptosis but not Jun N-terminal kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1252-6

123. Muzio M, Chinnaiyan AM, Kischkel FC, O'Rourke K, Shevchenko A, Ni J, Scaffidi C, Bretz JD, Zhang M, Gentz R, Mann M, Krammer PH, Peter ME, Dixit VM. FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3 like protease is recruited to the CD95 (Fas/APO-1) death-inducing signaling complex. *Cell* 1996; 85: 817-27
124. Kluck RM, Boosy-Wetzel E, Green DR, Newmeyer DD. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 1997; 275: 1132-6
125. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, Wang X. Cytochrome c and dATP- dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997; 91: 479-89
126. Scaffidi, C, Fulda S, Srinivasan A, Friesen C, Li F, Tomaselli KJ, Debatin KM, Krammer PH, Peter ME. Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways. *EMBO J.* 1998; 17: 1675-87
127. Dockrell DH. Apoptotic cell death in the pathogenesis of infectious diseases. *J Infect* 2001; 42: 227-34
128. Admas JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281: 1322-6
129. Deveraux Q, Reed JC. IAP family proteins-suppressors of apoptosis. *Genes Dev* 1999; 13: 239-52
130. Irmeler M, Thpme M, Hahne M, Schneider P, Hofmann K, Steiner V, Bodmer JL, Schroter M, Burns K, Mattmann C, Rimoldi D, French E, Tschopp J. Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature* 1997; 388: 190-5
131. Orange JS, Fassett MS, Koopman LA, Boyson JE, Strominger JL. Viral evasion of natural killer cells. *Nat Immunol* 2002; 3: 1006-12

132. Cosman D, Fanger N, Borges L, Kubin M, Chin W, Peterson L, Hsu ML. A novel immunoglobulin superfamily receptor for cellular and viral MHC class I molecules. *Immunity* 1997; 7: 273-82
133. Agrawal S, Pandey MK. The potential role of HLA-G polymorphism in maternal tolerance to the developing fetus. *J Hematother Stem Cell Res* 2003; 12: 749-56
134. Hiby SE, Walker M, O'Shaughnessy M, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, Moffet A. Combination of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200: 957-65
135. Korsgren M. NK cells and asthma. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 1871-6
136. French AR, Yokoyama WM. Natural killer cells and autoimmunity. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 8-14
137. Takahashi K, Miyake S, Kondo T, Terao K, Hatakenaka M, Hashimoto S, Yamamura T. Natural killer type 2 bias remission of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 23-9
138. Hahne M, Rimoldi D, Schroter M, Romero P, Schreier M, French LE, Schneider P, Bornard T, Fontana A, Lienard D, Cerottini J, Tschopp J. Melanoma cell expression of Fas (APO-1/CD95) ligand: implications for tumor immune escape. *Science* 1996; 274: 1363-6
139. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Fischer A. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death Differ* 2003; 10: 124-33
140. Mochizuki K, Hayashi N, Hiramatsu N. Fas antigen expression in liver tissues of patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1996; 24: 1-7

141. Iio S, Hayashi N, Mita E, Ueda K, Mochizuki K, Hiramatsu N, Kanto T, Sasaki Y, Kasahara A, Hori M. Serum levels of soluble Fas antigen in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 1998; 29: 517-23
142. Famularo G, Nucera E, Marcellini S, De Simone C. Fas/Fas ligand on the road: an apoptotic pathway common to AIDS, autoimmunity, lymphoproliferation and transplantation. *Med Hypoth* 1999; 53: 50-62
143. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 6th ed, 2003 p. 948, 1597
144. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed, 2000: 2188, 2191
145. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 6th ed, 2003 p. 1775-83
146. Miron D, Luder A, Horovitz Y, Izkovitz A, Shizgreen I, David EB, Ohnona FS, Schlesinger Y. Acute human Parvovirus B19 infection in hospitalized children: A serologic and molecular survey. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 898-901
147. Hallee TJ, Evans AS, ve arkadaşları. Infectious mononucleosis at the United States Military Academy. A prospective study of a single class over four years. *Yale J Biol Med* 1974; 3: 182
148. Seltsam A, Shukry-Schulz S, Salama A. Vaccination-associated immune hemolytic anemia in two children. *Transfusion* 2000; 40: 907-9
149. Terada K, Tanaka H, Mori R, Kataoka N, Uchikawa M. Hemolytic anemia associated with cold agglutinin during chickenpox and review of the literature. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1998; 20: 149-51

150. Okada H, Kobune F, Sato TA, Kohama T, Takeuchi Y, Abe T, Takayama N, Tsuchiya T, Tashiro M. Extensive lymphopenia due to apoptosis of uninfected lymphocytes in acute measles patients. *Arch Virol* 2000; 145: 905-20
151. Brkic S, Aleksic-Dordevic M, Belic A, Jovanovic J, Bogdanovic. Agranulocytosis as a complication of acute infectious mononucleosis. *Ned Pregl* 1998; 51: 355-8
152. Koturoğlu G, Kurugül Z, Çetin N, Hızarcıoğlu M, Vardar F, Helvacı M, Çapar Z, Özkınay F, Özkınay C. Complications of varicella in healthy children in İzmir, Turkey. *Pediatr Internat* 2005; 47: 296-9
153. Barlow GD, McKendrick MW. Parvovirus B19 causing leucopenia and neutropenia in a healthy adult. *J Infect* 2000; 40: 192-5
154. Ogata M, Saito K, Ohtsuka E, Kikuchi H, Nasu M. Leukocytopenia and thrombocytopenia preceded by human parvovirus B19 infection: report of three adult cases. *Rinsho Ketsueki* 2000; 41: 596-600
155. Koka PS, Reddy ST. Cytopenias in HIV infection: mechanisms and alleviation of hematopoietic inhibition. *Curr HIV Res* 2004; 2: 275-82
156. Ali N, Anwar M, Majeed I. Chickenpox associated thrombocytopenia in adults. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006; 16: 270-2
157. Winiarski J. Platelet antigens in varicella associated thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1990; 65: 137-9
158. Mayer JL, Beardsley DS. Varicella-associated thrombocytopenia: autoantibodies against platelet surface glycoprotein V. *Pediatr Res*. 1996; 40: 615-9

159. Nomura K, Matsumoto Y, Kotoura Y, Shimizu D, Kamitsuji Y, Horiike S, Tamiwaki M. Thrombocytopenia due to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *Hematology* 2005; 10: 405-6
160. Chapman JF, Metcalfe P, Murphy MF, Burman JF, Waters AH. Sequential development of platelet, neutrophil and red cell autoantibodies associated with measles infection. *Clin Lab Haematol* 1984; 6: 219-28
161. Oski FA, Naiman JL. Effect of live measles vaccine on the platelet count. *N Engl J Med* 1966; 275: 352
162. Sharma ON. Thrombocytopenia following measles-mumps-rubella vaccination in a one year old infant. *Clin Pediatr (Phila)* 1973; 12: 315
163. Nieminen U, Peltola H, Syrjala MT ve arkadaşları. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Pediatr* 1993; 82: 267-70
164. Hamerman JA, Ogasawara K, Lanier L. NK cells in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 29-35
165. French AR, Yokoyama WM. Natural Killer cells and viral infections. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 45-51
166. Cauda R, Prasthofer EF, Tilden AB, Whitley RJ, Grossi CE. T-cell imbalances and NK activity in varicella-zoster virus infections. *Viral Immunol* 1987; 1: 145-52
167. Alter G, Malenfant JM, Delabre RM, Burgett NC, Yu XG, Lichterfeld M, Zaunders J, Altfeld M. Increased Natural Killer cell activity in viremic HIV-1 infection. *J Immunol* 2004; 173: 5305-11

168. Imashuku S, Hyakuna N, Funabiki T, Ikuta K, Sako M, Iwai A, Fukushima T, Kataoka S, Yabe M, Muramatsu K, Kohdera U, Nakadate H, Kitazawa K, Toyoda Y, Ishii E. Low Natural Killer activity and central nervous system disease as a high risk prognostic indicator in young patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer* 2002; 94: 3023-31
169. Gürgey A, Seçmeer G, Tavil B, Ceyhan M, Kuşkonmaz B, Cengiz B, Özen H, Kara A, Çetin M, Gümrük F. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1116-7
170. Domachowske JB. Infectious triggers of hemophagocytic syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1067-8
171. Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Paso MH, Filipovich A. Natural Killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr* 2003; 142: 292-6
172. Villanueva J, Lee S, Giannini EH, Graham TB, Paso MH, Filipovich A, Grom AA. Natural Killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 30-7
173. Yabuhara A, Yang FC, Nakazawa T, Iwasaki Y, Mori T, Koike K, Kawai H, Komiyama A. A killing defect of natural killer cells as an underlying immunologic abnormality in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 171-7
174. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Eng J Med* 1989; 320: 1731-5

175. Etzioni A, Eidenschenk, Katz R, Beck R, Casanova JL, Pollack S. Fatal varicella associated with selective natural killer cell deficiency. *J Pediatr* 2005; 146: 423-5
176. Vossen MTM, Biezeveld MH ve arkadaşları. Absence of circulating natural killer and primed CD8+ cells in life-threatening varicella. *J Infect Dis* 2005; 191: 198-206
177. Hayashi N, Mita E. Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. *J Viral Hepat* 199; 6: 357-65
178. Ohkawa K, Hiramatsu N, Mochizuki K, Mita E, Iio S, Yoshihara H, Kato M, Masuzawa M, Kasahara A, Sasaki Y, Hori M, Hayashi N. Significance of serum soluble Fas antigen level in chronic hepatitis C patients treated with interfero: relationship to the therapeutic response. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 958-9
179. Katsikis PD, Wunderlich ES, Craig CA, Herzenberg LA. Fas antigen stimulation induced marked apoptosis of lymphocytes in HIV virus-infected individuals. *J Exp Med* 1995; 181: 2029-36
180. Baumler CB, Bohler T, Herr I, Benner A, Krammer PH, Debatin KM. Activation of the CD95 (APO-1/Fas) system in T cells from human immunodeficiency virus type-1 infected children. *Blood* 1996; 88: 1741
181. Sloand EM, Young NS, Kumar P, Weichold FF, Sato T, Maciejewski JP. Role of Fas ligand and receptor in the mechanism of T-cell depletion in acquired immunodeficiency syndrome: Effect on CD4+ lymphocyte depletion and human immunodeficiency virus replication. *Blood* 1997; 89: 1357
182. Bahr GM, Capron A, Dewulf J ve arkadaşları. Elevated serum level of Fas Ligand correlates with the asymptomatic stage of human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 15: 896-8

183. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003; 162: 1515-20
184. Setsuda K, Seino Y, Ogawa T, Ohtsuka T, Seimiya K, Takano T. Ongoing myocardial damage in chronic heart failure is related to activated tumor necrosis factor and Fas/Fas ligand system. *Circ J* 2004; 68: 747-50
185. Janssen O, Qian J, Linkermann A, Kabelitz D. CD95 ligand-death factor and costimulatory molecule? *Cell death Different* 2003; 10: 1215-25
186. Doughty L, Clark R, Kaplan S, Sasser H, Carcillo J. sFas and sFas Ligand and pediatric sepsis-induced multiple organ failure syndrome. *Pediatr Research* 2002; 52: 922-7