



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI



**HİPOOSMOLAR ORTAMIN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİ**

Halil İbrahim DEMİR

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2023

Halil İbrahim DEMİR

İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

2023



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI



**HİPOOSMOLAR ORTAMIN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİ**

HALİL İBRAHİM DEMİR

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Ferah BUDAK

BURSA-2023

**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ETİK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “HİPOOSMOLAR ORTAMIN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Halil İbrahim DEMİR

27.01.2023

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

27/01/2023

Adı Soyadı: Halil İbrahim DEMİR

Anabilim Dalı: İmmünoloji Anabilim Dalı

Tez Konusu: Hipoosmolar Ortamın İmmün Sistem Üzerine Olan Etkileri

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	■	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	■	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	■	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	■	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	■	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	■	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Ferah BUDAK

İmza:

İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK	
İÇ KAPAK	
ETİK BEYANI	II
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU	III
İÇİNDEKİLER	IV
TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Su ve Sodyum Dengesi.....	4
2.2. Hiponatremi Patogenezi	5
2.3. Hiponatreminin Sınıflandırılması	6
2.4. Hiponatremide Klinik Bulgular.....	12
2.5. Hiponatreminin Değerlendirilmesi ve Tedavisi.....	15
2.6. Hiponatremi Tedavisinde Yenilikler.....	17
2.7. Doğal İmmün Yanıt.....	19
2.8. Doğal immün sistemin Hücreleri.....	21
2.9. Edinsel İmmün Yanıt ve Hücreleri	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	63
3.1. Myeloid kökenli (Nötrofil, Monosit, Dendritik, Bazofil) Hücre Alt Gruplarının Değerlendirilmesi	64
3.2. T Lenfosit Alt Gruplarının ve Bitkinliğinin Değerlendirilmesi.....	64
3.3. Yardımcı T Hücre ve Sitotoksik T Hücre Alt Gruplarının ve Değerlendirilmesi (Th1, Th2, Th17, Th22-Tc1, Tc2, Tc17,Tc22).....	65
3.4. Treg Hücre Alt Gruplarının Değerlendirilmesi	66
3.5. Breg Hücre Alt Gruplarının Değerlendirilmesi	67
3.6. İstatiksel Değerlendirme.....	69
4. BULGULAR	70
4.1. Klinik Bulgular.....	70
4.2. AHÖ'de Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlendirilen Hücreler ve Alt Grupları.....	70
4.2.1. Hipoosmolar Ortamda Tedavi Öncesi ve Sonrası T Hücre Alt Grupları.....	70
4.2.2. Hipoosmolar Ortamda Tedavi Öncesi ve Sonrası B Hücre Alt Grupları ve Breg Hücreleri	72
4.2.3.Hipoosmolar Ortamda Tedavi Öncesi ve Sonrası Treg Hücreleri.....	74
4.2.4. Hipoosmolar Ortamda Tedavi Öncesi ve Sonrası Yardımcı T Hücreleri.....	75
4.2.5. Hipoosmolar Ortamda Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil-Monosit-Dendritik Hücre-Bazofiller.....	77
4.3. Hiponatremili KBY- KBY-Sağlıklı Kontrol Gruplar Arası Karşılaştırma.....	78
4.3.1. Hiponatremili KBY-KBY-Sağlıklı Kontrolde T hücre Alt Grupları.....	78
4.3.2. Hiponatremili KBY-KBY-Sağlıklı Kontrolde B Hücre Alt Grupları ve Breg Hücreleri.....	80

4.3.3. Hiponatremili KBY-KBY-Sağlıklı Kontrolde Treg Hücresleri.....	82
4.3.4. Hiponatremili KBY-KBY-Sağlıklı Kontrolde Yardımcı T hücreleri.....	84
4.3.5. Hiponatremili KBY-KBY-Sağlıklı Kontrolde Nötrofil-Monosit-Dendritik Hücre-Bazofil Hücresleri.....	86
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	88
6. KAYNAKLAR	98
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	128
8. EKLER.....	131
9. TEŞEKKÜR.....	133
10. ÖZGEÇMİŞ.....	134

TÜRKÇE ÖZET

Hiponatremi veya hipotonisite, extrasellüler ortamda rölatif veya mutlak su konsantrasyonunun artması sonucu plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L'den düşük olması ile karakterizedir. Hipoosmolar ortamın özellikle nöronları çevreleyen astrositler üzerine etkileri ve buna bağlı oluşan klinik tablo bilinmesine rağmen hipotonik ortamın immün sistem üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmada hiponatremiye bağlı olarak oluşan hipoosmolar ortamın immün sistem hücreleri üzerine olan etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda hiponatremi gelişmiş 20 KBY (Kronik Böbrek Yetmezliği) hastasından tedavi öncesi ve sonrası periferik kan örnekleri alınmıştır. Monoklonal antikolarla boyama yapıldıktan sonra hazırlanmış olan panellerde AHÖ (Akan Hücre Ölçer) ile lenfosit, monosit ve granülosit alt grupları değerlendirilmiştir.

Değerlendirme sonuçlarına göre CD8⁺ T hücreleri alt gruplarından yüksek düzeyde perforin ve granzim B gibi enflamatuvar molekülleri üretebilen pE₂ (pre-Effector memory 2- ön efektör bellek 2) ve E (efektör) hücrelerinin düzeyi artarken, bu molekülleri düşük seviyede üretme yeteneğindeki pE₁, EM₁ (effector memory 1-efektör bellek 1) ve EM₄ hücrelerinin seviyeleri azalmıştır. Bellek CD8⁺ T hücreleri bakımından hipoosmolar ortamda proenflamatuvar bir profil söz konusudur. Th1 (T helper 1- T yardımcı 1), Tc1(T cytotoxic 1- T sitotoksik) hücrelerinde hiponatremi durumunda bir artış gözlenmektedir. Bu durum, diğer bulgularla tutarlı olarak hipoosmolar ortamda proenflamatuvar bir yönelim olduğunu düşündürmektedir. Th17 ve Tc17 hücrelerinde artış eğilimi, enflamasyonu artırıcı yönde patojenik etkilere sahip olabilir. Th22 ve Tc22 hücrelerinde gözlenen artış ise, proenflamatuvar yanıtların meydana getirdiği ve hücrelerin içinde bulunduğu stres durumunun yol açtığı doku hasarına yanıt olabileceği gibi ortamdaki TNF- α artışının bir etkisi olabilir.

Anahtar sözcükler: Hiponatremi, Nötrofil alt grupları, Monosit alt grupları, Dendritik hücre alt grupları, Bazofil, Breg, Treg

İNGİLİZCE ÖZET

THE EFFECTS OF THE HYPOOSMOLAR ENVIRONMENT ON THE IMMUNE SYSTEM

Hyponatremia or hypotonicity is characterized by a plasma sodium concentration of less than 135 mEq/L as a result of increased relative and absolute water concentration in the extracellular environment. Although the effects of the hypoosmolar environment on the astrocytes surrounding the neurons and the resulting clinical picture are known, the effects of the hypotonic environment on the immune system are not known. In this study, it was aimed to reveal the effects of the hypoosmolar environment due to hyponatremia on immune system cells.

In our study, peripheral blood samples were taken from 20 patients with CKD (Chronic Renal Failure) who developed hyponatremia before and after treatment. In the panels prepared after staining with monoclonal antibodies, lymphocyte, monocytes and granulocyte subgroups were evaluated with FC (Flow cytometry).

According to the results of the evaluation, the level of pE2 (pre-effector memory 2- pre-effector memory 2) and E (effector) cells, which can produce high levels of inflammatory molecules such as perforin and granzyme B, from subgroups of CD8+ T cells, increases, while pE1, Em1 (effector memory 1) and Em4 cells were decreased. There is a proinflammatory profile in the hypoosmolar environment for memory CD8+ T cells. An increase in hyponatremia is observed in Th1 (T helper 1), Tc1 (T cytotoxic 1) cells. This suggests a proinflammatory trend in the hypoosmolar environment, consistent with other findings. The tendency to increase in Th17 and Tc17 cells may have pathogenic effects that increase inflammation. The increase observed in Th22 and Tc22 cells, on the other hand, may be a response to tissue damage caused by proinflammatory responses and the stress situation in which the cells are located, as well as an effect of the increase in TNF- α in the environment.

Keywords: Hyponatremia, Neutrophil subgroups, Monocyte subgroups, Dendritic cell subgroups, Basophil, Breg, Treg

1. GİRİŞ

Hiponatremi klinik pratikte, hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda, toplumda yaşlı bireylerde, en sık rastlanan elektrolit bozukluğudur. Klinik olarak serum sodyum konsantrasyonunun ≤ 135 miliekivalan/litre (mEq/L) referans değerinin altına inmesi olarak tanımlanır, düşük serum sodyum konsantrasyonu ile ilişkilendirilir. Hiponatreminin belirleyicisi olan sodyum, serum ve plazma ozmolalitesinin ana belirleyicisidir. Sodyumun hücre hacminin değişmesinde kilit rolü vardır (Kengne, & Decaux, 2018). Serum sodyum konsantrasyonunun normal aralığı 135-142 mmol/L'dir. Hastanede yatan hastalarda ve toplumda sık görülen en yaygın elektrolit bozukluğu olarak bilinen hiponatreminin prevalansı %15-30 aralığından %40'lara kadar ulaşır ve hiponatremik bireylerde genel mortalite riskinde artış görülmektedir (Filippatos ve ark., 2017; Królicka ve ark., 2020). Hiponatreminin oluşması çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebildiği gibi çok sık su tüketimi, psikotropik ilaçların kullanımı ve diğer kullanılan ilaçlar tarafından da endüklenebilmektedir (Seifert ve ark., 2021).

Hiponatremi klinik açıdan değerlendirmeye alındığında bir hastalık olarak tanımlanmaz, organizmanın hücrelerinde bozulmuş su homeostazını belirten patofizyolojik bir durumdur (Hoorn, & Zietse, 2017). Toplumda hiponatreminin genel olarak prevalansına bakıldığında yaş ile doğru orantılı seyrettiği görülmektedir, bireylerde yaş ilerledikçe altta yatan hastalıklara bağımlı ya da bağımsız bir şekilde hiponatremi görülme riski artmaktadır (Filippatos ve ark., 2017). Hiponatremi semptomlar açısından ele alındığında çoğu durumda hafif ve asemptomatik olarak seyretmekte ancak şiddetli hiponatreminin semptomatik ve hayatı tehdit edebileceği görülebilmektedir (Boyer ve ark., 2017; Gayot ve ark., 2019). Dünya çapında nüfusun yaşlanması, toplumun elektrolit bozukluğuna duyarlılığının artması ve yaşlı popülasyonda hiponatremiye bağlı insidansın hızla artması göz önünde bulundurulduğunda hiponatremi giderek önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda son veriler ele alındığında yaşlı popülasyonda görülen hafif kronik asemptomatik hiponatreminin düşme ve buna bağlı kırıkların oluşmasına, bilinçsel bozulmalara neden olabileceği gözlenmektedir (Corona ve ark., 2018; Zhang, & Li, 2020). Winzeler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Serum sodyumun < 125

mmol/L'nin altında seyretmesinin mortalite ile pozitif korelasyon ilişkisi olduğunu açıklamaktadırlar (Winzeler ve ark., 2016). Hiponatremi gelişiminin en yaygın nedenleri arasında uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion-SIAD) görülmektedir. Fakat travmatik beyin hasarı, beyin ödemi, subaraknoid kanama ve pnömoni vb. patolojik durumlarda bu prevalans değeri yükselebilmektedir (Ceccarelli ve ark., 2017). Enfeksiyon hastalıkları enflamatuvar yanıtla neden olabildiği gibi SIAD sonucu enflamatuvar yanıtla komplike olabilir. Enflamatuvar durumlarda makrofajlar ve monositler üzerinden salınan interlökin-6 (IL-6) osmotik olmayan bir salınım ile vazopressini endükler. IL-6 dolaylı yoldan vazopressin üzerinden elektrolit bozulmasına neden olarak enflamatuvar yanıtlarda patojenik rol oynar (Berni ve ark., 2020; Hodax ve ark., 2018).

Hiponatremi bulgularını anlamamanın ilk adımı serum ve plazma da sodyum (Na) miktarının belirlenmesidir. Serum Na ozmolaritesinde aranan kriter serumun hipotonik, izotonik, hipertonic olup olmadığıdır (Spasovski ve ark., 2014). YBÜ'ne yatırılan hastalarda hiponatremi sıklığı %17 ile %34 arasında değişmektedir. Bennani ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada YBÜ'ne yatış sırasında serum sodyum miktarı 125 mmol/L altında olan hastalarda mortalitenin bağımsız olarak artmış olduğunu görmüşlerdir (Bennani ve ark., 2003). Bir diğer çalışmada ise Funk ve arkadaşları YBÜ'ne kabul edilen hastalarda hiponatremiyi kötü prognoz için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirmişler ve hiponatreminin seyri ağırlaştıkça mortalite oranlarının yükseldiğini göstermişlerdir. (Funk ve ark., 2010).

Canlı organizmaların temel özelliklerinden biri patojen, mikroorganizmalara ve enfeksiyonlara karşı kendilerini savunma sistemidir. Bu savunma sistemi immün sistem tarafından gerçekleştirilmekte olup sistemin amacı organizma içerisine yerleşen mikroorganizmaların ya da oluşan enfeksiyonların elimine edilmesidir (Alam, 1998). İmmün sistem doku, hücre ve çeşitli moleküllerden oluşan tümör hücreleri de dahil olmak üzere patojenleri tespit edip onları yok eden, canlıları hastalık etmenlerine karşı koruyan oldukça özel ve gelişmiş bir sistemdir. Canlılarda enfeksiyona yol açan mikroorganizmalar, tümör hücreleri, hasara uğramış dokulara karşı savunmada yer alan hücre ve moleküllerin birlikte bir düzen içerisinde verdikleri cevap immün yanıt olarak

tanımlanır (Songu, & Katılmış, 2012). Sağlıklı bir immün sistem kendisine ait olan ve olmayan yapıları birbirinden ayırt edebilmektedir. İmmün sistem temelde doğal ve edinsel immün yanıt olarak iki şekilde sınıflandırılmaktadır (Nicholson, 2016). Doğal immün yanıt sağlıklı canlılarda kendiliğinden var olan bağışıklık sistemidir. Patojenlere karşı vücudun ilk savunma hattını oluştururlar (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2014). Doğal immün yanıtın ilk savunma hattını fizyolojik bir bariyer olan epitel tabakası, nötrofiller, dendritik hücreler, makrofajlar, doğal katil hücreleri (natural killer-NK), mast hücreleri ve eozinofiller oluşturmaktadır (Turvey, & Broide, 2010).

Edinsel immün yanıt, doğal immün yanıtın ikinci basamağını oluşturmaktadır. Antijenlere spesifik olarak immün yanıt geliştiren, bellek özelliği barındıran edinsel immün sistem hücreleri, patojenlere karşı sekonder yanıtlarda daha etkin ve kalıcı bir immün yanıt geliştirir. Edinsel immün yanıtın temel hücreleri lenfositlerdir, hücrel ve hücrel immün yanıtın oluşur. Hücrel immün yanıtta T lenfositleri, hücrel immün yanıtta B lenfositleri ve ürettikleri antikorlar aracılık eder. T lenfositleri hücrel immün yanıtta görev alan edinsel immünitinin elemanıdır (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2019). T lenfositler $CD4^+$ (T helper- yardımcı T lenfositler) ve $CD8^+$ (T cytotoxic- sitotoksik T) olarak iki farklı alt gruba ayrılmaktadır. Sitotoksik $CD8^+$ T lenfositler periferel dolaşımda lenfositlerin % 20-40 oluşturmakta olup tümör hücreleri ve patojen ile enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırmaktadır. $CD4^+$ T lenfositler ise periferel dolaşımdaki lenfositlerin yaklaşık % 35-60'nı oluşturur. Enfeksiyonlara karşı bir immün yanıt oluşturarak diğer immün sistem hücrelerini uyarır ve yardımcı olur (Kennedy, 2010). $CD4^+$ T lenfositler T yardımcı (Th1), T yardımcı 2 (Th2), T yardımcı 9 (Th9), T yardımcı 17 (Th17), T yardımcı 22 (Th22), alt gruplarına farklılaşabilmektedir (Mosmann, & Coffman, 1989). Farklılaşmasını tamamlayan T yardımcı hücrelerinin salgıladıkları sitokinler ve transkripsiyon faktörleri ile hücrel immün yanıtın ve hücrel immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rolleri mevcuttur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Su ve Sodyum Dengesi

Su, vücutta bulunan en yaygın moleküldür. Suyun, erkeklerde ve kadınlarda dağılım oranı farklı olmakla birlikte, erkeklerde vücut ağırlığına göre dağılımı %60 kadınlarda ise vücut ağırlığının %40'ı sudur. Toplam vücut suyu (TVS) hücre içi (intrasellüler) sıvı ve hücre dışı (ekstrasellüler) sıvı olarak ikiye ayrılmaktadır. Ekstrasellüler sıvı da intertisyel bölümler ve intravasküler bölümler olarak ikiye ayrılmaktadır. İnterstisyel bölüm hücrelerin ve vasküler endotelin dışında kalan tüm sıvıları içermektedir (Verbalis, 2003). İntrasellüler ve ekstrasellüler bölümlerde suyun dağılımı osmotik basınç tarafından belirlenmektedir (Papadakis, McPhee, & Rabow, 2019). Vücudumuzda suyun dağılımı tamamıyla osmotik basınç ile gerçekleşir. Osmotik basınç organizma için fizyolojik açıdan önem arz etmektedir. Osmotik basıncın ölçüm birimi ozmol olarak tanımlanır. Bir ozmol, 1 gram (ya da 1 mol) moleküler ağırlığı olan, suda çözünmeyen madde olarak tanımlanabilir (Verbalis ve ark., 2007). Osmolarite, 1 litre solüsyondaki çözülmüş partiküllerin miktarını ifade etmektedir. Ekstrasellüler ve intrasellüler kompartmanlar incelendiğinde, ekstrasellüler kompartmanda en çok bulunan katyon Na^{+} 'dur, en fazla bulunan anyon ise bikarbonat (HCO_3^{-}) ve klor (Cl^{-})'dür. İntrasellüler kompartmanda en çok bulunan katyon potasyum (K^{+}), en fazla bulunan anyonlar ise proteinler ve organik fosfatlardır (Ecder, 2003; Greenbaum, 2011; Hoorn, Lindemans, & Zietse, 2006; Verbalis ve ark., 2007). Elektrolitler, serbest iyonlar halinde bulunan sıvı içinde elektriksel durumlarla ilişkili olan maddelerdir. İnsan fizyolojisinde bulunan elektrolitlerden olan sodyum, ekstrasellüler ve intrasellüler alanda elektrolit gradiyenti, kas ve sinir iletimi gibi fizyolojik rollere sahiptir. Vücutta elektrolit dengesi öncelikle olarak böbrekler tarafından kontrol edilmektedir. Ek olarak, anti diüretik hormon (ADH), parathormon ve aldosteron hormonları sıvı elektrolit dengesi üzerinde etkilidirler. Bu sistematik mekanizmaların bozulması sıvı elektrolit dengesinin de

bozulmasına neden olur, buna bağılı olarak hayati bir risk teşkil edecek problemler doğurabilmektedir.

Sodyum, ekstrasellüler sıvının en önemli katyonudur. Sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesi, su konsantrasyonunun ayarlanması, dengelenmesi, kan basıncının düzenlenmesi, ekstrasellüler sıvı hacminin korunması, vücutta sinir iletimi, kas kasılması gibi özellikleriyle diğer elektrolitlerden farklılık göstermektedir (Howarth, Gleeson, & Attwell, 2012). Artmış sodyum konsantrasyonu plazma osmolaritesini artırarak susama hissini ve renal su atılımını kontrol eden ADH salınımını artırır. Hiponatremi gelişiminde, azalmış plazma osmolalitesi ADH salınımını inhibe etmekte, aynı zamanda renal su atılımının artmasıyla sodyum seviyesi artmaktadır. Suyun dengelenmesi osmolalite ile sağlansa da volümün azalması susamayı, ADH salınmasını ve renal su tutulumunu uyarmamaktadır (Keskin, 2019). Sodyumun normal serum yoğunluğu 135-145mE/L referans aralığındadır (Yıldız, & Candan, 2011). Hastaların serum ve plazma volümü idrardaki sodyum seviyelerini etkileyebilmektedir, bu değişimin bir sonucu olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve intrarenal mekanizma sistemleri devreye girmektedir. Kan volümündeki ani bir düşme arkus aorta, karotis sinüs, sol ventrikül ve renal afferent arteriyollerdeki reseptörler tarafından tanınır. Ardından RAAS aktifleşir, non-osmatik ADH hormonu salgılanır, dolayısıyla susama hissi uyarılmış olur (Greenbaum, 2011).

2.2. Hiponatremi Patogenezi

Hiponatremi, böbreklerin vücutta fazla bulunan su miktarını atamaması veya aşırı su alımından kaynaklanan sodyum miktarının değişmesiyle birlikte görülen klinik bir durumdur. Hiponatreminin patogenezi incelendiğinde ADH'un non-osmatik olarak salgılandığı görülür, burada dikkat edilmesi gereken nokta sodyum dengesizliğinin yanı sıra su dengesizliğidir. Su alımı, vücutta susama mekanizmasına bağılı olup susuzluk hissi ozmolaritede ki artışla birlikte uyarılır. Susuzluk hipotalamusta yer alan ozmoreseptörler tarafından algılanır, arka hipofizden ADH hormonunun (vazopressin) salınmasını tetikler. ADH toplayıcı kanal hücrelerinin bazolateral bölümünde bulunan V2 reseptörlerini uyarır. Bu toplayıcı kanal hücrelerinin luminal kısmında suyun emilimini arttıran ve

susuzluğu ortadan kaldıran aquaporin ekspresyonunun artmasına neden olur (Sahay, & Sahay, 2014). Sodyum ve potasyum osmotik olarak aktif olan temel inorganik maddelerdir, plazma konsantrasyonları küçük aralıklarda tutulmaktadır. Hücre içi ve hücre dışı bölümler arasında suyun transferi, osmotik olarak çözünen aktif maddeler tarafından “sodyum” dahil uygulanan osmotik basınç tarafından gerçekleşir. Serumda bulunan aktif ozmolitlerin miktarı, hiponatreminin sebeplerini açığa çıkarmak için kullanılan önemli bir parametre olan tonisite ile tanımlanır. Tonisite, osmolarite ve osmolalitenin ölçüsüdür, çözeltilerin hücre hacmine etkisini ifade eder. Hiponatremi, tanısız amaçlar için hipotonik ve hipotonik olmayan hiponatremi olarak ikiye ayrılabilir, ancak literatürde hiponatremi birçok şekilde sınıflandırılabilir (Króllicka ve ark., 2020). Hiponatreminin en sık nedeni hipervolemik hiponatremi olup genellikle kalp yetmezliği ve Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında görülür. Sağlıklı böbreklerde 50 mOsm/L’ye kadar olan solüt dilüe etme kapasitesi sayesinde ortalama 600 mOsm/gün diyet ile beslenen insanlarda, 12 litre su alımı hiponatremi gelişmeden rahatlıkla tolere edilebilmektedir. KBY tanısı olan bireylerde, böbreklerin solüt dilüe etme kapasitesi 150 mOsm/L’ye yükseldiğinden ve genellikle bu hastalar tuzsuz, proteinden fakir diyet ile beslendiklerinden 300 mOsm/gün solüt alımında 2 lt’den fazla su içildiğinde kolaylıkla hiponatremi gelişebilmektedir. Halk arasında ve bazen sağlık camiasında fazla su içmek böbreklere iyi gelir düşüncesi ile hastalar günde en az 3 lt su içmeye zorlanmakta ve bu hastalar sıklıkla semptomatik hiponatremi ile hekim karşısına gelmektedir. Semptomları genellikle bulantı, halsizlik, dengesizlik ve buna bağlı düşme ve kognitif disfonksiyondur (Portales-Castillo, & Sterns, 2019; Sterns, 2018).

2.3. Hiponatreminin Sınıflandırılması

Hiponatremi sınıflandırılmasında, plazma osmolalitesine göre hipotonik, hipertonic ve izotonik olarak temel bir sınıflandırma yapılabilir. Plazma sodyum değerleri dikkate alındığında; hafif hiponatremi 125-135 mEq/L aralığında, şiddetli hiponatremi ise <125 mEq/L aralığında değerlendirilmektedir (Ball, 2013; Imai, & Shibagaki, 2019; Verbalis ve ark., 2013;). Hiponatremi, bireylerde ortaya çıkış zamanına göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir (Seifter, & Chang, 2020; Verbalis ve ark., 2013).

Akut Hiponatremi

Akut hiponatremi, 48 saatten az bir sürede ortaya çıkar. Plazma sodyum yoğunluğunun 48 saat içerisinde azalması akut hiponatremi olarak değerlendirilmektedir (Fraser, & Arieff, 1997). Akut hiponatremide, hipoozmotik mekanizmanın değişmesi beyin ve plazma arasındaki osmolalite değişikliğinden dolayı su ekstrasellüler ortamdan intrasellüler ortama doğru hareket eder. Hücre içerisine bir su girişi gerçekleşir ve hücrelerin şişmesiyle beyin ödemi gelişebilmektedir. Bu durumda merkezi sinir sistemi (MSS) hücrelerinin osmolalite değişimleri ve serum sodyum konsantrasyon değişimlerine adaptasyonu diğer hücrelerden farklılık gösterebilmektedir. Beyin hücrelerinin oluşan hiponatremiye adaptasyonu, intersitisyel sıvı olarak adlandırılan sıvının beyin omurilik sıvısına (BOS) iletilmesine bağlı olarak fazla bulunan su ve sodyumun ortamdan uzaklaştırılmasıyla gerçekleşmektedir. Bu mekanizmanın işleyişine rağmen hiponatremi gelişimi devam ederse mekanizmanın su ve sodyum uzaklaştırma işlemi yetersiz kalabilmektedir. Böyle bir yetersizlikte hücre içinde bulunan bazı aminoasitlerinin metabolik yıkıma uğratılması gerçekleştirilir (Lien, Shapiro, & Chan, 1991).

Kronik Hiponatremi

Kronik hiponatremi, 48 saatten daha uzun bir sürede gelişir. Yavaş ve uzun sürede gelişmesinden kaynaklı olarak beyin osmolarite değişimlerine adaptasyon sağlamasıyla semptom göstermemektedir (Fraser, & Arieff, 1997). Kronik hiponatremi gelişen hastalarda, plazma osmolaritesinde hızlı bir artış söz konusudur. Beyin hücrelerinden su çıkışına neden olarak beyin hücrelerinde bir büzüşme meydana gelir. Hiponatremi oluşumunun ardından beyin de bu mekanizma 6-12 saat içinde başladığı ve 72 saat içinde mekanizmanın sonlandığı düşünülmektedir. Serum sodyum düzensizliğinin çok yavaş ya da çok hızlı normale getirilmeye çalışılması MSS işlevsizliğine fatal ya da sekel olarak kalabilecek klinik bulgulara yol açabilmektedir. Santral pontin miyelolizisi diye adlandırılan bu durum ozmotik değişimler sonucunda endotel hücreleri tarafından miyelintoksik moleküllerin salınmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Brunner ve ark., 1990).

Hiponatremi, osmolalitesi açısından hipotonik, hipertonic, izotonik hiponatremi olarak üçe ayrılır (Ball, 2013; Cho ve ark., 2020; Vu ve ark., 2009).

Hipotonik Hiponatremi

Hiponatreminin en çok görülen çeşitlerindedir, efektif plazma osmolalitesi (tonisite) $<275\text{mOsm/kg}$ su değerinden düşük seyretmektedir. Bu hiponatremi çeşidinde ağızdan alınan serbest suyu böbreklerin atmasında yetersizlik görülür. Hipotonik hiponatremi, patofizyolojik olarak hipovolemik, hipovolemik ve övolemik (normovolemik) olarak sınıflandırılmaktadır (Ball, Wierzbicki, & Singh, 1998; Cogan, Fadel, & Karmali, 2009).

Hipertonik hiponatremi

Hipertonik hiponatreminin plazma osmolalitesi $>295\text{ mOsm/kg}$ su seviyesinden büyüktür. En çok karşılaşılan nedenler arasında hiperglisemi görülmektedir. Nadiren de mannitol uygulamaları hiponatremi oluşmasına neden olmaktadır. Mannitol ve glikoz efektif bir ozmol olmalarından dolayı plazma osmolalitesini arttırlar ve hücrelerde hücre zarından dışarıya bir su geçişi olur ve sodyum konsantrasyonu düşer. Bunun bir benzeri ise böbrek yetmezliği olan hastalara intravenöz %10 maltoz içeren immünglobülin uygulandığında maltoz birikmesine bağlı olarak plazma osmolalitesinde bir artış meydana gelir (Hillier, Abbott, & Barrett, 1999).

İzotonik Hiponatremi

Psödohiponatremi (yalancı) olarak da isimlendirilen bu hiponatremi çeşidinde plazma da suyun azalmasına bağlıdır. Plazma suyunda sodyum iyonları çözülmüş bir şekilde bulunur ve su dışındaki kısımda bir artış plazma da ölçülen sodyum seviyesinin düşük sonuçlanmasına neden olur. Psödohiponatremi en çok hiperproteinemiler (paraproteinemiler, multipl miyelom) ve hiperlipidemi olgularında kendini göstermektedir. Plazmada ki su ve sodyum konsantrasyon oranı normal seyrettiğinden dolayı klinik bir önem arz etmemektedir. Laboratuvar testlerinde iyon spesifik

elektrotların kullanımı psödohiponatreminin dışlanması ve hiponatreminin ayrımının yapılmasını sağlamaktadır (Weisberg, 1989).

Hiponatremi vücuttaki volüm miktarına göre hipovolemik, hipervolemik ve övolemik olarak üç şekilde sınıflandırılır (Goh, 2004; Sahay, & Sahay, 2014).

Hipovolemik Hiponatremi

En çok görülen hiponatremi çeşididir. Böbreklerin vücutta bulunan fazla suyu elimine edememesi, su atılımı kapasitesindeki bozulmadan kaynaklanmaktadır. Hipovolemik hiponatremide idrar sodyum miktarı >20 mEq/L'dir. Bu tür hiponatremide toplam vücut suyunda ve sodyum miktarında azalma görülmektedir. Sodyum miktarına oranla su kaybı daha az seyretmektedir. Hipovolemik hiponatremide hastalara diüretik tedavileri uygulanmaktadır. Uygulanan diüretikler arasında kombine diüretikler (amilorid/hidroklorotiyazid), ve tiyazid içerenler gerçek anlamda hiponatremiye sebep olabilmektedir (Fadel, Karmali, & Cogan, 2009; Wierzbicki, Ball, & Singh, 1998). Diüretik olarak tiyazidlerin düşük dozda bile kullanılması kadın ve yaşlı bireylerde önemli derecede fatal olarak seyretmekte ve hiponatremi gelişmesine katkıda bulunmaktadır. (Chow, Kwan, & Szeto, 2004; Friedlander, Rosin, & Sonnenblick, 1993). Hipovolemik hiponatreminin önemli nedenlerinden birisi de serebral tuz kaybı (STK)'dır. STK öncelikli olarak enfeksiyonlar, tümör, serebrovasküler durumlar, intrakraniyal hastalığı olan bireylerde görülen bir sendromdur. Bahsedilen intrakraniyal hastalıklılar, böbreklerde tuz oranının azalmasına ve volümün düşmesine neden olmaktadır (Berendes ve ark., 1997; Palmer, 2003). Hipovolemik hiponatremi teşhisinde öncelikle fiziki muayene ve laboratuvar testleriyle klinik bir doğrulama yapılabilir. Fiziki muayenede hipotansiyon, taşikardi, cilt turgorunun azalması, boyun damar dolgunluğunun azalması gibi fiziksel değişimler görülmektedir. Laboratuvar testleriyle idrar sodyum düzeyine bakıldığında sodyum miktarının düştüğü görülmektedir (Benedict ve ark., 1994; Moncada, & Vallance, 1991).

Hipervolemik Hiponatremi

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında aktif dolaşan hacimdeki azalma, siroz hastalarında nitrik oksitin yol açtığı splanknik vazodilatasyon RAAS ve sempatik sinir sisteminin uyarılmasıyla non-ozmotik ADH sekresyonuna yol açar. Böylelikle sodyum ve su birikmesiyle hücre dışı sıvı (HDS)'nin hacminde bir artışa neden olur. KKY'de bireylere uygulanan tedavi böbreklerde suyun tutulumunun artmasıyla ilk olarak su kısıtlamasına gidilmesi ve diüretiklerin kullanılmasıdır. Bu durumda vazopressin reseptör antagonistleri önem arz etmektedir. Vazopressin reseptör antagonistleri sodyum atılımını etkilemeden su diürezini sağlar, conivaptan ve tolvaptanlar bunlara örnektir. (Gheorghide ve ark., 2007; Schrier ve ark., 2006; Udelson ve ark., 2001).

Övolemik Hiponatremi

Sodyum miktarı değişmeden total vücut suyunda bir artış gözlenen ve hipervoleminin gözlenmemesi ile ilişkili hiponatremi çeşididir. En çok görülen durumlar; Adrenal yetersizlik, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHS), ilaçlar, hipotiroidi, psikoz sayılabilmektedir. Bu sayılan nedenler arasında hiponatremi oluşumuna doğrudan ya da dolaylı olarak ADH etki etmektedir. Övolemik hiponatremiye sebep olan patolojilere bakılacak olursa; UADH övolemik hiponatremiye sebep olan en sık karşılaşılan patolojidir. Özellikle yatan hastalarda yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiş olup altta bulunan hastalığın şiddeti için önemli bir kavramdır (Upadhyay, Jaber, & Madias, 2006).

UADHS, övolemik hiponatreminin (normovolemik) klinikte en sık karşılaşılan nedenidir. Yatan hastalarda yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiş olup altta yatan hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli bir etkendir (Upadhyay, Jaber, & Madias, 2006). ADH, normal koşullarda hipovolemiye ve hiperozmolariteye yanıt şeklinde salınır. UADHS durumunda ise efektif volüm normal olmasına rağmen ADH'nın non-ozmolar ya da baroreseptörlerle ilgili olmayan mekanizma ile sürekli uyarılması görülür. MSS hastalıkları akciğer hastalıkları, tümörler ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak çeşitli nedenlerle gelişebilmektedir.

UADHS'nin klinik ve laboratuvar özellikleri ;

- Övolemik (normovolemik) hiponatremi
- Plazma ozmolarite değeri <275mOsm/kg
- İdrarda sodyum düzeyi >40 mEq/L
- Uygun olmayan idrar ozmolarite görülür (> 100 mOsm/kg)
- BUN değeri <10 mg/dL
- Asit-baz ve potasyum dengesi normal düzeyde
- Hipoürisemi (ürik asit değeri < 4 mg/dL)

ADH'nin kontrolsüz bir şekilde artmasının sonucunda böbreklerde bulunan toplayıcı kanallarda ve henle koluna spesifik reseptörlerin aktifleşmesiyle suyun geri emilimi artar. Bunun yanında intravasküler volüm ve distal nefrona ulaşan Na⁺ miktarı paralel olarak artar. Proksimal tübüllerde ise Na⁺ geri emilimi azalır ve bu mekanizma sonucunda hipoozmolar hiponatremi gelişebilmektedir. Burada hipervolemik durumda volüm reseptörleri aktive olmakta ve üriner Na⁺ ile suyun atılımında orantılı bir artış görülmektedir. Görülen sonuç ise su retansiyonu ve Na⁺ kaybıdır. UADHS görülen bireylerde genellikle idrar sodyumu >40 mEq/L olarak seyretmektedir. Fakat volüm kaybı ve sodyum alımı düşük olgularda idrar sodyum seviyesinin belirtilen aralığın altına düşebildiği görülmektedir. Bu durumda tedavi amaçlı %0,9 tuzlu su çözeltisi uygulanması, idrar ozmolaritesinin ve idrar sodyum miktarının artması, UADHS tanısının konulmasına yardımcı olur. Övolemik hiponatremiye karşı 100 mOsm/kg değerinin üzerinde uygunsuz artmış idrar ozmolarite mevcuttur. UADHS gelişen bireylerde idrar ozmolaritesinin ve plazma Na⁺ miktarının artması fizyolojik açıdan sınırlı olduğundan ADH seviyelerinin rutin testlerde ölçümü yapılmaz. Düşük seyreden BUN (kan üre nitrojeni) ve ürik asit düzeyleri tanının konulmasını desteklemektedir.

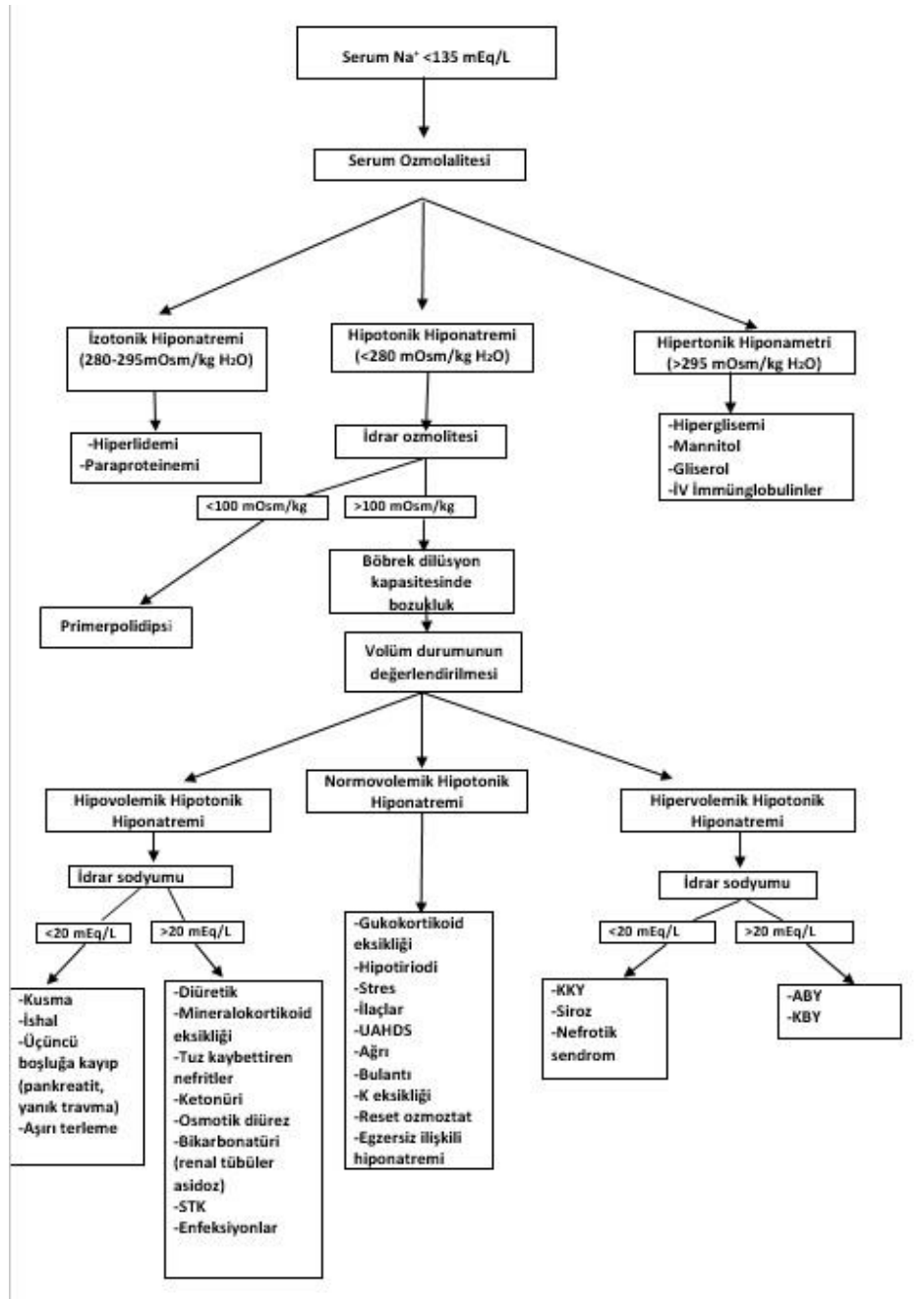
Glukokortikoid eksikliği: Glukokortikoidler, vücuttan fizyolojik olarak normal su atılımını gerçekleştirirmede önemli rollere sahiptirler. Primer ve sekonder adrenal yetersizlikte renal su atılımı bozulmaktadır. Adrenokortikotropik hormon (ACTH-adrenocorticotropic hormone) yetersizliği suyun atılımında plazma ADH düzeylerinde artış görülmektedir. HDS azalması olmadan tek başına glukokortikoid eksikliğinde

uygunsuz ADH seviyesinin arttığı gösterilmektedir. ADH'nin artması fizyolojik olarak glukokortikoidler tarafından kontrol edilebilmekte ancak glukokortikoid eksiliği mevcut olduğunda görülen artmış ADH bozulmuş su atılımının birincil sebebi değildir. Burada ADH'nin etkisi bağımsızdır renal hemodinamideki bozulma ve nefronun dilüsyon bölümüne yeterli sıvı sunulmaması ile ilişkilendirilmiştir (Linaz ve ark., 1980). Glukokortikoid eksikliğinde ADH bağımlı su atılımındaki bozulma erken dönemde gerçekleşmektedir. 2-3 haftadan uzun süreli glukokortikoid eksikliğinde, ADH bağımsız etki ile su atılım mekanizması bozulabilmektedir (Olchovsky ve ark., 2005).

2.4. Hiponatremide Klinik Bulgular

Hiponatreminin klinik belirti ve bulguları değerlendirildiğinde semptom varlığı meydana gelme zamanına ve altta yatan hastalığın seyrine göre değişim göstermektedir (Burst, 2019). Ortaya çıkış zamanına göre kronik hiponatremi ve akut hiponatremi genellikle hastalarda asemptomatik olarak seyretmektedir. Kronik hiponatremide plazma sodyum yoğunluğu <120 mEq/L seviyelerinde karşımıza çıkmaktadır. Plazma sodyum yoğunluğunun bu değer altında olması beynin haftalar ya da aylar içerisinde tonisitesinde uyum sağlayarak asemptomatik tavır sergileyebilir (Yıldız, & Candan, 2011). Aniden gelişen bir hiponatremide beyin ödemi oluşma ihtimali ile MSS işlevsizliğine bağlı olarak semptom gelişebilir (Verbalis ve ark., 2013). Semptomların varlığına bakıldığında akut ve kronik hiponatremide bayılma hissi, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma, halsizlik, yorgunluk, ajitasyon, nöbet, apati, letarji, kas krampları ve oryantasyon işlevsizliğine kadar ilerleyebilen önemli semptomlar gelişebilmektedir. İstenmeyen bir durum olarak kalıcı beyin hasarı, nöbet, koma vb. hayati risk taşıyan semptomlar ortaya çıkabilir ve ölümlerle sonuçlanabilir (Seay, Lehrich, & Greenberg, 2020; Spasovski ve ark., 2014). Fiziksel bir muayene yapıldığında bulgular sıklıkla nörolojik semptomlardır, klinik laboratuvar testlerinde ise plazma sodyum düzeyi 120 mEq/L'nin altına düşünce tanı netlik kazanır. Fiziksel muayenede bilinç değişimleri, ataksi, hipotermi, tendon reflekslerinde azalma, patolojik refleksler ve kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) gibi çoğunlukla nörolojik bulgular izlenmektedir (Papadakis, McPhee, & Rabow, 2019).

Hiponatremi klinik olarak genellikle hafif, kısmen asemptomatik olarak seyretmektedir. Kronik ve akut hiponatremi hastalığın seyrinde ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Uygulanan tedavilerde hiponatreminin hızlı bir şekilde düzeltilmesi şiddetli nörolojik bozuklukların yanı sıra ölümlerle sonuçlanabilmektedir (Spasovski ve ark., 2014). Bu nedenle tedavi yaklaşımına gidilirken hiponatreminin tanı ve tedavisi iyi izlenmelidir. Burada hiponatreminin ayrımını yapmak oldukça önemlidir akut ve kronik hiponatremi birbirinden ayırt edilmelidir. Kronik hiponatremi ilginç bir şekilde çok düşük serum sodyum düzeylerinde de iyi tolere edildiği görülmektedir. Bu bulguların aşırı hızlı tedavi edilmesi önemli nörolojik hasarlara yol açabilmektedir. Plazma sodyum seviyesinin 48 saat içerisinde düşmesi akut hiponatremi olarak tanımlanmaktadır (Değirmenci ve ark., 2011). Akut hiponatremi de hücre içine su girmesi sonucu yani hücre içi osmoz değişir ve beyin ödemi gelişebilmektedir. Nörolojik semptomlar olarak bulantıya bağlı kusma, ajitasyon, letarji, baş ağrısı, nöbet, koma, konfüzyon ve reflekslerde azalma gibi bulgular gözlenmektedir. Bunların yanında hastalarda cheyne-stokes sendromu ve hipotermi oluşabilmektedir (Greenbaum, L. A., 2011). Zamanlama açısından 48 saatten daha uzun bir sürede ve yavaş gelişen hiponatremi kronik olarak değerlendirilmektedir. Daha uzun sürede ve yavaş gelişmesi nedeniyle hastalarda kronik hiponatremiye karşı beyin osmolalitesinde bir adaptasyon söz konusu olmakta ve bu nedenle çoğunlukla asemptomatik olarak seyretmektedir (Bardak ve ark., 2015; Değirmenci ve ark., 2011).



Şekil 1. Hiponatremi nedenleri (Yıldız, Kayataş, & Candan, 2011).

2.5. Hiponatreminin Değerlendirilmesi ve Tedavisi

Hiponatremi tanısı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için plazma ozmolalite değerinin ölçümü ile total vücut sıvısı (TVS) hacmini görmeye dayalı şematik bir algoritma izlenmektedir. Hiponatremide plazma ozmolalitesine bakılarak; hipotonik, hipertonic ve izotonik olarak sınıflandırmak mümkündür (Değirmenci ve ark., 2011). Hipotonik hiponatremide TVS değerlendirilerek volüm durumunun incelenmesiyle hipovolemik, hipervolemik ya da övolemik olup olmadığı ayırımına gidilebilir (Bardak ve ark., 2015; Değirmenci ve ark., 2011; Greenbaum, 2011).

Hiponatremide tedavi amacıyla izlenecek ilk yol hiponatremi tedavileri bireysel olduğu için etyolojinin doğru tanımlanması gerektirir. Bu nedenle hastanın ayrıntılı öyküsü ve fiziksel muayenesinin yapılması olguların semptomatik, asemptomatik, kronik ya da akut olup olmadığı, sonraki adımda ise volüm durumunun değerlendirilmesi hiponatremide tedavi yaklaşımı için fikir verir. Hiponatremi tedavisinde üç temel unsur değerlendirilir;

-Deliryum, letarji, nöbet, koma vb. önemli MSS bulguları,

-Hiponatreminin oluşum hızı, akut hiponatremi 48 saat içinde, kronik hiponatremi 48 saatten uzun sürelerde gelişir.

-Volüm durumuna göre sınıflandırma (hipovolemik, hipervolemik, övolemik)
Hiponatreminin en yaygın sorunu aşırı su fazlalığı görüldüğü için hiponatremi gelişen bireylerin tedavisinde uygulanan ilk adım serbest su alımını günde 1-1,5 L sınırlandırılması tercih edilmektedir. Bunun için matematiksel bir denklem formülü ortaya konulmuştur (Yıldız, Kayataş, & Candan, 2011).

$$\text{Serbest su fazlalığı} = \text{Toplam vücut sıvısı} \times (140 - \text{serum sodyumu} / 140)$$

Hiponatremi gelişen bireylere bakıldığında akut ve semptomatik hiponatremi acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Tedavi uygulamasında muhtemel karşılaşılan sorun ise sodyum değerini düzeltmeye çalışılırken düzeltme hızının ayarlanmasıdır. Bu nedenle hiponatremi tedavi klavuzlarında akut semptomatik hiponatremide oluşacak beyin ödeminin önüne geçilmesi için %3'lük NaCl solüsyonunun 20 dakika uygulanabileceği

ve bu uygulamanın ardından serum sodyum düzeyinin ölçülmesi, ölçümden sonra tekrar 20 dakikalık NaCl solüsyonu uygulanabileceği önerilmektedir (Spasovski ve ark., 2014). Fakat günlük tedavi uygulamalarında yan etkiler göz önünde bulundurulduğu için akut semptomatik hiponatremi olsa bile hızlı NaCl uygulaması yapılmaması önerilir. Akut hiponatremik bireylerde serum sodyum düzeyinin normale dönmesi için düzeltme hızı 0,5-1 mEq/L/saat ve 12-15 mEq/L/gün olması gerekmektedir. Bireylerde nörolojik bulgular gelişmişse akut hiponatremide serum sodyum seviyesi hipertonic tuzlu su çözeltisi kullanılarak 4-6 saatte 8-10 mEq/L yükseltilebilmektedir (Kokko, 2006). Hiponatremi de sodyum açığı hesaplamak için şu formülden yararlanılır (Yıldız, Kayataş, & Candan, 2011).

$$\text{Sodyum açığı} = \text{TVS} \times (\text{İstenilen sodyum düzeyi} - \text{ölçülen sodyum düzeyi})$$

Kronik ve asemptomatik hiponatremide tedavi yaklaşımı altta yatan sebep ve patoloji irdelenerek belirlenmelidir. Hiponatreminin tedavi yaklaşımında süre önem arz etmektedir, kronik hiponatreminin çok hızlı bir şekilde düzeltilmeye çalışılması hastayı kaybetmek gibi ciddi riski ortaya çıkarmaktadır. Serum sodyumun önerilen düzeltme hızları ilk 24 saatte 125 mEq/L ikinci 24 saatte 130 mEq/L' ye düzeltilmesi sağlıklı bir uygulamadır. Hipotonik sıvıların kullanılması ADH seviyesini yükselterek hiponatreminin kötüye gitmesine neden olur bu nedenle hipotonik sıvıların kullanımının sonlandırılması gerektiği bilinmektedir.

Sodyum replasmanı için; %3, %5, %9'luk tuzlu su çözeltileri ve tuz tabletleri kullanılır. Hiponatreminin çeşidi ve gelişen bulgularda oranlar farklılık göstermektedir genellikle semptomatik hiponatremi de % 3'lük tuzlu su kullanılmaktadır. Tedavi uygulamasında tuzlu su çözeltilerinden hangisinin kullanılmasına karar verilebilmesi için idrar ozmolalitesinden yararlanılmalıdır. Plazma sodyum düzeyini yükseltmek için tuzlu suyun ozmolalitesinin ölçülen idrar ozmolalitesinden fazla olması gerekmektedir. Kısacası pratik uygulamalar için idrar ozmolalitesi 500 mOsm/kg H₂O' dan düşük olan hiponatremik bireylerde kullanılacak solüsyon % 0,9 idrar ozmolalitesi 500 mOsm/kg H₂O'dan büyük olduğu durumda %3'lük bir tuzlu su çözeltisi kullanılabilir.

(Musch, & Decaux, 1998). Hipovolemik hiponatremide öncelikli tedavi izotonik salin ve sıvı kaybını önlemek sıvı geri kazanımını sağlamak iken övolemik veya hipervolemik hiponatremide su fazlalığı söz konusu olduğundan sıvı kısıtlamasına gidilmektedir (Adroque, & Madias, 2000; Verbalis ve ark., 2007). Bir diğer tedavi yaklaşımı olarak Vazopressin reseptör antagonistleri tercih edilmektedir. Vazopressin reseptör antagonistleri olarak tolvaptan, conivaptan ilaçlarının kullanımı hipervolemik ve övolemik hiponatremi çeşitlerinde kullanımı FDA tarafından onay almıştır. Tolvaptanın kullanımı kalp yetmezliği bulunan hipervolemik hiponatremisi olan hastalarda ödem oluşumunu engellediği ve nefes darlığını indirdiği gözlenmiştir (Hauptman ve ark., 2013).

2.6. Hiponatremi Tedavisinde Yenilikler

Son zamanlarda hiponatremide tedavi amaçlı kullanılan tuzlu su çözeltilerine alternatif bir yaklaşım olarak arginin-vazopresin (AVP) reseptör antagonistleri kullanımı uygun görülmektedir. Bu reseptörler V1a, V1b, V2 olarak üç tipte ele alınmaktadır. Fizyolojik etkileri reseptörlerinin bulunduğu yere bağlıdır. V1aR aktivasyonu trombosit agregasyonu, vazokonstriksiyon, ionotropik uyarı ve miyokard protein sentezi gerçekleşmesine, V1bR aktivasyonu genellikle hipofizde ACTH sekresyonuna neden olmaktadır. V2 reseptörleri ise genel olarak damar endotel hücrelerinde ve böbreklerde toplayıcı tübüllerde konumlanmaktadır. V2'nin aktive olması ADH'nin antidiüretik etkisini, von Willebrand faktör ve faktör 8 sekresyonunu sağlamaktadır. V2 reseptör antagonistleri olarak kullanılan mozavaptan, tolvaptan, conivaptan, lixivaptan, satavaptan olmak üzere beş çeşit ilaç yer almaktadır (Gross, 2008). Bu vazopressin antagonistleri özellikle UADHS, övolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavilerinde tercih edilmektedir (Verbalis ve ark., 2007). Kullanılan bu ilaç grupları genel olarak renal V2 reseptörlerine bağlanarak ADH'nin antidiüretik etkisini ortadan kaldırarak böbreklerden fazla olan suyun atılımını kolaylaştırmaktadır. Spesifik olarak bakıldığında conivaptan V1a ve V2 reseptörleri için antagonist özelliğindedir. Diğer ilaçlar ise selektif V2 antagonistidir. Conivaptanın klinik olarak kullanımı 2005 yılında övolemik hiponatremi

2007 yılında ise hipervolemik hiponatremide kullanım için onay almıştır. İntravenöz (iv) olarak uygulanmaktadır. 20 mg yükleme dozu için 30 dakika boyunca infüze edilir, sonrasında günde 20 mg olacak şekilde 4 gün boyunca infüzyon gerçekleştirilir (Zeltser ve ark., 2007). Tolvaptanın kullanımının ise kalp yetmezliği ve siroz hastalarında etkinliği gösterilmiştir (Dunlay ve ark., 2010; O'Connor ve ark., 2010; Schrier ve ark., 2006).

V2 Reseptör Antagonistleri

V2 reseptörleri öncelikli olarak böbrek toplayıcı tübüllerin bazolateral membranlarında aynı zamanda düz kas hücrelerinde, vasküler endotelial hücrelerde ve tip 2 pnömositlerde bulunmaktadır. Böbrekte toplayıcı tübüllerde yer alan guanin nükleotid bağlayıcı proteinin adenilat siklazı aktive etmesiyle intrasellüler cAMP sentezi artar, artmış olan cAMP protein kinaz aktivasyonunu gerçekleştirerek toplayıcı tübüllerde akuaporin-2 kanalları sentezini aktive eder ve serbest su emilimi gerçekleşmiş olur. V2 reseptörleri pnömositlerde ise sodyum emilimini uyarmaktadır (Arai ve ark., 2007). V2 reseptör antagonistleri öncelikli olarak uygunsuz ADH salınımı hipervolemik ve övolemik hiponatremi çeşitlerinde kullanılan ilaç grubudur (Malhotra ve ark., 2014). Tolvaptan, mozavaptan, lixivaptan, conivaptan, satavaptan, V2 reseptör antagonistleri ilaç grubuna dahildir (Robertson, G. L., 2011). Bu gruptaki ilaçlar toplayıcı tubuluslarda bulunan V2 reseptörlerine bağlanır ve ADH'nin antidiüretik etkisini azaltırlar. Bu mekanizmanın sonucunda elektrolitten bağımsız bir şekilde böbreklerden fazla suyun atılmasını kolaylaştırırlar (Cirulli, 2013; Elhassan, & Schrier, 2011; Ferguson-Myrthil, 2010; Friedman, & Lehrich ve ark., 2013; Ghali, 2008).

Tablo: 1 ADH reseptör antagonistlerinin özellikleri (Gross, 2008).

	Conivaptan	Lixivaptan	Satavaptan	Tolvaptan
Reseptör	V1a/V2	V2	V2	V2
Uygulama Yolu	IV	Oral	Oral	Oral
İdrar volümü	Artar	Artar	Artar	Artar
İdrar Ozmolalitesi	Azalır	Azalır	Azalır	Azalır
Na atılımı/ 24 saat	Değişmez	Değişmez	Değişmez	Değişmez

2.7. Doğal İmmün Yanıt

Bütün çok hücreli canlılar patojenlere karşı kalıtsal olarak var olan doğal savunma sistemlerine sahiptirler. Böylelikle organizma kendini, mikroorganizmaların neden olacağı enfeksiyonlardan korur. Omurgalı canlıların dışında bütün çok hücreli canlılarda patojenlerin oluşturduğu enfeksiyonlardan korunmak için yalnızca doğal immün yanıt mevcuttur (Turvey, & Broide, 2010). Doğal bağışıklığın amacı, konakçı hücrede var olmayan farklı mikroorganizma üzerinde ortak olarak bulunan yapıları, reseptörler sayesinde konak hücre ve patojeni tanıyıp hemen müdahale etmektir. Doğal bağışıklık mikroorganizma vücuda girdiğinde güçlü bir erken savunma sistemi oluşturur. Edinsel bağışıklık savunmaya katılmadan çoğu enfeksiyonu kontrol altına alabilmekte ve edinsel bağışıklığın en iyi şekilde yanıt vermesine destek olmaktadır (Turvey, & Broide, 2010). Doğal immün yanıtın bileşenleri deri, mukozal ve epitelyal bariyer, antimikrobiyal peptitler, kemokinler, sitokinler, kompleman sistemi, hümorale etkenler ve monosit-makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, Natural Killer (NK) ve dendritik hücrelerden oluşur (Bologna, Jorizzo, & Schaffer, 2012). Doğal immün yanıtın başlıca görevi konak hücreye giren mikroorganizmaları tanıyarak konak hücrede erken savunma sistemini aktive etmektedir (Bologna, Jorizzo, & Schaffer, 2012). Doğal immün yanıt, edinsel immün yanıtın aksine patojenlerin üzerinde bulunan moleküler biçimleri tanıyan reseptörler kullanır. Mikroorganizmalarda bulunan bu moleküller onların yaşamlarının devamlılığı ve virulansları için önemlidir, seleksiyona uğramazlar, konakta bulunmazlar, korunmuş yapılardır (Goldsmith ve ark., 2012). Mikroorganizmalar arasında korunmuş olan bu yapılara Patojen İlişkili Moleküler Patern (PAMP) denir. Bu yapıları tanıyan reseptörlere ise patern tanıma reseptörleri (PRR) denir (Bologna, Jorizzo, & Schaffer, 2012; Bauernfeind, & Hornung, 2013; Goldsmith ve ark., 2012). PRR'ler ayrıca doku homeostazının bozulması, hücresel stres, fiziksel zedelenme, metabolik dengesizlik ve UV hasarı gibi sebeplerle konak hücreleri tarafından salgılanan hasarla ilişkili moleküler paternleri (DAMP) tanıyabilmektedir (Bauernfeind, & Hornung, 2013; Turvey, & Broide, 2010). PRR'lerin aktivasyonunun gerçekleşmesi enflamatuvar kaspazların aktivasyonu ya da proenflamatuvar gen ifadesi ile gerçekleşmektedir (Bauernfeind, & Hornung, 2013). PRR ailesinin çeşitli üyeleri mevcuttur, bunlardan en önemlilerinden biri de meyve

sineğinin (*Drosophila*) Toll geninin eksprese ettiği memelilerde bu proteine eş değer olan Toll benzeri reseptörleridir (Toll like receptors -TLR) (Bologna ve ark., 2012; Goldsmith ve ark., 2012). Bakteriyal ürünlerin tanınmasında sitoplazmada yer alan TLR'lere benzer lösün açısından zengin alana sahip bir başka PRR ailesi mevcuttur. Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptör (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor-NLR) şeklinde adlandırılan patern tanıma reseptörü inflamazom adı verilen multiprotein kompleksinin gelişiminde rol alırlar (Kambe ve ark., 2010; Modlin, R. L., 2012). Diğer başka moleküllerde TLR ve NLR'lere ek olarak patojenlerin tanınmasında görev alırlar. Bunların arasında RIG1 benzeri reseptörler (RIG1 like receptors-RLR) myeloid hücreler üzerinde ifade edilen tetikleyici reseptör (Trigger receptor expressed on myeloid cells-TREM) proteinleri, siglec molekülleri ailesi ve C-tipi Lektin Reseptörleridir. (C-type Lectin Receptors -CLR) (Goldsmith ve ark., 2012). CLR, antijen sunan hücre (ASH) üzerinde eksprese edilmektedir. PRR'lerinin mikroorganizmaların etkili bir şekilde tanınmasına yardımcı olmaları, fagositoz mekanizmasını kolaylaştırmaları ve sinyal yollarının aktivasyonunu gerçekleştirmeleri antimikrobiyal aktivite ile sonuçlanmaktadır (Goldsmith ve ark., 2012; Modlin, 2012). Bunlardan TREM protein aile üyelerinin esas işlevleri ise doğal immün yanıtların artırılmasıdır. TLR'ler birçok bakteri, fungus ve virüslerde bulunan PAMP'ları tanımada yetkindirler. TLR'lerinin aktifleşmesiyle antimikrobiyal efektör moleküllerin uyarılması aynı zamanda ko-sitümülator (eş-uyaran) moleküllerin ifade edilmesi ve çeşitli sitokinlerin salgılanmasını sağlayarak edinsel immün yanıtın aktivasyonunu gerçekleştiren sinyal yollarını aktifleştirirler (Goldsmith ve ark., 2012). TLR'ler geniş bir aileye sahiptir. Bugüne kadar 11 tane TLR tanımlanmıştır. Bu TLR'lerin her biri farklı mikrobiyal paternleri tanımaktadır (Turvey, & Broide, 2010). TLR2 (TLR1 ya da TLR6 ile beraber) peptidoglikanların ve lipoproteinlerin, TLR4 lipopolisakkaritlerin, TLR5 bakteriyal flagellin yapılarını TLR9 bakteriyal CpG DNA dizilerinin tanınmasında rolleri mevcuttur (Bologna ve ark., 2012; Kambe ve ark., 2010). TLR3 virüslerdeki çift zincirli RNA molekülünü TLR7 ve TLR8'de virüslerde bulunan tek zincirli RNA molekülünü tanırlar. TLR'leri aynı zamanda kendilerine spesifik olan lokasyonlarda yer alırlar. TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 endozomlarda bulunmaktadırlar. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6

reseptörleri ise hücrenin yüzeyinde eksprese olurlar, hücre dışı ortamda bulunan mikroorganizma parçacıklarını ve PAMP'ları tanırlar (Goldsmith ve ark., 2012; Modlin, 2012).

2.8. Doğal İmmün Sistemin Hücreleri

Doğal immün yanıtta fagositler çoklu sitotoksik mekanizmalar ile hedeflerini tanıma, bağlanma ve fagosite etme işlevine sahip hücrelerdir. Bu hücreler makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler (PMNL) olan monositler, nötrofiller, makrofajlar ve eozinofillerden oluşan fagositik işlev gösteren hücre gruplarıdır (Yutin ve ark., 2009).

Monositler

Monositler, hematopoetik kök hücrelerden köken alan, kan dolaşımından periferik dokulara geçerek makrofajlara ve dendritik hücelere dönüşebilen homeostazda, enflamasyonda rol oynayan hem doğal hem edinsel immün yanıtlara aracılık eden hücrelerdir. Monositler büyük yelpazede plastisite ve heterojen yapı gösterirler. Bu nedenle farklı işlevsel fenotiplere farklılaşırlar (Cole, & Ziegler, 2007; Ravenhill ve ark., 2020). Monositler M-CSF gibi farklı sitokinlerin kontrolü ve PU.1, IRF8 ve KLF4 gibi farklı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile myeloid soyunun (CFU-GM) progenitör hücrelerinden kemik iliğinden kaynaklanır. Monositler esasen dokuda yaşayan makrofajların öncüleridir. Mononükleer fagositler olarak görülmektedirler (Terry, & Miller, 2014). Kandaki lökositlerin yaklaşık %3'ünü oluştururlar ve kan dolaşımında ömürleri yaklaşık 1-3 gün arasındadır (Collin ve ark., 2011). Farklı dokulara yerleşmeden önce dolaşımda bulunan kana salınırlar ve dokuya özgü makrofajlara farklılaşırlar. Dokuya özgü makrofajlara örnek, karaciğerde bulunan kuppfer hücreleri ve akciğerdeki alveolar makrofajlardır. Monositler, nötrofiller ve makrofajlara kıyasla kısmen daha zayıf fagositoz yapan hücre grubudur (Wong ve ark., 2012). Monositler, insanlarda dolaşan lökositlerin yaklaşık olarak %10'nunu temsil etmektedir (Rees, 2010). İnsan monositleri heterojen popülasyona sahiptir. CD14 ve CD16 ekspresyonlarına göre üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar; Klasik monositler (CD14⁺⁺ CD16⁻) intermediate (CD14⁺⁺ CD16⁺) ve klasik olmayan (CD14⁺ CD16⁺⁺) monositler şeklinde farklı alt gruplar tanımlanmıştır

(Cole, & Ziegler, 2007; Höpfner ve ark., 2019; Ravenhill ve ark., 2020). Klasik monositler, dolaşımda bulunan monositlerin ~ %85'ini, intermediate monositler ~ %5'ini ve klasik olmayan monositler yaklaşık ~%10'unu oluştururlar (Cole, & Ziegler, 2007). Klasik monositler fagositik özellik gösterebilir ve enflamatuvar sitokinler salgılayabilirler. Klasik olmayan monositler ise zayıf fagositik özellik gösterebilirler (Höpfner ve ark., 2019; Yin ve ark., 2017). Klasik monositler, monosit kaynaklı dendritik hücrelere farklılaşabilir (Menezes ve ark., 2016). Bu nedenle, klasik (proenflamatuvar) monositler, antijen sunma kabiliyetleriyle edinsel immün yanıtları uyarma yeteneğine sahip olmasıyla önemli bir role sahiptir. Klasik olmayan (anti enflamatuvar, pro-onarım) monositler kompleman ve FcR aracılı fagositoz, transendotelyal göç, antiviral immün yanıtlar ve yara iyileşmesinde rol oynar (Gren ve ark., 2015; Schmidl ve ark., 2014). Monositlerin gelişim basamakları üzerinde yapılan araştırmalar, klasik monositlerin kemik iliğinden üretildiğini, klasik olmayan monositlerin ise klasik monosit havuzundan geliştiğini göstermektedir (Patel ve ark., 2017).

Eozinofiller

Eozinofillerin en önemli görevlerinden biri konakçı hücreyi patojenler ve parazitik enfeksiyonlara karşı savunarak konakçıyı korumaktır. Konakta parazitik enfeksiyon meydana geldiğinde savunma mekanizması devreye girer ve parazitin yüzeyini kaplayan antijene özgül IgE antikorları sentezlenir. Eozinofillerin yüzeyinde düşük afiniteli yüzey reseptörleri (FcERII-CD23) bulunur. Bu reseptörler aracılığıyla IgE antikorlarına bağlanır ve aktivasyonları gerçekleşir. Eozinofiller, nötrofil ve makrofajların aksine çok zayıf fagositik özellik göstermektedirler. Eozinofillerin bünyesinde büyük granül yapılarının içerisinde eozinofilik katyonik protein, majör bazik protein, eozinofil peroksidaz ve nörotoksin bulunmaktadır. Eozinofiller IgE antikoruna bağlandıktan sonra aktivasyonlarının ardından parazitik yapıları öldüren bu toksik ürünleriyle beraber prostaglandin, lökotrien ve çeşitli sitokinler salgılanır. alerjik reaksiyonların patogenezinde önemli rol oynarlar (Bologna ve ark., 2012).

Bazofiller ve Mast Hücreleri

Bazofiller, vücutta en az bulunan granülositlerdir. ilk olarak 1879'da Paul Ehrlich tarafından benzersiz mikroskopik görünüşleri sayesinde farkedilmiştir. Bazofiller, hemetopietik kök hücrelerden köken alır ve olgunlaşmalarını tamamlamak üzere kemik iliğine göç ederler. Olgunlaşmalarının tamamlanmasının ardından dolaşıma katılırlar (Buchwalow, Boecker, & Tiemann, 2015; Voehringer, 2013). Periferik lökosit popülasyonlarının yalnızca % 1'ni oluşturmaktadırlar (Ishizaka ve ark., 1972). Dokularda yerleşik olarak bulunan mast hücrelerine morfolojik ve işlevsel benzerlikleri aynı zamanda periferik kanda erişilebilir olmaları sebebiyle mast hücreleri hakkında bilgi edinmek için araştırmacılar tarafından araç olarak ta kullanılmışlardır (Siracusa ve ark., 2013; Schroeder, 2009). Bazofiller helmintlere karşı immün yanıtın düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır (Ogilvie, Hesketh, & Rose, 1978; Rothwell, & Dineen, 1972). Yapılan son çalışmalar, bazofillerin regülasyonları ve fonksiyonlarında farklılıkların olduğunu ortaya koymuştur. IgE bağımlı mekanizmalar yoluyla aktivasyonu gerçekleşen klasik IL-3 ile aktive olan bazofiller ve timik stromal lenfoprotein (TSLP) ile uyarılan IgE'den bağımsız mekanizmalar sergileyen bazofiller olarak iki farklı bazofil popülasyonu tanımlanmıştır. (Siracusa ve ark., 2013; Siracusa ve ark., 2013; Siracusa ve ark., 2011). Bu iki farklı popülasyonun, immün yanıt ve enflamasyonda farklı düzenleyici mekanizmalara ve fonksiyonlara sahip oldukları belirtilmiştir. IL-3 ve IgE bazofillerin klasik düzenleyicileridir. IL-3 bazofiller üzerinde büyüme, gelişim ve hayatta kalma gibi önemli faktörlere sahiptir (Ohmori ve ark., 2009; Voehringer, 2012). IL-3 daha çok aktive olmuş olan T hücreleri tarafından üretildiğinden *Nippostrongylus brasiliensis* ve *Strongyloides venezuelensis* gibi parazitlere ve helmintlere karşı immün yanıtta bazofilleri uyarmada önemlidir (Ohmori ve ark., 2009; Shen, 2008). IL-3 reseptörünün (IL-3R) alt kümesi olan IL-3Ra, fetal gelişimleri sırasında bazofil yüzeyinde ifade edilen ilk markerlardır. IL-3 bazofiller için önemli hematopoetik büyüme ve sağ kalım faktörüdür. İn vivo ve in vitro çalışmalarda bazofil sayılarını arttırmaktadır. Ayrıca bazofillerin efektör fonksiyonlarının endüklenmesinde de gereklidir. IL-3 ve IL-3R etkileşimleri bazofillerde IL-4 üretimini gerçekleştirir (Voehringer, 2012). İnsan bazofilleri IL-3 ile uyarıldığında IgE aracılı çarpraz bağlanmaya cevap olarak daha fazla IL-4 ve IL-3 salgılamaktadır (Gibbs ve ark.,

1996; MacGlashan ve ark., 1994). Bazofillerin aktivasyonunda çalışılmış en iyi mekanizmalardan biri yüksek afinite gösteren reseptörü FcERI ile IgE'nin etkileşimidir (Galli, & Tsai, 2012; Kinet, 1999). IgE ile aktifleşen bazofiller Adenozin trifosfat (ATP) ve histamin gibi çeşitli efektör molekülleri ortama salgılamak için degranüle olmaktadır. Aynı zamanda IL-4, IL-13, lökotrienler ve trombosit aktive edici diğer efektör moleküllerin sekresyonunu da gerçekleştirmektedir (Broide, 2001). Bazofiller yüzeylerinde başka Fc reseptörlerini de ifade ederler. Bunlar aktive edici FcγRIIA ve inhibitör FcγRIIB reseptörleridir (Cassard ve ark., 2012). Bazofillerde ki bu reseptörler Src ailesi kinazları Lyn, Fyn ve Syk aracılığıyla sinyal vererek geniş bir yelpazede hücrel değişikliği aktive ederler (Bruhns, & Jönsson, 2015). IL-3 bazofiller için önemli bir hematopoetik faktördür, IgE ile aktivasyon bazofil yanıtları için kritiktir. Bazofillerin fenotipik olarak ayırt edici yanları hücre yüzeylerinde HLA-DR⁻ CD123⁺ belirteçlerinin ekprese edilmesidir (Cardoso, & Santos-Silva, 2019). Fonksiyonel olarak farklı bazofil popülasyonlarının tanımlanması IgE, IL-3 ve TSLP moleküllerinin bazofiller üzerinde uyarımı ile gerçekleşmektedir. Son çalışmalar TSLP tarafından uyarılan fonksiyonel olarak farklı bazofil popülasyonunun varlığını ortaya koymaktadır (Hammad & Lambrecht, 2015; Kim ve ark., 2014; Noti ve ark., 2014; Siracusa ve ark., 2011; Siracusa ve ark., 2013b). TSLP tip II immün yanıtlarının esas başlatıcısı olarak karşımıza çıkmaktadır. Birlikte değerlendirildiğinde IL-3, TSLP bazofil gelişimi ve anti-helmint immün yanıtlarda önem taşımaktadır (Hammad, & Lambrecht, 2015; Liu, 2006).

Mast hücreleri, vücudumuzun dış ortam ile temas ettiği deri gibi yerlerde lokalize olmaları ve patojenlere karşı direkt ya da indirekt olarak yanıt vermeleriyle doğal immün yanıtın nöbetçi hücreleri olarak adlandırılmaktadır (Metz, Siebenhaar, & Maurer, 2008). Mast hücreleri doku dağılımı ve içerdikleri enzimlere göre iki alt popülasyona ayrılabilir. Mukozal bağ dokuda bulunan mast hücreleri yalnızca tripsin içermekteyken bağ dokuda yerleşik olan mast hücreleri tripsine ek olarak kimotripsinde içermektedir. (Bologna, Jorizzo, & Schaffer, 2012). Mast hücreleri de bazofiller gibi yüksek afiniteli IgE reseptörleri sergilemektedirler. Mast hücreleri yüzeylerinde sergiledikleri TLR, kompleman ve IgE reseptörleriyle algıladıkları farklı tehlike uyarılarını ve patojenlere karşı proteaz, histamin, sitokinler, kemokinler ve aynı zamanda

lipid mediyatörleri içeren granülleri sekrete etmektedirler. Lipid mediyatörlerinin salınımının ardından doğal immün yanıtta önemli olan kaşıntı oluşumu, vazodilasyon, ekstrasvazasyon, eksojen toksik peptitlerin yıkımı ve enflamatuvar hücrelerin göçü gelişmektedir (Metz ve ark., 2008). Bir diğer şekilde mast hücreleri dendritik hücrelerin aktivasyonu, göç etmeleri, olgunlaşmalarında benzer şekilde T ve B hücrelerin aktivasyonu ve göç etmelerine yardımcı olarak edinsel immün yanıtlara optimal bir düzeyde katkı sağlamaktadırlar (Metz ve ark., 2008).

Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler (DH) Steinman ve Cohn tarafından ilk olarak 1973'te tanımlanmıştır (Steinman , & Cohn, 1973). Dendritik hücrelerin heterojen ve plastisite özelliklerinden dolayı fenotipik ve fonksiyonel olarak farklı birçok altpopülasyonu tanımlanmıştır. Yapılan araştırmalarda makrofajların ve DH öncülerinin kemik iliğinde aynı soydan gelerek “klasik DH öncüsü (KDH), plazmasitoid DH öncüsü (pDH) ve monosit öncüsü” olarak farklılaştığı bildirilmiştir (Liu ve ark., 2009). DH'ler doğal ve edinsel bağışıklık arasında köprü görevi görmektedir (Del ve ark., 2010). Profesyonel ASH grubu arasında büyük önem taşımaktadırlar. DH'ler immün sistemin nöbetçi hücreleri olarak da adlandırılmaktadırlar. Kemik iliği öncüllerinden köken almaktadır. Kana geçip lenfoid olmayan dokulara yerleşerek yabancı antijenleri peptid-MHC kompleksleri şeklinde hücre yüzeyinde sunum yaparlar. Aynı şekilde kan yoluyla göç ettikleri sekonder lenf düğümlerinde T lenfositleri ile iletişim kurarak yardımcı T hücre (T helper) ve öldürücü T hücrelerinin (Sitotoksik T) aktivasyonunu gerçekleştirirler (Cruse ve Lewis, 2010). DH'ler yüksek seviyede ko-stimülatör B7 ifade eden hem MHC Sınıf I hem de MHC Sınıf II molekülleri ile antijen sunabilen tek ASH grubudur. Böylelikle hem CD8⁺ hem de CD4⁺ T hücrelerini doğrudan aktive edebilmektedirler (Cumpbell, & Reece, 2008).

İmmün yanıtın kontrol edilmesinde ve tolerans gelişiminde rolleri olan önemli hücrelerdir. DH'ler kemik iliğinden köken alarak tüm vücut dokularında dağılmışlardır. Olgunlaşmamış (immature) DH'ler antijeni yakalayıp pek çok reseptör sergileyerek immün yanıtı düzenlerler ve self, non-self antijenleri tanıyabilirler. PAMP veya DAMP

ile karşılaşma sonrasında olgun (mature) evreye geçerler. Gerçekleşen bu olgunlaşma sayesinde fenotipik, antijenik değişiklikler ile lenf nodu göçüne neden olur. DH alt grublarına baktığımızda myeloid dendritik hücre (mDH) veya konvansiyonel dendritik hücre (KDh) ve plazmasitoid dendritik hücre (pDH) bir diğer adıyla lenfoid dendritik hücreler olarak ele alınmaktadır. (Steinman, & Banchereau, 2007).

Myeloid DH'ler (mDH), CD34⁺ myeloid kök hücrelerden kökenlenen monositlerin GM-CSF, TNF- α , IL-4 sitokinlerinin varlığında meydana gelmektedir (Lipscomb, Wilder, & Masten, 2007; Randolph, Jakubzick, & Qu, 2008). mDH alt grupları fenotipik olarak HLA-DR⁺, CD123⁺, CD11c⁺ ekspresyonlarıyla ayırt edilebilmektedir (Qi ve ark., 2015).

Plazmasitoid DH (Lenfoid DH)'ler; IL-3, CD40L etkisiyle oluşan HLA-DR⁺CD123^{inter}CD11c⁻ hücrelerdir (Cardoso, & Santos-Silva, 2019). Lenfoid dokularda T lenfosit alanlarında yerleşimleri nedeniyle lenfoid DH'ler olarak da adlandırılmaktadır. Antijen sunumundan yoksun hücrelerdir, IFN- α ve IL-12 sitokinlerinin salınımlarını düzenleyerek allerjik hastalıklara karşı savunmada yer alan Th2 yanıtının gelişmesine katkıda bulunurlar (Yeşilyurt, & Fidan, 2011).

mDH'ler yüksek seviyede fagositik özellikte ASH'lerdir. Bu hücreler yüksek seviyede MHC sınıf I ve sınıf II antijenleri ile CD80 ve CD86 kostimülasyon molekülleri sergilerler. Dolaşımında, periferik dokularda ve lenfoid organlarda lokalize olabilirler. Bunlar yüksek seviyede migratuvar özellik gösteren hücre grubudur. Olgunlaşma ile CCR7 ifade ederek dokudan lenfoid organların T hücre zonlarına ve subkapsüler sinüslere göç ederler. Lenf düğümlerinde mDH'ler T hücre yanıtını düzenler (tolerans indüklerler veya anergi oluştururlar). mDH'ler yüksek miktarda IL-12 sekrete eder ve naif T hücrelerini Th1'e yönlendirirler (Klechevsky ve ark., 2009). pDH'ler periferik kanda, timusta, birçok lenfoid dokuda bulunabilirler ve morfolojik olarak plazma hücrelerine benzerlik göstermektedirler. pDH'ler yüksek miktarda tip I IFN sekrete ederler. Bol endoplazmik retikulumları vardır. Aynı şekilde yüksek düzeyde IFN- α salgırlar. Fenotipik olarak CD4 ve CD123 ifade ederler fakat CD11c gibi myeloid markerları sergilemezler. Antijen yakalama kapasiteleri zayıftır, aktive olmalarının ardından cDH'ler gibi MHC sınıf II ekspresyonu taşırlar, ancak naif T hücrelerini aktive etme özellikleri zayıftır (Soumelis,

& Liu, 2006). SLE (sistemik lupus eritamatoz) hastalığında ve insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu (HIV) enfeksiyonunun immunopatogenezinde pDH'ler naif T hücrelerini Th1 yolağına yönlendirebilir, bunun yanında regülatör T (Treg) hücrelerini uyarabildikleri düşünülmektedir (Manches ve ark., 2008).

Nötrofiller

Nötrofiller kanda en yüksek oranda (%40-70) bulunan lökosit alt grubudur. Başlıca görevi fagositoz olan bu hücreler, bakteri enfeksiyonu ve çevresel stresler sonucunda oluşan akut faz enflamasyonu sırasında ilk cevabı vererek enflamasyon bölgesine göç ederler (Eksioglu-Demiralp ve ark., 2001). Vücudumuzda günde yaklaşık olarak 10^{11} nötrofil üretilmektedir. Bu sayı bakteriyel enfeksiyon durumu gerçekleştiğinde 10^{12} 'ye kadar çıkabilmektedir, fakat nötrofillerin yaşam süreleri oldukça kısadır (Rosales ve ark. 2016; Rosales, 2018). Homeostatik koşullar altında dolaşımında bulunan nötrofiller işlev görecekları dokuya göç ederler işlem sonucunda makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmaktadırlar (Rosales ve ark. 2016; Scott ve Krauss 2012). Burada gerçekleşen eliminasyon önemlidir. Çünkü nötrofillerin gereken zamanda yıkıma uğratılmaması doku homeostazına zarar vererek nötrofil aracılı yıkıma ve kronik enflamasyona neden olmaktadır (Van Dyke ve Serhan 2003). Nötrofillerin enfeksiyon bölgesine gitmeleri akut enflamatuvar yanıt için önemlidir, dokulara göç etmesi enflamasyon anında konak hücre tarafından salgılanan kemoatraktanlar ve patojen kaynaklı moleküller tarafından gerçekleşmektedir. Nötrofiller fagositoz, degranülasyon ve nötrofil ekstrasellüler tuzak (NET) oluşumu gibi üç temel antimikrobiyal işlevlere sahiptir (Rosales 2018). Katelisidin (LL-37), azurosidin, insan laktoferrin, elastaz, nötrofil peptidler (HNP; α -defensinler) ve lizozimler direkt ya da indirekt antimikrobiyal aktiviteye sahip nötrofil kaynaklı moleküllerdir (Almeida ve ark. 1996, Soehnlein 2009). Patojenlerin öldürülmesi için nötrofil içinde birçok toksik moleküller üretilmektedir. Enfeksiyon bölgesine ulaşmış olan nötrofiller patojenleri fagosite ettikten sonra fagolizozom yapılarının içerisinde oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız mekanizma ile mikroorganizmaları öldürebilmektedirler (Bologna, Jorizzo, & Schaffer, 2012). Hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve oksijen üretimini kapsayan olaylar oksijen bağımlı mekanizmayı temsil eder. Oksijen bağımsız

mekanizmalar nitrik oksit sentetaz, myeloperoksidaz, lizozim ve lizozomal proteazlar gibi toksik olan enzimleri içerir. Nötrofiller tarafından salgılanan sitokinler B hücrelerinin olgunlaşma, farklılaşma ve onlara uzun yaşam sağlarken romatoid artrit gelişen kemik rezorpsiyonundan da sorumlu olabilmektedir (Mantovani ve ark., 2011). Bu moleküllere örnek olarak bakteriler üzerine doğrudan toksik etki gösteren nitrik oksit (NO), süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) verilebilmektedir. NO makrofaj, nötrofil ve lenfositlerde nitrik oksit sentaz (iNOS²) tarafından sentezlenmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile H_2O_2 'ye dönüştürülmektedir. Kimyasal ve enzimatik bir tepkime sonucunda, peroksidaz enzimi ile H_2O_2 'den hidroksil radikali (OH^-) ve hipoklorit (OCl^-) dahil, bakterinin elimine edilmesini gerçekleştiren pek çok kimyasal ürün üretilmektedir (Murphy ve ark. 2007). Nötrofiller, sitokin üreten (Tecchio ve Cassatella 2016), komşu hücrelerin aktivasyonunu düzenleyen, enflamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunan (Greenlee-Wacker 2016), uzun vadede immün yanıt için makrofajları aktifleştiren (Chen ve ark. 2014), kanser dahil pek çok hastalıkta önemli rolleri olan (Mishalian ve ark. 2017; Uribe-Querol ve Rosales 2015) aktif ve karmaşık hücrelerdir (Ericson ve ark. 2014).

Nötrofiller geleneksel olarak aynı fonksiyonlara sahip aynı granüler yapıları içeren homojen hücre popülasyonları olarak düşünülmesine rağmen son yıllarda bu görüş değişmiş ve farklı alt grupları tanımlanmıştır (Pang ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda nötrofillerin CD16 ve CD62L ekprese etmelerine bağlı olarak farklı alt gruplara ayrılabilceği gösterilmiştir (Ekstedt ve ark., 2019). CD16⁻CD10⁻ alt kümesi kemik iliğinden salınan olgunlaşmamış nötrofilleri temsil eder. İnsan olgun nötrofilleri fenotip olarak CD16⁺CD10⁺ eksprese ederler ve olgun nötrofil alt grupları olarak tanımlanır (Cardoso, & Santos-Silva, 2019). Bir diğer alt grup, T lenfositlerin aktifleşmesini ve çoğalmasını baskılar ve bu özelliklerinden dolayı süpresif nötrofiller (MDSC) olarak tanımlanır (Kamp ve ark., 2012). Süpresif nötrofiller, spesifik olarak CD11b^{high} CD11c^{high}CD16^{high}CD62L^{low} yüzey belirteçlerini ifade ettikleri gösterilmiştir (Hao, Andersen, & Yu, 2013). Süpresif nötrofiller, reaktif oksijen türleri (ROS) ve/veya nitrik oksit (NO) gibi araçlar üreterek T hücre fonksiyonlarını baskılayabilirler (Si ve ark., 2019). Hücre ölümü ile bağlantılı NETozis süreci sonunda NET oluşmaktadır. Oluşan bu

NET yapıları DNA ve histonlar gibi nükleer yapılar, primer granül, sekonder granül ve tersiyer granül proteinleri içermektedirler. NET yapıları mikroorganizmaları yakalayarak granül içerikleri sayesinde mikroorganizmanın çok etkili bir şekilde yok edilmesini gerçekleştirir (Mantovani ve ark., 2011).

Doğal Katil Hücreleri (Natural Killer Cells-NK)

NK hücreleri, doğal immün sistemin önemli hücre grubu olup hücre içi bakterilere, virüslere ve tümörlere karşı konak hücreyi savunmada önemli rolleri mevcuttur. NK hücreleri büyük granüllü lenfositler olup periferik kan hücrelerinin %5-15'ini kapsamaktadırlar. Kemik iliği, kordon kanı ve fetal karaciğerdeki hematopoietik kök hücrelerden ortamda Flt3 ligandı (FL) ve IL-15 varlığında gelişim göstermektedirler. NK hücreleri yapılarında buldukları enzimler ile hücre sel sitotoksite ile aynı zamanda sitokin ve kemokin salgılayarak doğal ve edinsel immün sistem arasında köprü görevi görürler. NK hücrelerinin, T lenfositleri gibi enfekte veya transforme olmuş hücrelerle önceden karşılaşp antijene karşı duyarlılaşmaya ihtiyaçları yoktur. Bu nedenle MHC sınırlamasından bağımsız şekilde hedef hücreleri tanıyabilmektedirler, bu da onları özel kılmaktadır.

NK hücreleri, fenotipik marker olarak yüzelelerinde bulunan CD16 ve CD56 ekspresyonuna göre farklı alt gruplara ayrılmaktadır (Papamichail ve ark., 2004). NK hücre popülasyonunun yaklaşık %90'nını kapsayan CD16^{yüksek} ve CD56^{düşük} NK hücreleri yüksek sitotoksite gösterebilmeleri ile tanımlanırken popülasyonun %10'nunu oluşturan CD16^{düşük} ve CD56^{yüksek} NK alt tipi belirgin sitokin sekresyonu ile karşımıza çıkmaktadır. NK hücrelerinin alt grupları farklı yüzey reseptörleri sergilerler. Bu farklılıklar, CD56^{yüksek} fenotipine sahip NK hücreleri yüksek seviyede C-tipi lektin reseptörleri, düşük seviyede öldürücü hücre immünoglobülin benzeri reseptör (KIR) sergilerken, CD56^{düşük} NK hücreleri ise hem KIR hem de C-tipi lektin reseptörlerini yüksek oranda eksprese etmektedirler. NK hücreleri sekrete ettikleri sitokin profillerine göre NK1 ve NK2 şeklinde iki alt popülasyona ayrılabilir (Deniz ve ark., 2002; Kimura, & Nakayama, 2005). NK1, hücreleri IL-2, IFN- γ ve TNF- α sitokinlerini salgılayan, NK2 hücreleri ise IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılamaktadır. NK hücrelerinin en

önemli özelliklerinden olan hücresel sitotoksite esas olarak iki farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir (Smyth ve ark., 2005). NK hücreleri aktive olduktan sonra hücre içi granüllerinde bulunan perforin ve granzim enzimlerini hücre dışına salarlar, perforin hedef hücrenin hücre zarında gözenekler açarak granzimlerin içeriye girişini kolaylaştırır. Granzimler, kaspaz yolaklarını aktifleştirerek hücrenin apoptoz mekanizmasını etkin kılar. Ek olarak NK hücreleri yüzeylerinde sergiledikleri Fas Ligandı (FasL) ve TNF ilişkili apoptoz endükleyici ligand (TRAIL) gibi moleküller ile hedef hücre zarında bulunan Fas ve TNF-benzeri ölüm reseptörlerini aktifleştirerek hücre içindeki apoptoz yolğını uyarırlar. Sitotoksik T lenfositlerinden farklı olarak NK hücreleri MHC ile gerçekleşen antijen sunumundan bağımsız olarak hedef hücreyi tanıyabilir. NK hücrelerinin efektör işlevleri yüzey reseptörleri arasındaki denge ile korunmaktadır. Sahip olduğu bu reseptörlerden bir kısmı aktivatör bir kısmı da inhibitör görevi görmektedir. Bu reseptörlerin farklı seviyelerde aktifleştirilmesi hücrenin vereceği immün yanıtı doğrudan etkilemektedir (Moretta ve ark., 2005). NK hücrelerinin aktivatör reseptörlerinin uyarılması sitokin ve kemokinlerinin salgılanmasının yanında sitotoksite özelliğini de arttırmaktadır. İnhibitör reseptörlerinin aktive olması ise hücresel cevabı baskılayıcı yönde etkinleştirmektedir.

NK hücrelerinin işlevlerinde, yüzeylerinde bulunan aktivatör ve inhibitör reseptörlerle, hedef hücrelerin yüzeylerinde bulunan aktivatör ve inhibitör reseptörlerin ligandları arasında bir denge ve etkileşim söz konusudur. Bu aşamada farklı sitokinler NK hücrelerini uyarmakta ve aktivasyona yol açmakta, sitokinler NK hücrelerini tek başına uyarabildikleri gibi birlikte de uyarabilmektedirler. IL-12, IFN- α/β , IL-15, IL-12 ve IL-18 hem in vitro hem de in vivo olarak NK hücre aktivasyonunu sağlamaktadır. IL-12, NK hücrelerinin salgıladığı IFN- γ 'yı uyarırken, tip I interferonlar ise viral enfeksiyonlar sırasında NK hücrelerinin sitotoksik fonksiyonlarında düzenleyici rol oynamaktadır. IL-2, IL-15, IL-18, IL-21 ise NK hücre proliferasyonunda etkilidir (Joncker, & Raulet, 2008).

NK hücreleri genellikle hedef hücre yüzeyinde bulunan özgün MHC ya da MHC benzeri moleküllerle etkileşim kurar. Bu reseptörler yapı bakımından ikiye ayrılırlar; C-tipi lektin reseptörler, immünoglobülin-benzeri reseptörler (KIR) (Papamichail ve ark., 2004). C-tipi lektin reseptörleri CD94 ve NKG2 zincirlerinden oluşan heterodimerik bir

yapıya sahiptirler. Bunlardan NKG2A inhibitör sinyal, NKG2C ve NKG2E aktivatör sinyal iletimini sağlamaktadır. İnhibitör reseptör görevi gören CD94/NKG2A non-klasik class I MHC molekülü olan HLA-E ile etkileşime girer. Bu molekül, HLA-A, -B, -C ve -G'den türeyen öncü peptidlere bağlanabilir ve bu nedenle CD94/NKG2A hücre yüzeyindeki sınıf I HLA ekspresyonunu işlevsel olarak düzenlemektedir. Ayrıca CD94/NKG2A aynı peptid/HLA-E kompleksine CD94/NKG2C'den güçlü bir afinite göstermektedir (Zhang ve ark., 2005). İnsan doğal öldürücü immüoglobülin benzeri reseptörler (Killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR); CD158 da olarak bilinir) NK hücrelerinin yüzeyinde ifade edilen transmembran glikoproteinlerdir. KIR reseptörleri, NK hücrelerinin aktivasyonunda, gelişiminde ve toleransın korunmasında önemli görevleri vardır. İnsan hücrelerinin büyük çoğunluğunun yüzeyinde bulunan MHC sınıf I (HLA-A, -B ve -C) molekülleri KIR reseptörlerinin ligandı olarak bilinmektedir. NK hücrelerinin kendi hücrelerimize karşı toleransı bu moleküllerin NK hücre yüzeyinde yer alan inhibitör KIR reseptörleriyle etkileşimi ile gerçekleşir. KIR reseptör ailesi hem aktivatör hem de inhibitör olarak görev gören polimorfik 14 gen tarafından kodlanmaktadır. NK hücreleri NK1 ve NK2 olmak üzere iki farklı alt grubu olan birbirinden farklı sitokin profillerine sahip ve farklı enflamatuvar özellik sergileyen efektör hücre grubudur. Salgıladıkları sitokin profillerine göre farklılık gösteren bu hücre alt popülasyonu in vitro koşullarda IL-12 ile uyarıldığında IFN- γ ve IL-10 üreten hücre grubu NK1 olarak tanımlanmakta, IL-4 ile uyarıldığında ise IL-5 ve IL-13 salgılayan hücreler NK2 olarak adlandırılmaktadır (Deniz ve ark., 2002).

2.9. Edinsel İmmün Yanıt ve Hücreleri

Edinsel immün yanıt bireyin hayatı boyunca gelişir organizmanın kendisine ait olan ile olmayanı ayırt edebilen çeşitli patojenlere ve yabancı komponentlere spesifik olarak yanıt veren özgül adaptif veya kazanılmış immün yanıt olarak adlandırılır (Songu, & Katılmış, 2012). Antijenlere spesifik olarak immün yanıt geliştiren, bellek özelliği barındıran edinsel immün sistem hücreleri, patojenlere karşı sekonder yanıtlarda daha etkin ve kalıcı bir immün yanıt geliştirir. Edinsel immün yanıtın temel hücreleri lenfositlerdir. Hümorale ve hücreli immün yanıtın oluşur. Hücreli immün yanıtta T

lenfositleri, hümmoral immün yanıtta B lenfositleri ve onların ürettikleri antikorlar aracılık eder (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2019).

İmmün yanıtta primer akyuvarlar lenfositlerdir. Kemik iliğinde bulunan kök hücrelerden köken almaktadırlar. Timusta olgunlaşmalarını tamamlayan hücreler vücuda giren antijeni tanıyan, onlara immün yanıt oluşturan ve dolaşımında bulunan uzun ömürlü hücrelerdir. B ve T lenfositleri olmak üzere iki ana lenfosit alt grubu vardır. B lenfositler yarılanma ömrü yaklaşık 5-7 gün gibi kısa fakat T lenfositlere göre daha büyük hücrelerdir. T lenfositler ise boyut olarak küçük ama yarılanma ömrü aylar yıllar gibi daha uzun yaşam döngüsüne sahip lenfositlerdir. Üçüncü bir tür olarak değerlendirilen lenfosit çeşidi ise doğal katil hücre (natural killer-NK)'leridir. NK hücreleri doğal immün sistemin bir parçasıdır. Lenfositler, kandaki çekirdekli hücrelerin ~%25'ini oluşturur, 8-12 µm çapındaki hücrelerdir. Kanda dolaşan lenfositlerin ~%80'ni T lenfosit %10'nu B lenfosit %10'nu da NK hücreleri oluşturmaktadır (Alberts ve ark., 2008; Allison, & Lanier, 1987).

T Lenfosit ve Alt Grupları

T lenfositler, edinsel immün sistemin bir parçası olup hücrenel savunmada görev almaktadır. Kemik iliğinde bulunan hematopoietik kök hücrelerden (HKH) köken almaktadır (Lai ve Kondo, 2008). T lenfositlerin olgunlaşma aşamaları timusta gerçekleşmektedir, bu aşamada timus T lenfositlerin gelişimine destek olmaktadır (Nitta, 2008). T lenfositleri farklılaşması çeşitli hücre yüzey proteinleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu hücre yüzey proteinleri CD (cluster of differentiation) ile ifade edilmektedir. Timusa gelen olgunlaşmamış hücrelerin çoğu erken T hücre öncülleri olarak sınıflandırılmaktadır (Benz ve ark, 2008; Bhandoola ve ark, 2003). preT hücrelerinin CD4 ve CD8 ifadesi yoktur (Scollay ve ark, 1988). Stromal hücreleri MHC molekülü ile bir etkileşime girerek pozitif ve negatif seçilime tabi tutulurlar. Bu seçim sonrasında olgun T lenfositleri olarak dolaşıma katılır ve periferel lenfoid organlara taşınırlar (Lavini ve ark, 2009; Li ve ark., 2007; Nitta ve ark, 2008; Ueno ve ark., 2004). Timusta bulunan T lenfosit öncülleri gelişim aşamasına göre üç gruba ayrılmaktadır. İlki çift negatif hücreler (CD4⁻CD8⁻) ikincisi çift pozitif hücreler (CD4⁺CD8⁺) son grup ise tek pozitif hücreler (CD4⁺CD8⁻ ya

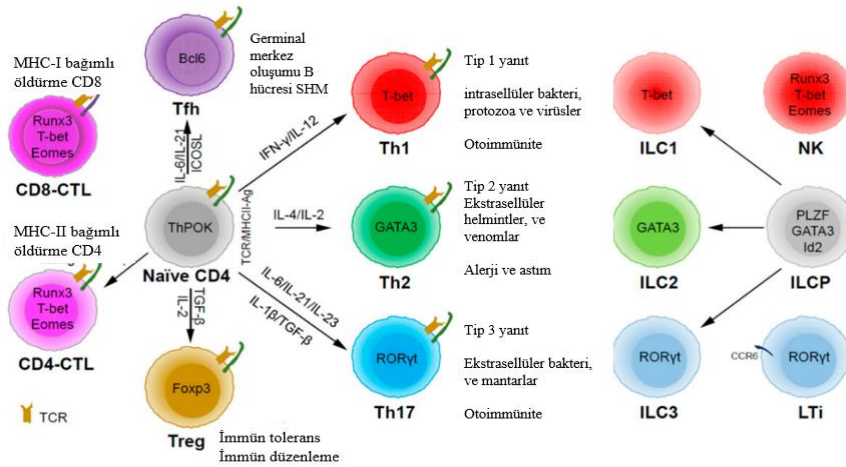
da CD4⁻ CD8⁺) (Ma ve ark., 2013). Çift negatif (DN: Double Negatif) hücreler CD25 ve CD44 yüzey moleküllerinin durumuna bağlı olarak DN1 durumundan DN4'e doğru ilerleme geçirirler. Bu evrelerdeki DN hücrelerinin fenotipik özellikleri DN1 (CD44⁺CD25⁻), DN2 (CD44⁺CD25⁺), DN3 (CD44⁻CD25⁺), DN4 (CD44⁻CD25⁻) şeklinde farklı alt gruplara ayrılmaktadır. DN1 hücrelerinin B lenfosit, T lenfosit, DH ve NK hücrelerine dönüşebilme yetenekleri mevcuttur. DN2 hücreleri B lenfositlerine dönüşme kabiliyetini yitirir, fakat DH ve NK hücrelerine dönüşebilme kabiliyetleri devam eder. DN3 hücrelerinin ise sadece T lenfositlere farklılaşabilme kabiliyetleri mevcuttur (Ma ve ark., 2013). DN2/DN3 hücreler gelişim dönemleri süresince timositlerin TCR β , TCR δ , TCR γ zincirlerini kodlayan gen bölgeleri aktifleşir ve bazı timositler TCR γ ve TCR δ zincirini edinmiş olur. β seleksiyon ile TCR β zincirine sahip hücreler bir seçilime uğrar (Carpenter ve Bosselut, 2010). Timositlerin TCR $\alpha\beta$ kompleksi MHC molekülü barındıran stromal hücrelerle etkileşim kurar. Gerçekleşen etkileşim sonucunda düşük afiniteli timositler bir sonraki aşamalara gelişim için aktive edilir. Timositler bu aşamadan başarıyla geçtikten sonra bir sonraki gelişim aşaması olan tek pozitif hücreler durumuna gelirler. Timus korteksinde gerçekleşen bu durum pozitif seleksiyon olarak adlandırılmaktadır. (Lavini ve ark.,2009).

CD4⁺ Yardımcı T Lenfositler (Helper T Lymphocytes-Th)

Kemik iliğindeki ortak lenfoid öncüllerinden köken almaktadır. Gelişimlerini timusta devam ettirirler, işlevlerini periferik dokularda ve çeşitli lenfoid organlarda sergilerler (Kumar ve ark., 2018). Efektör işlevlerini sürdürmek için naif CD4⁺ T hücrelerinin, DH'ler gibi ASH'ler tarafından iletilen patojen sinyallerini alırken önce aktifleşmesi sonra farklı T efektör (Teff) gruplarına farklılaşması gerekir. Efektör CD4⁺ T hücreleri, CD8⁺ T hücrelerinin enfekte olmuş hücreleri öldürmede ve makrofajlar gibi diğer immün sistem hücrelerinin uyarılmasına ve B hücrelerinin humoral bağışıklık yanıtlarını aktive eden antikolar üretmesine yardımcı olur (Ruterbusch ve ark., 2020; Zhu ve ark., 2009). CD4⁺ T yardımcı hücreleri üretmiş oldukları sitokinler ve ana transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonuna göre beş ana alt popülasyona ayrılabilir (Şekil 2.). Bu popülasyonlar sırasıyla Th1, Th2, Th17, Tfh ve Treg hücreleridir. Ürettikleri

sitokinler ve transkripsiyon faktörleri sırasıyla Th1 IFN- γ ve T-bet, Th2, interlökin (IL)-4, IL-5, IL-13 ve GATA3, Th17 IL-17, IL-22 ve ROR γ t, IL-21. Treg IL-10, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β , IL-35 ve forkhead box protein 3 (FoxP3) transkripsiyon faktörüne sahiptir (Fang, & Zhu, 2017). Yapılan bazı deneysel çalışmalarda Th3, Tr1, Th9 ve Th22 gibi ve sırasıyla sitokinleri TGF- β , IL-10, IL-9, IL-22 olan diğer bazı alt kümeleri tanımlamıştır. Ancak bu alt grupların her biriyle ilişkili ana düzenleyici mekanizmalar hakkındaki eksik bilgiler nedeniyle hala tartışma konusudur (Eyerich ve ark., 2009).

Naif CD4 T hücreleri, Şekil 2. de görüldüğü gibi farklı sitokinler tarafından T hücre reseptörü aktivasyonunun ardından Th1, Th2, Th17, Tfh ve Treg alt gruplarına farklılaşabilir. Bunun yanında T hücreleri hedef hücrelerini MHC sınıf II ile sınırlı şekilde öldüren sitotoksik CD4⁺ T hücreleri (CD4⁺ CTL) durumuna gelirler. İnate lenfoid hücre 1 (ILC1), ILC2, ILC3, alt grupları Th1, Th2, Th17 hücrelerinin doğal immün sistemdeki karşılıklarıdır. Sırasıyla tip 1, tip 2 ve tip 3 bağışıklık yanıtlarında rol oynarlar. ILC1, ILC2, ILC3 ve alt grupları NK hücrelere ve lenfoid doku endükleyicilerine (LTis) farklılaşan progenitörlerden farklı olarak ILC progenitörlerinden (ILCP) gelişmektedir.



Şekil 2. CD4⁺ Th ve Doğal Lenfoid Hücre Alt Gruplarının Gelişimi ve Fonksiyonları (Zhu, & Zhu, 2020).

Th1 Hücreleri

Th1/Th2 ikilisi ilk olarak 1986'da Robert Coffman ve Tim Mosmann tarafından farelerden alınan CD4⁺ T helper hücre klonlarının sitokin profilleri değerlendirilerek 2 farklı gruba ayrılabilceğini bildirmişlerdir (Mosmann ve ark., 1986). Th1 hücreleri tip1 makrofajları (M1), NK hücrelerini ve CD8⁺ T hücrelerini aktive ederek bakteri, virüs ve protozoa gibi hücre içi patojenlere karşı koruma sağlamak için tip 1 yanıtları uyarırlar. Th1 hücreleri tarafından ifade edilen önemli bir kemokin reseptörü olan CXCR3, patojen invazyonu olan enflamasyon bölgelerine doğru Th1 hücre göçünde önemli rol oynar. CXCR3 aynı zamanda insan Th1 hücrelerinin tanımlanmasında da yaygın olarak kullanılır (Bonicchi ve ark., 1998). Th1 hücreleri B hücrelerinde immünglobülin izotip dönüşümünü uyararak IgG2a antikor sentezini gerçekleştirir. Böylelikle virüs ve hücre dışı bakterilerin temizlenmesine yardımcı olur. Th1 hücrelerin aktivasyonunu güçlendiren ana faktörler, antijenin yapısı, ASH'deki eş uyaran sinyaller ve sitokin mikro çevresidir. IFN- γ ve IL-12, Th1 farklılaşmasında en önemli sitokin grubudur. Doğal immün sistem hücreleri tarafından salgılanan IFN- γ sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörü (STAT1) uyararak T-bet'i düzenler, Th1 farklılaşmasını aktive eder. T-bet, T-box ailesinin bir üyesi olup fonksiyonel olarak Th1 farklılaşmasını yöneten transkripsiyon faktörüdür. T-bet mutasyonları ya da eksikliğinde T hücreleri Th1 hücrelerine farklılaşamaz. Th1 hücrelerinin işlevlerinin düzenlenmesi sonucunda enflamatuvar hastalıklar ve doku hasarı oluşabilir (Williams ve ark., 2007). Th1 hücreleri konak savunmasında önemli bir yerinin olmasının yanı sıra multipI skleroz, romatoid artrit, insüline bağımlı diyabetes mellitus, hashimoto tiroiditi ve otoimmün gastrit gibi çeşitli otoimmün hastalıklar ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları, ateroskleroz ve sarkoidoz dahil olmak üzere diğer kronik enflamatuvar bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (Romagnani, 1997).

Th2 Hücreleri

Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 sentezleyen T hücreleri olarak tanımlanmaktadır. M2 makrofajların aktivasyonuna aracılık edebilir ve helmintler gibi parazitlerin neden olduğu enfeksiyonları yok etmek için tip 2 immün yanıtlarda rol alırlar.

Aynı zamanda enfeksiyon bölgelerine bazofiller, eozinofiller ve mast hücrelerinin göç etmesini sağlarlar (Gurram, & Zhu, 2019). IL-2 ve IL-4, Th2 hücre farklılaşmasında önemlidir. Sırasıyla STAT5 ve STAT6'yı aktive ederek, Th2 hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan ve kontrol eden GATA3 ekspresyonunu gerçekleştirir. GATA3 Th2 hücrelerinin farklılaşması için mutlaka gereklidir, hem in vivo hem de in vitro koşullarda fonksiyoneldir. GATA3 yalnızca Th2 hücre farklılaşmasıyla kalmayıp T-bet ve ROR γ t gibi diğer ana transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu da inhibe eder (Fang ve ark., 2018; Wei ve ark., 2011; Wohlfert ve ark., 2011).

Farklılaşmasını tamamlayan Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-13 olmak üzere ana sitokinleri sentezler. Tip2 immün yanıt sırasında IL-4, B hücrelerinde IgE antikor dönüşümüne destek olur. IL-5 enflamasyon bölgesine eozinofillerin göçüne aracılık eder. IL-13, helmintlerin uzaklaştırılmasını sağlar (Zhu, 2015). Th2 hücreleri ve ILC2'ler epitel hücreleri tarafından sentezlenen liganlardan göç sinyallerini alabilmek için CCR3, CCR4 ve CCR8 kemokin reseptörlerini sentezler (Knipfer ve ark., 2019; Panina-Bordignon ve ark., 2001; Sekiya ve ark., 2000). Bu kemokin reseptörleri Th2 hücrelerini, ILC2'leri DC'ler, bazofiller, eozinofiller ve mast hücreleri gibi diğer hücreleri de helmint enfeksiyonu veya proteaz alerjenlerinin neden olduğu hasarlı epitele ve enflamasyon bölgesine toplar (Gurram, & Zhu, 2019). Tip2 immün yanıtın düzensizliği patolojik yanıtlarla sonuçlanmaktadır. Helmintler gibi bazı büyük parazitlere ek olarak virüsler, bakteriler, diğer mikrobiyal olmayan uyarıcılar polen alerjileri, aşı adjuvanları, astım, atopik dermatit, gıda alerjileri ve egzama dahil alerjik enflamasyona sebep olabilir (Coffman, Sher, & Seder, 2010; Mariani ve ark., 2007; Mariani ve ark., 2012; Palm, Rosenstein, & Medzhitov, 2012; Pulendran, & Artis, 2012; Thomas, & Hales, 2007).

Th17 Hücreleri

Th17 hücreleri, nötrofillerin enflamasyon bölgesine toplanmasını ve bağırsaklar, akciğerler, deri gibi bariyer dokuların epitel hücreleri tarafından antimikrobiyal peptit üretimini düzenleyerek hücre dışı bakteri ve mantarların yok edilmesi için tip 3 immün yanıtlara destek olur (Stockinger, & Omenetti, 2017). Th17 hücreleri romatoid artrit Crohn hastalığı gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda, rol oynamaktadır. IL-17, IL-17A, IL-

17F, IL-21, IL-22 gibi proenflamatuvar sitokinleri sentezleyebilmektedir. Hücre dışı bakteri ve mantarların peptitleri ASH'leri uyararak proenflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve IL-23'ü sağlayabilir ve naif CD4⁺ T hücrelerinin Th17 hücrelerine dönüşmesini teşvik eder (Annunziato, Romagnani, & Romagnani, 2015). IL-6 ve IL-23, Th17 hücrelerinin ana transkripsiyon faktörü olan ROR γ t'nin ekspresyonunu aktive etmek için STAT3'ü uyarır (Chung ve ark., 2009; Guo ve ark., 2009). ROR γ t, IRF4, BATF ve Runx1 gibi diğer transkripsiyon faktörleriyle iş birliği yaparak Th17 hücrelerine özgü genlerin ekspresyonunu destekler (Zhu ve ark., 2010; Dong, 2008). IL-6, IL-21 ve TGF- β in vitro koşullarda Th17 hücre farklılaşmasında yer alır. Fakat Th17 hücre farklılaşması için TGF- β -bağımsız yollar da bildirilmiştir (Ghoreschi ve ark., 2010; Zhu ve ark., 2010). Farklılaşmasını tamamlayan Th17 hücreleri, hücre dışı patojenleri temizlemek için matris metalopeptidazlar (MMP), nitrik oksit (NO), sitokinler ve antimikrobiyal peptitler üretmek üzere immün olmayan ve immün hücreleri aktive etmek için IL-17A, IL-17F ve IL-22 gibi efektör sitokinleri salgılayabilir (Annunziato ve ark., 2015; Harrington ve ark., 2005; Park ve ark., 2005; Pawlak, Ho, & Kuchroo, 2020; Veldhoen ve ark., 2006). Th17 hücreleri, belirteç olarak kemokin reseptörü CCR6'yı ifade eder (Kim ve ark., 2009). CXCR3 ile kombinasyon halinde, CCR6, Th17 hücrelerini (CXCR3⁻ CCR6⁺) Th1 hücrelerinden (CXCR3⁺ CCR6⁻) ayırt etmek için kullanılabilir (Acosta-Rodriguez ve ark., 2007; Annunziato ve ark., 2007).

Th9 Hücreleri

T helper hücrelerinin yeni bir alt grubu olarak değerlendirilmektedir. Bu hücre alt grubu büyük oranda IL-9 ve IL-10 sentezlemektedir. Th2 hücrelerine benzerlik göstermektedir, fakat IL-9 üretimleri nedeniyle onlardan ayrılmaktadır. Helmintlere karşı immün yanıtta etkili olduğu görülmektedir (Dardalhon ve ark., 2008).

Tfh Hücreleri

Tfh hücreleri, esas olarak germinal merkez oluşumu, afinite olgunlaşması ve immünglobülin ağır zincir izotip dönüşümünü destekleyerek B lenfositlerin antikor

sentezlemelerine yardımcı olmaktadır. Fakat burada Tfh'den bağımsız antikor üretiminde bildirilmiştir (Crotty, 2019).

Tfh hücreleri CXCL13 kemokin reseptörü olan CXCR5'i yüksek oranda ifade eden hücre grubudur. CXCR5 ifadesi T hücre zonundan, CXCL13 açısından zengin olan B hücre folikülüne göç etmek için Tfh hücrelerinin farklılaşmasına katkı sağlar. Tfh hücreleri diğer T hücre alt gruplarına göre daha fazla oranda CD40L, ICOS ve OX40 gibi eş uyaran molekülleri ifade etmektedir. Bu eş uyaran moleküller B hücre farklılaşmasına katılır ve Tfh hücrelerinde bu moleküllerin yüksek ifadesi B hücrelerinin antikor salgılamasını artırır (Crotty, 2011). Tfh hücreleri tarafından salgılanan temel sitokin IL-21'dir ancak Tfh hücrelerinin Th1, Th2 ve Th17 hücreleri tarafından üretilen sitokinleri de salgılayabildiği bulunmuştur. Bu nedenle Tfh hücreleri Tfh1, Tfh2 ve Tfh17 şeklinde gruplandırılmaktadır (Van Besouw ve ark., 2019). Tfh hücrelerinin gelişimi bcl-6 transkripsiyon faktörüne bağlıdır. Tfh hücreleri, etkili antikor yanıtlarının sentezlenmesinde önemli olduğundan otoimmünite, enflamasyon, alerji ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda Tfh işlevleri incelenmiştir (Crotty, 2019). Tfh hücrelerinin sebep olduğu hastalıklar; Tfh hücrelerinin sayıca fazlalığına bağlı otoimmün hastalıklar, Tfh hücrelerinin sentezlenmesi ve işlevlerindeki bir hasara bağlı immün yetmezlikler gelişebilmektedir. Otoimmün hastalıkların klasik bir örneği sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığıdır. SLE hastalarının periferik kanda Tfh benzeri hücre grubunun arttığı ve patojenik oto antikorların amplifikasyonunun olduğu keşfedilmiştir (Faliti ve ark., 2019; Simpson ve ark., 2010). Tfh hücreleriyle ilişkileri diğer yaygın olan otoimmün hastalıklar ise sjögren sendromu (SS), juvenil dermatomyozit ve romatizmadır.

Th22 Hücreleri

CD4⁺ T lenfosit alt grubu olan Th22 hücreleri, bağışıklık tepkileri ve enflamatuvar hastalıklardaki önemli fizyolojik ve patolojik rolleri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu hücrelerin bazı enfeksiyöz hastalıklarda antimikrobiyal peptitleri endükleyerek koruyucu etkilere sahip olduğu ve epitel bariyerlerinin bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Qiao, Yang, Li, Ma, & Wu, 2011). Th22 hücreleri, malignitelerin yanı sıra enflamasyon, otoimmünite ve alerjik reaksiyonlar gibi

hastalıkların patogeneğinde de yer alır. (Azizi, Yazdani, & Mirshafiey, 2015). Th22 hücreleri tarafından üretilen IL-22, epitel hücreleri üzerinde etki gösteren ve farklı organlarda epitel bariyerinin bütünlüğünü koruyan homeostatik bir sitokindir. Hasarlı dokular üzerinde iyileştirici ve onarım özelliği bulunduğu bilinmektedir.

CD8⁺ Sitotoksik T lenfositler (Cytotoxic T Lymphocytes-CTL)

Sitotoksik T lenfositler periferik kandaki T lenfositlerin %20-40'nı oluşturmaktadırlar. CTL mikroorganizmaları doğrudan saldırarak öldürebilen hücreleridir. Bu nedenle bu hücrelere sitotoksik öldürücü hücreler denir. CTL'ler ASH'lerde ve hedef hücre yüzeyinde bulunan MHC-I proteini ile kompleks olan endojenik peptit antijenleri kendinde var olan $\alpha\beta$ TCR'ler ile tanıyarak aktive olurlar. CTL'ler perforin olarak adlandırılan hedef hücrenin hücre zarında delikler oluşturan enzim sentezler. Hedef hücrenin membranında oluşan boşluklardan salgıladıkları granzim enzimi içeri girerek hedef hücre DNA'sını bozar. Hedef hücre membranında oluşan bu deliklerden dolayı osmotik iyon değişiminin olumsuz etkisiyle hücre şişer kısa bir zaman sonra tamamıyla yok olur (Guyton, & JE, 2007; Williams, & Bevan, 2007). CTL'ler fenotipik olarak yüzeylerinde CD8⁺ moleküllerini eksprese edip CD4 moleküllerini eksprese etmezler. CD8, α ve β polipeptit zincirlerinden oluşan bir protein yapısında moleküldür. CD8⁺ yüzey antijeni bulduran T lenfositleri sitotoksik aktivite kazanır. Sitotoksik ve süpresör (baskılayıcı) T lenfositleri (Tc,Ts) CD2, CD3, CD5, ve CD8 proteinlerini yüzeylerinde taşır (Fitch ve ark., 1993). CD8⁺ CTL, IFN- γ , TNF- α ve IL-2 sitokinlerini sentezler. IFN- γ viral replikasyonları inhibe eder ve MHC klas I ekspresyonunu aktive eder. CTL üzerinde TCR aktivasyon kabiliyetini arttırmaktadır. IFN- γ , makrofaj uyarımı için TNF- α ile sinerjik etkileşime girer. Transkripsiyon faktörü T-bet, CD8⁺ T Hücre farklılaşması için önemli bir etkendir (Williams, & Bevan, 2007).

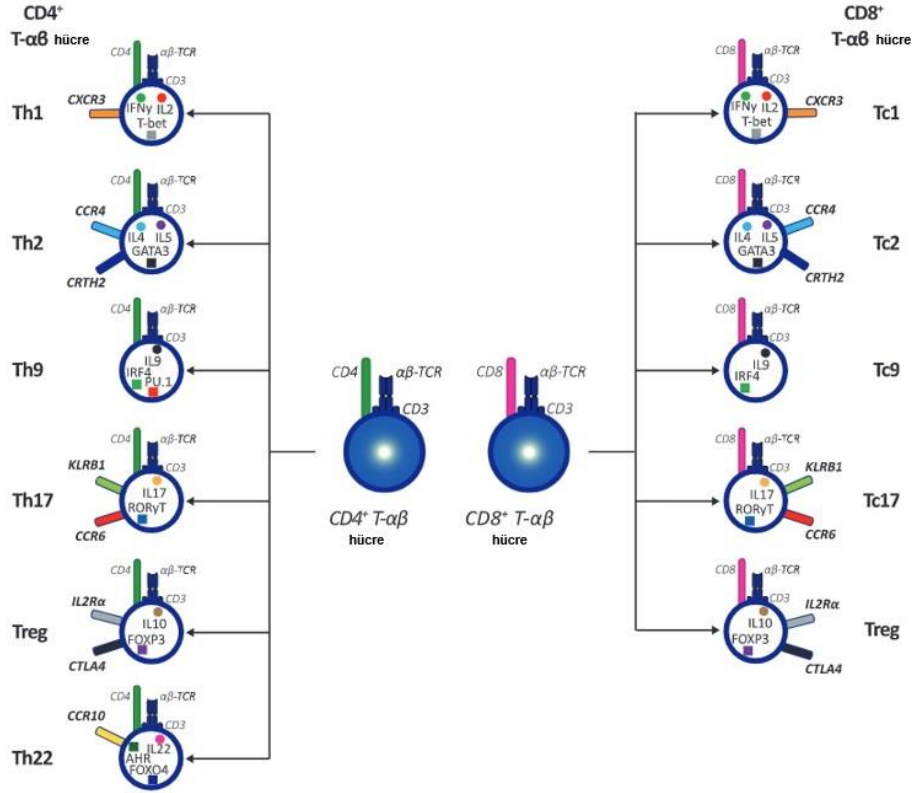
Tc Lenfosit

T lenfositleri, dışardan (örn. patojenler) ve içerden gelen tehlikelere (örn. habis hücreler) karşı güçlü bir savunma oluşturabilir. T lenfositlerinin alt kümeleri, bağışıklık sistemini kontrol altında tutar ve otoimmüniteyi düzenler. CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri

tarafından üretilen IL-22'nin immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. CD8⁺ T hücresi, IL-4 üreterek CD8⁺ hücreleri içinde ayırt edilebilen Tc2 hücreleridir. IL-4 üreten CD8⁺ T hücrelerinin rolü, birçok otoimmün hastalıkta belirlenmiştir. CD4⁺ T ve CD8⁺ T lenfositleri farklılaşma ve olgunlaşma durumlarına göre CD4⁺ T- $\alpha\beta$ hücreleri (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 ve CD4⁺ düzenleyici T hücreleri), CD8⁺ T- $\alpha\beta$ hücreleri (Tc1, Tc2, Tc9, Tc17, Tc22 ve CD8⁺ düzenleyici T hücreleri) olarak farklı alt tiplere ayrılır (Annunziato, & Romagnani, 2009; Liu ve ark.,2006; Li, & Rostami, 2010). Sitokin profiline bağlı olarak, IL-4 (Tc1), IL-10 (Tc2), (Tc10), IL-17 (Tc17), IL-21 (Tc21), IL-22 (Tc22) üreten CD8⁺ T hücreler, Tc hücrelerine farklılaşır (Becher ve ark.,1999; Sepulcre, Sanchez-Ibarrola, Moreno, & de Castro, 2005). IL-6, TGF- β ve IL-23, Tc17 hücrelerinin gelişimi ve farklılaşması için temel sitokinler arasındadır. Ciric ve ark.'ları, TGF- β 1 ve IL-6'nın Tc17 hücrelerinden IL-17A salgılanmasını endüklediğini, IL-23'ün ise patojenik Tc17'yi endüklediğini göstermişlerdir (Ciric, El-behi, Cabrera, Zhang, & Rostami, 2009). CD4⁺ T hücreleri gibi CD8⁺ T hücreleri, IL-17A'yı üreten Tc17 ve IL-22'yi üreten ancak IL-17A'yı üretmeyen IL-22 ve Tc22 gibi sitokin üretimlerine göre tanımlanan birkaç farklı alt kümede sınıflandırılır (Ronacher, Sinha, & Cestari 2018). Tc17 hücrelerinin mukoza ile ilişkili T hücrelerine ait olduğu gösterilmiştir (Volaric, Vic'ic, & Prpic'-Massari 2019). Tc17 efektör hücrelerinin saf fareleri, öldürücü influenza A etkisinden koruduğu gösterilmiştir (Hamada, Garcia-Hernandez, & Reome 2009). IL-22 üreten Tc22 hücreleri, solunum yollarında bulunan epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyardığı keşfedilmiştir (Zhang, Fujita, Mitsui, & 2013).

IL-22, genellikle IL-17 ile birlikte eksprese edilen bir Th17 sitokini olarak görülmesine rağmen, hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklık sisteminin çok çeşitli hücreleri tarafından üretilir. CD4⁺ T hücreleri (Th1, Th17, Th22) (Zheng, Danilenko, Valdez, Kasman, & Ouyang, 2007), CD8⁺ T hücreleri (Tc17, Tc22) (Ortega, Fernández-A, Carrillo, Romero,& Santamaría, 2009), $\gamma\delta$ T hücreleri (Martin, Hirota, Cua, Stockinger, & Veldhoen, 2009), doğal öldürücü T (NKT) hücreleri (Goto, Murakawa, Kadoshima-Yamaoka, Tanaka, & Nishimura, 2009), lenfoid doku indükleyici (LTi) hücreler ve belirli NK hücre alt kümeleri tümü, IL-17'den bağımsız olmak üzere IL-22 üretir. (Cella, Fuchs,

Vermi, Facchetti, & Colonna, 2009). Tc22, Th22 ve Th17 gibi hücreler tarafından üretilen IL-22, patojenlerin istilasını ve doku hasarını önlemede patojenik süreçlere katkı sağlamada büyük rol oynar. Yapılan çalışmalar sonucunda IL-22'nin doku onarımı, proliferasyonu ve mukozal bariyer savunmasında anahtar bir molekül olduğu ayrıca dokularda hem pro-fibrotik hem de anti-fibrotik roller oynadığı öne sürülmüştür.



Şekil 3. CD4⁺ ve CD8⁺ T-αβ alt kümelerinin tanımlanması (Mousset ve ark., 2019).

Naif ve Efektör T Lenfositler

İnsanlarda hayatlarının ilk 10 yılında timus'tan milyarlarca naif T lenfositleri sentezlenir (Mahnke 2013). Naif T lenfositleri antijenle karşılaşmalarının ardından klonal genişleme safhasına geçerek efektör hücelere dönüşüp enfeksiyon bölgesine doğru göç ederler. (Shedlock 2003). T hücreleri fonksiyonlarına göre yardımcı T (Th), foliküler yardımcı T (Tfh), Treg, Tc, gama-delta T (Tγδ), doğal öldürücü T (NK T), exhausted/yorgun T hücreler ya da CD45RA eksprese eden terminal olarak farklılaşmış

efektör bellek RA T hücreleri (TEMRA T) olmak üzere çeşitli alt gruplara ayrılır (Akondy, 2017).

Bellek T Lenfositler

CD8⁺ T Lenfositlerin, bellek lenfositlerine dönüşebilmeleri için naif CD8⁺ hücrelerin kök bellek hücrelere dönüştüğü daha sonra merkezi bellek ve efektör bellek hücrelerine dönüştükleri düşünülmektedir. (Flynn 2014; Gattinoni 2011; Golubovskaya 2016; Ratajczak, 2018). Naif lenfositlerin kök bellek hücreye ya da efektör hücrenin bellek CD4⁺ lenfositlere dönüşümü için THR aktivasyonu ve ASH ile T lenfositlerin sinaps oluşturması gerekir. (Gasper 2014; Valbon 2016; Zhao, 2002).

Bellek T lenfositleri, patojenin elimine edilmesinden sonra lenfoid ve periferik bölgelerde oluşur, fonksiyonlarına göre; kök benzeri bellek T hücreleri (TSCM), merkezi bellek T hücreler (TCM), TEMRA hücreleri olarak alt gruplara ayrılmaktadır (Youngblood, 2017). Bellek T lenfositleri enfekte olmuş dokularda ya da ikincil lenfoid organlarda bulunabilmektedir (Macleod 2010; Takamura, 2018).

Bellek T Lenfosit Alt Grupları

Merkezi Bellek T Lenfositler (Central Memory T Lymphocytes-TCM)

İkincil lenfoid organlarda temel olarak bademciklerde, lenf düğümlerinde, periferik dolaşımda yerleşirler. Spesifik olarak CD62L CCR7, CD27, CD28, CD45RO, CD95, CD122, LFA-1 (CD11a/CD18) ve CD44 ekspres ederler (Busch 2016; Gattinoni 2011). CD62L (L-selektin), CCR7 lenf düğümlerine ve mukozal lenfoid organlara göç etmelerine yardımcı olur (Valbon, 2016). TCM hücreleri yüksek seviyede IL-2 ve IFN- γ üretir (Rosenbulum, 2016).

Efektör Bellek T Lenfositler (Effector Memory T Lymphocytes -TEM)

Periferik dokular, akciğer, karaciğer, bağırsak gibi lenfoid olmayan dokularda yerleşim gösterirler (Ratajczak, 2018; Sallusto, 2004). TEM hücreleri CD45RO, CD95, CD122, öldürücü hücre benzeri lektin reseptör G1 proteini (KLRG1), CD62L ve CCR7

reseptörünü ifade etmezler (Busch, 2016). Yüksek miktarda IFN- γ , TNF düşük miktarda IL-2, IL-4, IL-5 sentezler (Rosenbloom, 2016). Granzim B ve perforin salgılayabilirler ve sitotoksik özellik gösterebilirler (Ratajczak, 2018). Bu hücrelerin efektör işlevleri IFN- γ ile anlam kazanır. Bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyonlarda önemli yer edinirler (Akondy, 2017). CXCR3 yüzey markeri ile TEM hücreleri ve TEMRA ile enflamasyon bölgelerine göç edebilmektedir (Geginat, 2001).

TEMRA T Hücreleri

Efektör bellek T lenfositlerinin alt grubu antijenik uyarının ardından CD45RA'yı (TEMRA) eksprese eder. CD4⁺ TEMRA T hücrelerinin dang virüsü (DENV) gibi viral etmenlere karşı rol oynadığı bilinmektedir (Al-Shura ve ark. 2020; Tsukumo ve ark., 2018). CD4 TEMRA T hücrelerinin oranı toplam CD4 T lenfositlerin % 0,3-18 arasında değişim ve bireylerde farklılık gösterebilmektedir (Youngblood, 2017). CD27, CD28'i düşük oranda perforin, granzim B ve CD57'yi yüksek oranda ifade ederler (Kared 2020).

Düzenleyici T (Regulatory T-Treg)

Treg hücreleri, immün sistemde self toleransın (kendi kendine) korunmasında, bağışıklığı düzenleyen ve kontrol eden, FoxP3 transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile meydana gelen CD4⁺ T hücrelerinin bir alt kümesi olarak sınıflandırılmaktadır (Hori, Nomura, & Sakaguchi, 2003).

Bu hücrelerin düzenleyici mekanizmaları bulunmasından dolayı self toleransın korunmasında ve enflamasyonun ortadan kaldırılmasında önemli görevleri mevcuttur (Vignali, Collison, & Workman, 2008). Transkripsiyon faktörü FoxP3 geninde bir mutasyon olduğunda hasarlı Treg hücre gelişimi ve bunun sonucunda hem farelerde hem de insanlarda ölümcül olabilecek sistemik otoimmün hastalıklara yol açabilmektedir (Bennett ve ark., 2001; CL ve ark., 2001).

Bağışıklık düzensizliği, immün disregülasyon-poliendokrinopati-enteropati-X'e bağlı sendrom (IPEX), FoxP3 mutasyonlarından kaynaklanır (Kim ve ark., 2007). Treg hücreleri, farelerde katastrofik otoimmüniteyi önler. Treg hücrelerinin düzenleyici rolleri; metabolik düzenleme, doğrudan sitoliz, antijen sunan hücrelerin düzenlenmesi ve

inhibitör sitokinlerin salgılanması olarak dört şekilde değerlendirilmektedir (Vignali, Collison, & Workman, 2008). İmmün sistem, homeostatik denge kurmak ve korumak için farklı yollar geliştirmiştir. Homeostatik dengede amaç, self antijenlere tolerans geliştirilmesi ve yabancı antijenlere karşı verilen immün yanıtlarının ise aşırı olması engellenmeye çalışılır. İç ya da dış antijenlere veya alerjenlere karşı meydana gelen immün tolerans; anerji, klonal delesyon veya Treg hücrelerinin dahil olduğu mekanizmalar tarafından gerçekleştirilir. Treg hücreleri ilk defa 1970 yılında süpresör hücreler olarak tanımlanmıştır (Gershon, & Kondo, 1970). Treg hücreleri uzun bir süre süpresör T hücresi olarak adlandırılmasının yanı sıra Treg hücrelerini tanımlayan klonların bulunamaması süpresyona sebep olan sitokinlerin ortaya çıkarılmaması gibi çeşitli nedenlerle 1980 yıllarında önemini kaybedip bu hücre üzerinde ki çalışmalara ara verilmiştir. 1995 yılında Sakaguchi ve arkadaşları farelerde tolerans da yer alan, otoimmün hastalıkları engelleyen interlökin 2 reseptörünün alfa zincirini (IL-2R α) diğer adlandırılmalarıyla CD25, TAC veya p55 antijenini eksprese eden ve yapısal olarak üzerinde barındıran CD4⁺ hücrelerini tanımlamışlardır. Bu hücreler insanda ki karşılığı Düzenleyici (regülatör) T hücresi olarak isimlendirilmiştir (Miyara, & Sakaguchi, 2008; Sakaguchi ve ark., 1995). İlerleyen teknoloji ve gelişmeler sayesinde 1998 de Shevach ve arkadaşları ile Sakaguchi ve arkadaşları tarafından CD4⁺ CD25⁺ T hücrelerinin immünsüpresif işlevleri tanımlanmış ve CD25'in bu hücreler için doğru bir marker olduğunu ve bu hücrelerin işlevlerinin ortaya çıkmasında kullanılabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca bu hücrelerin immün yanıt sırasında anerjik olduklarını, aktifleşmiş olan CD4⁺ T hücrelerinin proliferasyonunu ve IL-2 salgılamalarını, hücre-hücre temas bağımlı bir mekanizma ile inhibe ettiklerini in vitro çalışmalarda da kanıtlamışlardır. Bu çalışmaların sonucunda immün süpresif özellikteki bu hücrelere Treg hücreleri denilmiştir. 2000-2003 yılları arasında Treg hücre yüzey markeri olarak sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen-4, CTLA-4) sergiledikleri bildirilmiştir, fakat bu markerin diğer aktive olmuş T hücreleri tarafından da sergilendiği tespit edilmiştir (Miyara, & Sakaguchi, 2008). 2001 yılında Schubert ve ark'ları. Treg hücrelerinde FoxP3'ün varlığını açığa çıkarmışlar ve bunun yanında T hücre aktivasyonunu kontrol eden bir baskılayıcı transkripsiyon faktörü olduğunu ileri

sürmüşlerdir. Yapılan sonraki çalışmalarda CD4⁺ CD25⁺ T hücrelerinin eksprese ettikleri CTLA-4, CD25 ve glukortikoidle indüklenen tümör nekroz faktörü reseptör (GITR) genlerinin, FoxP3 transkripsiyon faktörünün doğrudan denetimi altında olduğu ortaya konmuştur (Hori, Nomura, & Sakaguchi, 2003). Bu sonuçlar FoxP3'ün Treg hücre popülasyonunun gelişimi, ekspresyonu, immün yanıtları düzenleyici işlev kazanmaları bakımından kilit kontrol geni olduğunu göstermiştir (Miyara, & Sakaguchi, 2008). Treg hücreleri temel olarak CD4⁺ T hücrelerinin bir alt grubunu temsil etmektedir ve bu popülasyonunun %5-10'unu oluşturur (Nizar ve ark., 2009). Treg hücreleri transkripsiyon faktörü olan FoxP3 ekspresyonu gösteren heterojen bir grup hücre popülasyonunu temsil etmektedir (Kim ve ark., 2007). CD8⁺ ve NK hücrelerinin de FoxP3 ekspresyonu yaptığı ve Treg fonksiyonuna sahip olabilecekleri gösterilmiştir (Horwitz, Zheng, & Gray, 2008). Treg hücreleri fenotipik özellikleri ele alındığında da temel olarak iki alt gruba ayrılmaktadır.

Doğal düzenleyici T hücreleri (natural regulatory T cell, nTreg): nTreg hücreleri timusta T hücrelerinin olgunlaşması sırasında gelişir. Periferde CD4⁺ T hücrelerinin yaklaşık %2-10'unu oluşturmaktadır (Bacchetta, Gregori, & Roncarolo, 2005). Yapısal olarak incelendiğinde CD25, CTLA-4 glukokortikoidle endüklenen tümör nekrozis faktör (TNF) reseptörü (glucocorticoid induced TNF receptor, GITR) ve transkripsiyon faktörü olan forkhead/winged helix transkripsiyon faktörü 3 (FoxP3) ifade ederler (Myers ve ark., 2006). CD25 ekspresyonu nTreg'ler için spesifik belirteç olarak kullanılsa da endüklenmiş Treg hücreleri (eTreg) tarafından da ifade edildiği için günümüzde nTreg hücre belirteci olarak tanımlanması anlamını kaybetmiştir. nTreg hücreleri CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ T hücreleridir (Sakaguchi, 2004). FoxP3 varlığı ise çoğunlukla $\alpha\beta$ T hücre reseptörü (THR) ile sınırlı olup, CD25'ten bağımsız eksprese olur ve etki gösterir (Fontenot ve ark., 2005). nTreg hücrelerinin oluşumu ve özgüllülüğü non-regülatör T hücrelerini andırmaktadır. Bu hücrelerin gelişimi Treg'lerin pozitif seleksiyonunda olduğu gibi otoimmün düzenleyici (Autoimmün regülatuar, AIRE) protein aracılığıyla oluşmamaktadır. AIRE, timik epitelde doku spesifik protein (self proteinler) genlerinin transkripsiyonundan ve bu yolla self reaktif klonların delesyonundan sorumlu regülatör

bir proteindir. nTreg hücrelerinin gelişimi esas olarak timik stromal lenfoprotein (TSLP) aracılığı ile sağlanmaktadır (Watanabe ve ark., 2005).

TSLP medullada CD11c⁺ DH'leri aktive eder ve bu aktivasyonun sonucunda DH'lerin yüzeylerinde CD80/86 ekspresyonu gerçekleşir. TSLP endüklenmesiyle aktive olan DH'ler MHC Class II – CD80/86 etkileşimi ile CD4⁺ CD8⁻ CD25⁺ hücrelerinden nTreg oluşumunu gerçekleştirirler (Watanabe ve ark., 2005). nTreg hücrelerin gelişimi ve işlevinde ki bir diğer önemli faktör FoxP3'tür. FoxP3, nTreg hücrelerinin gelişiminde en önemli proteindir. Timusta yüksek afiniteli THR ile ilgili bağlantılar FoxP3 ekspresyonunun endüklemesine sebep olur. Gerçekleşen bu endüksiyonda MHC Class II hücreleriyle birebir peptid etkileşimi önem arz etmektedir. FoxP3 mutasyonu gerçekleştiğinde ve FoxP3'ün eksikliği görüldüğünde, CD4⁺ CD25⁺ Treg hücrelerinin eksikliği görülür (Cui ve ark., 1995). Bunun sonucunda ise IPEX adı verilen lenfoproliferatif hastalık gelişmektedir (Cui ve ark., 1995; Lamont, & Smyth Jr, 1981). IPEX sendromunun, çoklu endokrin organ otoimmün hastalığı (Tip1 Diabetes mellitus, tiroidit vb.), şiddetli alerjik dermatit, besin alerjisi, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve fatal enfeksiyonlara sebebiyet verdiği görülmektedir (Yamaguchi, Wing, & Sakaguchi, 2011).

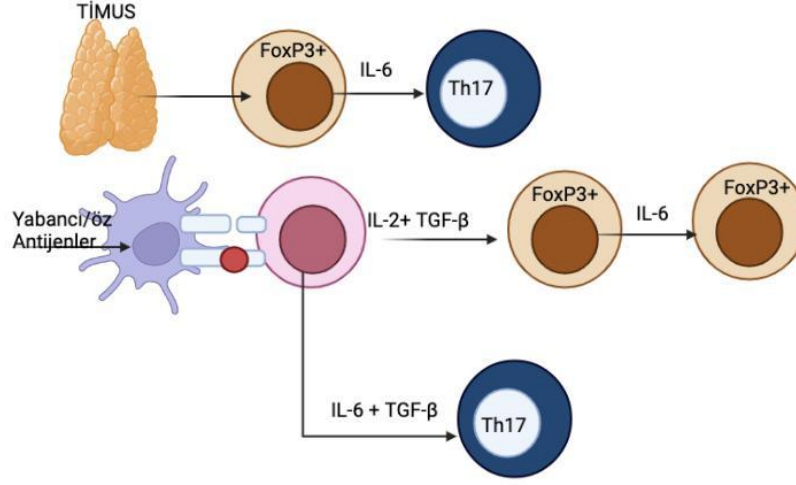
Endüklenebilen (adaptif) düzenleyici T hücreleri (induced Treg, iTreg): Periferik lenfoid organlarda CD25⁻ öncüllerinden, ortamdaki uyarım sonrasında CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ fenotipi kazanan naif T hücreleridir (Bluestone, & Abbas, 2003). iTreg hücreleri IL-2 ve TGF- β sitokinleri ile endüklenmektedir. nTreg hücrelerinden farklı bir şekilde CD4⁺ T hücrelerinden gelişirler ve bellek markerlarını geliştirebilmek için ilave uyarılara ihtiyaçları vardır (Horwitz ve ark., 2008). iTreg hücreleri bir kez uyarıldığında FoxP3, CTLA-4, TGF- β ve IL-10 ifade ederler (Nizar ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda genetik olarak TGF- β 1, CTLA-4 ve FoxP3 eksikliği olan farelerin hepsinde “Fatal Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom” geliştiği görülmüştür. IL-2 eksikliği olan farelerde de çoklu organ otoimmün hastalığının geliştiği bilinmektedir. Bu bilgiler ile IL-2 ve TGF- β iTreg hücrelerinin endüklenmesi için ortamda mutlaka bulunması gerektiğini göstermektedir. Bu sitokinlerin her ikisi de nTreg ile iTreg hücrelerinin ve bu hücrelerce eksprese edilen FoxP3'ün sürekliliği için şarttır (Horwitz, Zheng, & Gray, 2008). Bazı

istisna durumlarında bağırsakla ilişkili lenfoid dokularda (GALT: “Gut-associated lymphoid tissues”) retinoik asit, IL-2'nin yerine geçebilmekte ve proliferatif özellik sergileyebilmektedir (Sun ve ark., 2007). IL-2'nin Treg hücrelerinin FoxP3 ifadelerini idame etmeleri için gerekli olan TGF- β 'nın salgılaması veya aktivasyonuna aracılık etmektedir (Horwitz, Zheng, & Gray, 2008). TGF- β 'nın da FoxP3⁺ iTreg'leri endükleyebilmesi için CTLA-4'e ihtiyaç duymaktadır (Zheng ve ark., 2006). nTreg ve iTreg hücrelerinin antijenik özgüllükleri, oluşumları için gerek duydukları etkenler (T hücre reseptörü uyarımı ve eş-uyarım gibi) ve immünsüpresif aktiviteleri bakımından önemli farklılıkları vardır (Tablo 2). Bu farklar edinsel immün yanıtta iki hücre grubunun ayrı fonksiyonları gerçekleştirme ihtimalini desteklemektedir (Horwitz, Zheng, & Gray, 2008). nTreg hücreleri temel olarak timusta ifade edilen self antijenlere, iTreg hücreleri ise asıl olarak periferik lenfoid organlarda DH'ler tarafından tanıtılan periferik antijenlere yanıt olarak gelişirler (Horwitz, Zheng, & Gray, 2008). nTreg hücrelerinin gelişimleri için etkili T hücre reseptörü (THR) uyarımının yanında timusta CD28 eş-uyarımına ihtiyaçları vardır (Tai ve ark., 2005). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki CD28 eksikliği görülen farelerde nTreg hücrelerinin belirgin şekilde ekspresyonlarının azaldığı gözlenmiştir (Salomon ve ark., 2005). CD4⁺, CD25⁻ T hücrelerin periferde FoxP3⁺ CD25⁺ iTreg hücrelerine değişimleri sırasında ihtiyaç duyulan THR aktivasyonu optimal düzeyin altındadır (Kretschmer ve ark., 2005). iTreg hücreleri formasyon için ASH'ler tarafından ifade edilen B7 molekülü aracılı eş-uyarana ihtiyaç duymaktadırlar (Liang ve ark., 2005). Normal seviyenin altında bir CD28 eş uyarımı, iTreg hücre oluşumunu desteklemede yeterliken inhibitör CTLA-4 eş uyarımı iTreg hücre oluşumu için önem arz etmektedir (Zheng ve ark., 2006). Burada CTLA-4'ün önemini vurgulamak gerekirse CTLA-4 iTreg hücre oluşumu için gerekli olduğu görülmektedir, çalışmalar göstermiştir ki CTLA-4 eksikliği görülen farelerde iTreg hücre gelişiminin oluşmadığı gösterilmiştir (Tang ve ark., 2004). Üretilen bazı sitokinler Treg hücreleri üzerinde etki göstermektedir. IL-6 iTreg hücrelerini Th17 hücrelerine dönüştürebilmektedir. Ancak iTreg hücreleri, IL-6 sitokinine karşı direnç göstermektedir. Bu nedenle iTreg hücreleri, enflamasyon bölgelerinde süpresif işlevlerini yerine getirmeyi sürdürebilirler. nTreg ve iTreg hücreleri arasındaki bu farklılığın nedeni iTreg hücrelerinin nTreg hücrelerine nazaran azalmış IL-

6 reseptörü (CD126) görülmektedir (Horwitz, Zheng, & Gray, 2008). IL-6 neredeyse bütün multinükleer hücreler tarafından salgılanan bir sitokindir ve birçok otoimmün ve kronik enflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer almaktadır (Kishimoto, 1992). SLE gibi otoimmün hastalıklarda DH'ler tarafından salgılanan IL-6'nın Treg aktivitesini inhibe ettiği açıklanmıştır (Horwitz, 2007). Tümör nekroz faktörü (TNF)-reseptör (TNFR) süper ailesine ait olan Ox40'nın nTreg ve iTreg hücrelerinin oluşumu, işlevleri üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Horwitz, Zheng, & Gray, 2008).

Tablo 2. Doğal ve Endüklenmiş CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg Hücrelerin Temel Özellikleri (Horwitz, Zheng, & Gray, 2008).

	Doğal Düzenleyici T Hücreleri	Endüklenmiş Düzenleyici T Hücreleri
Temel Antijenik Özlülük	Öz Antijenler	Yabancı Antijenler
Oluşum IL-2 ve TGF-β ile indüklenme gereksinimi CD28'e bağımlılık CTLA-4'e bağımlılık	Yoktur Vardır Yoktur	Vardır Yoktur Vardır
İdame IL-2 ve TGF-β gereksinimi	Vardır	Vardır
Stabilite IL-6 etkisiyle IL-17 oluşturan hücrelere dönüşüm Diğer hücrelerin IL-17 oluşturmalarını engelleme	Vardır Yoktur	Yoktur Vardır
Baskılama IL-6'nın baskılayıcı aktivite üzerine blokajı	Vardır	Yoktur
CTLA-4:Sitotoksik T-lenfosit antijeni 4, IL:interlökin, TGF:Transforme edici büyüme faktörü		



Şekil 4. Doğal ve Endüklenmiş Treg hücrelerinin oluşumları ve sitokinlerle olan ilişkileri (Zheng, 2008).

Antijen sunan DH'ler, nTreg'lerin ve iTreg'lerin başlıca hedefleridir (Tadokoro ve ark., 2006; Tang ve ark., 2006). Olgunlaşmamış DH'ler, immünojenik ve tolerojenik alt birimlere transforme olabilir. Tolerojenik DH ve iTreg hücre arasında karşılıklı etkileşim söz konusudur. Tolerojenik DH'ler, FoxP3⁺CD4⁺CD25⁺ iTreg hücrelerini uyararak TGF-β ve IL-10 salgılanmasını tetikler. Bu sitokinler diğer olgunlaşmamış DH'leri tolerojenik olmak üzere aktive eder. DH'lerin ex vivo olarak salgıladığı retinoik asit, IL-2 ile aynı göreve sahiptir. iTreg'lerin gelişimini sağlamak üzere TGF-β tarafından CD4⁺CD25⁻ hücrelerin aktive edilmesini gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Horwitz, Zheng, & Gray, 2008). Bu nedenle Treg hücreleri, DH'lerin immünojenik özelliklerini indirgemektedir (Cederbom, Hall, & Ivars, 2000; Mahnke ve ark., 2007). Tolerojenik DH'ler, verdiği tepkide ise konvansiyonel CD4⁺CD25⁻ hücrelerini FoxP3⁺ antijene özel Treg hücresi durumuna getirmek üzere aktivasyonunu sağlar ve pozitif geri besleme döngüsünü tamamlamış olur. Böylelikle Treg ve tolerojenik DH arasında geçen bu mekanizma ile devamlı geri besleme döngüsü otoimmüniteyi engellemektedir (Horwitz, Zheng, & Gray, 2008). FoxP3 Treg hücreleri için önemlidir. FoxP3 ifadesini gösteren nTreg hücrelerinin T hücrelerinden yoksun doku ortamlarında FoxP3 ekspresyon yeteneklerini kaybettikleri görülmektedir. Bu nedenle dokuda belirgin oranda FoxP3⁻ T hücreleri (Ex-Treg: FoxP3

ekspresyonunu kaybetmiş T hücreleri) meydana gelmektedir. Treg hücrelerinde FoxP3'ün ifadesinin azalması, Treg hücrelerinin immünsüpresif özelliklerini indirgemekle kalmayıp mevcut efektör aktiviteyi ortaya çıkmasına neden olur. Ex-Treg hücreleri bulunduğu ortama IL-2 salgılaya yeteneği mevcuttur. IL-2, FoxP3 ekspresyonunun sürekliliğinde görev alan bir etken olduğundan diğer Treg hücrelerinin FoxP3 ve düzenleyici fonksiyonunun devam ettirilmesinde etkilidir (Wing, & Sakaguchi, 2010). Dolaşımdaki Treg hücrelerinin çoğunluğu deriye yönelim gösterecek şekilde düzenlenmiştir. Treg hücrelerinin deriye yönelimleri kemokin ligandları (CCL) sayesinde gerçekleşmektedir. CCL-22, CCL-17, kemokin reseptör (CCR)-4, CCL-1 ve reseptörü CCR-8 Treg hücrelerini deriye yönlendiren kemokinler ve reseptörlerdir (Hirahara ve ark., 2006). Farelerde yapılan çalışmalar ile CD4⁺CD25⁺ Treg hücrelerinin delesyonunun otoimmün hastalıkla sonuçlandığı gösterilmiştir. Üç günlük farelere uygulanan timektomi ile Treg delesyonu gerçekleştirilmiş ve Treg hücrelerinin adaptif transferinin yapılmasıyla çoklu organ otoimmün hastalıkların önlenildiği sonucuna varılmıştır (Asano ve ark., 1996; Suri-Payer ve ark., 1999).

Treg Hücrelerinin İmmün Yanıt Üzerinde Düzenleyici Etkileri

IL-2 Bağımlı Mekanizma

Treg hücreleri, proliferasyon ve sağkalımları için eksojen IL-2'ye bağımlıdır. IL-2 ya da IL-2 reseptörünün yoksunluğu, Treg hücrelerinin sayıca azalmasına ve FoxP3 yokluğunda görüldüğü gibi önemli sistemik lenfoproliferasyon ve otoimmüniteye sebep olmaktadır (Yamaguchi, Wing, & Sakaguchi, 2011).

Antijen sunan DH ile reaktif T hücreleri arasındaki temasın inhibisyonu, DH'ler antijen sunumu gerçekleştirdiğinde eğer ortamda Treg hücreleri bulunuyorsa naif T hücrelerine nazaran daha dominant olarak DH'lere afinite gerçekleştirdiğinde Treg hücreleri ile DH'ler etkileşime geçmiş olur ve bellek işlevi sergileyebilen reaktif T hücrelerinin immün fonksiyonu inhibe edilmiş olur (Yamaguchi, Wing, & Sakaguchi, 2011).

Ekstrasellüler ATP yıkımı, ATP hasara uğramış ya da aktive olmuş hücreler tarafından ortama salınabilir ve immün yanıtları arttırmaktadır. Treg hücrelerinin ekstrasellüler ATP'nin lokal yoğunluklarını azaltan ekstrasellüler enzimler ürettiği bilinmektedir (Mahnke ve ark., 2007; Yamaguchi, Wing, & Sakaguchi, 2011).

CTLA-4 Bağımlı Mekanizma

CTLA-4 bir T hücre yüzey markeridir, hücrenin apoptozunda görev almaktadır. T hücrelerinin aktive olmalarını olumsuz şekilde düzenler. Aynı zamanda CTLA-4 mutasyonları gerçekleştiğinde T hücre aracılı otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Kemp, Waterman, & Weetman, 2001; Wing, & Sakaguchi, 2011). Sağlıklı farelerde CTLA-4'ün ilgili monoklonal antikolar tarafından inhibe edilmesiyle organ spesifik otoimmün hastalıklar ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarının ortaya çıktığı gözlenmiştir (Read, Malmström, & Powrie, 2000; Sakaguchi ve ark., 2000). Treg hücrelerinde CTLA-4 ekspresyonu göstermeyen farelerin otoimmün hastalık olarak kabul edilebilecek lenfoproliferasyon gözlendiği aynı zamanda FoxP3 eksikliği olan farelerde olduğu gibi yüksek immünooglobulin E (IgE) salgılandığı bildirilmektedir (Wing ve ark., 2008). Bu bilgilerden yola çıkarak CTLA-4 aracılı baskılamının ASH işlevleri üzerinde süpresif, düzenleyici bir etkisinin olduğu ve bu süpresyonun ana mekanizma olabileceği düşünülmektedir (Wing, & Sakaguchi, 2010).

Sitokinler

IL-35, IL-10, TGF- β ve galektin-1 gibi immünsüpresif sitokinler, Treg hücrelerinin baskılayıcı işlevlerine destek olurlar (Ing, & Sakaguchi, 2010). İnhibitör sitokinlerin tek kaynağı Treg hücreleri olmamasına karşın Treg hücreleri tarafından salınan sitokinlerin in vivo Treg inhibitör işlevlerine çok büyük destekleri olduğu düşünülmektedir (Bettini, & Vignali, 2009). Treg tarafından salınan sitokinlerin otoimmün hastalık üzerinde in vivo düzenleyici etkisi olduğu net bir şekilde bilinmemektedir (Kulkarni ve ark., 1993; Shull ve ark., 1992). IL-35, IL-10, TGF- β gibi inhibitör sitokinlerin in vivo araştırmalarına dayanarak Treg fonksiyonlarına primer olarak destek oldukları düşünülmektedir (Vignali ve ark., 2008).

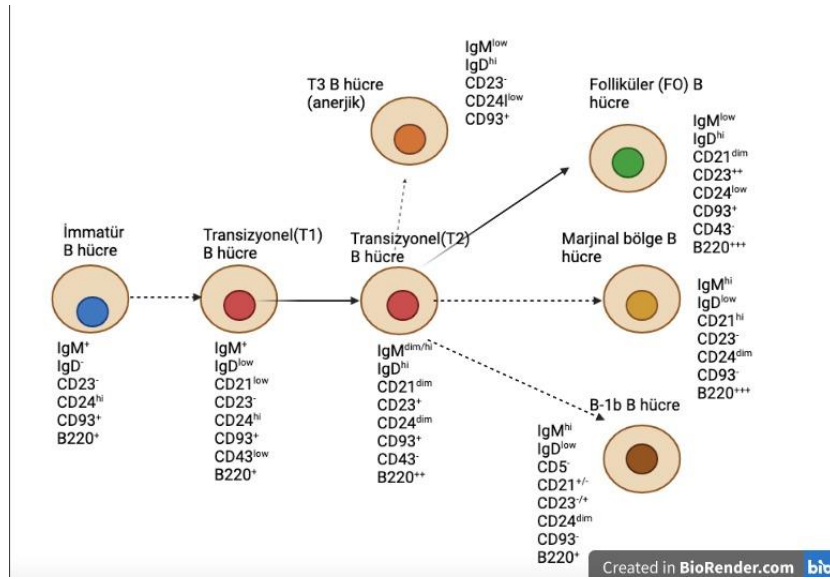
B Lenfosit ve Alt Grupları

B hücreleri, edinsel bağışıklık sisteminin önemli bir elemanıdır ve çeşitli patojenlere karşı özgüllük göstermektedir. Hematopoetik öncül hücrelerden köken alan B hücrelerine, olgunlaşma aşamasında sahip oldukları mikro çevre ve çeşitli uyaranlar etkili olmaktadır (Müller ve ark., 1994). pre B hücresinden farklılaşma sonucu meydana gelen olgun B hücreleri, aktive olmalarının ardından bellek B ve plazma B hücreleri olarak fonksiyonel B hücre alt gruplarına ayrılmaktadırlar (Melchers, 2005). B hücrelerinin gelişimleri ve olgunlaşmaları antijenden bağımsız bir şekilde kemik iliğinde tamamlanmaktadır (Amu ve ark., 2010). Olgunlaşmalarını tamamlamış naif B hücrelerinin antijen reseptörleri glikolipid, nükleik asit, lipid, polisakkarid ve küçük solübl moleküller gibi T hücreleri tarafından tanınamayan farklı yapıdaki antijenleri tanıyabilmektedir. B hücreleri, doğrudan antijenle etkileşime girerek aktive olabilmektedirler. Uzun ömürlü plazma B hücreleri, kemik iliğinin özel bölgelerinde ve bellek B hücrelerinin devamlı antijenle yönlendirilmiş farklılaşmasıyla hayatta kalmaktadır. B hücreleri, uzun ömürlü bellek B hücreleri ve plazma hücrelerine dönüşebilmektedirler. Aynı zamanda B hücreleri antikor üretmelerinin yanında, üretmiş oldukları sitokinler bakımından immün yanıtta etkili olan fonksiyonel olarak farklı popülasyonlara (Be1, Be2 ve regülatör B (Breg)) ayrılabilirler ve T hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyebilmektedirler (Durali ve ark., 2003; Harris ve ark., 2000). B hücreleri oluşumları intrauterin yaşamda fetal karaciğerden, doğumdan sonra ise kemik iliğinde gelişmektedir. Kemik iliğinde, gelişimlerini tamamlayan olgunlaşmamış B hücreler yüzeylerinde IgM eksprese ederek dolaşıma katılırlar ve dalakta olgunlaşırlar.

B hücreleri dalakta, antijenleri tanıma ve yanıt verme kabiliyeti olan foliküler hücreler durumuna gelirler. Lenfoid öncüllerden B lenfositlerin olgunlaşması yaklaşık 2-3 gün almaktadır. B hücrelerinin olgunlaşmaları ve farklılaşmaları sırasında her aşama B hücreleri üzerinde farklı bir yüzey markerleri ve immünglobülin gen ekspresyonları görülmektedir. Birbiri ardına gelişen bu aşamalarda oluşan en erken B lenfosit dizisi pro B hücreleridir. Olgunlaşma aşamasındaki bu pro B hücreleri Ig salgılamazlar. Fenotipik olarak yüzeylerinde sergiledikleri CD10 ve CD19 markerları ile diğer olgunlaşmamış hücrelerden ayrılırlar (Degner-Leisso, & Feeney, 2010). B hücrelerinin gelişmelerinde

önemli bir adım B hücre reseptörünün (B Cell Reseptor, BCR) oluşmasıdır. Edinsel immün yanıtın seçiciliğini ve özgünlüğünü oluşturmak için BCR repertuarı gereklidir. Bir diğer şekilde olgun B hücreleri, antijene özgü immün yanıt vermektedir. Bu çeşitliliği sağlayan BCR, gen havuzunda Ig gen segmentlerinin ve nükleotid yerleştirme mekanizmalarının yeniden düzenlenmesiyle gerçekleşmektedir. Ig ağır ve hafif zincir bölgelerinde bir dizi gen segmentleri mevcuttur. Bunlar; C (sabit bölge, constant), V (değişken, variable), D (çeşitlilik, diversity) (sadece ağır zincir geninde) ve J (birleşme, joining) segmentleridir (Durali ve ark., 2003; Yu ve ark., 2008; Yuan, & Tucker, 1984). B hücrelerinin yüzeylerinde bulunan IgD ve IgM yüzey reseptörleri, spesifik antijenlerle eşleştiğinde B hücre aktivasyonu başlamaktadır. Naif B hücreleri enfeksiyon ya da aşılama yöntemiyle bir mikrop veya antijen ile uyarıldığında aktivasyon gerçekleşir. Aktivasyonunun ardından antikor üreten plazma hücrelerine ve bellek B hücrelerine farklılaşırlar. B hücreleri edinsel immün yanıtta humoral bağışıklıkta yer almaktadır. Humoral immün yanıtın başlayabilmesi için iki yol izlenmektedir. Bu iki yol, T hücre bağımsız ve T hücre bağımlı olarak değerlendirilmektedir. T hücrelerinin yokluğunda lipitler, nükleik asitler ve glikoproteinler gibi protein olmayan antijenler, antikor salgılanmasını uyarmakta ve T bağımsız (Thymus Independent, TI) antijenleri olarak isimlendirilmektedir. Protein antijenlere karşı antikor yanıtı oluşturan T bağımlı (Thymus Dependent, TD) antijenler B ve T lenfosit tutulumuna gereksinim duymaktadır. Bu, B hücre aktivasyonu T hücre bağımlı gerçekleşmektedir (Obukhanych, & Nussenzweig, 2006). T hücre bağımsız B hücre aktivasyonunda TI antijenleri aynı zamanda tip I ve tip II antijenleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip I antijenleri lipopolisakkarit (LPS), CpG gibi mitojenik uyanlardır. Bu uyanlar, TLR ile B hücre aktivasyonunu uyarmaktadırlar. Bir diğer yandan tip II TI antijenleri, BCR'yi bağlayan ve antijene özgü B hücre yanıtını endükleyen polisakkaritler olarak tanımlanmaktadır. Yüksek yoğunlukta TI tip I antijenleri poliklonal aktivasyonuna bakılmaksızın B hücre çoğalması ve farklılaşmasını endükleyebilmektedir (Muramatsu ve ark., 2000). Düşük yoğunlukta ise antijene özgü antikor yanıtlarını endüklemektedir. TI tip I antijenleri olgunlaşmamış aynı zamanda olgun B hücrelerini aktivasyonunu gerçekleştirirken TI tip II antijenleri yalnızca olgun B hücrelerini aktivasyonunu gerçekleştirmektedir. T hücre bağımlı B hücre aktivasyonu iki

farklı fazda ilerlemektedir. Erken evre T hücre bölgesinde ve primer foliküllerde meydana gelmekte olup B hücre proliferasyonu, antikor salgılanması ve izotip dönüşümleri içermektedir. Geç evrede ise afinite olgunlaşması ve B hücrelerinde bellek oluşumu görülmektedir. Bu evreler lenf folikülleri ve germinal merkez (Germinal Center, GC) içerisinde gerçekleşmektedir. Antijen ile aktive olan T ve B hücreleri, foliküllerin ve T hücresi alanının ara yüzünde etkileşime girmektedir. B hücre yüzeyinde bulunan B7 molekülleri (B7-1 ve B7-2) T hücre yüzeyinde bulunan CD28'e ile eşleşerek uyarılmaktadır. Aktifleşmiş T hücre yüzeyindeki CD40L, B hücre yüzeyindeki CD40 molekülüne bağlanır. Bu bağlanmanın ardından T hücrelerinin sitokin üretimi, Ig genlerinin transkripsiyonu ve B hücre proliferasyonu aktive olmaktadır. Burada, T hücresi tarafından üretilen sitokinler, B hücre proliferasyonu ve farklılaşmanın yanı sıra izotip dönüşümlere yardımcı olarak salgılanan antijen çeşitlerini belirlemek üzere fonksiyonel olarak yardımcı olmaktadır. B hücre popülasyonunun farklı alt grupları, farklı öncül hücrelerden oluşur. Fetal karaciğerde bulunan kök hücrelerden B-1 hücreleri oluşurken, B hücrelerinin büyük çoğunluğu kemik iliği kökenli kök hücrelerden oluşmakta ve B-2 hücreler olarak adlandırılmaktadır. B-2 hücreleri marjinal zon B hücreleri, foliküler B hücreleri olarak iki gruba ayrılır. Olgun B hücrelerinin büyük çoğunluğunu foliküler B hücreleri oluşturmaktadır. λ veya κ hafif zinciriyle birlikte hem μ hem de δ ağır zincirini birlikte eksprese ederler, yani yüzeylerinde IgM ve IgD eksprese ederler. Foliküler B hücreler kanda ve lenfoid organlar arasında devamlı dolaşırlar ve lokasyon olarak B hücre foliküllerinde bulunurlar. Olgun olan fakat naif B hücreler, antijenlere yüksek afinite ile yanıt verir, birkaç ay içinde yaşamları sonlanır (Samitas, Lötval, & Bossios, 2010).



Şekil 5. Kemik iliğinden ayrılan olgun B hücrelerinin dalaktaki farklılaşma süreci (Samitas, Lötval, & Bossios, 2010).

B-1 ve Marjinal Zon B hücreleri

B-1 hücrelerinin gelişimleri, fetal karaciğerde bulunan kök hücreler tarafından gerçekleşir. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu yüzeylelerinde CD5 eksprese ederler. Erişkin bireylerde çoğunlukla mukozal bölgelerde ve peritonda yerleşirler. Klasik B hücrelerine göre daha kısıtlı bir repertuarları vardır. B-1 hücreleri, marjinal zon B hücrelerinde olduğu gibi spontan olarak IgM üretirler. Mikrobiyal polisakkarid ve lipitlerle etkileşim kurarlar. Periton bölgesinde gerçekleşen hızlı antikor üretimi B-1 hücreleri tarafından üretilmektedir. B-1 hücreleri mukozada IgA salgılayan hücrelere dönüşebilmektedir. Sınırlı repertuarları ve antijenle karşılaşmada erken dönemde etkili olmaları sebebiyle $\gamma\delta$ T hücrelerine benzerlik göstermektedir.

Marjinal Zon B hücreleri ise dalağın marjinal sinüslerinde yer alır. B-1 hücreleri gibi sınırlı repertuarları ve polisakkarid antijenlere karşı doğal antikor salgılama yetenekleri mevcuttur. IgM ve CD21 ekspresyonu sergilerler. Kan yoluyla bulaşan mikroorganizmalara hızlı bir şekilde yanıt vererek ömürleri daha kısa olan IgM üreten plazma hücrelerine dönüşebilirler. Çoğunlukla dolaşımda bulunan antijenlere karşı T hücre bağımsız immün yanıtta görev alırlar (Good-Jacobson, & Shlomchik, 2010).

Bellek B hücreleri

Olgun tecrübesiz B hücreler, antijenle karşılaşmanın ardından antikor üreten plazma hücrelerine ya da bellek B hücrelerine dönüşürler. Bellek B hücreleri, CD27 ifade eden sekonder immün yanıtta tümüyle Ig izotiplerini sentezleyebilen B hücre grubudur. Bellek B hücresi iki şekilde sınıflandırılır.

- IgM⁺ bellek B hücreleri: CD27⁺ IgM⁺ IgD⁺ (non-switched B hücreler)

- IgM⁻ bellek B hücreleri: CD27⁺ IgM⁻ IgD⁻ (izotip switched B hücreler)

Sağlıklı bir bireyde, bu iki tip bellek B hücreleri kanda yarı yarıya bulunmaktadır. IgM⁺ B hücrelerin kökeni bilinmiyor olsa da B-1 hücrelerine benzer ve T hücreden bağımsız antikor yanıtında rol almaktadırlar (Haymore, Mikita, & Tsokos, 2008). 'Switched' bellek B hücreleri, T hücre yardımıyla germinal merkezde gelişirler. Bu hücrelerin oto-reaktif antikor sentezleyebilme kabiliyetleri vardır. Bu antikorlar düşük afinite gösterirler ve sağlıklı bireylerde serumda çok düşük miktarda bulunur. Çoğu otoimmün hastalıkların gelişimlerinden bu antikorlar sorumludur. Aynı şekilde bu tip bellek hücrelerinin kapsüllü bakterilerden korunmada önemli rolleri vardır. Yapılan çalışmalar ile dalağı çıkarılmış hastalarda bu hücrelerin eksikliğiyle kapsüllü patojenlerle enfeksiyonun arttığı görülmüştür (Kruetzmann ve ark., 2003). Tekrar eden enfeksiyonu bulunmayan hastalarda IgM⁻ bellek B hücrelerinin yeterli seviyede olduğu kabul edilmektedir (Haymore, Mikita, & Tsokos, 2008). Bellek B hücreleri kordon kanında bulunmamaktadır. Sağlıklı çocuklarda 2 yaşın sonunda %10-20 düzeylerine ulaşır. Erişkinlerde ise B hücrelerinin %30-60' ını bellek B hücreleri oluşturmaktadır (Kruetzmann ve ark., 2003).

Düzenleyici B (Regulatory B-Breg)

İmmün yanıt üzerinde inhibitör etkileri olan B lenfositler olabileceği düşüncesi ilk kez 1970'li yıllarda ortaya konulmuştur (Neta, & Salvin, 1974). Yapılan iki bağımsız çalışmada Katz ve ark.'ları ile Neta ve ark.'ları selektif B hücresi eksikliği ile gine domuzlarında kontakt hipersensitivite cevaplarının şiddeti ve süresinde artış olduğunu

gözlemlemiştir (Katz, Parker, & Turk, 1974; Neta, & Salvin, 1974). O dönemlerde Neta ve ark.'ları B hücrelerinin, T hücre aktivasyonunda inhibitör etkisi olabileceğini düşünmekteydi (Katz, Parker, & Turk, 1974). 1996 yılında Wolf ve ark.'ları farelerde B hücre delesyonu olduğunda multipl sklerozun (MS) fare modeli olan eksperimental otoimmün ensefalit'de (EAE) tam olarak bir iyileşme olmadığını gözlemlediler (Wolf ve ark., 1996). Mizoguchi ve ark.'ları 2000 yıllarda ilk kez regülatör B hücre tanımını kullanarak enflamatuvar bağırsak hastalığını inihibe eden B hücre alt grubunu tanımlamışlardır (Mizoguchi ve ark., 2000). Bir sonraki çalışmalarda farelerde oluşturulan kollajen ile endüklenmiş artrit ve ülseratif kolit hastalıklarında regülatör göreve sahip olan B lenfositlerin, temel olarak IL-10 üretimi ile Th1 ve Th17'ye farklılaşmayı azalttığı ve Treg hücreleri üzerinde aktivasyona neden olduğu bildirilmiştir (Fillatreau ve ark., 2002; Mizoguchi ve ark., 2002). Breg hücrelerinin patolojik immün yanıtları inihibe etmedeki yeri yaygın olarak bilinmektedir. Breg'ler, immün sistemin negatif düzenleyicileri olarak kontrolsüz enflamasyonu ve potansiyel olarak zarar verebilecek olan otoimmün yanıtları düzenlemektedir. Anlaşılacağı üzere Breg hücrelerinin seviyesi immün yanıtın nasıl düzenlendiği konusunda yol göstermektedir. Düşük Breg hücre seviyesi otoimmüniteye ve enfamatuvar dengesizliklere neden olabilirken çok yüksek düzeyde Breg olması immünsüpresyona neden olmaktadır (Mauri, & Menon, 2015). İndirekt olarak Breg hücreleri DH'ler tarafından salgılanan pro-enflamatuvar sitokinleri inihibe ederek Th1 ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasını engellemektedir. Ürettikleri Th1 veya Th2 grubu sitokin profillerine göre B hücrelerinin işlevsel olarak, B efektör 1 (Be1) ve B efektör 2 (Be2) olarak isimlendirilen farklı iki alt popülasyona ayrıldıkları ve T hücreleriyle etkileşime girdikleri bildirilmiştir. IL-10 sentezleyen Breg hücrelerinin çoğu enfeksiyon hastalıklarında endüklendiği keşfedilmiştir (Muramatsu ve ark., 2000; Yanaba ve ark., 2008). Breg hücreleri IL-10, IL-35, TGF- β sentezi ile Th17 hücreleri, Th1 hücreleri ve sitotoksik CD8⁺ T hücreleri ve IL-12 üreten DH'ler gibi pro-enflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını inihibe etmektedir. Breg hücreleri ayrıca immünsüpresif T hücrelerinin, FoxP3⁺ T hücrelerinin ve T düzenleyici 1 (Tr-1) hücrelerinin farklılaşmasını da endükleyebilmektedir. Breg hücreleri TGF- β , IL-35 dahil immün yanıtı düzenleyen sitokinleri sentezlemektedir. LPS ile aktive edilmiş B hücreleri TGF- β sentezlemesiyle

CD4⁺ yardımcı T hücreleri, CD8⁺ efektör T hücrelerini ve anerinin apoptozunu aktive edebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki *Salmonella* enfeksiyonunda, B hücreleri tarafından IL-35 sentezlenmemesi Th1 hücre yanıtlarının artmasına aynı zamanda dalakta bulunan makrofaj seviyelerinin artışına neden olmuştur. Bir diğer bağımsız çalışmada ise aktive edilmiş B hücrelerinin IL-35 sentezlediğini ve deneysel olarak üveiti engellediği bildirilmiştir. Ayrıca Breg hücrelerinin insanlarda invariant doğal öldürücü hücre (Invariant Natural Killer, NK-T) dengesini korumada kritik olduğu vurgulanmıştır. Bugüne kadar iki Breg hücre gelişim modeli önerilmektedir. İlk olarak, timüs türevi Treg hücrelerine benzer olan Breg hücrelerinin baskılayıcı doğasından sorumlu genlerin ifadesini kontrol ettiği özel bir B hücreleri soyu olmasıdır. İkinci olarak ise belirli bir uyarılara cevap olarak B hücrelerinin bölgesel enflamasyonu inhibe etmek için düzenleyici bir fenotipe sahip olmasıdır (Matsumoto ve ark., 2011). Günümüze kadar Breg hücreleri üzerinde gen dizileme çalışmalarında FoxP3'e eşdeğer özel bir belirteç belirlenmemiştir. FoxP3 gibi transkripsiyon faktörünün belirlenmemesi, Breg hücrelerinin heterojenliği ve süpresif B hücrelerinin soya spesifik olmadığını desteklemektedir. Bu yüzden nTreg hücrelerinden farklı olarak, bir B hücresi çevresel uyarılara yanıt olarak Breg hücresine dönüşme potansiyeline sahiptir (Watanabe ve ark., 2010; Wei ve ark., 2005). Baskılayıcı özellikleriyle belirlenen Breg hücre alt grupları, genellikle anti-enflamatuvar sitokinlerin (IL-10 ya da IL-35) sentezi ile karakterize olmuş otoimmünitede enflamasyonu sınırlandıran ko-inhibitör yüzey moleküllerini ifade ederler (Gavin ve ark., 2006; Ware ve ark., 1995). Yapılan bazı araştırmalar, insanlarda Breg hücrelerinin FoxP3 ekspresyonu yaptığını öne sürmektedir (Noh ve ark., 2012).

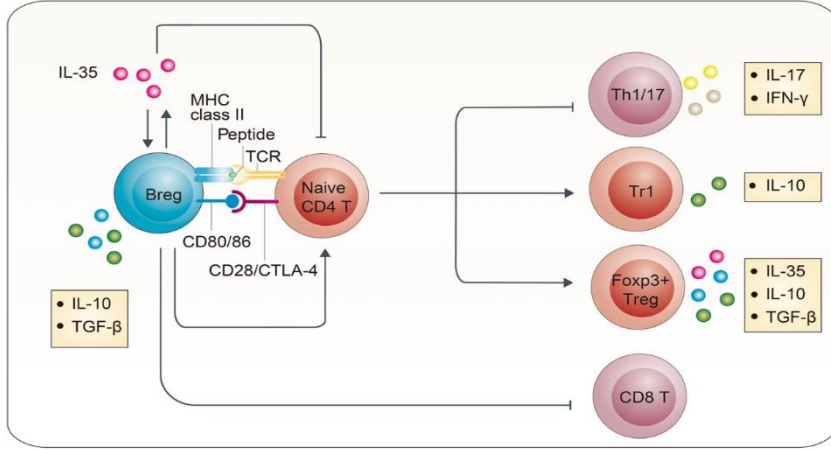
FoxP3 ekspresyonu sergileyen hücreler özellikle CD19⁺, CD5⁺ B hücrelerinde bildirilmiştir. Breg hücrelerinin farelerde tümör kaynaklı immün toleransın oluşmasına, kanserin ilerlemesine aynı zamanda anjiyogeneze destek olduğu görülmüştür (Amu ve ark., 2010; Hori, Nomura, & Sakaguchi, 2003, Noh ve ark., 2010). Yapılan araştırmalar FoxP3'ün Breg hücrelerine katkısı ve FoxP3'ün Breg hücre işlevine fizyolojik bir destek sağlayıp sağlamadığı henüz net değildir. Çünkü Breg hücreleri FoxP3 ekspresyonu olmadan enflamasyonu indirgemektedir (De Andrés ve ark., 2014; Vadasz ve ark., 2015).

Breg'lerin Etki Mekanizmaları

Breg hücreleri, immün sistemin negatif düzenleyicileri olarak kontrolsüz enflamasyonla sonuçlanabilecek, zarar verecek immün yanıtları engellemektedir. Breg hücrelerinin seviyeleri immün yanıt açısından önemlidir. Çok düşük düzeyde seyreden Breg seviyeleri otoimmüniteye ve enflamatuvar bozukluğa neden olurken, çok yüksek düzeyde Breg seviyeleri immünsüpresyona sebep olabilmektedir (Mauri, & Menon, 2015). Farelerde ve insanlarda yapılan araştırmalarda Breg'lerin enflamatuvar yanıtları IL-10 aracılığıyla inhibe ettiği gözlenmektedir. Aynı zamanda TGF- β , IL-35, IgG4 sentezlemesi, PD-L1 ve CD86 gibi hücrelerarası temas düzenleme işlevleride tanımlanmaktadır (Mauri, & Bosma, 2012; Peng, Ming, & Yang, 2018; Wortel, & Heidt, 2017). Son zamanlarda Breg hücrelerine olan ilgi ve araştırmaların artmasıyla farklı Breg hücre popülasyonları, Breg ile immün düzenlemenin ek mekanizmaları olarak ortaya konulmuştur.

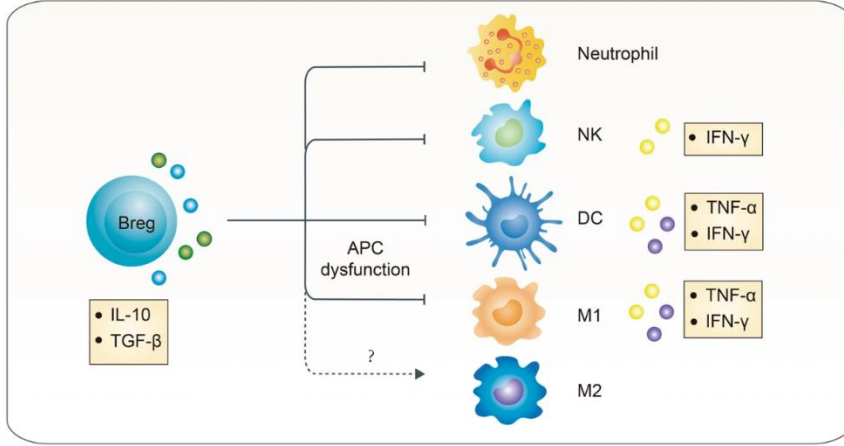
Breg Hücrelerinin Fonksiyonları

Breg hücrelerinin esas işlevi, immün sistemi negatif olarak düzenleme ve homeostazisi sağlamaktır. Bu fonksiyonlar, T hücre farklılaşmasının ve aktifleşmesinin düzenlenmesi, proenflamatuvar hücrelerin inhibe edilmesi, Treg hücre seviyelerinin korunması dahil birçok mekanizmayı kapsamaktadır (Peng, Ming, & Yang, 2018). Rosser ve ark.'ları Breg etki mekanizmalarını; aynı soydan gelen baskılama (cognate suppression), izleyen baskılama (bystander suppression), hücre temas aracılı baskılama (cell contact-mediated suppression), indirekt baskılama (indirect suppression) olarak dört bölümde değerlendirmiştir. Etki etkenlere bağlı olarak bu fonksiyonlar, IL-10 bağımlı ya da bağımsız mekanizmalar şeklinde ayrılabilir.



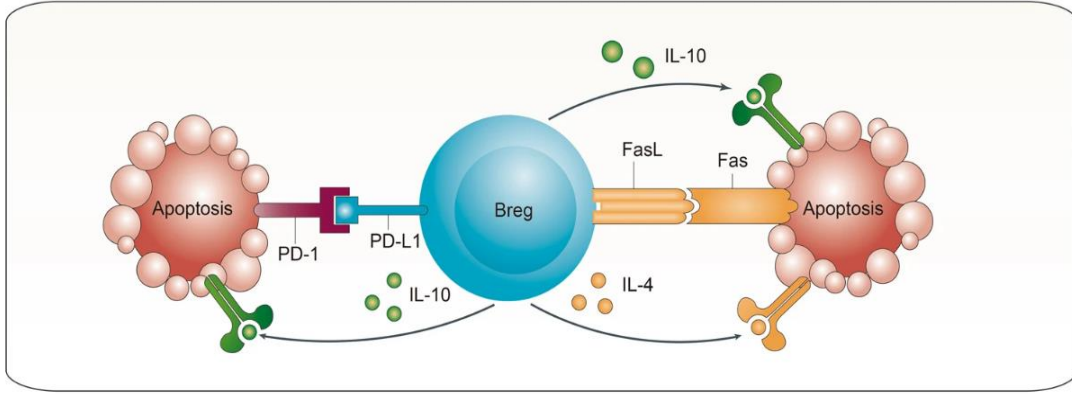
Şekil 6. Breg hücrelerinin fonksiyonlarında birden çok mekanizma görev almaktadır (Peng, Ming, & Yang, 2018).

Breg'ler, hücre teması ve anti-enflamatuvar sitokinler (IL-10, TGF- β ve IL-35 gibi) ile CD4⁺ T hücre çoğalmasını baskılamakta, FoxP3⁺ Treg, Tr-1 hücrelerini endüklemekte, Th1 ve Th17 hücrelerini farklılaştırmaktadır. CD8⁺ efektör T hücrelerini ise inhibe etmektedir (Şekil 6.).



Şekil 6.1. Breg hücrelerinin fonksiyonlarında birden çok mekanizma görev almaktadır (Peng, Ming, & Yang, 2018).

Breg'ler tarafından salgılanan IL-10 ve TGF- β , DH'lerin ve M1 makrofajların antijen sunumunu ve sitokin sentezlemesini baskılar. Kısmen M2 makrofajları aktive ederler. Nötrofiller ve NK hücreleri üzerinde negatif düzenleyici olarak etkilidirler (şekil 6.1.).



Şekil 6.2. Breg hücrelerinin fonksiyonlarında birden çok mekanizma görev almaktadır (Peng, Ming, & Yang, 2018).

Breg'lerin yüzeyinde ifade edilen PD-L1 ile FasL, IL-10 ve IL-4 sitokinleri ile birlikte sırasıyla T hücre yüzeyinde ki PD-1 ve Fas'a bağlanarak T hücre apoptozunu aktive ederler (Şekil 6.2.).

IL-10 Bağımlı Mekanizma

IL-10, enflamasyonun esas negatif regülatör sitokinidir. Breg hücrelerinin bu mekanizmanın esas destekleyicisi olduğu bilinmektedir. $CD5^+CD1d^{hi}$ B hücreleri tarafından üretilen IL-10'nun T hücre aracılı enflamasyonun baskılayıcısı olduğu keşfedilmiştir. IL-10 salgılayan hücrelerin deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) üzerindeki bağışıklık düzenleyici işlevlerini Th1 yanıtlarını inhibe etmek amacıyla gösterdiği bildirilmiştir (Fillatreau ve ark., 2002). Carter ve ark.'ları $IL-10^{-/-}$ B hücreli kimerik farelerde, $FoxP3^+$ Treg hücrelerinde ciddi bir azalma olduğunu, $IL-10^{+/+}$ B hücrelerinin ise, *in vitro* antijen uyarısına yanıt olarak $IL-10^{-/-}$ B hücreleri ile karşılaştırıldığında $FoxP3^+$ Treg hücrelerinin farklılaşmasını aktive ettiği görülmüştür. B hücresinin ürettiği IL-10'un NK hücrelerinin, nötrofillerin, DH'lerin, düzenleyici işlevlerinde görev aldığı bilinmektedir (Maseda ve ark., 2013; Matsumoto ve ark., 2014; Schuetz ve ark., 2017). Farelerde olduğu gibi insanlarda da Breg tarafından IL-10 sentezlenmesinin bozulması ya da miktarının azalması immün düzensizliklere sebep olabilir.

IL-10 Bağımsız Mekanizma

Yapılan son çalışmalarda Breg hücre işlevlerinde IL-10 bağımsız mekanizmaların görevli olduğu ortaya çıkartılmıştır (Peng, Ming, & Yang, 2018). IL-35, Breg gelişimini aktive etmenin yanı sıra güçlü bir bağışıklığı baskılayan sitokin olup Breg hücreleri için önemli bir efektör moleküldür. İn vitro çalışmalarda IL-35, B ve T lenfositlerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir. İn vivo çalışmalarda ise Treg aktivasyonunu gerçekleştirirken, Th1 ve Th17'yi baskıladığı ve deneysel otoimmün üveit modellerinde iyileşme sağladığı görülmüştür (Wang ve ark., 2014). EAE ve enterik *Salmonella* enfeksiyon modelinde bu bulguların aynı yöntemle doğrulandığı görülmüştür (Shen ve ark., 2014). Elde edilen bu sonuçlar IL-35'in Breg hücrelerinin işlevinde önemli yeri olduğunu kanıtlamaktadır. TGF- β , enflamasyonu inhibe eden bir diğer sitokindir (Fujio ve ark., 2016). Bjarnadottir ve ark.'ları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, B hücrelerinde selektif olarak TGF- β 1 ifadesi eksik olan farelerde, EAE başlangıcının erken olduğu aynı zamanda bu farelerde MSS enflamasyonun daha kuvvetli olduğu görülmüştür. Bu durumdaki yüksek enflamatuvar cevabın sebebi, artmış olan Th1 ve Th17 yanıtları ve DH seviyelerindeki artışı ile karakterize edilmiştir (Bjarnadóttir ve ark., 2016). TGF- β 'nın Treg girişimini aktive ettiği bilinmektedir. CpG ile uyarılan insan periferel B hücreleri IL-10, indolamin2-,3 dioksijenaz (İDO) enzimi ve TGF- β ile CD25⁺ FoxP3⁺ Treg hücrelerini uyarabilirler. Monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan çalışmalarda, IL-10 ve TGF- β 'nın bağımsız ve tamamlayıcı görevleri olduğu bildirilmiştir (Nouel ve ark., 2015). Breg hücrelerinin insanlarda hem TGF- β hem de IL-10 sentezlediği böylelikle Treg aktivasyonunda görev aldığı belirtilmiştir (Kessel ve ark., 2016). Breg hücrelerinin yüzeyinde ifade edilen FasL ve PD-L1'in Fas ve PD-1 etkileşimi ile apoptoz aktivasyonu, hücre hücre teması ile düzenlenen regülatör fonksiyonlara örnek olarak bildirilmiştir (Bodhankar ve ark., 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (07.05.2019 Karar no: 2019-8/8) onayının alınmasıyla birlikte çalışma planlaması yapıldı. Ocak 2021 ve Ağustos 2022 arasında Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı'na başvuran veya takip edilen 18 yaş üstü, su kısıtlaması ile düzeltilebilir hastaların kriterleri semptomatik hipervolemik hiponatremi saptanan KBY hastalarının çalışmaya alınması planlandı. Kan osmolaritesi ölçülerek pseudohiponatremi dışlandıktan ve hasta onamı alındıktan sonra semptomlarla birlikte serum sodyum konsantrasyonu <130 mEq/L olan 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 10 mililitre (ml) düz kan ve 2 ml EDTA'lı kan alındı. Su kısıtlaması ile kan serum konsantrasyonu en az 4 mEq/L yükselen ve semptomları düzelen aynı hastalardan ikinci kez 10 ml düz kan ve 2 ml EDTA'lı kan örnekleri alındı. Alınan antikoagülanlı kan örnekleri, aynı gün immünoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarında çalışılmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Laboratuvar tanısı konmuş hiponatremi tanısı alan hastalar,
- Bilgilendirilmiş hasta onam formu vermiş olan kişiler,
- 18 ile 100 yaş aralığında olan kişiler.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Uygunsuz ADH sendromuna bağlı hiponatremi olan hastalar,
- Glukokortikoid eksikliğine bağlı hiponatremi olan hastalar,
- Pseudohiponatremisi olan hastalar.

3.1. Myeloid Kökenli (Nötrofil, Monosit, Dendritik, Bazofil) Hücre Alt Gruplarının Değerlendirilmesi

İzotipik kontrol ve nötrofil alt grupları (mature, immature ve süpresör nötrofiller), monosit alt grupları (klasik, intermediate ve non-klasik monositler), dendritik hücre alt grupları (myeloid ve plazmasitoid DH) ve bazofiller gibi hücreleri fenotiplendirilmeleri için iki AHÖ tüpü alındı. Tüplere EDTA'lı periferik kan örneklerinden 100'er µl aktarıldı. Nötrofil belirteci olarak HLA-DR, CD14 immatür ve matür nötrofil CD16, CD10 süpresör nötrofil CD11c, CD62L, CD11b, CD16 monositler için HLA-DR, CD14, CD16 dendritik hücreler için (myeloid, plazmasitoid) CD16, CD11c, CD123 bazofil için CD123, HLA-DR monoklonal antikorları ilk tüpe pipetlendi. İkinci tüp izotik kontrol tüpü kontrol olarak kullanıldı. İki tüp vortexlenip oda sıcaklığında karanlıkta 10 dk inkübasyona bırakıldı. 500 µl VersaLyse (Immunotech, Beckman Coulter, France) solüsyonundan her iki tüpe eklendi ve 15 dk karanlıkta inkübasyona bırakıldı. 5 dakika 300xg'de santrifüj edilip süpernatant atılıp 1ml isoflow eklendi. 5 dakika 300xg'de santrifüj edilip, süpernatant atılıp 350 µl izoflow eklenerek AHÖ (Novious EX, Beckman Coulter, Fransa) cihazında değerlendirildi. Planlanan konjuge monoklonal antikor paneli için seçilen floresan renkleri CD16 FITC, CD123 PE, CD62L ECD, CD11c Pc5, CD10 Pc7, CD3/19/22 APC, CD14 A700, CD11b A750, HLA-DR PB, CD45 KrO şeklindedir.

3.2. T Lenfosit Alt Grupları ve Bitkinliğinin Değerlendirilmesi

İzotipik kontrol ve T hücre için iki AHÖ tüpü alındı. Tüplere EDTA'lı periferik kan örneklerinden 100'er µl aktarıldı. İlk tüpe, T hücre belirteci olarak CD3, T helper hücre belirteci olarak CD4, Sitotoksik T hücre belirteci olarak CD8, NK hücreleri belirteci olarak CD16/CD56, naif, efektör, merkezi bellek, efektör bellek, efektör bellek RA belirteci olarak CD45RA ve CD197, T hücre yaşlanması ve bitkinliği belirteci olarak CD279 ve CD57, efektör bellek alt grupları belirteci olarak CD27 ve CD28 monoklonal antikorları pipetlendi. İkinci tüp izotipik kontrol tüpü olarak kullanıldı. Her iki tüp vortexlenip 15 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildi. Her iki tüpe 500 µl VersaLyse (Immunotech, Beckman Coulter, France) eklenerek 10 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildikten sonra AHÖ'de (Novious EX, Beckman Coulter, Fransa)

değerlendirildi. Planlanan konjuge monoklonal antikor paneli için seçilen floresan renkleri CD45RA FITC, CD197 PE, CD28 ECD, CD27 PC5.5, CD279 PC7, CD56 APC, CD8 A700, CD3 A750, CD57 PB, CD3 FITC-CD16/CD56 PE, (antikor kokteyli) CD45 KrO şeklindedir.

3.3. Yardımcı T Hücre ve Sitotoksik T Hücre Alt Gruplarının ve Değerlendirilmesi (Th1, Th2, Th17, Th22- Tc1, Tc2, Tc17, Tc22)

Antikoagülanlı periferik kandan ficol (Biochrom, Berlin, Almanya) ile dansite gradient yöntemi kullanılarak periferik kan mononükleer hücre (PKMH)'ler ayrıldı. Hücreler 3 kez yıkanarak cRPMI-1640 ile sulandırılarak hücre sayımı yapıldı. Hücre sayısı 5×10^5 hücre /500 µl olacak şekilde hazırlanan hücre süspansiyonlarından, 48 kuyulu hücre kültür plağına her örnek için 2 kuyu (stimüle, STI ve unstimüle, US) kullanılmak üzere 500'er µl dağıtıldı.

Hücreleri stimüle edebilmek için stimüle kuyusuna PMA (2,5 µg/ml) ionomycin (20 µg/ml) ilave ederek hücreler %5 CO₂ içeren 37° C'lik etüvde 6 saat inkübe edildi. Herhangi bir stimüle ajan ilave edilmeyen 2. kuyudaki hücreler kontrol amacıyla kullanılmıştır (unstimüle). İnkübe edilen hücrelere 4. saatin sonunda Brefeldin A (Sigma Aldrich, 10 µg/ml) eklenerek golgi cisimciğinde protein modifikasyon ve sentezi bloke edilmiştir. Hücreler 6. saatin sonunda toplanarak AHÖ değerlendirilmesi için hazırlandı. AHÖ değerlendirilmesi için stimüle edilmiş ve stimüle edilmemiş (us; kontrol) hücreler için 2'şer AHÖ tüpü ve izotipik kontrol tüpleri kullanıldı. Tüplere hücre süspansiyonlarından 100'er µl aktarıldı. Öncelikle hücre yüzeyinde yer alan belirteçlerine yönelik boyama yapıldı. STI ve US tüplerine T hücre belirteci olarak CD3, T helper hücre belirteci olarak CD4, Sitotoksik T lenfosit belirteci olarak CD8 eklenip, 15 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildi. Ardından her tüpe 100 µl %5,5 formaldehit içeren fiksasyon reaktifinden (Reaktif 1, Intra Prep™ Immunotech/Coulter, Fransa) eklenerek 10 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her tüpe 2 ml isoflow (Sheath fluid, Immunotech/Coulter, Fransa) ilave edilerek 5 dakika 300xg'de santrifüj edildi. Süpernatant atıldıktan sonra her tüpün üzerine 100 µl PBS ile tamponlanmış saponin bazlı permeabilize lizing reaktifi [Reaktif 2, IntraPrep™

(Immunotech/ Coulter), Fransa] eklenerek, tüpler 5 dakika oda sıcaklığında karanlıkta bekletildi. İntrasellüler sitokinleri saptamak için STI ve US tüplerine konjuge monoklonal sitokin antikorları (anti-IL-2, anti-IFN- γ , anti-IL-4, anti-IL-22, anti-TNF- α , anti-IL-17A) pipetlendi. Tüpler 15 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildikten sonra üzerlerine 2 ml isoflow eklenip 5 dakika 300xg'de santrifüj edildi. Süpernatant atıldıktan sonra kalan hücrelerin üzerine 350 μ l isoflow eklenerek AHÖ (Novious EX, Beckman Coulter, France) cihazında değerlendirildi. Planlanan konjuge monoklonal antikor paneli için seçilen floresan renkleri IL-2 FITC, IFN- γ PE, CD4 ECD, CD8 PC5.5, IL-4 PC7, IL-22 APC, TNF- α A700, CD3 A750, IL-17A PB, CD45 KrO şeklindedir. Bu panelin yardımıyla aynı zamanda CD8⁺ T hücrelerin ürettiği sitokinlerde değerlendirilmiş oldu.

3.4. Treg Hücre Alt Gruplarının Değerlendirilmesi

İzotipik kontrol ve Treg hücre için iki AHÖ tüpü alındı. Tüplere EDTA'lı periferik kan örneklerinden 100'er μ l aktarıldı. (Bu aşamada FoxP3 ve CD127 eklenmedi, bunlar hücre içi boyama için). T hücre belirteci olarak CD3, T helper hücre belirteci olarak CD4, Sitotoksik T hücre belirteci olarak CD8, naif, efektör, Treg alt grupları belirteci olarak CD45RA, FoxP3, CD25, CD127, CD39, Helios monoklonal antikorları Treg hücre tüpüne eklendi. Her tüp vortekslenip 15 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildi. Her iki tüpe %5,5 formaldehit içeren fiksasyon reaktifinden (Reaktif 1, Intra PrepTM Immunotech/Coulter, Fransa) eklenerek 10 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 2 ml isoflow (Sheath fluid; Immunotech/Coulter, Fransa) ilave edilerek iki tüpte 5 dakika 300xg'de santrifüj edildi. Süpernatant atıldıktan sonra üzerine 100 μ l PBS ile tamponlanmış saponin bazlı permeabilize lizing reaktifi [Reaktif 2, IntraPrepTM (Immunotech/ Coulter), Fransa] eklenerek tüpler 5 dakika oda sıcaklığında karanlıkta bekletildi. İntrasitoplazmik boyama yapmak için Treg tüpüne, FoxP3 ve CD127 monoklonal antikorları eklendi. Vortekslemenin ardından tüpler 15 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildi. Üzerlerine 2 ml isoflow eklenip 5 dakika 300xg'de santrifüj edildi. Süpernatant atıldıktan sonra kalan hücrelerin üzerine 350 μ l isoflow eklenerek AHÖ'de (Novious EX, Beckman Coulter, Fransa) değerlendirildi. Planlanan konjuge monoklonal antikor paneli için seçilen floresan renkleri CD45RA

FITC, CD25PE, CD4 ECD, CD39 PC5.5, FoxP3 PC7, CD127 APC, CD8 A700, CD3 A750, Helios PB, CD45 KrO şeklindedir.

3.5. Breg Hücre Alt Gruplarının Değerlendirilmesi

B hücrelerini değerlendirmek amacıyla izotipik kontrol ve B hücre için iki AHÖ tüpü alındı. Tüplere EDTA'lı periferik kan örneklerinden 100'er µl aktarıldı. Her iki tüpe 500 µl OptilyseC (Lysing solution, Beckman Coulter, France) eklendi. Vortekslendikten sonra 10 dakika inkübe edildi. 500 µl isoflow (Sheath Fluid, Beckman Coulter, France) eklenerek vortekslenip 5 dakika inkübe edildi. Her iki tüpe 2 ml İsoflow eklenip 5 dakika 300xg'de santrifüj edildi. Süpernatant atılarak yıkama işlemi tekrarlandı. B hücre belirteci olarak CD19, olgunlaşmış B, olgun B, bellek B ve plazmablast belirteci olarak CD24, CD38, IgM ve IgD, B10 hücre belirteci olarak CD24 ve CD27, yüksek proliferatif bellek hücre belirteci olarak CD21 ve CD27, B hücre bitkinlik belirteci olarak CD21, CD27 ve CD279 kullanıldı. Bu amaçla bu monoklonal antikorlar B hücre tüpüne pipetlendi. Vortekslenip 15 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edilen tüplere 500 µl İsoflow (Sheath fluid, Immunotech/Coulter, Fransa) eklenerek, 10 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildi. Her iki tüpe 2 ml İsoflow ilave edilerek 5 dakika 300xg'de santrifüj edildi. Süpernatant atıldıktan sonra kalan hücrelerin üzerine 350 µl isoflow eklenerek AHÖ'de (Novious EX, Beckman Coulter, France) değerlendirildi. Planlanan konjuge monoklonal antikor paneli için seçilen floresan renkleri IgD FITC, CD38 PE, CD19 ECD, CD27 PC5.5, CD279 PC7, IgM APC, CD24 A750, CD21 PB, CD45 KrO şeklindedir.

Tablo 3. Kullanılan Monoklonal Antikor Paneli.

	FITC	PE	ECD	PC5	PC7	APC	Alexa 700	Alexa 750	PACIFIC BLUE	Krom orange
T Hücre Alt Grup NK T ve NK										
1.TÜP	CD45RA	CD197	CD28	CD27	CD279	CD4	CD8	CD3	CD57	CD45
2.TÜP	CD3	CD16 CD56								CD45
Treg	CD45RA	CD25	CD4	CD39	FoxP3	CD127	CD8	CD3	Helios	CD45
B Hücre Breg	IgD	CD38	CD19	CD27	CD279	IgM		CD24	CD21	CD45
T Helper (Th1, Th2, Th17, Th22) Sitotoksik T (Tc1, Tc2, Tc9, Tc17, Tc22)	IL-2	IFN- γ	CD4	CD8	IL-4	IL-22	CD8	CD3	IL-17A	CD45
Nötrofil Monosit DH Bazofil	CD16	CD123	CD62L	CD11c	CD10	CD3-CD19-CD22	CD14	CD11b	HLA-DR	CD45

Tablo 4. Çalışılan Hücre Alt Grupları.

Doğal İmmünite Paneli	Edinsel İmmünite Panelleri			
	Bellek T Hücre Paneli	Yardımcı ve Sitotoksik T hücre Paneli	Regülatör T hücre (Treg) Paneli	B Hücre Paneli
1 HLA-DR CD14 ⁺ Nötrofil	14 CD3 ⁺ T	31 Yardımcı T hücre 1 (Th1)	39 CD25 ^{high} FoxP3 ⁺ Treg	48 CD19 ⁺ B
2 CD16 ⁺ CD10 ⁺ Olgun Nötrofil	15 CD3 ⁺ CD4 ⁺ Yardımcı T	32 Yardımcı T hücre 2 (Th2)	40 CD25 ^{high} CD127 ^{low} Treg	49 IgD ⁺ CD27 ⁺ Naif B
3 CD16 ⁺ CD10 ⁺ Olgunlaşmamış Nötrofil	16 CD3 ⁺ CD8 ⁺ Sitotoksik T	33 Yardımcı T hücre 17 (Th17)	41 CD25 ^{high} FoxP3 ⁺ CD39 ⁺ Treg	50 IgD ⁺ CD27 ⁺ non-switched Marginal Zon B
4 CD11c ^{high} CD11b ^{high} CD62L ^{low} CD16 ^{high} Süpresör Nötrofil	17 CD4 ⁺ CD8 ⁺ Çift Negatif T	34 Yardımcı T hücre 22 (Th22)	42 CD25 ^{high} FoxP3 ⁺ CD127 ^{high} Treg	51 IgD ⁺ CD27 ⁺ switched B
5 CD14 ⁺ HLA-DR ⁺ Monosit	18 CCR7 ⁺ CD45RA ⁺ Naive CD8 ⁺ T	35 Sitotoksik T hücre 1 (Tc1)	43 CD25 ^{high} FoxP3 ⁺ CD127 ^{high} CD39 ⁺ Treg	52 IgD ⁺ CD27 ⁺ Çift Negatif B
6 CD14 ⁺ CD16 ⁺ Klasik Monosit	19 CCR7 ⁺ CD45RA ⁺ Merkezi Bellek (CM) CD8 ⁺ T	36 Sitotoksik T hücre 2 (Tc2)	44 CD45RA ⁺ FoxP3 ^{high} nTreg	53 CD24 ^{high} CD38 ^{high} Olgunlaşmamış B
7 CD14 ⁺ CD16 ⁺ Orta Monosit	20 CCR7 ⁺ CD45RA ⁺ Efektör Bellek (EM) CD8 ⁺ T	37 Sitotoksik T hücre 17 (Tc17)	45 CD45RA ⁺ FoxP3 ^{high} efektör Treg	54 CD24 ^{int} CD38 ^{int} Olgun B
8 CD14 ⁺ CD16 ⁺ Klasik Otmayan Monosit	21 CCR7 ⁺ CD45RA ⁺ Terminal Farklılaşmış Efektör Bellek RA ⁺ (TEMRA) CD8 ⁺ T	38 Sitotoksik T hücre 22 (Tc22)	46 CD45RA ⁺ FoxP3 ^{low} nonTreg	55 CD24 ^{high} CD38 ^{high} Bellek B Primarily
9 Lin CD11c ⁺ CD123 ⁺ Plazmasitoid Dendritik Hücre (pDH)	22 CD27 ⁺ CD28 ⁺ EM1 CD8 ⁺ T		47 CD45RA ⁺ Helios ⁺ FoxP3 ⁺	56 CD24 ^{high} CD38 ^{high} Plasma Blast
10 Lin CD11c ⁺ CD123 ⁺ Myeloid Dendritik Hücre (mDH)	23 CD27 ⁺ CD28 ⁺ EM2 CD8 ⁺ T			57 CD27 ⁺ CD21 ⁺ Yüksek Proliferatif Bellek B
11 CD16 ⁺ mDH	24 CD27 ⁺ CD28 ⁺ EM3 CD8 ⁺ T			58 CD24 ^{high} CD27 ⁺ B10 hücre
12 CD123 ⁺ HLA-DR ⁺ Bazofil	25 CD27 ⁺ CD28 ⁺ EM4 CD8 ⁺ T			59 PD-1 ⁺ İnhibitör B
13 CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK	26 CD27 ⁺ CD28 ⁺ pE1 CD8 ⁺ T			60 CD27 ⁺ CD21 ⁺ Tükenmiş B
	27 CD27 ⁺ CD28 ⁺ pE2 CD8 ⁺ T			
	28 CD27 ⁺ CD28 ⁺ E CD8 ⁺ T			
	29 CD57 ⁺ Yaşlanmış CD8 ⁺ T			
	30 PD-1 ⁺ Tükenmiş CD8 ⁺ T			

3.6. İstatiksel Değerlendirme

Yapılan çalışmamızda ki tüm istatiksel analizler SPSS v.21 (Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Analiz sonuçlarına göre gruplar arası elde edilen değerlerin normallik durumu incelendi. Normallik analizi Kolmogorov-Smirnow/Shapiro-Wilk testleri ve Histogram incelemeleri ile yapıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ve standart sapmayla ifade edilirken, normal dağılıma uymayan değişkenler medyan ve minimum-maksimum değerleriyle gösterilmiştir. Normal dağılıma uyan verilerin incelenmesinde gruplar arası varyans yarın homojenliği Levene testi kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası incelemelerinde paired-samples T testi, normal dağılmayanlar için non-parametrik wilcoxon testi ve Bonferoni düzeltmesi uygulandı. Normal dağılım gösteren sayısal grupların karşılaştırılması ise tek yönlü ANOVA testi kullanılarak, normal dağılım göstermeyenlerde ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Düzeltililebilir hiponatremi düşünülen 20 KBY hastasından tedavi öncesi ve sonrası periferik kan ve idrar örnekleri alınmıştır. Bu kan örneklerinden myeloid kökenli hücreler (Nötrofil, Monosit, Dendritik, Bazofil), T hücre alt grupları, B hücre alt grupları Treg, Breg hücre gruplarının AHÖ yöntemiyle immün fenotiplenmeleri yapılmıştır.

4.1. Klinik Bulgular

Tablo 5. Klinik Bulgular Dağılımı.

Parametreler	Tedavi Öncesi (n=25)	Tedavi Sonrası (n=25)	p Değeri
Sodyum (Na)	122.6±5.2	133.8±2.6	<0.001 ^a
Kreatinin (CR)	1.7 (0.5:8.3)	1.4 (0.5:6.7)	0.861 ^b
Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)	33 (6:107)	36 (7:112)	0.538 ^b

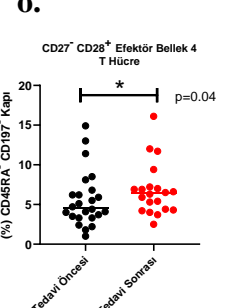
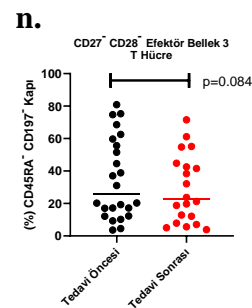
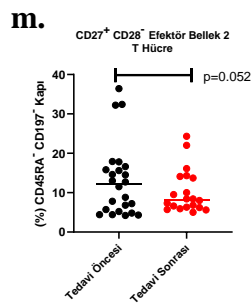
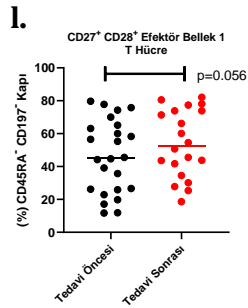
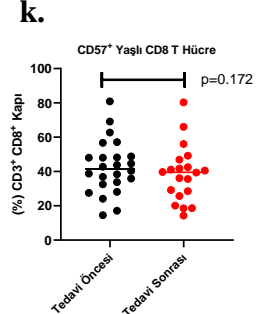
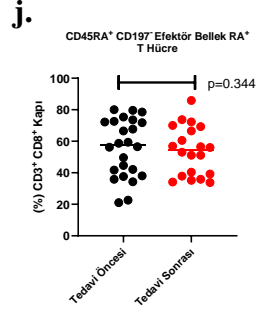
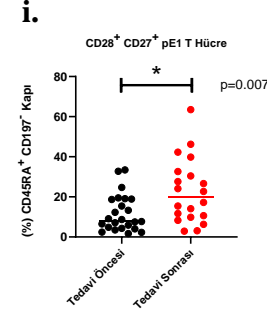
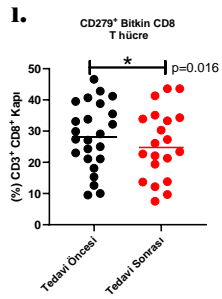
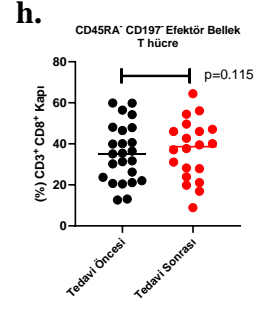
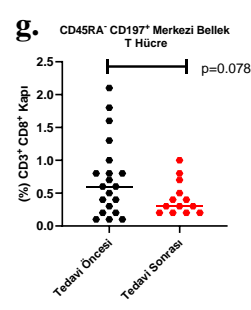
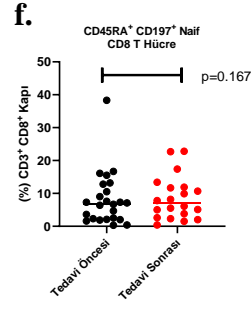
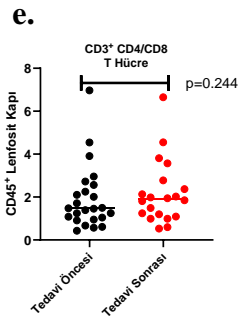
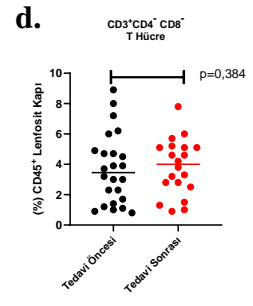
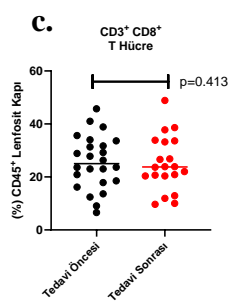
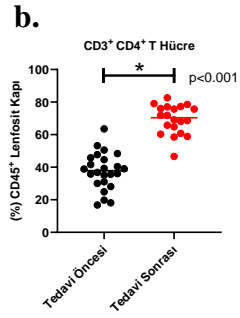
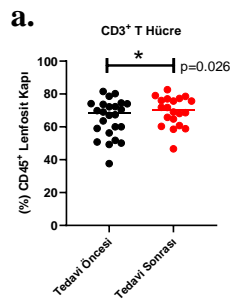
Veriler ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum:maksimum) olarak ifade edildi.

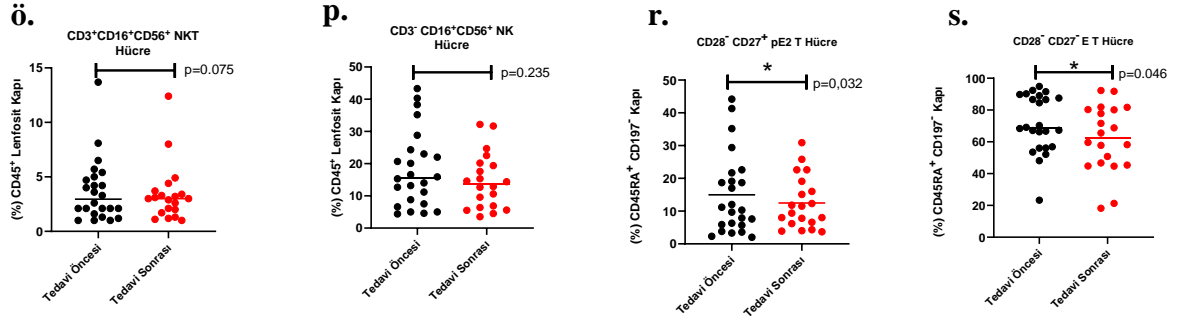
Tablo 5. İncelendiğinde, tedavi öncesi sodyum ortalama değerinin 122.6±5.2, tedavi sonrası sodyum ortalama değerinin ise 133.8±2.6 olup, tedavi sonrası sodyum ortalama değerinin tedavi öncesi sodyum değerinden daha yüksek olduğu saptandı (p<0.001). Kreatinin ve GFR ölçüm değerlerine göre tedavi öncesi ve sonrasındaki değerler açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Hastaların idrar osmolarite değerleri ortalama 284,95±334,46 (max; 605 – min; 132) olarak ölçüldü.

4.2. AHÖ'de Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlendirilen Hücreler ve Alt Grupları

4.2.1. Hipoosmolar Ortamda Tedavi Öncesi ve Sonrası T Hücre Alt Grupları

Hipoosmolar ortamda CD3⁺ T hücreleri p<0.026 (şekil 7.a), CD3⁺CD4⁺ T hücreleri p<0.001 (şekil 7.b), EM₄ T hücreleri p<0.04 (şekil 7.o) ve pE₁ hücre p<0.007(şekil 7.i) frekansı azalırken, E T hücreleri p<0.046 (şekil 7.s) ve pE₂ hücre p<0.032 (şekil 7.r) frekansları artmıştır. CD8 T hücrelerindeki CD279 ekspresyonu p<0.016 (şekil 7.i) hipoosmolar ortamda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.



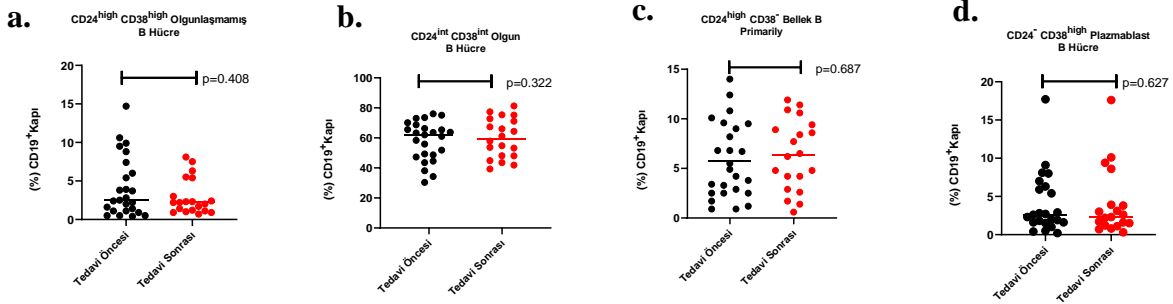


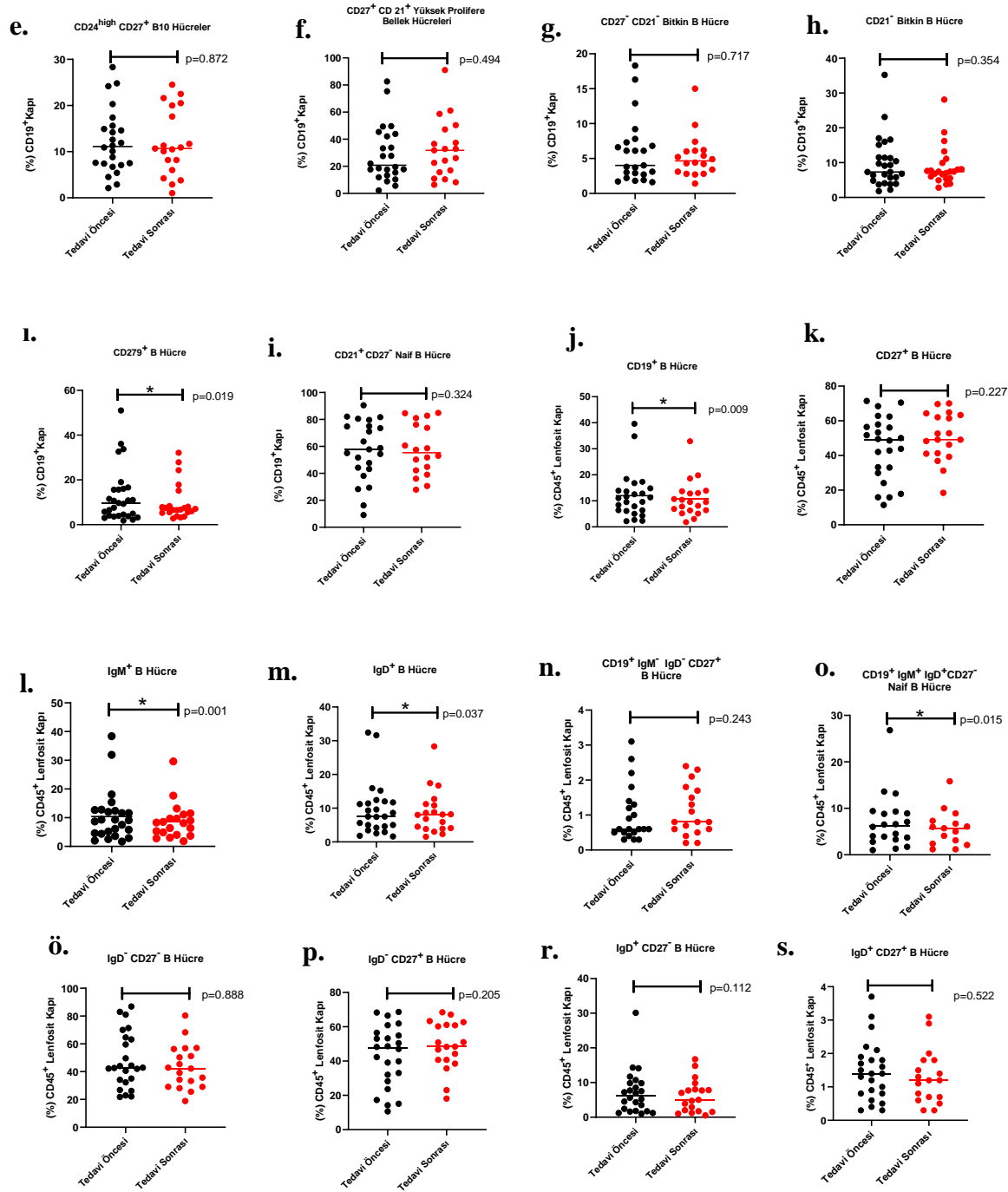
Şekil 7. Hipoosmolar ortamda tedavi öncesi ve sonrası T hücre alt grupları ve NK hücrelerinin dağılımı.

Hiponatremi hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası T hücre alt grupları (a-s), NK T hücreleri (ö), NK hücrelerinin frekansları (p) ve T hücrelerindeki CD279 (j) ile CD57 (k) ekspresyonları gösterilmektedir. *p < 0.05.

4.2.2. Hipoosmolar Ortamda Tedavi Öncesi ve Sonrası B Hücre Alt Grupları ve Breg Hücreleri

Hipoosmolar ortamda CD19⁺ B hücreleri p<0.009 (şekil 8.j) IgM⁺ B hücreleri p<0.001 (şekil 8.l) ve CD19⁺ IgM⁺ IgD⁺ CD27⁻ p<0.015 (şekil 8.o) B hücre frekansı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artarken, IgD⁺ B hücre p<0.037 (şekil 8.m) frekansı azalmıştır. B hücrelerindeki CD279 p<0.019 (şekil 8.i) ekspresyonu ise hipoosmolar ortamda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.



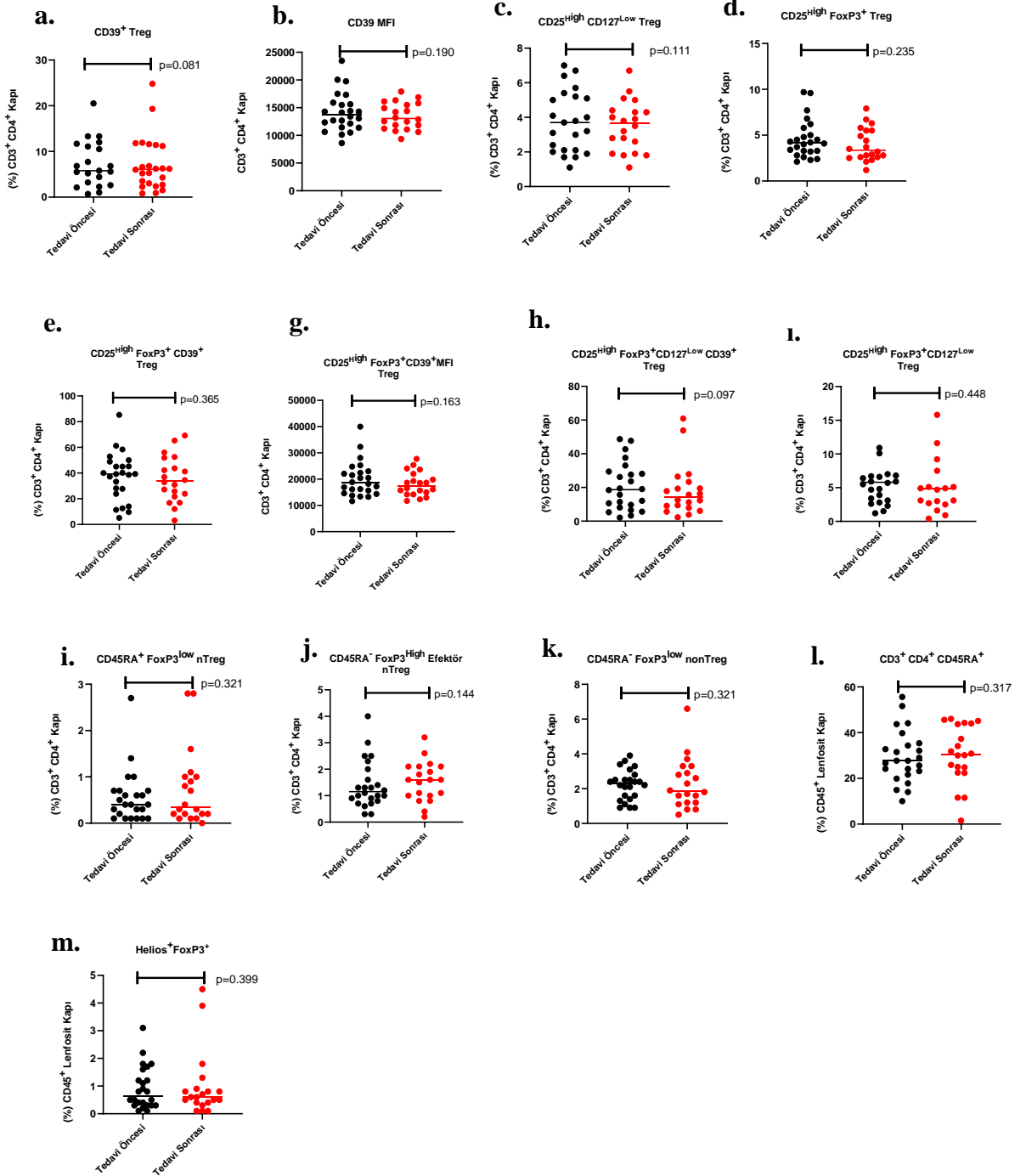


Şekil 8. Hipoosmolar ortamda tedavi öncesi ve sonrası B hücre alt gruplarının dağılımı.

Hiponatremi hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası B hücre alt grupları (a-s) ve B hücrelerindeki CD279 (ı) ekspresyonları gösterilmektedir. *p < 0.05.

4.2.3. Hipoosmolar Ortamda Tedavi Öncesi ve Sonrası Treg Hücreleri

Hipoosmolar ortamda Treg hücre gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

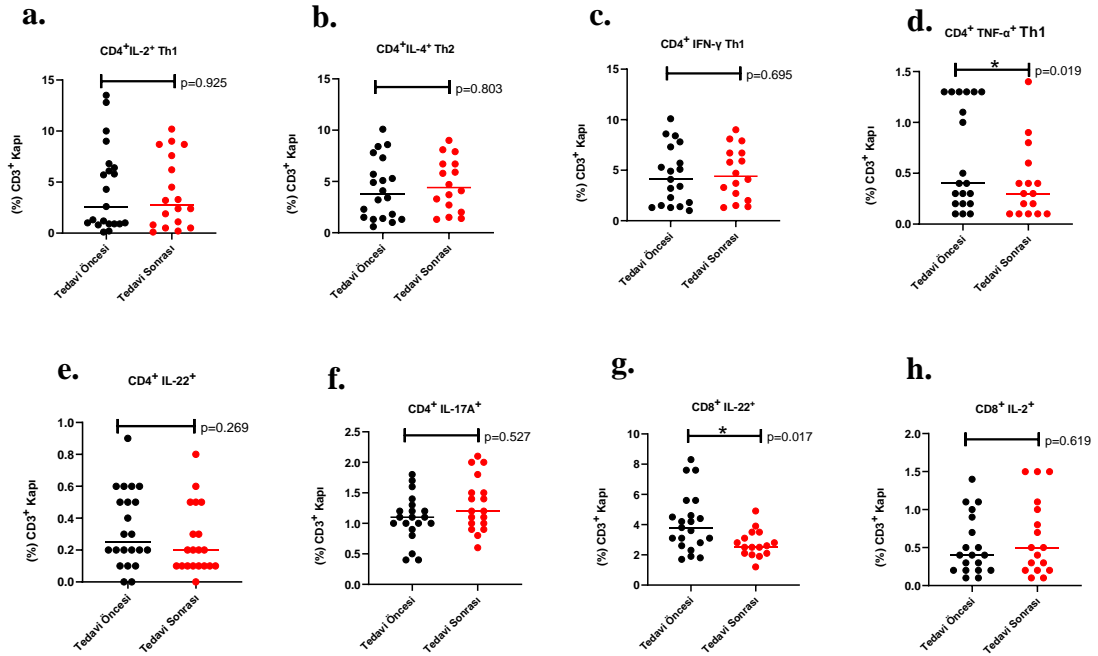


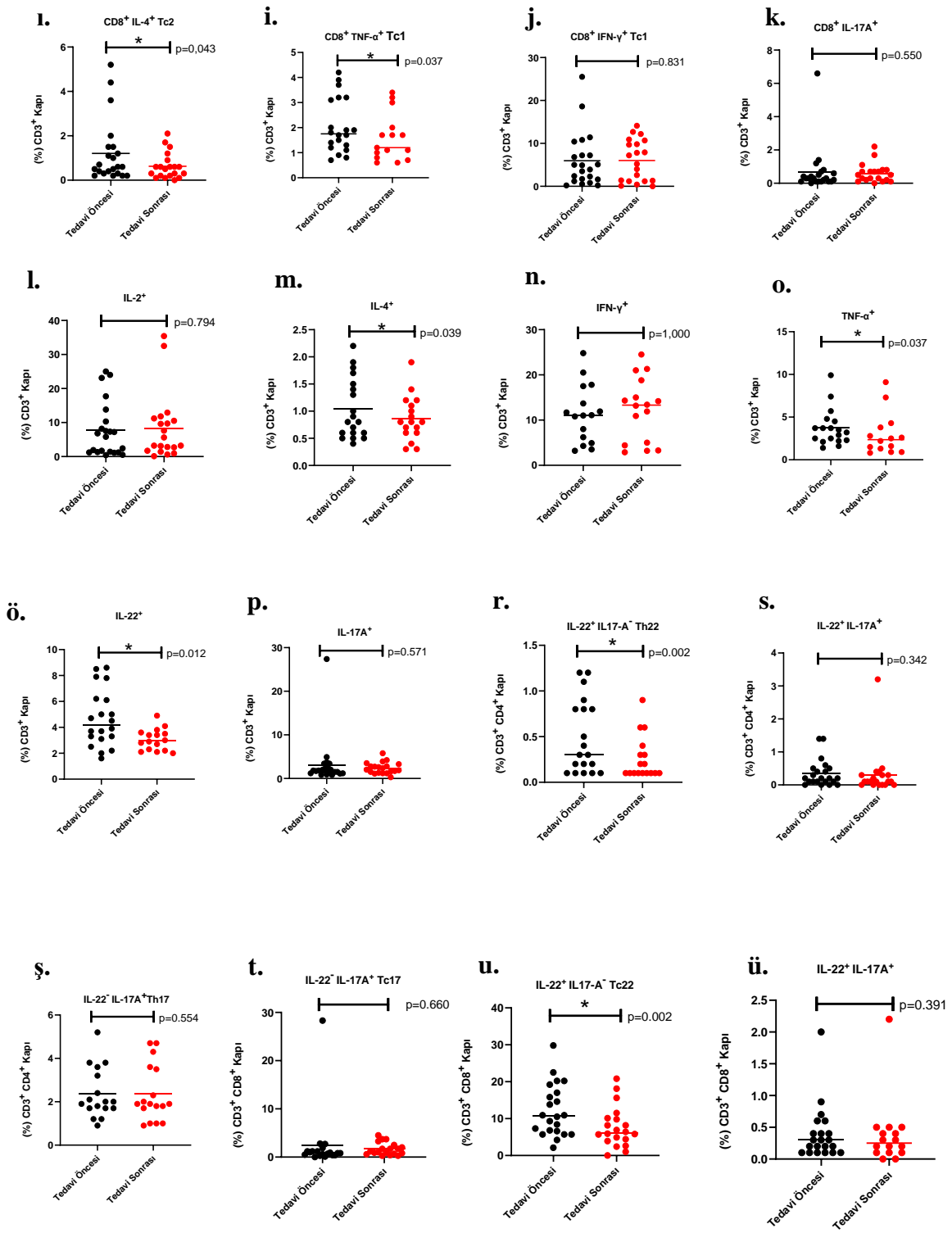
Şekil 9. Hipoosmolar ortamda tedavi öncesi ve sonrası Treg hücrelerinin dağılımı.

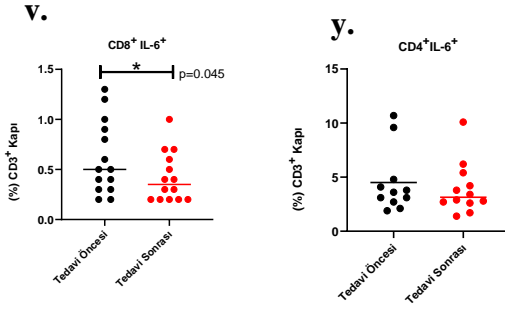
Hiponatremi hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası Treg hücre alt grupları (a-m) gösterilmektedir. * $p < 0.05$.

4.2.4. Hipoosmolar Ortamda Tedavi Öncesi ve Sonrası Yardımcı T Hücreleri ve Sitotoksik T hücreleri

Hipoosmolar ortamda $CD3^+$ T hücreleri tarafından IL-4 $p < 0.039$ (şekil 10.m), TNF- α $p < 0.037$ (şekil 10.o) ve IL-22 $p < 0.012$ (şekil 10.ö), $CD4^+TNF-\alpha^+Th1$ $p < 0.019$ (şekil 10.d) ve $CD8^+TNF-\alpha^+Tc1$ $p < 0.037$ (şekil 10.i) $CD8^+IL-22^+$ hücreleri $p < 0.017$ (şekil 10.g), $CD4^+IL-22^+IL-17A^-Th22$ hücreleri $p < 0.002$ (şekil 10.r), $CD3^+CD8^+IL-6^+T$ hücreleri $p < 0,045$ (şekil 10.v), $CD3^+CD8^+IL-4^+Tc2$ hücreleri $p < 0,043$ (şekil 10.i) ve $CD8^+IL-22^+IL-17A^-Tc22$ hücreleri $p < 0,504$ (şekil 10.u) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.





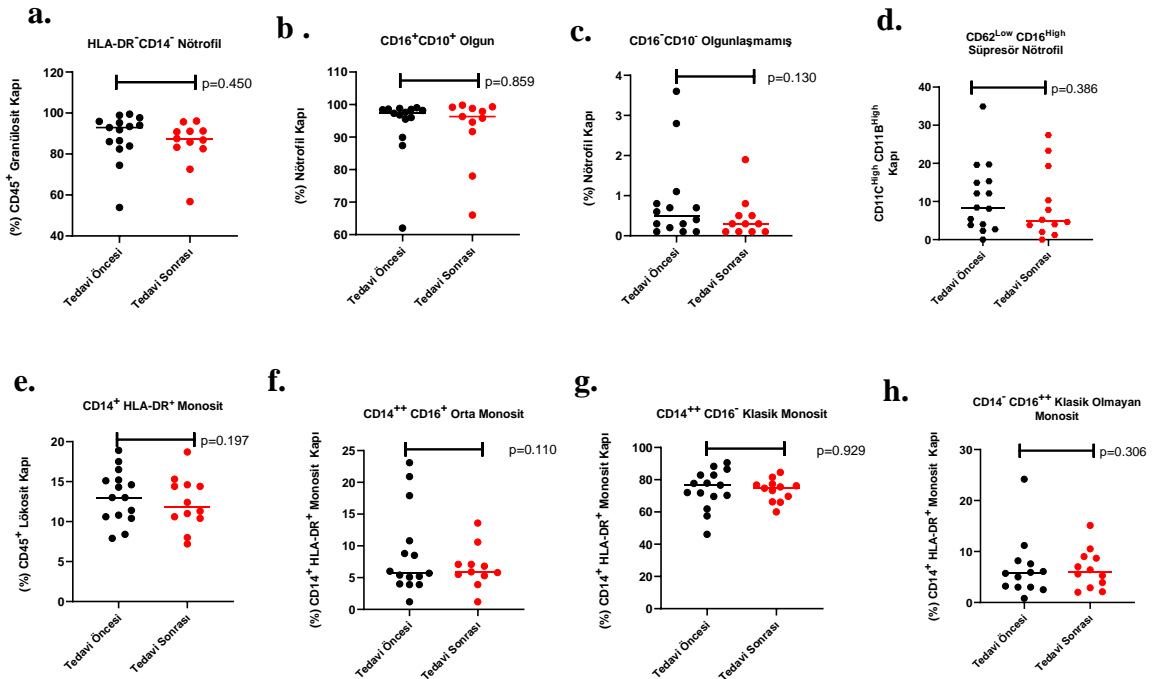


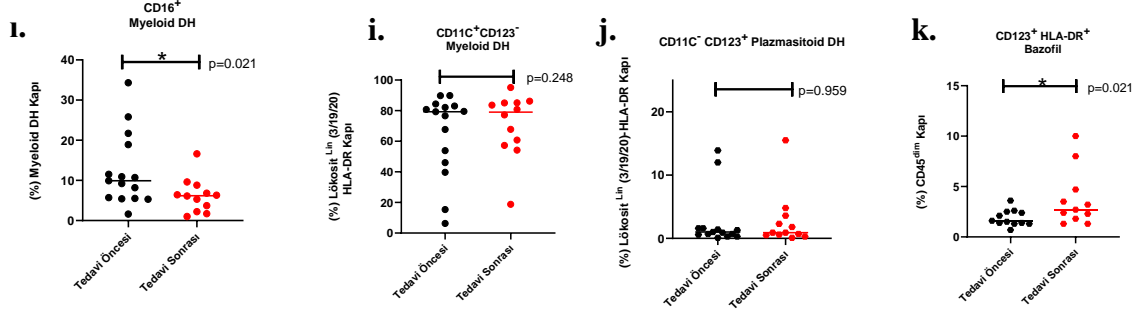
Şekil 10. Hipoosmolar ortamda tedavi öncesi ve sonrası yardımcı T hücre alt gruplarının dağılımı.

Hiponatremi hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası yardımcı T hücre alt grupları tarafından üretilen sitokin seviyeleri (a-y) gösterilmektedir. *p < 0.05.

4.2.5. Hipoosmolar Ortamda Tedavi Öncesi ve Sonrası Nötrofil-Monosit-DH - Bazofiller

Hipoosmolar ortamda CD16⁺ myeloid dendritik hücreleri p < 0.021 (şekil 11.i), istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gösterirken, bazofiller azalmıştır p < 0.021. (şekil 11.k)





Şekil 11. Hipoosmolar ortamda tedavi öncesi ve sonrası nötrofil, monosit ve dendritik hücre alt grupları ile bazofillerin dağılımı.

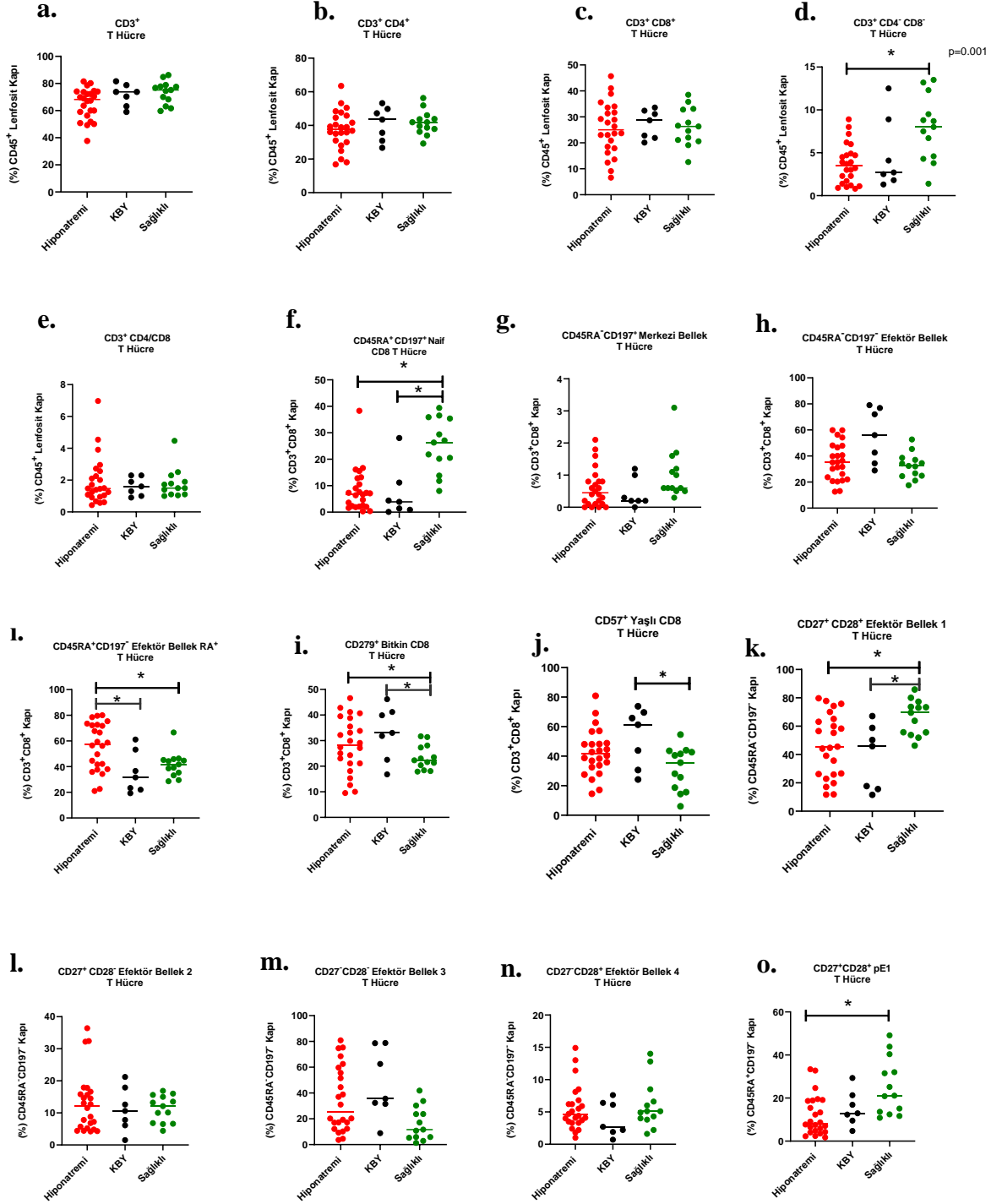
Hiponatremi hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil (a-d), monosit (e-h), DH (i-j) alt grupları ve bazofillerin (k) dağılımı gösterilmektedir. *p < 0.05.

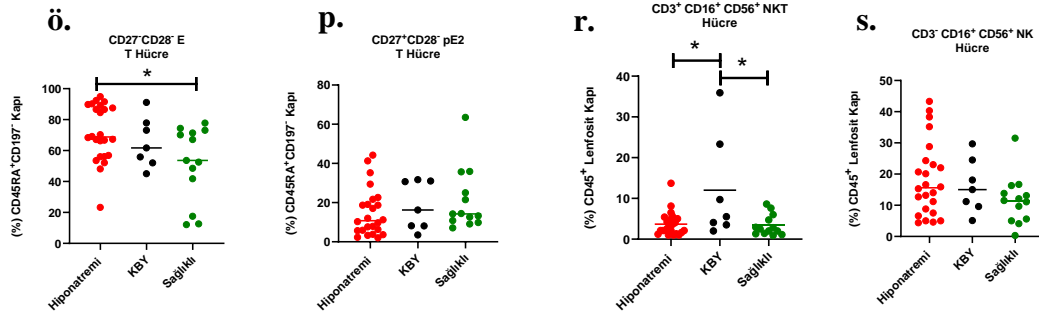
4.3. Hiponatremili KBY- KBY- Sağlıklı Kontrol Gruplar Arası Karşılaştırma

4.3.1. Hiponatremili KBY- KBY- Sağlıklı Kontrolde T Hücre Alt Grupları

Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hiponatremili KBY hastalarında CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ T hücreleri (Hiponatremili KBY-sağlıklı:p<0.001) (şekil 12.d) ve pE₁ T hücreleri (Hiponatremili KBY-sağlıklı:p<0.002) (şekil 12.o) azalırken E T hücreleri (Hiponatremili KBY-sağlıklı:p<0.017) (şekil 12.ö) artış göstermiştir. Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hem hiponatremili KBY hastalarında hem de KBY hastalarında naif T hücreleri (şekil 12.f) azalırken (Hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001, KBY-sağlıklı: p<0.001) EM₁ T hücreleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hiponatremili KBY hastalarında (Hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.016, KBY-sağlıklı: p<0.013) (şekil 12.k) ve KBY hastalarında azalmıştır. TEMRA⁺ T hücreleri hiponatremili KBY hastalarına kıyasla KBY hastalarında azalırken sağlıklı kontrole kıyasla hiponatremili KBY hastalarında (Hiponatremili KBY-KBY: p<0.014, hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.036) (şekil 12.i) artış göstermiştir. NK T hücre dağılımı hem hiponatremili KBY hastalarına hem de sağlıklı kontrole kıyasla KBY hastalarında artmıştır (Hiponatremili KBY-KBY: p<0.003, KBY-sağlıklı: p<0.005) (şekil 12.r). CD279 ekspresyonu sağlıklı kontrole kıyasla hiponatremili KBY hastalarında azalırken KBY hastalarında (Hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001, KBY-sağlıklı: p<0.001) (şekil 12.i) artmıştır. CD8⁺CD57⁺ T hücreleri sağlıklı kontrole kıyasla KBY

hastalarında (KBY-sağlıklı: $p < 0.020$) (şekil 12.j) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.



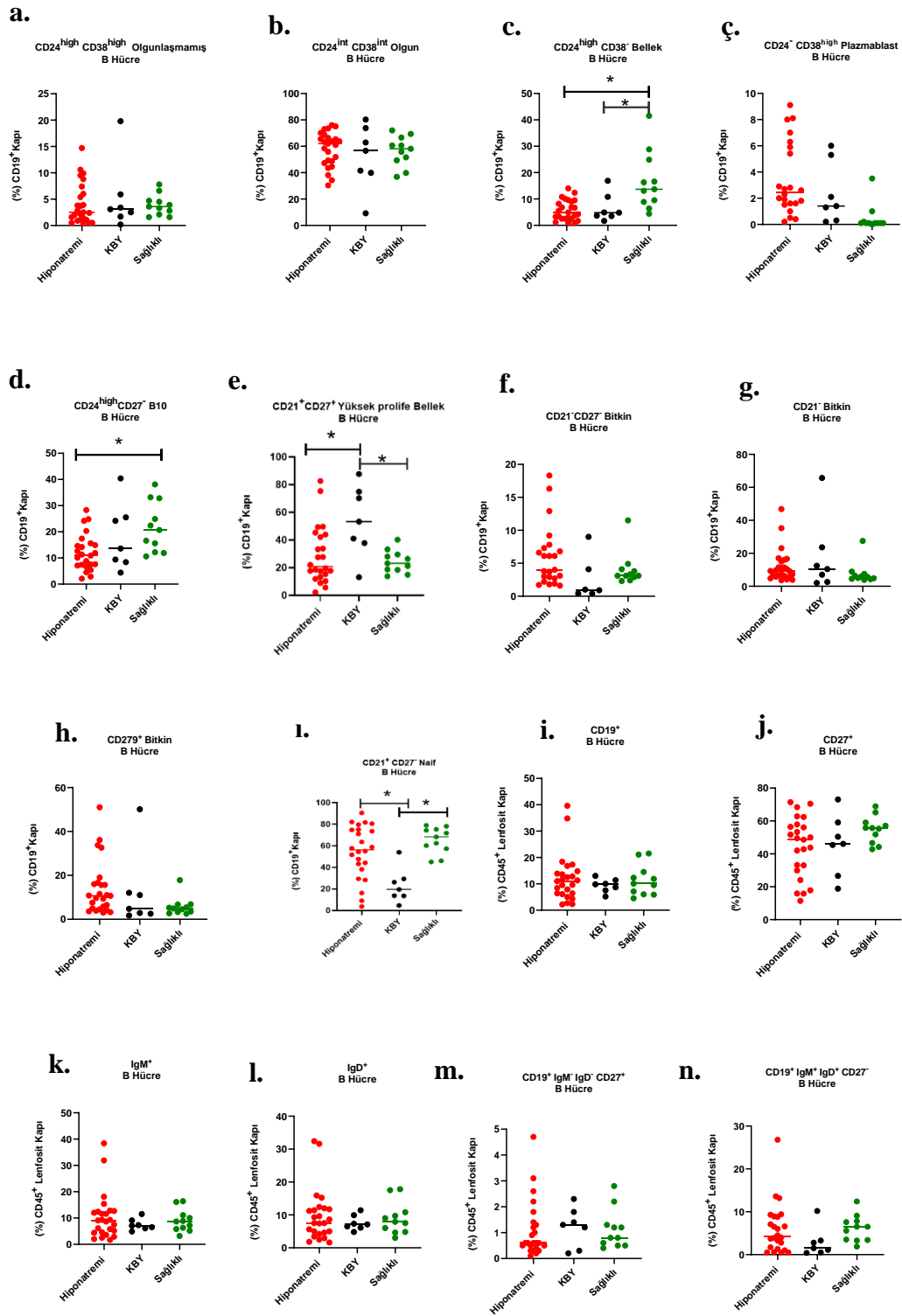


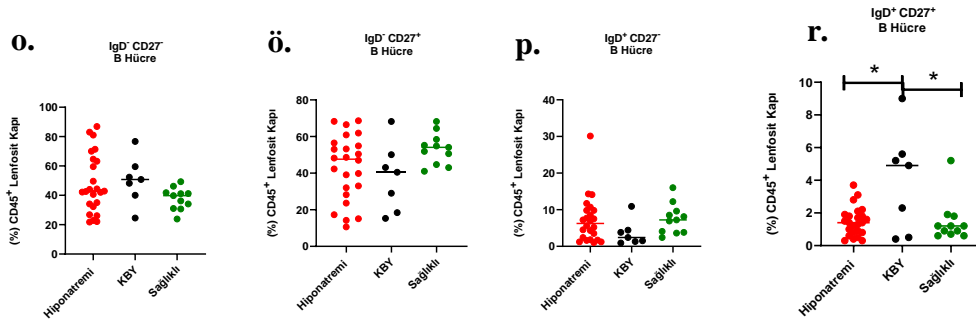
Şekil 12. Hiponatremili KBY-KBY-sağlıklı kontrolde T hücre alt grupları ve NK hücrelerinin dağılımı.

Hiponatremili KBY ve KBY hastaları ile sağlıklı kontrol gruplarındaki T hücre alt grupları (a-s), NK T hücreleri (r), NK hücrelerinin frekansları (s) ve T hücrelerindeki CD279 (i) ile CD57 (j) ekspresyonları gösterilmektedir. * $p < 0.05$.

4.3.2. Hiponatremili KBY -KBY- Sağlıklı Kontrolde B Hücre Alt Grupları ve Breg Hücreleri

CD24^{high}CD38⁻ bellek B hücreleri (Hiponatremili KBY-sağlıklı: $p < 0.001$, KBY-sağlıklı: $p < 0.015$), (şekil 13.c) sağlıklı kontrole kıyasla hem hiponatremili KBY hastalarında hem de KBY hastalarında azalmıştır. CD24^{high}CD27⁺ B10 hücreleri hiponatremili KBY hastalarında sağlıklı kontrole kıyasla (Hiponatremili KBY-sağlıklı: $p < 0.038$), (şekil 13.d) azalmıştır. CD27⁺CD21⁺ yüksek proliferatif bellek B hücreleri KBY hastalarına kıyasla hiponatremili KBY hastalarında (Hiponatremili-KBY: $p < 0.012$) azalırken sağlıklı kontrole kıyasla KBY hastalarında artmıştır (Sağlıklı-KBY: $p < 0.010$) (şekil 13.e). IgD⁺CD27⁺ B hücreleri KBY hastalarına göre hiponatremili KBY hastalarında (Hiponatremili KBY -KBY: $p < 0.001$) azalırken sağlıklı kontrol grubuna göre KBY hastalarında (KBY-Sağlıklı: $p < 0.001$) (şekil 13.r) artmıştır. CD21⁺CD27⁻ naif B hücreleri KBY hastalarına kıyasla hiponatremili KBY hastalarında artarken (hiponatremili KBY-KBY: $p < 0.002$), sağlıklı kontrole göre KBY hastalarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır (KBY-Sağlıklı: $p < 0.001$) (şekil 13.i).





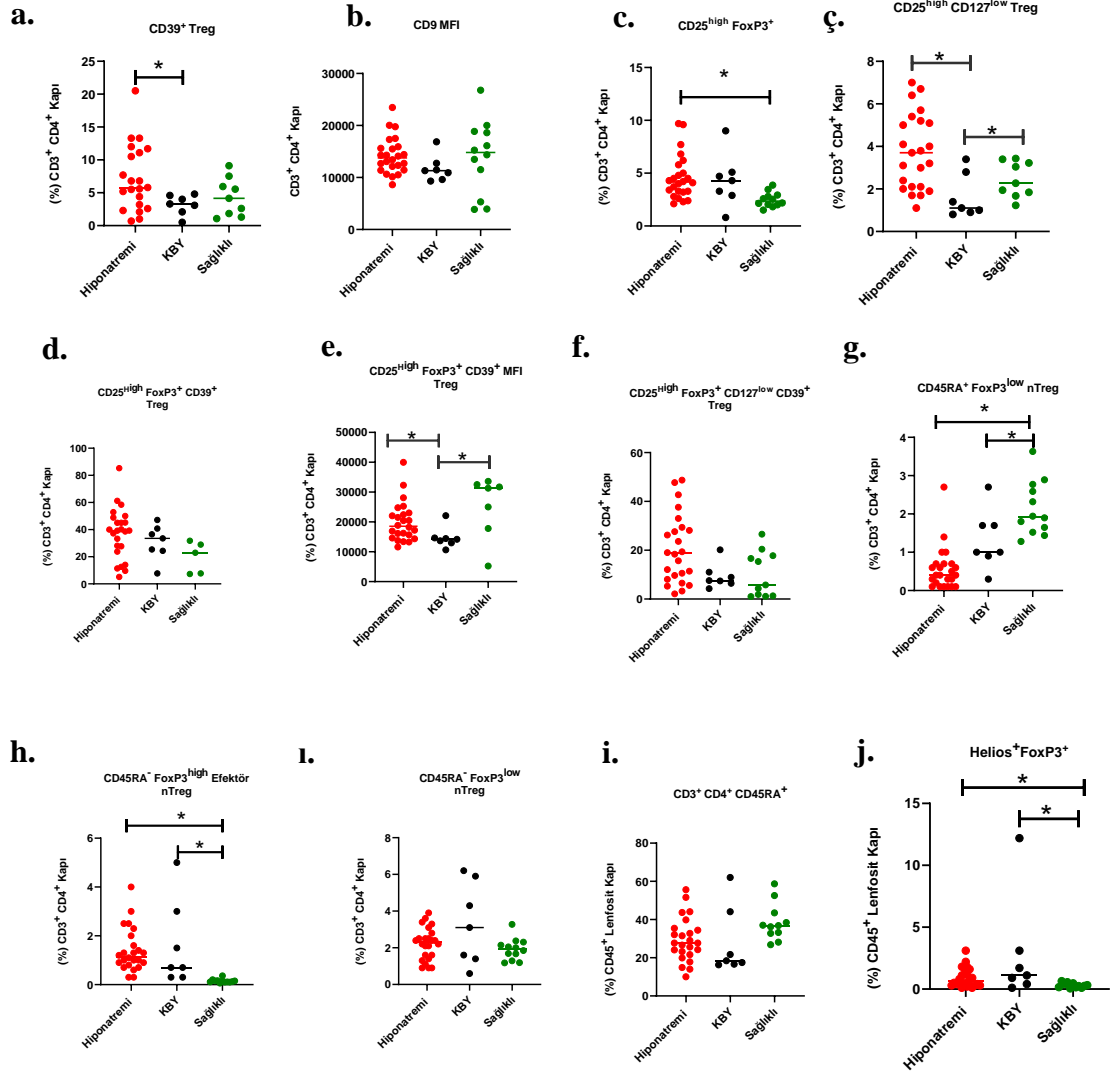
Şekil 13. Hiponatremili KBY-KBY-sağlıklı kontrolde B hücre alt gruplarının ve Breg dağılımı.

Hiponatremili KBY ve KBY hastaları ile sağlıklı kontrol gruplarındaki B hücre alt grupları (a-r) ve B hücrelerindeki CD279 (h) ekspresyonları gösterilmektedir. * $p < 0.05$.

4.3.3. Hiponatremili KBY- KBY- Sağlıklı Kontrolde Treg Hücreleri

CD39⁺ T hücreleri (hiponatremili KBY-KBY: $p < 0.021$) (şekil 14.a), hiponatremili KBY hastalarında KBY hastalarına kıyasla artış göstermiştir. CD25⁺FoxP3⁺ Treg (hiponatremili KBY-sağlıklı: $p < 0.001$) (şekil 14.c) hücreleri, hiponatremili KBY hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre artış göstermiştir. CD25^{high}CD127^{low} Treg hücreleri KBY hastalarına kıyasla hiponatremili KBY hastalarında artarken (Hiponatremili KBY-KBY: $p < 0.003$, KBY-sağlıklı: $p < 0.023$), sağlıklı kontrol grubuna kıyasla KBY hastalarında azalmıştır (şekil 14.ç). CD25^{high}FoxP3⁺CD127^{low} hücreleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hiponatremili KBY hastalarında ve KBY hastalarında (hiponatremili KBY-sağlıklı: $p < 0.001$, Hiponatremili KBY-KBY: $p < 0.003$) (şekil 14.g) azalmıştır. CD25^{high}FoxP3⁺CD39⁺ MFI hücreleri, hiponatremili KBY ve sağlıklı kontrol grubuna göre KBY grubunda azalmıştır (KBY-sağlıklı: $p < 0.048$, Hiponatremili KBY-KBY: $p < 0.023$) (şekil 14.e). CD45RA⁺FoxP3^{low} nTreg hücreleri (hiponatremili KBY-sağlıklı: $p < 0.001$, hiponatremili KBY-KBY: $p < 0.016$) (şekil 14.g), hiponatremili KBY hastalarında sağlıklı kontrol ve KBY grubuna göre azalmıştır. CD45RA⁻FoxP3^{high} efektör nTreg hücreleri (hiponatremili KBY-sağlıklı: $p < 0.001$, KBY-sağlıklı: $p < 0.001$) (şekil 14.h), hiponatremili KBY hastalarında ve KBY grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artmıştır. Helios⁺FoxP3⁺ hücreleri (hiponatremili KBY-sağlıklı: $p < 0.016$, KBY-sağlıklı:

p<0.026) (şekil 14.j), hiponatremili KBY hastalarında ve KBY grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış göstermiştir.

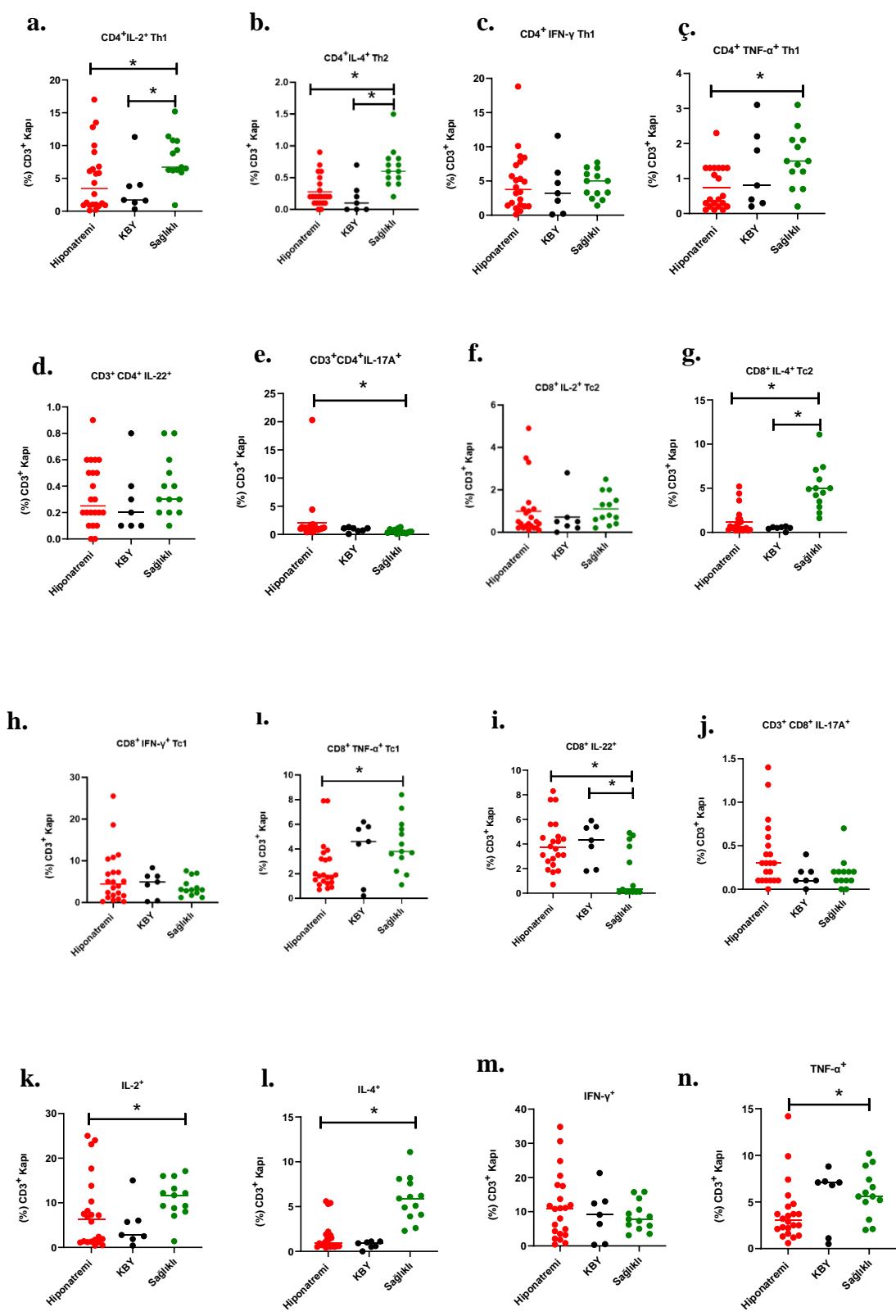


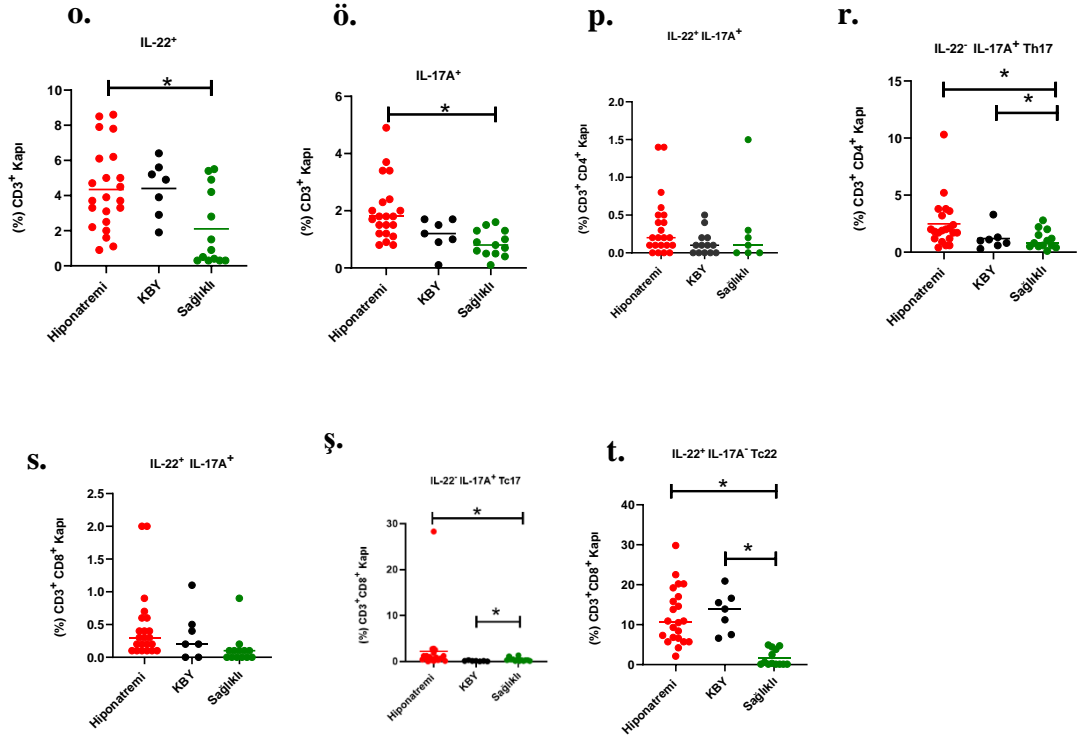
Şekil 14. Hiponatremili KBY-KBY-sağlıklı kontrolde Treg hücrelerinin dağılımı.

Hiponatremili KBY ve KBY hastaları ile sağlıklı kontrol gruplarındaki Treg hücre alt grupları (a-k) gösterilmektedir. *p < 0.05.

4.3.4. Hiponatremili KBY- KBY- Sağlıklı Kontrolde Yardımcı T hücreleri

CD4⁺IL-2⁺ Th1 (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.026, KBY-sağlıklı: p<0.027) (şekil 15.a) hücreleri sağlıklı kontrol grubuna göre hem hiponatremili KBY hem de KBY hastalarında istatikselsel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. CD4⁺IL-4⁺ Th2 hücreleri sağlıklı kontrol grubuna göre hem hiponatremili KBY hastalarında hem de KBY hastalarında azalmıştır (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001, KBY-sağlıklı: p<0.006) (şekil 15.b), CD4⁺TNF- α ⁺ Th1 hücreleri (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.011) (şekil 15.ç), CD8⁺TNF- α ⁺ Tc1 (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.002) (şekil 15.ı), CD3⁺IL-2⁺ (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.036) (şekil 15.k), CD3⁺IL-4⁺ (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001) (şekil 15.l), CD3⁺ TNF- α ⁺ (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.009) (şekil 15.n) sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hiponatremili KBY hastalarında azalmıştır. CD4⁺IL22⁺IL-17A⁺ Th17 hücreleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hem hiponatremili KBY hem de KBY hastalarında artmıştır (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.044, KBY-sağlıklı: p<0.001) (şekil 15.r). CD4⁺IL-17A⁺ (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001) (şekil 15.e), CD3⁺IL-22⁺ (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001), (şekil 15.o), CD3⁺IL-17A⁺ T hücreleri (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001) (şekil 15.ö) sağlıklı kontrole kıyasla hiponatremili KBY hastalarında artmıştır. CD8⁺IL22⁺IL-17A⁺ Tc17 (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001, KBY-sağlıklı: p<0.027) (şekil 15.ş) hücreleri ve CD8⁺IL-4⁺ Tc2 (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001, hiponatremili KBY-KBY: p<0.001) (şekil 15.g) hücreleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hiponatremili KBY hastalarında artarken KBY hastalarında azalmıştır. CD4⁺IL22⁺IL-17A⁺ Th17 T hücreleri (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001, hiponatremili KBY-KBY: p<0.032) (şekil 15.r), CD8⁺IL22⁺IL-17A⁺ Tc22 T hücreleri (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001, KBY-Sağlıklı: p<0.001) (şekil 15.t) ve CD3⁺CD8⁺IL-22⁺ T hücreleri (hiponatremili KBY-sağlıklı: p<0.001, KBY-Sağlıklı: p<0.004) (şekil 15.i) sağlıklı kontrol grubuna göre hem hiponatremili KBY hastalarında hemde KBY hastalarında istatikselsel olarak anlamlı bir şekilde artış göstermiştir.



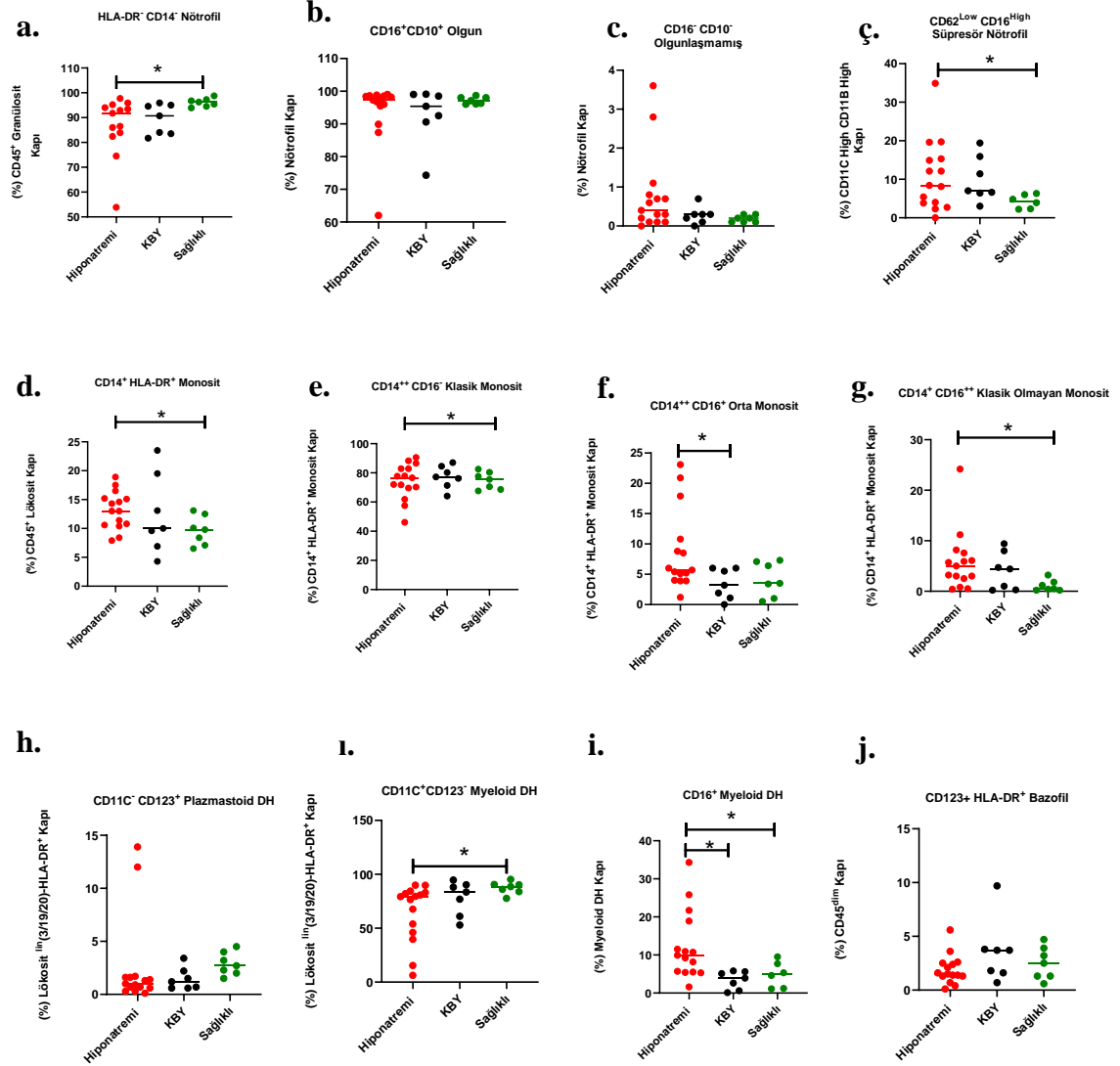


Şekil 15. Hiponatremili KBY-KBY-sağlıklı kontrolde yardımcı T hücre alt gruplarının dağılımı. Hiponatremili KBY ve KBY hastaları ile sağlıklı kontrol gruplarındaki yardımcı T hücre alt grupları tarafından üretilen sitokin seviyeleri (a-t) gösterilmektedir. *p < 0.05.

4.3.5. Hiponatremili KBY- KBY- Sağlıklı Kontrolde Nötrofil-Monosit-DH -Bazofil Hücreleri

HLA-DR⁻CD14⁻ nötrofil (hiponatremili KBY-sağlıklı;p<0.044) (şekil 16.a) ve CD11c⁺CD123⁻ myeloid DH (hiponatremili KBY-sağlıklı;p<0.019) (şekil 16.1) hücreleri sağlıklı kontrole kıyasla hiponatremili KBY hastalarında azalmıştır. CD62^{low}CD16^{high} süpresör nötrofil (hiponatremili KBY-sağlıklı;p<0.046) (şekil 16.ç), CD14⁺HLA-DR⁺ monosit (hiponatremili KBY-sağlıklı;p<0.040) (şekil 16.d), CD14⁺CD16⁺⁺ klasik olmayan monosit (hiponatremili KBY-sağlıklı;p<0.025) (şekil 16.g) hücreleri ise hiponatremili KBY hastalarında sağlıklı kontrole kıyasla artış göstermektedir. CD14⁺⁺CD16⁺ orta monosit (hiponatremi-KBY;p<0.040) (şekil 16.f) hücreleri ise hiponatremili KBY hastalarında KBY hastalarına göre artış göstermiştir. CD16⁺ myeloid

DH hücre (hiponatremi-KBY:p<0.007, hiponatremi-sağlıklı:p<0.038) (şekil 16.i) grubu hiponatremi hastalarında, sağlıklı kontrol grubu ve KBY hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış göstermiştir.



Şekil 16. Hiponatremili KBY-KBY-sağlıklı kontrolde Nötrofil-Monosit-Dentritik Hücre-Bazofillerin dağılımı.

Hiponatremili KBY ve KBY hastaları ile sağlıklı kontrol gruplarındaki nötrofil (a-ç), monosit (d-g), DH (h-i), bazofillerin (j) ekspresyonları gösterilmektedir. *p < 0.05.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hiponatremi, morbidite ve mortalite açısından önemli ve yaygın klinik bir durumdur. Hiponatremi böbreğin vücutta bulunan fazla suyu uzaklaştıramaması ya da fazla su tüketiminden kaynaklanır. Volüm durumuna göre hipervolemik, hipovolemik ve övolemik olarak sınıflandırılmaktadır. Serum sodyum konsantrasyonu, osmoregülatör sistem sayesinde normal seviyede tutulur. İnsan hücreleri anormal serum sodyum konsantrasyonunun neden olduğu osmatik strese yanıt verir. Hücreler hacim değişikliklerinden kaçınmak için organik osmolitleri hücre dışına salgımlarken serum sodyum konsantrasyonu arttığında bu hücre içi solütleri biriktirir. Hücre hacminin değişmesi beyinde kritik bir durumdur. Şiddetli hiponatremi hızlı bir şekilde düzeltilmeye çalışılırsa, hücre içi organik osmolitler beyin hücrelerini ozmotik demiyelinizasyon sendromu olarak adlandırılan hasara duyarlı duruma getirir. Vücudumuzda diğer dokular da hiponatremiden etkilenmektedir. Fakat adaptasyon durumundan dolayı sonuçlar henüz netleşmemiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada 18 hafta devam eden hiponatremide, kemiklerin ilerleyici demiyelinizasyonuna, hipogonadizm, azalmış vücut yağı, iskelet kası sarkopenisi, kardiyak miyosit sayısında azalma olan (kardiyomiyopati), perivasküler ve interstisyel fibroz'a geliştiği gösterilmiştir (Portales-Castillo, & Sterns, 2019).

Yapılan laboratuvar testleri hiponatreminin doğru tespit edilmesinde kritiktir. Hiponatremi tedavisi, akut veya kronik olma durumuna göre farklılık gösterir. Salin, hipovolemik hiponatremi tedavisi için kullanılırken övolemik hiponatremi için %3 NaCl ya da sıvı kısıtlamasına yönlendirilir. Hipervolemik hiponatremi ise sıvı kısıtlaması ve diüretiklere karşı olumlu yanıt vermektedir. Yenilikçi tedaviler arasında vaptanların kullanımı hiponatremi tedavisine destek olmaktadır (Sahay, & Sahay, 2014).

135 mEq/L'nin altında bir serum sodyum seviyesi ile karakterize edilen hiponatremi, klinik tıpta en sık teşhis edilen elektrolit bozukluklarından biridir (Singhi S. ve ark., 2004). Sodyum eksikliği hiponatremiye yol açsa da bu duruma daha çok aşırı su tüketiminden kaynaklanan çözünen dilüsyon neden olur. Serum sodyum seviyesinin <125 mEq/L'nin altına düştüğü şiddetli hiponatremi, hastanede yatan hastaların yaklaşık %3'ünde görülür. (Hoorn E. J. ve ark., 2006). Serum sodyum düzeylerinin 110-120 mEq/L'ye hızlı bir şekilde düşmesi beyin ödeme ve beyin herniasyonuna yol açar (Singhi S. ve ark., 2004).

Genellikle altta yatan hastalığın bir göstergesi olduğundan, hiponatreminin zamanında tanınması potansiyel morbidite ve mortaliteyi önlemede büyük önem taşır (Ellison D. H. Ve ark., 2007). Tüm hiponatremik hastaların yaklaşık üçte birine, genellikle uygunsuz antidiüretik hormon salgılanım sendromunun (SIADH-Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion) neden olduğu bir durum olan övolemik hiponatremi teşhisi konur (Fenske W. ve ark., 2010). Normal fizyolojik koşullar altında, ozmotik antidiüretik hormon (ADH- Antidiuretic Hormone) salgılanması adı verilen bir süreçte hiperozmolaliteye yanıt olarak arka hipofiz bezinden antidiüretik hormon (ADH; aynı zamanda vazopressin olarak da bilinir) salgılanır. Ozmotik ADH sekresyonu, serum ozmolalitesinin düşmesine yol açar. Hipovolemi, ağrı, mide bulantısı ve belirli ilaçların kullanımı ile ilişkili ozmotik olmayan ADH sekresyonu da hiponatremiye yol açar (Swart, R. M., 2011). Ozmotik olmayan ADH sekresyonu, hipovolemi veya düşük etkili arteriyel kan hacminden kaynaklandığında normal bir biyolojik tepki olabilese de, aynı zamanda SIADH'nin bir semptomu da olabilir (Ellison D. H. ve ark., 2007). SIADH, diüretiklerin yokluğunda övolemi, yüksek idrar sodyum atılımı (natriürez) ve yüksek idrar ozmolalitesi ile karakterizedir. Bu sendrom genellikle hipofiz yetmezliği, adrenal veya renal disfonksiyonlar, tiroid bozuklukları ve ödem ile ilişkilidir. ADH, renal toplama kanalındaki vazopressin-2 reseptörlerine bağlanır ve önceden oluşturulmuş aquaporin-2 su kanallarının apikal plazma zarına girmesine yol açan ve böylece suyun transselüler hareketine neden olan bir siklik adenozin monofosfat-sinyal kaskadını uyarır (Nielsen, S., 2002). Hiponatreminin enfeksiyona yatkınlık oluşturduğu ya da oluşturmadığı henüz bilinmemektedir. Kalp gibi lökositler ve diğer kan hücreleride yüksek taurin konsantrasyonlarına sahiptir. Bazı çalışmalarda diyet taurin eksikliği olan kedilerin bağışıklık sisteminde anormallikler geliştiği gözlenmiştir (Portales-Castillo, & Sterns, 2019).

Hiponatremi gelişimi, pnömoni, şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu, tüberküloz, menenjit, ensefalit, HIV ve sıtma dahil olmak üzere çeşitli enflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Swart R. M. ve ark., 2011). Bununla birlikte, bu enflamatuvar koşullar altında teşhis edilen hiponatreminin patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Son araştırmalar, IL-1 β ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin,

enflamatuvar durumlarla ilişkili hiponatreminin gelişiminde rol oynadığını ve bu sürecin ADH salgılanmasıyla ilgili olduğunu ortaya koymuştur (Landgraf, R., 1995; Ohta, M., 1999; Papanicolaou, D. A., 1998; Swart, R. M., 2011). IL-1 β 'nin sıçanlarda vazopressinin hem merkezi hem de periferik salınımını uyardığını bildirmiştir. Ayrıca, Palin ve ark.'ları Wistar farelerinin LPS ile tedavisinin diürezde azalma, plazma AVP düzeylerinde yükselme ve AVP nöronlarının aktivitesinde artışla sonuçlandığını bildirmiştir (Palin, K., 2009). Araştırmacılar ayrıca, IL-6'nın beyin enjeksiyonunun, AVP nöronlarının aktivitesini, periferik LPS tedavisinden sonra gözlemlendiği gibi arttırdığını bildirmişlerdir. Buna göre, anti-IL-6 antikorlarının beyin enjeksiyonu, AVP nöronlarının LPS kaynaklı aktivasyonunu önlemiştir. Bu nedenle, IL-6'nın bir LPS enjeksiyonuna yanıt olarak AVP nöronlarının erken aktivasyonunu endüklediğini öne sürmüşlerdir (Palin, K., 2009). Mastorakos ve ark.'ları AVP seviyelerinin, çalışılan altı hastanın hepsinde IL-6 enjeksiyonundan 2 saat sonra yükseldiğini göstermiştir. Bu IL-6'nın magno-hücrel AVP salgılayan nöronları aktive ettiğini ve uygunsuz bir AVP salgılama sendromunun gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Mastorakos, 1994). Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve kan beyin bariyeri (KBB) perisitleri, IL-1 β ve LPS stimülasyonuna yanıt olarak IL-6 salgılar (Fabry, Z., 1993; Reyes, T. M., 1999). Dolaşımdaki IL-6, KBB boyunca taşınabilir veya sirkümentriküler organlarda KBB boyunca kolayca yayılabilir (Swart, R. M., 2011). Birlikte ele alındığında bu bulgular, enflamatuvar sitokinlerin ADH sekresyonunu düzenleyebileceğini düşündürmektedir. Bir dizi çalışma, hiponatreminin çeşitli enflamatuvar durumlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Lim, G. W., 2010; Ohta, M., 1999; Shin, J. I., 2006). Çok sık olarak, menenjitin SIADH'nin bir nedeni olduğu tespit edilmiştir. Patwari ve ark. bakteriyel menenjitli 60 hastanın 22'sinde (%36.7) SIADH'nin başvuru sırasında teşhis edildiğini bildirmiş ve SIADH'nin meningeal enflamasyonun ciddiyeti ile anlamlı bir şekilde korele olduğunu göstermişlerdir (Patwari, A. K., 1995). SIADH ve menenjit arasındaki ilişkinin altında yatan olası mekanizmaları ele alan herhangi bir rapor olmamasına rağmen, IL-1 β veya IL-6 gibi yüksek enflamatuvar sitokin düzeylerinin ADH sekresyonunu artırarak hiponatremiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Riikonen ve ark.'ları yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin düşük serum sodyum konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu ve CRP seviyelerindeki

artışın nötrojenik çocuklarda bakteriyemisinin erken bir göstergesi olduğunu göstermiştir (Riikonen, P., 1992). Ohta ve Ito, SIADH'den kaynaklanan ve enflamasyonla ilişkilendirilen dört hiponatremi vakasında, artan AVP ve IL-6 konsantrasyonları bildirmişlerdir (Ohta, M., Ito, S., 1999). Hastalara intravenöz IL-1 β uygulamasının AVP ve üriner sodyum atılımını arttırdığını göstererek, SIADH ve enflamasyonla ilişkili hiponatremi gelişiminde IL-1 β 'nın önemini ortaya koymuşlardır (Ohta, M., Ito, S., 1999). Watanabe ve ark.'ları hem Kawasaki hem de hiponatremi tanısı alan hastalarda koroner arter lezyonlarının ve artmış serum CRP düzeylerinin anlamlı olarak daha yaygın olduğunu bildirmiştir (Watanabe, T. ve ark., 2006). Araştırmacılar şiddetli enflamasyonu olan Kawasaki hastalarında hiponatreminin ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir. Kawasaki hastalığında hiponatremiye yol açan kesin mekanizmalar bilinmemektedir. IL-1 β ve IL-6'nın Kawasaki hastalığında SIADH ile ilişkili hiponatreminin gelişiminde yer aldığını düşünmüşlerdir (Shin, J. I. ve ark., 2006). Son zamanlarda, Lim ve ark.'ları Kawasaki hastalarında enflamasyonun sonuçlarına ilişkin hipotezleri destekleyen bir çalışma yürütülmüştür. Araştırmacılar, serum sodyum konsantrasyonlarının nötrofil yüzdesi, CRP ve N-terminal-pro beyin tipi natriüretik peptit seviyeleri ile ters orantılı olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak, hiponatremi teşhisi konan Kawasaki hastalarının bir bölümünde, serum IL-6 ve IL-1 β seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. SIADH teşhisi konan Kawasaki hastalarında artmış plazma ADH seviyeleri tespit edilmiştir. ADH konsantrasyonlarındaki artış, IL-6 ve IL-1 β seviyeleri ile doğru orantılı seyretmiştir. Bu sitokinlerin, Kawasaki hastalığında SIADH ve hiponatremiye yol açarak ADH sekresyonunu artırabileceğini düşündürmektedir (Shin, J. I. ve ark., 2006).

Literatürdeki veriler incelendiğinde birçok hastalıkta hiponatremi görülebildiği gibi özellikle enflamatuvar durumlar ile hiponatremi gelişimi ilişkilendirilmiştir. Yüksek enflamasyonu görülen hastalarda enflamatuvar sitokinlerin, IL-6 ve IL-1 β 'nın yüksek olduğu ve bunun yanında ADH uyarımı ile hiponatremi geliştiği gözlemlenmiştir. Yaptığımız çalışmalar sonucunda elde ettiğimiz verilere göre hiponatremi-hipoosmolar ortamda enflamatuvar sitokin IL-6 üretimi artmış bulunmuştur. Bir önceki çalışmalarla kıyaslandığında elde ettiğimiz sonuçlar bu durumu desteklemekte olup, hiponatremi

durumunda enflamasyon sürecinin gelişebildiğini ya da hiponatreminin enflamasyona yatkınlık oluşturabileceği sonucuna götürmektedir.

Bağışıklık sisteminin hücreleri yaşlanabilir. İmmün yaşlanma kavramı, iltihaplanma olarak adlandırılan doku iltihaplanmasını teşvik eden zararlı bir rol oynayan değiştirilmiş bağışıklık hücrelerini ifade eder (Sato, Y., 2019; Schroth, J., 2020). KBH dahil olmak üzere yaşa bağlı hastalıklarda, NLRP3-inflamazomu aktive olur ve iltihaplanmaya katkıda bulunur (Ferrucci, L. ve ark., 2018).

Hiponatremi-hipoosmolar ortamda immün sistem hücrelerine baktığımızda bir yaşlanma belirteci olan CD279'u ifade eden T ve B lenfositlerinin artmış olduğunu gördük. Bu sonuç bizlere hiponatremi-hipoosmolar ortam durumunda özellikle lenfositlerin yaşlanabileceği sonucuna ulaştırmaktadır.

Vücutta sodyum dengesi önemli olduğu gibi aynı zamanda immün sistem hücreleri tarafından da önem arz etmektedir. *Leishmaniasis* enfeksiyonlarında yapılan bir çalışmada yüksek sodyum seviyesine sahip enfeksiyonlu insan ve fare gruplarına kıyasla düşük seviyeye sahip enfeksiyonlu insan ve farelere göre daha hızlı bir immün yanıt oluşturarak, enfeksiyonu kısa sürede ortadan kaldırdıkları gösterilmiştir (Jantsch, J. ve ark., 2015). Rag1 mutasyonuna sahip hipertansiyon ve böbrek hasarı olan sıçanlarda yapılan bağışıklık hücrelerinin rolünü araştıran bir çalışmada Rag1 mutasyonuna sahip sıçanlar 3 hafta boyunca NaCl diyetine maruz bırakılmış ve immün sistem hücreleri incelendiğinde T hücreleri ve B hücrelerinde bir azalma görüldüğü kaydedilmiştir (Mattson, D. L. ve ark., 2013).

Hiponatremi düşük serum sodyum seviyeleriyle bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarla sodyumun immün sistem hücrelerinde aktive edici rolünün olduğu kanıtlanmıştır. Genel olarak hiponatremi bir bireyi enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirerek bozulmuş bir bağışıklık tepkisine yol açabilir. Şiddetli veya uzun süreli hiponatremi vücuttaki T, B lenfositleri ve doğal öldürücü hücreler dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinin sayısında azalmaya da yol açabilir. T hücrelerinin büyük bir kısmı yerleşik bir kimlik kazanırken, önemli bir kısmı dolaşıma katılır. Böylece immün sürveyans sırasında değişen mikroçevresel sinyallerle karşılaşır. NaCl, fare modellerinde ve insanlarda otoimmün, alerjik ve enfeksiyöz doku iltihabında T hücresi tepkileri

üzerinde güçlü etkilere sahip olduğu öne sürülmektedir. NaCl, kanda böbrekler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ancak periferik dokularda farklı birikme modelleri gösterir. NaCl, birikimi diyet ile düzenlenebilir. Bu sonuçlar, NaCl'i immün modülasyonundaki farklı rollerine dikkat çekmektedir (Zielinski, C. E., 2021). Vücut sıvılarındaki NaCl konsantrasyonu, böbrekler tarafından sıkı bir şekilde kontrol edildiğinden ve stabil bir şekilde muhafaza edildiğinden, geçmişte immün düzenleyici rolü büyük ölçüde göz ardı edilmiştir (Morelle, J., 2015). Dolaşımdaki immün sistem hücreleri, fizyolojik koşullar altında sürekli değişen bir sodyum mikroçevresi ile karşı karşıyadır (Zielinski, C.E., 2017). Patolojik koşullar altında, sodyumun bağışıklık hücreleri üzerindeki etkisi daha da artmaktadır.

NaCl'yi hücre kültürü koşullarında yaklaşık 40 mM (mili molar) arttırmanın IL-2 ekspresyonunu ve T hücresi proliferasyonunu arttırdığı bilinmektedir (Junger, Liu, Loomis, & Hoyt, 1994). Na, yalnızca T hücresi proliferasyonunu desteklemekle kalmayıp T hücrelerinin aktivasyonunu ve polarizasyonunu da etkilemektedir. T hücreleri sitotoksik, yardımcı ve düzenleyici T hücrelerine farklılaşır. Yüksek tuzun sitotoksik T hücresi fonksiyonları üzerindeki etkisine ilişkin bilgiler azdır. Tuzun yardımcı ve düzenleyici T hücresi fonksiyonlarını nasıl etkilediğine dair önemli bilgiler mevcuttur. Yüksek tuz koşullarının, bulaşıcı hastalıklara karşı koruduğu ve MS gibi otoimmün hastalıkları kötüleştirdiği bilinen IL-17 üreten CD4⁺ T yardımcı hücrelerinin (Th17) gelişimini spesifik olarak arttırdığı bilinmektedir.

Bununla birlikte yüksek tuz seviyelerinin, kendi kendine toleransta önemli bir rol oynayan ve otoimmün hastalıklarda düzensiz olan forkhead box P3 (Foxp3)⁺ düzenleyici T hücrelerinin (Tregs) işlevselliğini ve gelişimini bozduğu keşfedilmiştir (Safa, Otori, Borges, Uehara, & Riella, 2015). Yüksek NaCl, Treg'lerden interferon salınmasını teşvik ettiği ve bunun da onların baskılayıcı etkilerini ortadan kaldırdığı görülmüştür (Hernandez, Kitz, Lowther, Rodriguez, & Hafler 2015).

Yüksek NaCl'nin immün sistem hücreleri üzerine yapılan çalışmalar sonucunda immün sistem hücrelerini aktive ettiği gibi baskıladığı sonucuna da varılmaktadır. Bir önceki çalışmalar ve literatür verileri kıyaslandığında çalışmamız sonucunda düşük Na değerleriyle karakterize olan hiponatremi durumunda Treg hücrelerinin artmış olduğunu

gözlemledik. Bizim çalışmamızda düşük seyreden Na değerlerinde Treg hücrelerinin artmış bulunması, enflamasyon sürecinde artış gösteren yardımcı T ve sitotoksik T lenfositlerini baskılamak ve homeostaziyi korumak için Treg hücrelerinin artmış olması düşüncesini desteklemektedir.

Son zamanlarda, Th2 aracılı kronik enflamatuvar bir deri hastalığı olan atopik dermatit'li hastaların lezyonlu cildinin, sağlıklı kontrol cildine kıyasla 20 kata kadar daha yüksek sodyum konsantrasyonları sahip olduğu gösterilmiştir (Matthias, J ve ark., 2019). İlginç bir şekilde, NaCl'nin Th2 hücre farklılaşmasını yönlendirdiği ve bellek T hücrelerinde Th2 ile ilişkili efektör fonksiyonları arttırdığı gösterilmiştir (Matthias, J.; Zielinski, C.E., 2019). NaCl'nin T yardımcı hücrelerde IL-4 ve IL-13 üretimini doza bağlı bir şekilde arttırdığı ve IFN- γ üretimini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Matthias, J. ve ark., 2019).

Th17 hücreleri, otoimmün hastalıklarda patojenik fonksiyonlara sahip, proenflamatuvar bir T yardımcı hücre alt kümesidir. Ayrıca mantar enfeksiyonlarının, özellikle de *Candida albicans*'ın neden olduğu enfeksiyonların temizlenmesinde Th17 hücreleri büyük öneme sahiptir (Zielinski, C. E., ve ark., 2011). Farelerde ve insanlarda yapılan bazı çalışmalarda, NaCl'nin çok güçlü IL-17 indükleyicisi olduğu gösterilmiştir (Klenewietfeld, M. ve ark., 2013). NaCl ile uyarılan Th17 hücrelerinin multipl sklerozlu bir fare modeline transferinden sonra klinik skorlardaki azalmalarla gösterildiği gibi, in vivo immünosüpresif fonksiyonlara çevrildiği gösterilmiştir (Matthias, J. ve ark., 2020). Bu sonuçlar NaCl'nin Th17 hücre işlevselliği üzerindeki anti-enflamatuvar etkisini göstermektedir. NaCl'nin otoimmünitedeki bu koruyucu etkisi, yakın zamanda MSS otoimmünitesinin spontan fare modelinde yüksek tuzlu diyetle daha da desteklenmiştir (Na, S. Y. ve ark., 2021). İnsanlarda yapılan bir pilot çalışma, orta derecede yüksek tuz yüklemesinin bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu yoluyla Th17 hücre seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (Wilck, N. ve ark., 2017). Bununla birlikte, yakın tarihli başka bir klinik çalışma, immün sistem hücrelerinin alt kümelerinde büyük bir değişim tanımlanmamıştır. Özellikle Th17 hücrelerinin, 2 haftalık yüksek tuzlu diyet tüketiminden sonra etkilenmediği bulunmuştur (Wenstedt, E. F. ve ark., 2020).)

CD8⁺ ve CD4⁺ T hücre alt gruplarını temsil eden Tc22, Th22 ve Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-22, patojenlerin istilasını ve doku hasarını önlemede patojenik süreçlere katkı sağlamada büyük rol oynar. Yapılan çalışmalar sonucunda IL-22'nin doku onarımı, proliferasyonu ve mukozal bariyer savunmasında anahtar bir molekül olduğu ayrıca dokularda hem pro-fibrotik hem de anti-fibrotik roller oynadığı öne sürülmüştür (Chen, Lodi, Zhang, Su, & Xia, 2020).

Literatür verileri sonucunda Tc22, Th22 ve Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-22'nin doku onarımı ve yara onarımında önemli sitokin olduğu görülmektedir. Burdan yola çıkarak IL-22 salgılayan Tc22 hücreleri bizim çalışmamız sonucunda da artış göstermiştir. Bu durum bizlere hipoosmolar ortamda gelişen hücresel stres durumundan dolayı doku hasarını önlemek amacıyla Tc22 hücrelerinin artmış olacağı fikrini oluşturmaktadır.

CD8⁺ T hücreleri CCR7, CD28 ve CD27 yüzey ekspresyonunu sırayla azaltırken, sitolitik aktiviteye sahip moleküllerin ekspresyonunu arttırdıkları bilinmektedir. pE₁ hücrelerine kıyasla pE₂ hücreleri, daha yüksek granzim B ve perforin eksprese ederler. E T hücreleri ise pE₁ ve pE₂ hücrelerinden daha yüksek granzim B ve perforin eksprese etmektedirler. EM₁ ve EM₄ T hücreleri, ise düşük seviyelerde granzim B ve perforin gibi efektör molekülleri eksprese ederler. EM₃ hücreleri daha güçlü sitolitik aktivite göstermektedir. (Rufer, Zippelius, Batard, Pittet, & 2003). Sitotoksik T hücreleri sitolitik aktivite gösteren T lenfosit grubudur. Enflamasyon süreçlerinde artış gösteren yüksek granzim B ve perforin eksprese eden pE₂, E CD8⁺ T ve uzun süreli yüksek enflamasyon süreçlerinde artış gösteren TEMRA CD45⁺CCR7⁻ T hücreleri çalışmamız sonucunda da artış göstermiştir. Bu sonuç bizlere hiponatremide enflamasyon sürecinin geliştiğini aynı zamanda bitkin CD279⁺ CD8⁺T hücrelerinin artmış olması bu durumu desteklemektedir.

Düşük serum Na konsantrasyonları, hiponatremi ve hipoosmolar ortama neden olabilmektedir. Bu nedenle NaCl kritik bir öneme sahiptir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki NaCl immün sistem hücrelerinde immün modülasyon için önem arz etmekte, hücrelerin aktivasyonu ve modülasyonu gibi görevlere katılmaktadır. Düşük Na karşısında immün sistem hücreleri azalabilir ya da artış gösterebilir. Yapılan bu çalışmalar bizim

çalışmamızı destekler niteliktedir. Çalışmamızdan elde edilen bulgular bazı hücre gruplarının ve sitokinlerinin hiponatremiye bağlı gelişen hipoosmolar ortamda ve enflamasyonda önemli etkilerininin olabileceğini düşündürmektedir.

Hiponatremi hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaptığımız analizler sonucunda CD19⁺ B hücreleri, CD19⁺ IgM⁺ IgD⁺ CD27⁻ naif B hücreleri CD279⁺ bitkin B hücreleri, CD27⁺ CD28⁻ pE2 CD8⁺ T hücreleri, efektör CD8⁺ T hücreleri, CD279⁺ CD8⁺ “tükenmiş” T hücreleri, TNF- α üreten CD4⁺ T ve CD8⁺ T hücreleri, IL-4 üreten CD8⁺ T hücreleri, IL-22 üreten CD3⁺ T hücreleri, CD16⁺ myeloid dendritik hücreleri ve bazofil hücre frekanslarının hiponatremi durumunda arttığı ancak CD3⁺ T hücreleri, efektör bellek 4 (effector memory 4-EM₄) CD8⁺ T hücreleri ve pE₁ CD8⁺ T hücre frekansının ise hiponatremi durumunda azaldığı görülmüştür. Hiponatremi ve sağlıklı kontrol grubu hastaları arasında yaptığımız analizler sonucunda, sağlıklı kontrole kıyasla hiponatremi hastalarında CD45RA⁺ CCR7⁻ T hücreleri (TEMRA), efektör CD8⁺ T hücreleri, CD25^{high} FoxP3⁺ Treg hücreleri, efektör Treg hücreleri ve CD25^{high} FoxP3⁺ CD127^{low} Treg hücrelerinde anlamlı derecede artışlar gözlenirken, CD27⁺ CD28⁺ efektör bellek 1 (EM₁) CD8⁺ T hücreleri, CD27⁺ CD28⁺ pE₁ CD8⁺ T hücreleri, B10 hücreleri, CD24^{high} CD38⁺ bellek B hücreleri ve IL-2 üreten CD4⁺ T hücrelerinde anlamlı derecede azalmalar tespit edilmiştir.

Veriler birlikte ele alındığında, hipoosmolar ortamda, bellek CD8⁺ T hücreleri içerisindeki yüksek düzeyde perforin ve granzim B gibi enflamatuvar molekülleri üretebilen pE₂ ve E hücrelerinin düzeyi artarken, bu molekülleri düşük seviyede üretme yeteneğindeki pE₁, EM₁ ve EM₄ hücrelerinin seviyeleri azalmıştır. Bu durum bellek CD8⁺ T hücreleri bakımından hipoosmolar ortamda proenflamatuvar bir profil söz konusu olduğunu açıklamaktadır. Enflamatuvar süreçlerde artış gösteren exhaustion belirteci olan PD-1 ekspresyonunda CD8⁺ T hücrelerinde artması bu durumu destekler niteliktedir. TNF- α eksprese eden Th1, Tc1 hücrelerinde hiponatremi durumunda bir artış gözlenmektedir. Bu veriler, diğer bulgularla tutarlı olarak hipoosmolar ortamda proenflamatuvar bir yönelim olduğunu düşündürmektedir. Th17 ve Tc17 hücrelerinde gözlediğimiz artış eğilimi, enflamasyonu artırıcı yönde patojenik etkilere sahip olabilir. Aynı zamanda hipoosmolar ortamda artış gösteren IL-6, Th17 ve Tc22 T hücre alt

gruplarının oluşumunu desteklemektedir. Th22 ve Tc22 hücrelerinde gözlenen artış ise, proenflamatuvar yanıtların meydana getirdiği ve hücrelerin içinde bulunduğu stres durumunun yol açtığı doku hasarına yanıt olabileceği gibi ortamdaki TNF- α artışının bir etkisi olabilir. Th22 Tc22 ve tarafından salgılanan IL-22'nin yara onarımı ve doku onarımında görevli sitokin olduğu bilinmektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak IL-22 üretebilen Tc22 hücreleri KBY hastalarında görülen böbrek doku hasarını önlemede ve doku onarımına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Araştırma sonuçlarına göre, kandaki Na artışı Treg hücrelerinin proliferasyonunu baskılayıp azalmasına sebep olabildiği görülmüştür. Hiponatremide, durumu düşük Na düzeyi ile ilişkilendirilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında düşük Na ortamında Treg hücrelerinin artışı beklenen durumdur buna göre veriler ele alındığında uyumlu olarak çalışmamızda, Treg hücrelerinin artışı gözlenmiştir. Proenflamatuvar yanıtların sınırlanmasında görevli Treg'ler, elde ettiğimiz bulgulara göre artış gösteren Th22 ve Tc22 hücreleriyle de uyumlu olduğu görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2014). Cellular and molecular immunology E-book. Elsevier Health Sciences. Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, 60(3), 275-301
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2014). Cellular and molecular immunology E-book. Elsevier Health Sciences
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2019). Basic immunology e-book: functions and disorders of the immune system. Elsevier Health Sciences. kaynak Calder, P. C. (2007). Immunological parameters: what do they mean?. *The Journal of Nutrition*, 137(3), 773S-780S
- Acosta-Rodriguez, E. V., Rivino, L., Geginat, J., Jarrossay, D., Gattorno, M., Lanzavecchia, A., ... & Napolitani, G. (2007). Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nature Immunology*, 8(6), 639-646. <https://doi.org/10.1038/ni1467>
- Adrogué, HJ ve Madias, NE (2000). Hiponatremi. *New England Tıp Dergisi* , 342 (21), 1581-1589.
- Akondy, R. S., Fitch, M., Edupuganti, S., Yang, S., Kissick, H. T., Li, K. W., ... & Ahmed, R. (2017). Origin and differentiation of human memory CD8 T cells after vaccination. *Nature*, 552(7685), 362-367. DOI: 10.1038/nature24633
- Alam, R. (1998). A brief review of the immune system. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 25(4), 727-738 [https://doi.org/10.1016/S0095-4543\(05\)70084-1](https://doi.org/10.1016/S0095-4543(05)70084-1)
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2008). Hücrenin Moleküler Biyolojisi 4. Baskı. Çeviri Editörleri, Buyru, N., Dalay, N., Özgüç, M., Öztürk, M., Sakızlı, M., Garland Science, TÜBA, Ankara, 983-1139.
- Allison, J. P., & Lanier, L. L. (1987). Structure, function, and serology of the T-cell antigen receptor complex. *Annual review of immunology*, 5(1), 503-540.
- Almeida, R. P., Vanet, A., Witko-Sarsat, V., Melchior, M., McCabe, D., & Gabay, J. E. (1996). Azurocidin, a natural antibiotic from human neutrophils: expression, antimicrobial activity, and secretion. *Protein expression and purification*, 7(4), 355-366. <https://doi.org/10.1006/prep.1996.0053>
- Al-Shura, A. N. (2019). *Advanced Hematology in Integrated Cardiovascular Chinese Medicine: Volume 3*. Academic Press. Tsukumo, S. I., & Yasutomo, K. (2018). Regulation of CD8+ T cells and antitumor immunity by Notch signaling. *Frontiers in immunology*, 9, 101.
- Amu, S., Saunders, S. P., Kronenberg, M., Mangan, N. E., Atzberger, A., & Fallon, P. G. (2010). Regulatory B cells prevent and reverse allergic airway inflammation via FoxP3-positive T regulatory cells in a murine model. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(5), 1114-1124. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.018>
- Annunziato, F., Cosmi, L., Santarlasci, V., Maggi, L., Liotta, F., Mazzinghi, B., ... & Romagnani, S. (2007). Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *The Journal of experimental medicine*, 204(8), 1849-1861. <https://doi.org/10.1084/jem.20070663>

- Annunziato, F., Romagnani, C., & Romagnani, S. (2015). The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(3), 626-635. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.001>
- Annunziato, F., & Romagnani, S. (2009). Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis research & therapy*, 11, 1-8. <https://doi.org/10.1186/ar2843>
- Arai, Y., Fujimori, A., Sudoh, K., & Sasamata, M. (2007). Vasopressin receptor antagonists: potential indications and clinical results. *Current Opinion in Pharmacology*, 7(2), 124-129. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.09.009>
- Asano, M., Toda, M., Sakaguchi, N., & Sakaguchi, S. (1996). Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *The Journal of experimental medicine*, 184(2), 387-396. <https://doi.org/10.1084/jem.184.2.387>
- Azizi, G., Yazdani, R., & Mirshafiey, A. (2015). Th22 cells in autoimmunity: a review of current knowledge. *European annals of allergy and clinical immunology*, 47(4), 108-117.
- Bacchetta, R., Gregori, S., & Roncarolo, M. G. (2005). CD4+ regulatory T cells: mechanisms of induction and effector function. *Autoimmunity reviews*, 4(8), 491-496. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.04.005>
- Ball, S. G. (2013). How I approach hyponatraemia. *Clinical medicine*, 13(3), 291. doi: 10.7861/clinmedicine.13-3-291
- Bardak, S., Turgutalp, K., Demir, S., & Kıyıkim, A. (2015). Güncel Gelişmeler Işığında Hiponatremi ve Yönetimi Hiponatremide Son Gelişmeler ve Yönetimi.
- Bauernfeind, F., & Hornung, V. (2013). Of inflammasomes and pathogens—sensing of microbes by the inflammasome. *EMBO molecular medicine*, 5(6), 814-826 <https://doi.org/10.1002/emmm.201201771>
- Becher, B., Giacomini, P. S., Pelletier, D., McCrea, E., Prat, A., & Antel, J. P. (1999). Interferon- γ secretion by peripheral blood T-cell subsets in multiple sclerosis: Correlation with disease phase and interferon- β therapy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 45(2), 247-250. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1531-8249\(199902\)45:2%3C247::AID-ANA16%3E3.0.CO;2-U](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1531-8249(199902)45:2%3C247::AID-ANA16%3E3.0.CO;2-U)
- Benedict, C. R., Johnstone, D. E., Weiner, D. H., Bourassa, M. G., Bittner, V., Kay, R., ... & SOLVD investigators¶¶. (1994). Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the registry of studies of left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 23(6), 1410-1420. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90385-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90385-9)
- Bennani, S. L., Abouqal, R., Zeggwagh, A. A., Madani, N., Abidi, K., Zekraoui, A., & Kerkeb, O. (2003). Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care. *La Revue de medecine interne*, 24(4), 224-229. DOI: 10.1016/s0248-8663(02)00811-1
- Benz, C., Martins, V. C., Radtke, F., & Bleul, C. C. (2008). The stream of precursors that colonizes the thymus proceeds selectively through the early T lineage precursor stage of T cell development. *The Journal of experimental medicine*, 205(5), <https://doi.org/10.1084/jem.20072168>

- Berendes, E., Walter, M., Cullen, P., Prien, T., Van Aken, H., Horsthemke, J., ... & Scherer, R. (1997). Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 349(9047), 245-249 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08093-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08093-2)
- Berni, A., Malandrino, D., Parenti, G., Maggi, M., Poggesi, L., & Peri, A. (2020). Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together?. *Journal of endocrinological investigation*, 43, 1137-1139. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01301-w>
- Bettini, M., & Vignali, D. A. (2009). Regulatory T cells and inhibitory cytokines in autoimmunity. *Current opinion in immunology*, 21(6), 612-618. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.09.011>
- Bhandoola, A., Sambandam, A., Allman, D., Meraz, A., & Schwarz, B. (2003). Early T lineage progenitors: new insights, but old questions remain. *The Journal of Immunology*, 171(11), 5653-5658. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.11.5653>
- Bjarnadóttir, K., Benkhoucha, M., Merkle, D., Weber, M. S., Payne, N. L., Bernard, C. C., ... & Lalive, P. H. (2016). B cell-derived transforming growth factor- β 1 expression limits the induction phase of autoimmune neuroinflammation. *Scientific reports*, 6(1), 1-14. DOI: 10.1038/srep34594
- Bluestone, J. A., & Abbas, A. K. (2003). Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nature Reviews Immunology*, 3(3), 253-257. <https://doi.org/10.1038/nri1032>
- Bodhankar, S., Galipeau, D., Vandenbark, A. A., & Offner, H. (2013). PD-1 interaction with PD-L1 but not PD-L2 on B-cells mediates protective effects of estrogen against EAE. *Journal of clinical & cellular immunology*, 4(3), 143. doi: 10.4172/2155-9899.1000143
- Bolognia, J. L., Jorizzo, J. L., & Schaffer, J. V. (2012). *Dermatology e-book*. Elsevier Health Sciences.
- Bonecchi, R., Bianchi, G., Bordignon, P. P., D'Ambrosio, D., Lang, R., Borsatti, A., ... & Sinigaglia, F. (1998). Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *The Journal of experimental medicine*, 187(1), 129-134. <https://doi.org/10.1084/jem.187.1.129>
- Boyer, S., Gayot, C., Bimou, C., Mergans, T., Kajeu, P., Castelli, M., ... & Tchalla, A. (2019). Prevalence of mild hyponatremia and its association with falls in older adults admitted to an emergency geriatric medicine unit (the MUPA unit), 19 (1), 1-6 DOI: [10.1186/s12877-019-1282-0](https://doi.org/10.1186/s12877-019-1282-0)
- Broide, D. H. (2001). Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *Journal of allergy and clinical immunology*, 108(2), S65-S71. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.116436>
- Bruhns, P., & Jönsson, F. (2015). Mouse and human FcR effector functions. *Immunological reviews*, 268(1), 25-51. <https://doi.org/10.1111/imr.12350>
- Brunner, JE, Redmond, JM, Hagggar, AM, Kruger, DF ve Elias, SB (1990). Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology*: American

Neurological Association ve the Child Neurology Society, 27 (1), 61-66.
DOI: [10.1002/ana.410270110](https://doi.org/10.1002/ana.410270110)

- Buchwalow, I., Boecker, W., & Tiemann, M. (2015). The contribution of Paul Ehrlich to histochemistry: a tribute on the occasion of the centenary of his death. *Virchows Archiv*, 466(1), 111-116. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1677-4>
- Burst, V. (2019). Etiology and epidemiology of hyponatremia. *Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 52, 24-35 <https://doi.org/10.1159/000493234>
- Busch, D. H., Fräßle, S. P., Sommermeyer, D., Buchholz, V. R., & Riddell, S. R. (2016, February). Role of memory T cell subsets for adoptive immunotherapy. In *Seminars in immunology* (Vol. 28, No. 1, pp. 28-34). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.02.001>
- Cardoso, C. C., & Santos-Silva, M. C. (2019). Eight-color panel for immune phenotype monitoring by flow cytometry. *Journal of immunological methods*, 468, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2019.03.010>
- Carpenter, A. C., & Bosselut, R. (2010). Decision checkpoints in the thymus. *Nature immunology*, 11(8), 666-673. <https://doi.org/10.1038/ni.1887>
- Cassard, L., Jönsson, F., Arnaud, S., & Daëron, M. (2012). Fcγ receptors inhibit mouse and human basophil activation. *The Journal of Immunology*, 189(6), 2995-3006 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200968>
- Ceccarelli, M., Paolucci, I. A., Cama, B. A. V., Maranto, D., Costantino, M. L. P., Longo, M., ... & Rullo, E. V. (2017) Hyponatremia following a cerebral abscess: cerebral salt wasting syndrome or syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion?
- Cederbom, L., Hall, H., & Ivars, F. (2000). CD4+ CD25+ regulatory T cells down-regulate co-stimulatory molecules on antigen-presenting cells. *European journal of immunology*, 30(6), 1538-1543. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200006\)30:6%3C1538::AID-IMMU1538%3E3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200006)30:6%3C1538::AID-IMMU1538%3E3.0.CO;2-X)
- Cella, M., Fuchs, A., Vermi, W., Facchetti, F., Otero, K., Lennerz, J. K., ... & Colonna, M. (2009). A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature*, 457(7230), 722-725. <https://doi.org/10.1038/nature07537>
- Chang, S. H., Martinez, G. J., Yang, X. O., Nurieva, R., Kang, H. S., ... & Dong, C. (2009). Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*, 30(4), 576-587. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.02.007>
- Chen, F., Wu, W., Millman, A., Craft, J. F., Chen, E., Patel, N., ... & Gause, W. C. (2014). Neutrophils prime a long-lived effector macrophage phenotype that mediates accelerated helminth expulsion. *Nature immunology*, 15(10), 938-946. <https://doi.org/10.1038/ni.2984>
- Cho MD, J. N., Ong MD, R., & Nwakoby MD, I. (2020). A Case Series of Hyponatremia and Management in Hospitalized Patients.
- Chow, K. M., Kwan, B. C. H., & Szeto, C. C. (2004). Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *Journal of the National Medical Association*, 96(10), 1305.

- The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet.* 2001 Jan;27(1):20-1. doi: 10.1038/83713.
- Ciric, B., El-behi, M., Cabrera, R., Zhang, G. X., & Rostami, A. (2009). IL-23 drives pathogenic IL-17-producing CD8+ T cells. *The Journal of Immunology*, 182(9), 5296-5305. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900036>
- Coffman, R. L., Sher, A., & Seder, R. A. (2010). Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity*, 33(4), 492-503. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.10.002>
- Cole, C. R., & Ziegler, T. R. (2007). Small bowel bacterial overgrowth: a negative factor in gut adaptation in pediatric SBS. *Current gastroenterology reports*, 9(6), 456-462. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0059-3>
- Collin, M., Bigley, V., Haniffa, M., & Hambleton, S. (2011). Human dendritic cell deficiency: the missing ID?. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 575-583. <https://doi.org/10.1038/nri3046>
- Corona, G., Norello, D., Parenti, G., Sforza, A., Maggi, M., & Peri, A. (2018). Hyponatremia, falls and bone fractures: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Oct;89(4):505-513. doi: 10.1111/cen.13790.
- Crotty, S. (2011). Follicular helper CD4 T cells (Tfh). *Annual review of immunology*, 29(1), 621-663. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101400>
- Crotty, S. (2019). T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases. *Immunity*, 50(5), 1132-1148. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.011>
- Cui, J., Chen, D., Misfeldt, M. L., Swinfard, R. W., & BYSTRYN, J. C. (1995). Antimelanoma antibodies in swine with spontaneously regressing melanoma. *Pigment cell research*, 8(1), 60-63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.1995.tb00775.x>
- Campbell, N. and Reece, J. (2008). The central role of helper T cells in humoral and cell-mediated immune responses, *The Immun System Biology*, 8 th ed., 43.
- Cupedo, T., Nagasawa, M., Weijer, K., Blom, B., & Spits, H. (2005). Development and activation of regulatory T cells in the human fetus. *European journal of Immunology*, 35(2), 383-390. <https://doi.org/10.1002/eji.200425763>
- Dardalhon, V., Awasthi, A., Kwon, H., Galileos, G., Gao, W., Sobel, R. A., ... & Kuchroo, V. K. (2008). IL-4 inhibits TGF- β -induced Foxp3+ T cells and, together with TGF- β , generates IL-9+ IL-10+ Foxp3- effector T cells. *Nature immunology*, 9(12), 1347-1355. <https://doi.org/10.1038/ni.1677>
- de Andrés, C., Tejera-Alhambra, M., Alonso, B., Valor, L., Teijeiro, R., Ramos-Medina, R., ... & Sánchez-Ramón, S. (2014). New regulatory CD19+ CD25+ B-cell subset in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis relapse. Changes after glucocorticoids. *Journal of neuroimmunology*, 270(1-2), 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.02.003>
- Degner-Leisso, S. C., & Feeney, A. J. (2010, December). Epigenetic and 3-dimensional regulation of V (D) J rearrangement of immunoglobulin genes. In *Seminars in*

- immunology (Vol. 22, No. 6, pp. 346-352).
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2010.08.002>
- Değirmenci, Y., Yılmaz, Y., Örs, C. H., & Karaman, H. I. Ö. (2011). Okskarbazepin Kullanımına Bağlı Ağır Hiponatremi Olgusu. *Epilepsi Derg*, 17, 58-60
- Del Rio, M. L., Bernhardt, G., Rodriguez-Barbosa, J. I., & Förster, R. (2010). Development and functional specialization of CD103+ dendritic cells. *Immunological reviews*, 234(1), 268-281. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00874.x>
- Deniz, G., Akdis, M., Aktas, E., Blaser, K., & Akdis, C. A. (2002). Human NK1 and NK2 subsets determined by purification of IFN- γ -secreting and IFN- γ -nonsecreting NK cells. *European journal of immunology*, 32(3), 879-884. <https://doi.org/10.1002/1521-4141>
- Dong, C. (2008). TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nature Reviews Immunology*, 8(5), 337-348. <https://doi.org/10.1038/nri2295>
- Dunlay, S. M., Gheorghide, M., Reid, K. J., Allen, L. A., Chan, P. S., Hauptman, P. J., ... & Spertus, J. A. (2010). Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: insights from the EVEREST trial. *European journal of heart failure*, 12(4), 367-374. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq019>
- Durali, D., de Goër de Herve, M. G., Giron-Michel, J., Azzarone, B., Delfraissy, J. F., & Taoufik, Y. (2003). In human B cells, IL-12 triggers a cascade of molecular events similar to Th1 commitment. *Blood*, 102(12), 4084-4089. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0518>
- Ecdar, T. (2003). Sıvı-Elektrolit Dengesi bozuklukları. *ANKEM dergisi*, 17(4), 377-380.
- Eksioglu-Demiralp, E., Direskeneli, H., Kibaroglu, A., Yavuz, S. U. A. T., Ergun, T., & Akoglu, T. (2001). Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 19(5; SUPP/24), S-19.
- Ekstedt, S., Säfholm, J., Georén, S. K., & Cardell, L. O. (2019). Dividing neutrophils in subsets reveals a significant role for activated neutrophils in the development of airway hyperreactivity. *Clinical & Experimental Allergy*, 49(3), 285-291. <https://doi.org/10.1111/cea.13311>
- Elhassan, E.A. and R.W. Schrier, Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2011. 20(2): p. 161-168. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283436f14
- Ellison, D. H., Berl, T. (2007). The syndrome of inappropriate antidiuresis. *New England Journal of Medicine*, 356(20), 2064-2072. DOI: 10.1056/NEJMcp066837
- Ericson, J. A., Duffau, P., Yasuda, K., Ortiz-Lopez, A., Rothamel, K., Rifkin, I. R., ... & ImmGen Consortium. (2014). Gene expression during the generation and activation of mouse neutrophils: implication of novel functional and regulatory pathways. *PloS one*, 9(10), e108553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108553>
- Eyerich, S., Eyerich, K., Pennino, D., Carbone, T., Nasorri, F., Pallotta, S., ... & Cavani, A. (2009). Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in

- epidermal immunity and remodeling. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(12), 3573-3585. doi:10.1172/JCI40202.
- Fabry, Z., Fitzsimmons, K. M., Herlein, J. A., Moninger, T. O., Dobbs, M. B., & Hart, M. N. (1993). Production of the cytokines interleukin 1 and 6 by murine brain microvessel endothelium and smooth muscle pericytes. *Journal of Neuroimmunology*, 47(1), 23-34 [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(93\)90281-3](https://doi.org/10.1016/0165-5728(93)90281-3)
- Fadel, S., Karmali, R., & Cogan, E. (2009). Safety of furosemide administration in an elderly woman recovered from thiazide-induced hyponatremia. *European Journal of Internal Medicine*, 20(1), 30-34 <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.04.006>
- Faliti, C. E., Gualtierotti, R., Rottoli, E., Gerosa, M., Perruzza, L., Romagnani, A., ... & Grassi, F. (2019). P2X7 receptor restrains pathogenic Tfh cell generation in systemic lupus erythematosus. *Journal of Experimental Medicine*, 216(2), 317-336. <https://doi.org/10.1084/jem.20171976>
- Fang, D., & Zhu, J. (2017). Dynamic balance between master transcription factors determines the fates and functions of CD4 T cell and innate lymphoid cell subsets. *Journal of Experimental Medicine*, 214(7), 1861-1876. <https://doi.org/10.1084/jem.20170494>
- Fang, D., Cui, K., Hu, G., Gurram, R. K., Zhong, C., Oler, A. J., ... & Zhu, J. (2018). Bcl11b, a novel GATA3-interacting protein, suppresses Th1 while limiting Th2 cell differentiation. *Journal of Experimental Medicine*, 215(5), 1449-1462. <https://doi.org/10.1084/jem.20171127>
- Fenske, W., Maier, S. K., Blechschmidt, A., Allolio, B., Störk, S. (2010). Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *The American Journal of Medicine*, 123(7), 652-657. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.01.013>
- Ferguson-Myrthil, N. (2010). Novel agents for the treatment of hyponatremia: a review of conivaptan and tolvaptan. *Cardiology in review*, 18(6), 313-321. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181f5b3b7
- Ferrucci, L., Fabbri, E. (2018). Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), 505-522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>
- Filippatos, T. D., Makri, A., Elisaf, M. S., & Liamis, G. (2017). Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clinical interventions in aging*, 12, 1957.
- Fillatreau, S., Sweeney, C. H., McGeachy, M. J., Gray, D., & Anderton, S. M. (2002). B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nature immunology*, 3(10), 944-950. <https://doi.org/10.1038/ni833>
- Fitch, F. W., McKisic, M. D., Lancki, D. W., & Gajewski, T. F. (1993). Differential regulation of murine T lymphocyte subsets. *Progress in Immunology Vol. VIII*, 247-254. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.11.040193.000333>
- Fontenot, J. D., Rasmussen, J. P., Williams, L. M., Dooley, J. L., Farr, A. G., & Rudensky, A. Y. (2005). Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. *Immunity*, 22(3), 329-341. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.01.016>

- Fraser, C. L., & Arieff, A. I. (1997). Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *The American journal of medicine*, 102(1), 67-77. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00274-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00274-4)
- Friedman, B., & Cirulli, J. (2013). Hyponatremia in critical care patients: frequency, outcome, characteristics, and treatment with the vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan. *Journal of critical care*, 28(2), 219-e1. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.06.001>
- Fujio, K., Komai, T., Inoue, M., Morita, K., Okamura, T., & Yamamoto, K. (2016). Revisiting the regulatory roles of the TGF- β family of cytokines. *Autoimmunity Reviews*, 15(9), 917-922. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.007>
- Funk, G. C., Lindner, G., Druml, W., Metnitz, B., Schwarz, C., Bauer, P., & Metnitz, P. G. (2010). Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Medicine*, 36(2), 304-311. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1692-0>
- Galli, S. J., & Tsai, M. (2012). IgE and mast cells in allergic disease. *Nature Medicine*, 18(5), 693-704. DOI <https://doi.org/10.1038/nm.2755>
- Gasper, D. J., Tejera, M. M., & Suresh, M. (2014). CD4 T-cell memory generation and maintenance. *Critical Reviews™ in Immunology*, 34(2). DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2014010373
- Gattinoni, L., Lugli, E., Ji, Y., Pos, Z., Paulos, C. M., Quigley, M. F., ... & Restifo, N. P. (2011). A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nature Medicine*, 17(10), 1290-1297. DOI <https://doi.org/10.1038/nm.2446>
- Gavin, M. A., Torgerson, T. R., Houston, E., DeRoos, P., Ho, W. Y., Stray-Pedersen, A., ... & Rudensky, A. Y. (2006). Single-cell analysis of normal and FOXP3-mutant human T cells: FOXP3 expression without regulatory T cell development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(17), 6659-6664. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509484103>
- Boyer, S., Gayot, C., Bimou, C., Mergans, T., Kajeu, P., Castelli, M., ... & Tchalla, A. (2019). Prevalence of mild hyponatremia and its association with falls in older adults admitted to an emergency geriatric medicine unit (the MUPA unit). *BMC geriatrics*, 19(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1282-0>
- Geginat, J., Sallusto, F., & Lanzavecchia, A. (2001). Cytokine-driven proliferation and differentiation of human naive, central memory, and effector memory CD4+ T cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 194(12), 1711-1720. <https://doi.org/10.1084/jem.194.12.1711>
- Gerlach, C., Rohr, J. C., Perić, L., van Rooij, N., Van Heijst, J. W., Velds, A., ... & Schumacher, T. N. (2013). Heterogeneous differentiation patterns of individual CD8+ T cells. DOI: [10.1126/science.1235487](https://doi.org/10.1126/science.1235487)
- Gershon, R. K., & Kondo, K. (1970). Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology*, 18(5), 723.
- Ghali, J. K. (2008). Mechanisms, risks, and new treatment options for hyponatremia. *Cardiology*, 111(3), 147-157. <https://doi.org/10.1159/000121596>
- Gheorghiad, M., Abraham, W. T., Albert, N. M., Gattis Stough, W., Greenberg, B. H., O'Connor, C. M., ... & Fonarow, G. C. (2007). Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for

- heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *European Heart Journal*, 28(8), 980-988. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl542>
- Ghoreschi, K., Laurence, A., Yang, X. P., Tato, C. M., McGeachy, M. J., Konkel, J. E., ... & O'Shea, J. J. (2010). Generation of pathogenic TH17 cells in the absence of TGF- β signalling. *Nature*, 467(7318), 967-971. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09447>
- Gibbs, B. F., Haas, H., Falcone, F. H., Albrecht, C., Vollrath, I. B., Noll, T., ... & Amon, U. (1996). Purified human peripheral blood basophils release interleukin-13 and preformed interleukin-4 following immunological activation. *European Journal of Immunology*, 26(10), 2493-2498. <https://doi.org/10.1002/eji.1830261033>
- Goh, K. P. (2004). Management of hyponatremia. *American family physician*, 69(10), 2387-2394.
- Goldsmith, L., Katz, S., Gilchrest, B. A., Paller, A. S., Leffell, D. J., & Wolff, K. (2012). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Ed. McGraw Hill Medical, 150(4), 22
- Goldsmith, L., Katz, S., Gilchrest, B. A., Paller, A. S., Leffell, D. J., & Wolff, K. (2012). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Ed. McGraw Hill Medical, 150(4), 22
- Golubovskaya, V., & Wu, L. (2016). Different subsets of T cells, memory, effector functions, and CAR-T immunotherapy. *Cancers*, 8(3), 36. <https://doi.org/10.3390/cancers8030036>
- Good-Jacobson, K. L., & Shlomchik, M. J. (2010). Plasticity and heterogeneity in the generation of memory B cells and long-lived plasma cells: the influence of germinal center interactions and dynamics. *The Journal of Immunology*, 185(6), 3117-3125. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001155>
- Goto, M., Murakawa, M., Kadoshima-Yamaoka, K., Tanaka, Y., Nagahira, K., Fukuda, Y., & Nishimura, T. (2009). Murine NKT cells produce Th17 cytokine interleukin-22. *Cellular immunology*, 254(2), 81-84. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2008.10.002>
- Greenbaum, L. A. (2011). Maintenance and replacement therapy. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier, 242-5
- Greenlee-Wacker, M. C. (2016). Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunological reviews*, 273(1), 357-370. <https://doi.org/10.1111/imr.12453>
- Gren, S. T., Rasmussen, T. B., Janciauskiene, S., Håkansson, K., Gerwien, J. G., & Grip, O. (2015). A single-cell gene-expression profile reveals inter-cellular heterogeneity within human monocyte subsets. *PloS one*, 10(12), e0144351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144351>
- Gross, P. (2008). Treatment of hyponatremia. *Internal Medicine*, 47(10), 885-891 <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0918>
- Guo, L., Wei, G., Zhu, J., Liao, W., Leonard, W. J., Zhao, K., & Paul, W. (2009). IL-1 family members and STAT activators induce cytokine production by Th2, Th17, and Th1 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(32), 13463-13468. <https://doi.org/10.1073/pnas.090698810>

- Gurram, R. K., & Zhu, J. (2019). Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cellular & molecular immunology*, 16(3), 225-235. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0210-8>
- Gurram, R. K., & Zhu, J. (2019). Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cellular & molecular immunology*, 16(3), 225-235. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0210-8>
- Guyton, A. C., & JE, H. (2007). *Tıbbi fizyoloji*. 11. Basım. Nobel Tıp Kitabevleri, 837, 1056-7.
- Hammad, H., & Lambrecht, B. N. (2015). Barrier epithelial cells and the control of type2 immunity. *Immunity*, 43(1), 29-40. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.007>
- Liu, Y. J. (2006). Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*, 203(2), 269-273 <https://doi.org/10.1084/jem.20051745>
- Hamada, H., Garcia-Hernandez, M. D. L. L., Reome, J. B., Misra, S. K., Strutt, T. M., McKinstry, K. K., ... & Dutton, R. W. (2009). Tc17, a unique subset of CD8 T cells that can protect against lethal influenza challenge. *The Journal of Immunology*, 182(6), 3469-3481. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801814>
- Hao, S., Andersen, M., & Yu, H. (2013). Detection of immune suppressive neutrophils in peripheral blood samples of cancer patients. *American Journal of blood research*, 3(3), 239.
- Harrington, L. E., Hatton, R. D., Mangan, P. R., Turner, H., Murphy, T. L., Murphy, K. M., & Weaver, C. T. (2005). Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature immunology*, 6(11), 1123-1132. <https://doi.org/10.1038/ni1254>
- Harris, D. P., Haynes, L., Sayles, P. C., Duso, D. K., Eaton, S. M., Lepak, N. M., ... & Lund, F. E. (2000). Reciprocal regulation of polarized cytokine production by effector B and T cells. *Nature immunology*, 1(6), 475-482. DOI: <https://doi.org/10.1038/82717>
- Hauptman, P. J., Burnett, J., Gheorghide, M., Grinfeld, L., Konstam, M. A., Kostic, D., ... & Udelson, J. E. (2013). Everest Investigators Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail*, 19(6), 390-397.
- Haymore, B. R., Mikita, C. P., & Tsokos, G. C. (2008). Common variable immune deficiency (CVID) presenting as an autoimmune disease: role of memory B cells. *Autoimmunity reviews*, 7(4), 309-312. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.024>
- Hernandez, A. L., Kitz, A., Wu, C., Lowther, D. E., Rodriguez, D. M., Vudattu, N., ... & Hafler, D. A. (2015). Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3+ regulatory T cells. *The Journal of clinical investigation*, 125(11), 4212-4222.
- Hillier, T. A., Abbott, R. D., & Barrett, E. J. (1999). Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *The American Journal of Medicine*, 106(4), 399-403. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00055-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00055-8)
- Hirahara, K., Liu, L., Clark, R. A., Yamanaka, K. I., Fuhlbrigge, R. C., & Kupper, T. S. (2006). The majority of human peripheral blood CD4+ CD25highFoxp3+

- regulatory T cells bear functional skin-homing receptors. *The Journal of Immunology*, 177(7), 4488-4494.
- Hodax JK, Bialo SR, Yalcindag A (2018) SIADH in systemic JIA resolving after treatment with an IL-6 inhibitor. *Am Acad Pediatrics* 141:e20164174 <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4174>
- Hoorn, E. J., & Zietse, R. (2017). Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(5), 1340-1349. DOI: 10.1681/ASN.2016101139
- Hoorn, E. J., Lindemans, J., & Zietse, R. (2006). Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(1), 70-76. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi082>
- Hori, S., Nomura, T., & Sakaguchi, S. (2003). Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 299(5609), 1057-1061.. DOI: 10.1126/science.1079490
- Horwitz, D. A. (2007). The interaction of T-cells with cells of the innate immune system and B cells in the pathogenesis of SLE. *Dubois' lupus erythematosus*, 133-160.
- Horwitz, D. A., Zheng, S. G., & Gray, J. D. (2008). Natural and TGF- β -induced Foxp3+ CD4+ CD25+ regulatory T cells are not mirror images of each other. *Trends in immunology*, 29(9), 429-435. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.06.005>
- Howarth, C., Gleeson, P., & Attwell, D. (2012). Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7), 1222-1232. ; doi:10.1038/jcbfm.2012.
- Greenbaum, L. A. (2011). Maintenance and replacement therapy. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier, 242-5
- Höpfner, F., Jacob, M., Ulrich, C., Russ, M., Simm, A., Silber, R. E., ... & Schlitt, A. (2019). Subgroups of monocytes predict cardiovascular events in patients with coronary heart disease. The PHAMOS trial (Prospective Halle Monocytes Study). *Hellenic Journal of Cardiology*, 60(5), 311-321. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.04.012>
- Imai, N., & Shibagaki, Y. (2019). The prevalence of dysnatremia in the elderly patients without CKD. *The American journal of Emergency Medicine*, 37(3), 499-501. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.12.004>
- Ishizaka, T., DeBernardo, R., Tomioka, H., Lichtenstein, L. M., & Ishizaka, K. (1972). Identification of basophil granulocytes as a site of allergic histamine release. *The Journal of Immunology*, 108(4), 1000-1008. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.108.4.1000>
- Jantsch, J., Schatz, V., Friedrich, D., Schröder, A., Kopp, C., Siebert, I., ... & Titze, J. (2015). Cutaneous Na⁺ storage strengthens the antimicrobial barrier function of the skin and boosts macrophage-driven host defense. *Cell metabolism*, 21(3), 493-501. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.003>
- Joncker, N. T., & Raulet, D. H. (2008). Regulation of NK cell responsiveness to achieve self-tolerance and maximal responses to diseased target cells. *Immunological reviews*, 224(1), 85-97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00658.x>

- Junger, W. G., Liu, F. C., Loomis, W. H., & Hoyt, D. B. (1994). Hypertonic saline enhances cellular immune function. *Circulatory shock*, 42(4), 190-196.
- Kambe, N., Nakamura, Y., Saito, M., & Nishikomori, R. (2010). The inflammasome, an innate immunity guardian, participates in skin urticarial reactions and contact hypersensitivity. *Allergology International*, 59(2), 105-113. <https://doi.org/10.2332/allergolint.09-RAI-0160>
- Kamp, V. M., Pillay, J., Lammers, J. W. J., Pickkers, P., Ulfman, L. H., & Koenderman, L. (2012). Human suppressive neutrophils CD16bright/CD62Ldim exhibit decreased adhesion. *Journal of Leukocyte Biology*, 92(5), 1011-1020. <https://doi.org/10.1189/jlb.0612273>
- Kared, H., Tan, S. W., Lau, M. C., Chevrier, M., Tan, C., How, W., ... & Larbi, A. (2020). Immunological history governs human stem cell memory CD4 heterogeneity via the Wnt signaling pathway. *Nature communications*, 11(1), 1-17. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14442-6>
- Katz, S. I., Parker, D., & Turk, J. L. (1974). B-cell suppression of delayed hypersensitivity reactions. *Nature*, 251(5475), 550-551. <https://doi.org/10.1038/251550a0>
- Kemp, E. H., Waterman, E. A., & Weetman, A. P. (2001). Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert reviews in molecular medicine*, 3(20), 1-22. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1462399401003362>
- Kennedy, M. A. (2010). A brief review of the basics of immunology: the innate and adaptive response. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(3), 369-379 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.01.003>
- Keskin, S. Sıçanlarda ultraviyole a ve b ile indüklenmiş deri hasarında ellajik asit ve silibininin doku koruyucu, antiapoptotik ve antioksidan etkilerinin moleküler ve stereolojik yöntemlerle araştırılması (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Kessel, A., Haj, T., Peri, R., Snir, A., Melamed, D., Sabo, E., & Toubi, E. (2012). Human CD19+ CD25high B regulatory cells suppress proliferation of CD4+ T cells and enhance Foxp3 and CTLA-4 expression in T-regulatory cells. *Autoimmunity reviews*, 11(9), 670-677. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.018>
- Kim, B. S., Wang, K., Siracusa, M. C., Saenz, S. A., Brestoff, J. R., Monticelli, L. A., ... & Artis, D. (2014). Basophils promote innate lymphoid cell responses in inflamed skin. *The Journal of Immunology*, 193(7), 3717-3725. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401307>
- Kim, C. H. (2009). Migration and function of Th17 cells. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)(Discontinued)*, 8(3), 221-228. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152809788681001>
- Kim, J. M., Rasmussen, J. P., & Rudensky, A. Y. (2007). Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice. *Nature immunology*, 8(2), 191-197. [doi:10.1038/ni1428](https://doi.org/10.1038/ni1428)
- Kimura, M. Y., & Nakayama, T. (2005). Differentiation of NK1 and NK2 cells. *Critical Reviews™ in Immunology*, 25(5). DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v25.i5.20
- Kinet, J. P. (1999). The high-affinity IgE receptor (FcεRI): from physiology to pathology. *Annual review of immunology*, 17(1), 931-972.

- Kishimoto, T. (1992). Interleukin-6 and its receptor in autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 5, 123-132. [https://doi.org/10.1016/0896-8411\(92\)90027-N](https://doi.org/10.1016/0896-8411(92)90027-N)
- Klechevsky, E., Liu, M., Morita, R., Banchereau, R., Thompson-Snipes, L., Palucka, A. K., ... & Banchereau, J. (2009). Understanding human myeloid dendritic cell subsets for the rational design of novel vaccines. *Human immunology*, 70(5), 281-288. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.02.004>
- Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., Kvakan, H., Yosef, N., Linker, R. A., Hafler, D. A. (2013). Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 496(7446), 518-522 <https://doi.org/10.1038/nature11868>
- Knipfer, L., Schulz-Kuhnt, A., Kindermann, M., Greif, V., Symowski, C., Voehringer, D., ... & Wirtz, S. (2019). A CCL1/CCR8-dependent feed-forward mechanism drives ILC2 functions in type 2-mediated inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 216(12), 2763-2777. <https://doi.org/10.1084/jem.20182111>
- Kokko, JP (2006). Kokko, J. P. (2006). Symptomatic hyponatremia with hypoxia is a medical emergency. *Kidney international*, 69(8), 1291-1293 <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000252>
- Kretschmer, K., Apostolou, I., Hawiger, D., Khazaie, K., Nussenzweig, M. C., & von Boehmer, H. (2005). Inducing and expanding regulatory T cell populations by foreign antigen. *Nature immunology*, 6(12), 1219-1227. DOI <https://doi.org/10.1038/ni1265>
- Królicka, A. L., Kruczkowska, A., Krajewska, M., & Kusztal, M. A. (2020). Hyponatremia in Infectious Diseases—A Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(15), 5320. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155320>
- Kruetzmann, S., Rosado, M. M., Weber, H., Germing, U., Tournilhac, O., Peter, H. H., ... & Carsetti, R. (2003). Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *The Journal of Experimental medicine*, 197(7), 939-945. <https://doi.org/10.1084/jem.20022020>
- Kulkarni, A. B., Huh, C. G., Becker, D., Geiser, A., Lyght, M., Flanders, K. C., ... & Karlsson, S. (1993). Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(2), 770-774. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.2.770>
- Kumar, B. V., Connors, T. J., & Farber, D. L. (2018). Human T cell development, localization, and function throughout life. *Immunity*, 48(2), 202-213. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.007>
- Lai, A. Y., & Kondo, M. (2008, August). T and B lymphocyte differentiation from hematopoietic stem cell. In *Seminars in immunology* (Vol. 20, No. 4, pp. 207-212). <https://doi.org/10.1016/j.smim.2008.05.002>
- Lamont, S. J., & Smyth Jr, J. R. (1981). Effect of bursectomy on development of a spontaneous postnatal amelanosis. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 21(3), 407-411. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(81\)90229-4](https://doi.org/10.1016/0090-1229(81)90229-4)

- Landgraf, R., Neumann, I., Holsboer, F., Pittman, Q. J. (1995). Interleukin-1 β stimulates both central and peripheral release of vasopressin and oxytocin in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 7(4), 592-598. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb00663.x>
- Lavini, C., Moran, C. A., Morandi, U., & Schoenhuber, R. (Eds.). (2009). Thymus gland pathology: clinical, diagnostic and therapeutic features. Springer Science & Business Media.
- Lehrich, R. W., Ortiz-Melo, D. I., Patel, M. B., & Greenberg, A. (2013). Role of vaptans in the management of hyponatremia. *American journal of Kidney diseases*, 62(2), 364-376. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.01.034>
- Li, H., & Rostami, A. (2010). IL-9: basic biology, signaling pathways in CD4+ T cells and implications for autoimmunity. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 5, 198-209. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-009-9186-y>
- Li, J., Li, Y., Yao, J. Y., Jin, R., Zhu, M. Z., Qian, X. P., ... & Chen, W. F. (2007). Developmental pathway of CD4+ CD8- medullary thymocytes during mouse ontogeny and its defect in Aire-/- mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(46), 18175-18180. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708884104>
- Liu, W., Putnam, A. L., Xu-Yu, Z., Szot, G. L., Lee, M. R., Zhu, S., ... & Bluestone, J. A. (2006). CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *The Journal of Experimental medicine*, 203(7), 1701-1711. <https://doi.org/10.1084/jem.20060772>
- Liang, S., Alard, P., Zhao, Y., Parnell, S., Clark, S. L., & Kosiewicz, M. M. (2005). Conversion of CD4+ CD25- cells into CD4+ CD25+ regulatory T cells in vivo requires B7 costimulation, but not the thymus. *The Journal of Experimental medicine*, 201(1), 127-137. <https://doi.org/10.1084/jem.20041201>
- Lien, Y. H., Shapiro, J. I., & Chan, L. (1991). Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *The Journal of Clinical investigation*, 88(1), 303-309. doi: 10.1172/JCI115292
- Lim, G. W., Lee, M., Kim, H. S., Hong, Y. M., Sohn, S. (2010). Hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in kawasaki disease. *Korean Circulation journal*, 40(10), 507-513. DOI: <https://doi.org/10.4070/kcj.2010.40.10.507>
- Linás, S. L., Berl, T., Robertson, G. L., Aisenbrey, G. A., Schrier, R. W., & Anderson, R. J. (1980). Role of vasopressin in the impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney international*, 18(1), 58-67 <https://doi.org/10.1038/ki.1980.110>
- Lipscomb, M. F., Wilder, J. A., & Masten, B. J. (2007). Dendritic cells and their role in linking innate and adaptive immune responses. In *The biology of dendritic cells and HIV infection* (pp. 45-84). Springer, Boston, MA.
- Liu, K., Victora, G. D., Schwickert, T. A., Guermonprez, P., Meredith, M. M., Yao, K., ... & Nussenzweig, M. (2009). In vivo analysis of dendritic cell development and homeostasis. *Science*, 324(5925), 392-397. DOI: [10.1126/science.1170540](https://doi.org/10.1126/science.1170540)

- Liu, Y. J. (2006). Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*, 203(2), 269-273. <https://doi.org/10.1084/jem.20051745>
- Liu, Y. J. (2009). TSLP in epithelial cell and dendritic cell cross talk. *Advances in immunology*, 101, 1-25. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)01001-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)01001-8)
- Ma, D., Wei, Y., & Liu, F. (2013). Regulatory mechanisms of thymus and T cell development. *Developmental & Comparative Immunology*, 39(1-2), 91-102. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.12.013>
- MacGlashan, D., White, J. M., Huang, S. K., Ono, S. J., Schroeder, J. T., & Lichtenstein, L. M. (1994). Secretion of IL-4 from human basophils. The relationship between IL-4 mRNA and protein in resting and stimulated basophils *The Journal of Immunology*, 152(6), 3006-3016. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.152.6.3006>
- MacLeod, M. K., Kappler, J. W., & Marrack, P. (2010). Memory CD4 T cells: generation, reactivation and re-assignment. *Immunology*, 130(1), 10-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03260.x>
- Mahnke K, Ring S, Johnson TS, Schallenberg S, Schönfeld K, Storn V, Bedke T, Enk AH. Induction of immunosuppressive functions of dendritic cells in vivo by CD4+CD25+ regulatory T cells: role of B7-H3 expression and antigen presentation. *Eur J Immunol* 2007; 37: 2117-26.
- Mahnke, K., Ring, S., Johnson, T. S., Schallenberg, S., Schönfeld, K., Storn, V., ... & Enk, A. H. (2007). Induction of immunosuppressive functions of dendritic cells in vivo by CD4+ CD25+ regulatory T cells: role of B7-H3 expression and antigen presentation. *European Journal of Immunology*, 37(8), 2117-2126. <https://doi.org/10.1002/eji.200636841>
- Mahnke, Y. D., Brodie, T. M., Sallusto, F., Roederer, M., & Lugli, E. (2013). The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. *European Journal of Immunology*, 43(11), 2797-2809 <https://doi.org/10.1002/eji.201343751>
- Malhotra, I., Gopinath, S., Janga, K. C., Greenberg, S., Sharma, S. K., & Tarkovsky, R. (2014). Unpredictable nature of tolvaptan in treatment of hypervolemic hyponatremia: case review on role of vaptans. *Case reports in endocrinology*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/807054>
- Manches, O., Munn, D., Fallahi, A., Lifson, J., Chaperot, L., Plumas, J., & Bhardwaj, N. (2008). HIV-activated human plasmacytoid DCs induce Tregs through an indoleamine 2, 3-dioxygenase-dependent mechanism. *The Journal of Clinical investigation*, 118(10), 3431-3439. doi:10.1172/JCI34823
- Mantovani, A., Cassatella, M. A., Costantini, C., & Jaillon, S. (2011). Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature reviews immunology*, 11(8), 519-531. <https://doi.org/10.1038/nri3024>
- Mastorakos, G. E. O. R. G. E., Weber, J. S., Magiakou, M. A., Gunn, H. A. N. N., & Chrousos, G. P. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(4), 934-939. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.4.7962300>

- Mariani, V., Gilles, S., Jakob, T., Thiel, M., Mueller, M. J., Ring, J., ... & Traidl-Hoffmann, C. (2007). Immunomodulatory mediators from pollen enhance the migratory capacity of dendritic cells and license them for Th2 attraction. *The Journal of Immunology*, 178(12), 7623-7631. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.12.7623>
- Martin, B., Hirota, K., Cua, D. J., Stockinger, B., & Veldhoen, M. (2009). Interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells selectively expand in response to pathogen products and environmental signals. *Immunity*, 31(2), 321-330. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.06.020>
- Maseda, D., Candando, K. M., Smith, S. H., Kalampokis, I., Weaver, C. T., Plevy, S. E., ... & Tedder, T. F. (2013). Peritoneal cavity regulatory B cells (B10 cells) modulate IFN- γ + CD4+ T cell numbers during colitis development in mice. *The Journal of Immunology*, 191(5), 2780-2795. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300649>
- Matsumoto, M., Baba, A., Yokota, T., Nishikawa, H., Ohkawa, Y., Kayama, H., ... & Baba, Y. (2014). Interleukin-10-producing plasmablasts exert regulatory function in autoimmune inflammation. *Immunity*, 41(6), 1040-1051. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.016>
- Matsumoto, M., Fujii, Y., Baba, A., Hikida, M., Kurosaki, T., & Baba, Y. (2011). The calcium sensors STIM1 and STIM2 control B cell regulatory function through interleukin-10 production. *Immunity*, 34(5), 703-714. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.016>
- Matthias, J., Heink, S., Picard, F., Zeiträg, J., Kolz, A., Chao, Y. Y., Zielinski, C. E. (2020). Salt generates antiinflammatory Th17 cells but amplifies pathogenicity in proinflammatory cytokine microenvironments. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(9), 4587-4600. DOI: 10.1172/JCI137786
- Matthias, J.; Maul, J.; Noster, R.; Meinel, H.; Chao, Y.-Y.; Gerstenberg, H.; Jeschke, F.; Gasparoni, G.; Welle, A.; Walter, J.; et al. (2019). Sodium chloride is an ionic checkpoint for human TH2 cells and shapes the atopic skin microenvironment. *Sci. Transl. Med.*, 11, eaau0683. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau0683
- Matthias, J.; Zielinski, C.E. (2019) Shaping the diversity of Th2 cell responses in epithelial tissues and its potential for allergy treatment. *Eur. J. Immunol.*, 49, 1321–1333. <https://doi.org/10.1002/eji.201848011>
- Mattson, D. L., Lund, H., Guo, C., Rudemiller, N., Geurts, A. M., & Jacob, H. (2013). Genetic mutation of recombination activating gene 1 in Dahl salt-sensitive rats attenuates hypertension and renal damage. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 304(6), R407-R414. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00304.2012>
- Mauri, C., & Bosma, A. (2012). Immune regulatory function of B cells. *Annual review of immunology*, 30, 221-241. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074934>
- Mauri, C., & Menon, M. (2015). The expanding family of regulatory B cells. *International immunology*, 27(10), 479-486. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv038>
- Melchers, F. (2005). The pre-B-cell receptor: selector of fitting immunoglobulin heavy chains for the B-cell repertoire. *Nature Reviews Immunology*, 5(7), 578-584. <https://doi.org/10.1038/nri1649>

- Menezes, S., Melandri, D., Anselmi, G., Perchet, T., Loschko, J., Dubrot, J., ... & Guermontprez, P. (2016). The heterogeneity of Ly6Chi monocytes controls their differentiation into iNOS⁺ macrophages or monocyte-derived dendritic cells. *Immunity*, 45(6), 1205-1218. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.001>
- Metz, M., Siebenhaar, F., & Maurer, M. (2008). Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology*, 213(3-4), 251-260. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2007.10.017>
- Mishalian, I., Granot, Z., & Fridlender, Z. G. (2017). The diversity of circulating neutrophils in cancer. *Immunobiology*, 222(1), 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.02.001>
- Miyara, M., & Sakaguchi, S. (2008). Regulatory T Cells and the Control of Auto-Immunity: From day 3 Thymectomy to FoxP3⁺ Regulatory T Cells. *Regulatory T Cells and Clinical Application*, 3-16.
- Mizoguchi, A., Mizoguchi, E., Takedatsu, H., Blumberg, R. S., & Bhan, A. K. (2002). Chronic intestinal inflammatory condition generates IL-10-producing regulatory B cell subset characterized by CD1d upregulation. *Immunity*, 16(2), 219-230.
- Mizoguchi, E., Mizoguchi, A., Preffer, F. I., & Bhan, A. K. (2000). Regulatory role of mature B cells in a murine model of inflammatory bowel disease. *International immunology*, 12(5), 597-605. DOI: 10.1093/intimm/12.5.597
- Modlin, R. L. (2012). Innate immunity: ignored for decades, but not forgotten. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3), 882-886. DOI: 10.1038/jid.2011.373
- Moretta, L., Bottino, C., Pende, D., Vitale, M., Mingari, M. C., & Moretta, A. (2005). Human natural killer cells: molecular mechanisms controlling NK cell activation and tumor cell lysis. *Immunology letters*, 100(1), 7-13. DOI: 10.1016/j.imlet.2005.07.004
- Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A., & Coffman, R. L. (1986). Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *The Journal of Immunology*, 136(7), 2348-2357.
- Mosmann, T., & Coffman, R. L. (1989). TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annual review of immunology*, 7(1), 145-173. DOI: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045
- Muramatsu, M., Kinoshita, K., Fagarasan, S., Yamada, S., Shinkai, Y., & Honjo, T. (2000). Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell*, 102(5), 553-563. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)00078-7
- Musch, W., & Decaux, G. (1998). Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM: monthly Journal of the Association of Physicians*, 91(11), 749-753. DOI: 10.1093/qjmed/91.11.749
- Morelle, J.; Goffin, E.; Devuyst, O. Molecular Physiology of Water Balance. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 196. DOI: 10.1056/NEJMc1505505
- Mousset, C. M., Hobo, W., Woestenenk, R., Preijers, F., Dolstra, H., & van der Waart, A. B. (2019). Comprehensive phenotyping of T cells using flow cytometry. *Cytometry Part A*, 95(6), 647-654. DOI: 10.1002/cyto.a.23724

- Müller, A. M., Medvinsky, A., Strouboulis, J., Grosveld, F., & Dzierzakt, E. (1994). Development of hematopoietic stem cell activity in the mouse embryo. *Immunity*, 1(4), 291-301. DOI: 10.1016/1074-7613(94)90081-7
- Myers, A. K., Perroni, L., Costigan, C., & Reardon, W. (2006). Clinical and molecular findings in IPEX syndrome. *Archives of disease in childhood*, 91(1), 63-64. DOI: 10.1136/adc.2005.078287
- Na, S. Y., Janakiraman, M., Leliavski, A., & Krishnamoorthy, G. (2021). High-salt diet suppresses autoimmune demyelination by regulating the blood–brain barrier permeability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(12), e2025944118. DOI: 10.1073/pnas.2025944118
- Neta, R., & Salvin, S. B. (1974). Specific suppression of delayed hypersensitivity: the possible presence of a suppressor B cell in the regulation of delayed hypersensitivity. *The Journal of Immunology*, 113(6), 1716-1725.
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in biochemistry*, 60(3), 275-301. DOI: 10.1042/EBC20160017
- Nielsen, S., Frøkiær, J., Marples, D., Kwon, T. H., Agre, P., Knepper, M. A. (2002). Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiological reviews*, 82(1), 205-244. DOI: 10.1152/physrev.00024.2001
- Nitta, T., Murata, S., Ueno, T., Tanaka, K., & Takahama, Y. (2008). Thymic microenvironments for T-cell repertoire formation. *Advances in immunology*, 99, 59-94. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)00603-2
- Nizar, S., Copier, J., Meyer, B., Bodman-Smith, M., Galustian, C., Kumar, D., & Dagleish, A. (2009). T-regulatory cell modulation: the future of cancer immunotherapy?. *British Journal of Cancer*, 100(11), 1697-1703. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605040
- Noh, J., Choi, W. S., Noh, G., & Lee, J. H. (2010). Presence of Foxp3-expressing CD19 (+) CD5 (+) B cells in human peripheral blood mononuclear cells: human CD19 (+) CD5 (+) Foxp3 (+) regulatory B cell (Breg). *Immune network*, 10(6), 247-249. DOI: 10.4110/in.2010.10.6.247
- Noh, J., Noh, G., Kim, H. S., Kim, A. R., & Choi, W. S. (2012). Allergen-specific responses of CD19 (+) CD5 (+) Foxp3 (+) regulatory B cells (Bregs) and CD4 (+) Foxp3 (+) regulatory T cell (Tregs) in immune tolerance of cow milk allergy of late eczematous reactions. *Cellular immunology*, 274(1-2), 109-114. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.01.005
- Noti, M., Kim, B. S., Siracusa, M. C., Rak, G. D., Kubo, M., Moghaddam, A. E., ... & Artis, D. (2014). Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin–basophil axis. *Journal of Allergy and clinical immunology*, 133(5), 1390-1399. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.021
- Nouel, A., Pochard, P., Simon, Q., Segalen, I., Le Meur, Y., Pers, J. O., & Hillion, S. (2015). B-Cells induce regulatory T cells through TGF- β /IDO production in a CTLA-4 dependent manner. *Journal of Autoimmunity*, 59, 53-60. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.02.004

- Obukhanych, T. V., & Nussenzweig, M. C. (2006). T-independent type II immune responses generate memory B cells. *The Journal of experimental medicine*, 203(2), 305-310. DOI: 10.1084/jem.20052036
- O'Connor, C. M., Miller, A. B., Blair, J. E., Konstam, M. A., Wedge, P., Bahit, M. C., ... & Efficacy of Vasopressin Antagonism in heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) investigators. (2010). Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *American Heart Journal*, 159(5), 841-849. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.02.023
- Ogilvie, B. M., Hesketh, P. M., & Rose, M. E. (1978). Nippostrongylus brasiliensis: peripheral blood leucocyte response of rats, with special reference to basophils. *Experimental parasitology*, 46(1), 20-30.
- Ohmori, K., Luo, Y., Jia, Y., Nishida, J., Wang, Z., Bunting, K. D., ... & Huang, H. (2009). IL-3 induces basophil expansion in vivo by directing granulocyte-monocyte progenitors to differentiate into basophil lineage-restricted progenitors in the bone marrow and by increasing the number of basophil/mast cell progenitors in the spleen. *The Journal of Immunology*, 182(5), 2835-2841. DOI: 10.4049/jimmunol.0802870
- Ohta, M., Ito, S. (1999). Hyponatremia and inflammation. *Rinsho byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology*, 47(5), 408-416
- Olchovsky, D., Ezra, D., Vered, I., Hadani, M., & Shimon, I. (2005). Symptomatic hyponatremia as a presenting sign of hypothalamic-pituitary disease: a syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)-like glucocorticosteroid responsive condition. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28, 151-156.
- Ortega, C., Fernández-A, S., Carrillo, J. M., Romero, P., Molina, I. J., Moreno, J. C., & Santamaría, M. (2009). IL-17-producing CD8+ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *Journal of leukocyte biology*, 86(2), 435-443. <https://doi.org/10.1189/JLB.0109046>
- Palin, K., Moreau, M. L., Sauvant, J., Orcel, H., Nadjar, A., Duvoid-Guillou, A., Moos, F. (2009). Interleukin-6 activates arginine vasopressin neurons in the supraoptic nucleus during immune challenge in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(6), E1289-E1299. DOI: 10.1152/ajpendo.90489.2008
- Palm, N. W., Rosenstein, R. K., & Medzhitov, R. (2012). Allergic host defences. *Nature*, 484(7395), 465-472. DOI: 10.1038/nature11047
- Palmer, B. F. (2003). Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 14(4), 182-187. DOI: 10.1016/s1043-2760(03)00048-1
- Pang, X., Song, H., Zhang, Q., Tu, Z., & Niu, J. (2016). Hepatitis C virus regulates the production of monocytic myeloid-derived suppressor cells from peripheral blood mononuclear cells through PI3K pathway and autocrine signaling. *Clinical immunology*, 164, 57-64. DOI: 10.1016/j.clim.2016.01.014

- Panina-Bordignon, P., Papi, A., Mariani, M., Di Lucia, P., Casoni, G., Bellettato, C., ... & Sinigaglia, F. (2001). The CC chemokine receptors CCR4 and CCR8 identify airway T cells of allergen-challenged atopic asthmatics. *The Journal of Clinical Investigation*, 107(11), 1357-1364. DOI: [10.1172/JCI12655](https://doi.org/10.1172/JCI12655)
- Papadakis, M. A., McPhee, S. J., & Rabow, M. C. (2019). *Medical Diagnosis & Treatment*. San Francisco, California: Mc Graw Hill
- Papamichail, M., Perez, S. A., Gritzapis, A. D., & Baxevanis, C. N. (2004). Natural killer lymphocytes: biology, development, and function. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 53(3), 176-186. DOI: [10.1007/s00262-003-0478-4](https://doi.org/10.1007/s00262-003-0478-4)
- Papanicolaou, D. A., Wilder, R. L., Manolagas, S. C., Chrousos, G. P. (1998). The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Annals of internal medicine*, 128(2), 127-137. DOI: [10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00009](https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00009)
- Park, H., Li, Z., Yang, X. O., Chang, S. H., Nurieva, R., Wang, Y. H., ... & Dong, C. (2005). A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nature immunology*, 6(11), 1133-1141. DOI: [10.1038/ni1261](https://doi.org/10.1038/ni1261)
- Patel, A. A., Zhang, Y., Fullerton, J. N., Boelen, L., Rongvaux, A., Maini, A. A., ... & Yona, S. (2017). The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 214(7), 1913-1923. DOI: [10.1084/jem.20170355](https://doi.org/10.1084/jem.20170355)
- Patwari, A. K., Singh, B. S., Manorama, D. E. B. (1995). Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in acute bacterial meningitis. *Annals of tropical paediatrics*, 15(2), 179-183. DOI: [10.1080/02724936.1995.11747769](https://doi.org/10.1080/02724936.1995.11747769)
- Pawlak, M., Ho, A. W., & Kuchroo, V. K. (2020). Cytokines and transcription factors in the differentiation of CD4+ T helper cell subsets and induction of tissue inflammation and autoimmunity. *Current opinion in immunology*, 67, 57-67. DOI: [10.1016/j.coi.2020.09.001](https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.09.001)
- Peng, B., Ming, Y., & Yang, C. (2018). Regulatory B cells: the cutting edge of immune tolerance in kidney transplantation. *Cell death & disease*, 9(2), 1-13. DOI: [10.1038/s41419-017-0152-y](https://doi.org/10.1038/s41419-017-0152-y)
- Portales-Castillo, I., & Sterns, R. H. (2019). Allostasis and the clinical manifestations of mild to moderate chronic hyponatremia: No good adaptation goes unpunished. *American Journal of Kidney Diseases*, 73(3), 391-399.
- Pulendran, B., & Artis, D. (2012). New paradigms in type 2 immunity. *Science*, 337(6093), 431-435. Helm, R. M., & Burks, A. W. (2000). Mechanisms of food allergy. *Current Opinion in Immunology*, 12(6), 647-653. DOI: [10.1126/science.1221064](https://doi.org/10.1126/science.1221064)
- Qi, W., Ren, Y., Fu, R., Wang, H., Liu, C., & Shao, Z. (2015). Detection and significance of CD4+ CD25+ CD127dim regulatory T cells in individuals with severe aplastic anemia. *Turkish Journal of Hematology*, 32(3), 220. DOI: [10.4274/Tjh.2013.0410](https://doi.org/10.4274/Tjh.2013.0410)
- Qiao, D., Yang, B. Y., Li, L., Ma, J. J., Zhang, X. L., Lao, S. H., & Wu, C. Y. (2011). ESAT-6-and CFP-10-specific Th1, Th22 and Th17 cells in tuberculous pleurisy may contribute to the local immune response against Mycobacterium tuberculosis infection. *Scandinavian journal of immunology*, 73(4), 330-337. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02512.x>

- Randolph, GJ, Jakubzick, C., & Qu, C. (2008). Monositler ve monosit türevli hücreler tarafından antijen sunumu. *İmmünolojide güncel görüş* , 20 (1), 52-60.
- Ratajczak, W., Niedźwiedzka-Rystwej, P., Tokarz-Deptuła, B., & Deptuła, W. (2018). Immunological memory cells. *Central European Journal of Immunology*, 43(2), 194-203. DOI: 10.5114/ceji.2018.77390
- Ravenhill, B. J., Soday, L., Houghton, J., Antrobus, R., & Weekes, M. P. (2020). Comprehensive cell surface proteomics defines markers of classical, intermediate and non-classical monocytes. *Scientific reports*, 10(1), 1-11.
- Read, S., Malmström, V., & Powrie, F. (2000). Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25+ CD4+ regulatory cells that control intestinal inflammation. *The Journal of Experimental medicine*, 192(2), 295-302. DOI: 10.1084/jem.192.2.295 Free PMC article
- Rees, A. J. (2010, May). Monocyte and macrophage biology: an overview. In *Seminars in nephrology* (Vol. 30, No. 3, pp. 216-233). WB Saunders. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2010.03.002
- Reyes, T. M., Fabry, Z., Coe, C. L. (1999). Brain endothelial cell production of a neuroprotective cytokine, interleukin-6, in response to noxious stimuli. *Brain research*, 851(1-2), 215-220. DOI: 10.1016/s0006-8993(99)02189-7
- Riikonen, P., Saarinen, U. M., Perkkiö, M., Hovi, L., & Siimes, M. A. (1992). Changing pattern of treatment policies invalidates the use of C-reactive protein level and hyponatremia as indicators of sepsis in children with malignancies. *Pediatric hematology and oncology*, 9(4), 365-372. DOI: 10.3109/08880019209016609
- Robertson, G. L. (2011). Vaptans for the treatment of hyponatremia. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(3), 151-161. DOI: 10.1038/nrendo.2010.229
- Romagnani, S. (1997). The th1/th2 paradigm. *Immunology today*, 18(6), 263-266. DOI: 10.1016/s0167-5699(97)80019-9
- Ronacher, K., Sinha, R., & Cestari, M. (2018). IL-22: an underestimated player in natural resistance to tuberculosis?. *Frontiers in immunology*, 9, 2209.
- Rosales, C. (2018). Neutrophil: a cell with many roles in -inflammation or several cell types?. *Frontiers in physiology*, 113.
- Rosales, C., Demaux, N., Lowell, C. A., & Uribe-Querol, E. (2016). Neutrophils: their role in innate and adaptive immunity. *Journal of Immunology Research*, 2016. DOI: 10.1155/2016/1469780
- Rosenblum, M. D., Way, S. S., & Abbas, A. K. (2016). Regulatory T cell memory. *Nature Reviews Immunology*, 16(2), 90-101. DOI: 10.1038/nri.2015.1
- Rosser, E. C., Blair, P. A., & Mauri, C. (2014). Cellular targets of regulatory B cell-mediated suppression. *Molecular immunology*, 62(2), 296-304. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.01.014
- Rothwell, T. L. W., & Dineen, J. K. (1972). Cellular reactions in guinea-pigs following primary and challenge infection with *Trichostrongylus colubriformis* with special reference to the roles played by eosinophils and basophils in rejection of the parasite. *Immunology*, 22(5), 733
- Rufer, N., Zippelius, A., Batard, P., Pittet, M. J., Kurth, I., Corthesy, P., ... & Romero, P. (2003). Ex vivo characterization of human CD8+ T subsets with distinct

- replicative history and partial effector functions. *Blood*, 102(5), 1779-1787. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0420>
- Ruterbusch, M., Pruner, K. B., Shehata, L., & Pepper, M. (2020). In vivo CD4+ T cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm. *Annual review of immunology*, 38, 705-725. DOI: 10.1146/annurev-immunol-103019-085803
- Safa, K., Ohori, S., Borges, T. J., Uehara, M., Batal, I., Shimizu, T., ... & Riella, L. V. (2015). Salt accelerates allograft rejection through serum-and glucocorticoid-regulated Kinase-1–dependent inhibition of regulatory T cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(10), 2341-2347.
- Sahay, M., & Sahay, R. (2014). Hyponatremia: A practical approach. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(6), 760. DOI: 10.4103/2230-8210.141320
- Sakaguchi, N., Asano, M., Itoh, M., & Toda, M. (1995). Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *The Journal of Immunology*, 155(3), 1151-1164.
- Sakaguchi, S. (2004). Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 22, 531-562.
- Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Shimizu, J., Yamazaki, S., Sakihama, T., Itoh, M., ... & Takahashi, T. (2001). Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunological reviews*, 182(1), 18-32. DOI: [10.1034/j.1600-065x.2001.1820102.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2001.1820102.x)
- Sallusto, F., Geginat, J., & Lanzavecchia, A. (2004). Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annual review of immunology*, 22, 745. DOI: [10.1146/Annurev.immunol.22.012703.104702](https://doi.org/10.1146/Annurev.immunol.22.012703.104702)
- Salomon, B., Lenschow, D. J., Rhee, L., Ashourian, N., Singh, B., Sharpe, A., & Bluestone, J. A. (2000). B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+ CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity*, 12(4), 431-440. DOI: [10.1016/s1074-7613\(00\)80195-8](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80195-8)
- Samitas, K., Lötvall, J., & Bossios, A. (2010). B cells: from early development to regulating allergic diseases. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 58(3), 209-225. DOI: [10.1007/s00005-010-0073-2](https://doi.org/10.1007/s00005-010-0073-2)
- Sato, Y., Yanagita, M. (2019). Immunology of the ageing kidney. *Nature Reviews Nephrology*, 15(10), 625-640. DOI: [10.1038/s41581-019-0185-9](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0185-9)
- Schmidl, C., Renner, K., Peter, K., Eder, R., Lassmann, T., Balwierz, P. J., ... & Rehli, M. (2014). Transcription and enhancer profiling in human monocyte subsets. *Blood*, *The Journal of the American Society of Hematology*, 123(17), e90-e99. DOI: [10.1182/blood-2013-02-484188](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-484188)
- Schrier, R. W., Gross, P., Gheorghiadu, M., Berl, T., Verbalis, J. G., Czerwiec, F. S., & Orlandi, C. (2006). Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *New England Journal of Medicine*, 355(20), 2099-2112. DOI: [10.1056/NEJMoa065181](https://doi.org/10.1056/NEJMoa065181)

- Schroeder, J. T. (2009). Basophils: beyond effector cells of allergic inflammation. *Advances in immunology*, 101, 123-161. DOI: [10.1016/S0065-2776\(08\)01004-3](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)01004-3)
- Schroth, J., Thiernemann, C., Henson, S. M. (2020). Senescence and the aging immune system as major drivers of chronic kidney disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 564461. DOI: [10.3389/fcell.2020.564461](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.564461)
- Schubert, L. A., Jeffery, E., Zhang, Y., Ramsdell, F., & Ziegler, S. F. (2001). Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *Journal of Biological Chemistry*, 276(40), 37672-37679. DOI: [10.1074/jbc.M104521200](https://doi.org/10.1074/jbc.M104521200)
- Schuetz, C., Lee, K. M., Scott, R., Kojima, L., Washburn, L., Liu, L., ... & Markmann, J. F. (2017). Regulatory B cell-dependent islet transplant tolerance is also natural killer cell dependent. *American Journal of Transplantation*, 17(6), 1656-1662. DOI: [10.1111/ajt.14265](https://doi.org/10.1111/ajt.14265)
- Shin, J. I., Kim, J. H., Lee, J. S., Kim, D. S., Choi, J. Y., & Sul, J. H. (2006). Kawasaki disease and hyponatremia. *Pediatric Nephrology*, 21(10), 1490-1491. DOI: [10.4070/kcj.2010.40.10.489](https://doi.org/10.4070/kcj.2010.40.10.489)
- Scollay, R., Wilson, A., D'amico, A., Kelly, K., Egerton, M., Pearse, M., ... & Shortman, K. (1988). Developmental status and reconstitution potential of subpopulations of murine thymocytes. *Immunological reviews*, 104, 81-120. DOI: [10.1111/j.1600-065x.1988.tb00760.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1988.tb00760.x)
- Scott, D. A., & Krauss, J. (2012). Neutrophils in periodontal inflammation. *Periodontal disease*, 15, 56-83. DOI: [10.1159/000329672](https://doi.org/10.1159/000329672)
- Seay, N. W., Lehigh, R. W., & Greenberg, A. (2020). Diagnosis and management of disorders of body tonicity—hyponatremia and hypernatremia: core curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*, 75(2), 272-286. DOI: [10.1053/j.ajkd.2019.07.014](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.014)
- Seifert, J., Letmaier, M., Greiner, T., Schneider, M., Deest, M., Eberlein, C. K., ... & Toto, S. (2021). Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program—an update. *Journal of Neural Transmission*, 128(8), 1249-1264. DOI: [10.1007/s00702-021-02369-1](https://doi.org/10.1007/s00702-021-02369-1)
- Seifter, J. L., & Chang, H. Y. (2020). Disorders of the Serum Sodium Concentration. In *Handbook of Inpatient Endocrinology* (pp. 165-187). Springer, Cham.
- Sekiya, T., Miyamasu, M., Imanishi, M., Yamada, H., Nakajima, T., Yamaguchi, M., ... & Hirai, K. (2000). Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus-and activation-regulated chemokine by human bronchial epithelial cells. *The Journal of Immunology*, 165(4), 2205-2213. DOI: [10.4049/jimmunol.165.4.2205](https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.4.2205)
- Sepulcre, J., Sanchez-Ibarrola, A., Moreno, C., & de Castro, P. (2005). Association between peripheral IFN- γ producing CD8⁺ T-cells and disability score in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cytokine*, 32(2), 111-116. DOI: [10.1016/j.cyto.2005.08.005](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2005.08.005)
- Shedlock, D. J., & Shen, H. (2003). Requirement for CD4 T cell help in generating functional CD8 T cell memory. *Science*, 300(5617), 337-339. DOI: [10.1126/science.1082305](https://doi.org/10.1126/science.1082305)

- Shen, P., Roch, T., Lampropoulou, V., O'Connor, R. A., Stervbo, U., Hilgenberg, E., ... & Fillatreau, S. (2014). IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*, 507(7492), 366-370. DOI: 10.1038/nature12979
- Shen, T., Kim, S., Do, J. S., Wang, L., Lantz, C., Urban, J. F., ... & Min, B. (2008). T cell-derived IL-3 plays key role in parasite infection-induced basophil production but is dispensable for in vivo basophil survival. *International immunology*, 20(9), 1201-1209. DOI: 10.1093/intimm/dxn077
- Shull, M. M., Ormsby, I., Kier, A. B., Pawlowski, S., Diebold, R. J., Yin, M., ... & Doetschman, T. (1992). Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature*, 359(6397), 693-699. DOI: 10.1038/359693a0
- Si, Y., Merz, S. F., Jansen, P., Wang, B., Bruderek, K., Altenhoff, P., ... & Brandau, S. (2019). Multidimensional imaging provides evidence for down-regulation of T cell effector function by MDSC in human cancer tissue. *Science immunology*, 4(40), eaaw9159. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaw9159
- Singhi, S., (2004). Hyponatremia in hospitalized critically ill children: current concepts. *The Indian Journal of Pediatrics*, 71(9), 803-807. DOI: 10.1007/BF02730718
- Simpson, N., Gatenby, P. A., Wilson, A., Malik, S., Fulcher, D. A., Tangye, S. G., ... & Cook, M. C. (2010). Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 62(1), 234-244. DOI: 10.1002/art.25032
- Siracusa, M. C., Saenz, S. A., Hill, D. A., Kim, B. S., Headley, M. B., Doering, T. A., ... & Artis, D. (2011). TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature*, 477(7363), 229-233. DOI: 10.1038/nature10329
- Siracusa, M. C., Saenz, S. A., Wojno, E. D. T., Kim, B. S., Osborne, L. C., Ziegler, C. G., ... & Artis, D. (2013). Thymic stromal lymphopoietin-mediated extramedullary hematopoiesis promotes allergic inflammation. *Immunity*, 39(6), 1158-1170. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.09.016
- Siracusa, M. C., Kim, B. S., Spergel, J. M., & Artis, D. (2013). Basophils and allergic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(4), 789-801. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.046>
- Smyth, M. J., Cretney, E., Kelly, J. M., Westwood, J. A., Street, S. E., Yagita, H., ... & Hayakawa, Y. (2005). Activation of NK cell cytotoxicity. *Molecular immunology*, 42(4), 501-510. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.07.034
- Soehnlein, O. (2009). Direct and alternative antimicrobial mechanisms of neutrophil-derived granule proteins. *Journal of Molecular Medicine*, 87(12), 1157-1164. DOI: 10.1007/s00109-009-0508-6
- Songu, M., & Katılmış, H. (2012). Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *Journal of Medical Updates*, 2(1), 31-42. DOI:10.2399/jmu.2012001006

- Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ: Diuretic induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103: 601-606 8691058141948. DOI: [10.1378/chest.103.2.601](https://doi.org/10.1378/chest.103.2.601)
- Soumelis, V., & Liu, Y. J. (2006). From plasmacytoid to dendritic cell: morphological and functional switches during plasmacytoid pre-dendritic cell differentiation. *European Journal of Immunology*, 36(9), 2286-2292. DOI: [10.1002/eji.200636026](https://doi.org/10.1002/eji.200636026)
- Spasovski, G., Vanholder, R., Allolio, B., Annane, D., Ball, S., Bichet, D., ... & Nagler, E. (2014). Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(suppl_2), i1-i39. DOI: [10.1093/ndt/gfu040](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu040)
- Spasovski, G., Vanholder, R., Allolio, B., Annane, D., Ball, S., Bichet, D., ... & Nagler, E. (2014). Hiponatreminin tanı ve tedavisine ilişkin klinik uygulama kılavuzu. *Nefroloji Diyaliz Nakli*, 29 (suppl_2), i1-i39.
- Steinman, R. M., & Banchereau, J. (2007). Taking dendritic cells into medicine. *Nature*, 449(7161), 419-426. DOI: [10.1038/nature06175](https://doi.org/10.1038/nature06175)
- Steinman, R. M., & Cohn, Z. A. (1973). Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice: I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *The Journal of Experimental medicine*, 137(5), 1142-1162. DOI: [10.1084/jem.137.5.1142](https://doi.org/10.1084/jem.137.5.1142)
- Sterns, R. H. (2018). Treatment of severe hyponatremia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(4), 641-649. DOI: [10.2215/CJN.10440917](https://doi.org/10.2215/CJN.10440917)
- Stockinger, B., & Omenetti, S. (2017). The dichotomous nature of T helper 17 cells. *Nature Reviews Immunology*, 17(9), 535-544. DOI: [10.1038/nri.2017.50](https://doi.org/10.1038/nri.2017.50)
- Sun, C. M., Hall, J. A., Blank, R. B., Bouladoux, N., Oukka, M., Mora, J. R., & Belkaid, Y. (2007). Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *The Journal of experimental medicine*, 204(8), 1775-1785. DOI: [10.1084/jem.20070602](https://doi.org/10.1084/jem.20070602)
- Suri-Payer, E., Amar, A. Z., McHugh, R., Natarajan, K., Margulies, D. H., & Shevach, E. M. (1999). Post-thymectomy autoimmune gastritis: fine specificity and pathogenicity of anti-H/K ATPase-reactive T cells. *European Journal of Immunology*, 29(2), 669-677. DOI: [10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199902\)29:02<669::AID-IMMU669>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199902)29:02<669::AID-IMMU669>3.0.CO;2-J)
- Swart, R. M., Hoorn, E. J., Betjes, M. G., Zietse, R. (2011). Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiology*, 118(2), p45-p51. DOI: [10.1159/000322238](https://doi.org/10.1159/000322238)
- Tadokoro, C. E., Shakhar, G., Shen, S., Ding, Y., Lino, A. C., Maraver, A., ... & Dustin, M. L. (2006). Regulatory T cells inhibit stable contacts between CD4+ T cells and dendritic cells in vivo. *The Journal of Experimental Medicine*, 203(3), 505-511. DOI: [10.1084/jem.20050783](https://doi.org/10.1084/jem.20050783)
- Tai, X., Cowan, M., Feigenbaum, L., & Singer, A. (2005). CD28 costimulation of developing thymocytes induces Foxp3 expression and regulatory T cell differentiation independently of interleukin 2. *Nature immunology*, 6(2), 152-162. DOI: [10.1038/ni1160](https://doi.org/10.1038/ni1160)

- Takamura, S. (2018). Niches for the long-term maintenance of tissue-resident memory T cells. *Frontiers in immunology*, 9, 1214. DOI: [10.3389/fimmu.2018.01214](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01214)
- Tang, Q., Adams, J. Y., Tooley, A. J., Bi, M., Fife, B. T., Serra, P., ... & Bluestone, J. A. (2006). Visualizing regulatory T cell control of autoimmune responses in nonobese diabetic mice. *Nature immunology*, 7(1), 83-92. DOI: [10.1038/ni1289](https://doi.org/10.1038/ni1289)
- Tang, Q., Boden, E. K., Henriksen, K. J., Bour-Jordan, H., Bi, M., & Bluestone, J. A. (2004). Distinct roles of CTLA-4 and TGF- β in CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell function. *European Journal of Immunology*, 34(11), 2996-3005. DOI: [10.1002/eji.200425143](https://doi.org/10.1002/eji.200425143)
- Tecchio, C., & Cassatella, M. A. (2016, April). Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. In *Seminars in immunology* (Vol. 28, No. 2, pp. 119-128). Academic Press. DOI: [10.1016/j.smim.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.04.003)
- Terry, R. L., & Miller, S. D. (2014). Molecular control of monocyte development. *Cellular immunology*, 291(1-2), 16-21. DOI: [10.1016/j.cellimm.2014.02.008](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.02.008)
- Thomas, W. R., & Hales, B. J. (2007). T and B cell responses to HDM allergens and antigens. *Immunologic research*, 37(3), 187-199. DOI: [10.1007/BF02697369](https://doi.org/10.1007/BF02697369)
- Trifari, S., Kaplan, C. D., Tran, E. H., Crellin, N. K., & Spits, H. (2009). Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from TH-17, TH1 and TH2 cells. *Nature immunology*, 10(8), 864-871. <https://doi.org/10.1038/ni.1770>
- Turvey, S. E., & Broide, D. H. (2010). Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S24-S32. DOI: [10.1016/j.jaci.2009.07.016](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016)
- Udelson, JE, Smith, WB, Hendrix, GH, Painchaud, CA, Ghazzi, M. Thomas, İ ... & Konstam, MA (2001). İleri kalp yetmezliği olan hastalarda Conivaptan, bir çift V1a ve V2 vasopresin alıcı antagonisti akut hemodinamik etkileri,. *Dolaşım* , 104 (20) 2417-2423.
- Ueno, T., Saito, F., Gray, D. H., Kuse, S., Hieshima, K., Nakano, H., ... & Takahama, Y. (2004). CCR7 signals are essential for cortex–medulla migration of developing thymocytes. *The Journal of Experimental medicine*, 200(4), 493-505. DOI: [10.1084/jem.20040643](https://doi.org/10.1084/jem.20040643)
- Upadhyay, A., Jaber, B. L., & Madias, N. E. (2006). Incidence and prevalence of hyponatremia. *The American Journal of Medicine*, 119(7), S30-S35. DOI: [10.1016/j.amjmed.2006.05.005](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.005)
- Uribe-Querol, E., & Rosales, C. (2015). Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. *Journal of Immunology research*, 2015. DOI: [10.1155/2015/983698](https://doi.org/10.1155/2015/983698)
- Vadasz, Z., Peri, R., Eiza, N., Slobodin, G., Balbir-Gurman, A., & Toubi, E. (2015). The expansion of CD25^{high}IL-10^{high}FoxP3^{high} B regulatory cells is in association with SLE disease activity. *Journal of Immunology research*, 2015. DOI: [10.1155/2015/254245](https://doi.org/10.1155/2015/254245)
- Valbon, S. F., Condotta, S. A., & Richer, M. J. (2016). Regulation of effector and memory CD8⁺ T cell function by inflammatory cytokines. *Cytokine*, 82, 16-23. DOI: [10.1016/j.cyto.2015.11.013](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.11.013)
- Vallance, P., & Moncada, S. (1991). Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide?. *The Lancet*, 337(8744), 776-778. DOI: [10.1016/0140-6736\(91\)91384-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91384-7)

- van Besouw, N. M., Mendoza Rojas, A., & Baan, C. C. (2019). The role of follicular T helper cells in the humoral alloimmune response after clinical organ transplantation. *Hla*, 94(5), 407-414. DOI: 10.1111/tan.13671
- Van Dyke, T. E., & Serhan, C. N. (2003). Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of Dental Research*, 82(2), 82-90. DOI: 10.1177/154405910308200202
- Veldhoen, M., Hocking, R. J., Atkins, C. J., Locksley, R. M., & Stockinger, B. (2006). TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 24(2), 179-189. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.01.001
- Verbalis, J. G. (2003). Disorders of body water homeostasis. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*, 17(4), 471-503. DOI: 10.1016/s1521-690x(03)00049-6
- Verbalis, J. G., Goldsmith, S. R., Greenberg, A., Korzelius, C., Schrier, R. W., Sterns, R. H., & Thompson, C. J. (2013). Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *The American Journal of medicine*, 126(10), S1-S42. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006
- Verbalis, J. G., Goldsmith, S. R., Greenberg, A., Schrier, R. W., & Sterns, R. H. (2007). Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *The American Journal of medicine*, 120(11), S1-S21. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.09.001
- Voehringer, D. (2012). Basophil modulation by cytokine instruction. *European Journal of immunology*, 42(10), 2544-2550. DOI: 10.1002/eji.201142318
- Voehringer, D. (2013). Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nature Reviews Immunology*, 13(5), 362-375. DOI: 10.1038/nri3427
- Volarić, I., Vičić, M., & Prpic-Massari, L. (2019). The role of CD8+ T-cells and their cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Acta dermatovenerologica Croatica*, 27(3), 159-159.
- Vu, T., Wong, R., Hamblin, P. S., Zajac, J., & Grossmann, M. (2009). Patients presenting with severe hypotonic hyponatremia: etiological factors, assessment, and outcomes. *Hospital Practice*, 37(1), 128-136. DOI: 10.3810/hp.2009.12.266
- Wang, R. X., Yu, C. R., Dambuza, I. M., Mahdi, R. M., Dolinska, M. B., Sergeev, Y. V., ... & Egwuagu, C. E. (2014). Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease. *Nature medicine*, 20(6), 633-641. DOI: 10.1038/nm.3554
- Ware, R., Jiang, H., Braunstein, N., Kent, J., Wiener, E., Pernis, B., & Chess, L. (1995). Human CD8+ T lymphocyte clones specific for T cell receptor V β families expressed on autologous CD4+ T cells. *Immunity*, 2(2), 177-184.
- Watanabe, N., Wang, Y. H., Lee, H. K., Ito, T., Wang, Y. H., Cao, W., & Liu, Y. J. (2005). Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+ CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature*, 436(7054), 1181-1185. <https://doi.org/10.1038/nature03886>
- Watanabe, R., Ishiura, N., Nakashima, H., Kuwano, Y., Okochi, H., Tamaki, K., ... & Fujimoto, M. (2010). Regulatory B cells (B10 cells) have a suppressive role in murine lupus: CD19 and B10 cell deficiency exacerbates systemic

- autoimmunity. *The Journal of Immunology*, 184(9), 4801-4809. DOI: [10.4049/jimmunol.0902385](https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902385)
- Watanabe, T., Abe, Y., Sato, S., Uehara, Y., Ikeno, K., & Abe, T. (2006). Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatric Nephrology*, 21(6), 778-781. DOI: [10.1007/s00467-006-0086-6](https://doi.org/10.1007/s00467-006-0086-6)
- Wei, B., Velazquez, P., Turovskaya, O., Spricher, K., Aranda, R., Kronenberg, M., ... & Braun, J. (2005). Mesenteric B cells centrally inhibit CD4+ T cell colitis through interaction with regulatory T cell subsets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(6), 2010-2015. DOI: [10.1073/pnas.0409449102](https://doi.org/10.1073/pnas.0409449102)
- Wei, G., Abraham, B. J., Yagi, R., Jothi, R., Cui, K., Sharma, S., ... & Zhao, K. (2011). Genome-wide analyses of transcription factor GATA3-mediated gene regulation in distinct T cell types. *Immunity*, 35(2), 299-311. DOI: [10.1016/j.immuni.2011.08.007](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.08.007)
- Weisberg, L. S. (1989). Pseudohyponatremia: a reappraisal. *The American Journal of Medicine*, 86(3), 315-318. DOI: [10.1016/0002-9343\(89\)90302-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90302-1)
- Wenstedt, E. F., Remmerswaal, E. B., van der Bom-Baylon, N. D., Schrooten, E. M., Bemelman, F. J., & Vogt, L. (2020). The effect of high-salt diet on t-lymphocyte subpopulations in healthy males—A pilot study. *The Journal of Clinical Hypertension*, 22(11), 2152-2155. DOI: [10.1111/jch.14049](https://doi.org/10.1111/jch.14049)
- Wierzbicki, A. S., Ball, S. G., & Singh, N. K. (1998). Profound hyponatraemia following an idiosyncratic reaction to diuretics. *International Journal of clinical practice*, 52(4), 278-279.
- Wilck, N., Matus, M. G., Kearney, S. M., Olesen, S. W., Forslund, K., Bartolomaeus, H., ... & Müller, D. N. (2017). Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*, 551(7682), 585-589. DOI: [10.1038/nature24628](https://doi.org/10.1038/nature24628)
- Williams, M. A., & Bevan, M. J. (2007). Effector and memory CTL differentiation. *Annual review of immunology*, 25(1), 171-192. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141548>
- Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* 2010; 11: 7-13. doi:10.1038/ni.1818
- Wing, K., Onishi, Y., Prieto-Martin, P., Yamaguchi, T., Miyara, M., Fehervari, Z., ... & Sakaguchi, S. (2008). CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*, 322(5899), 271-275. DOI: [10.1126/science.1160062](https://doi.org/10.1126/science.1160062)
- Winzeler, B., Jeanloz, N., Nigro, N., Suter-Widmer, I., Schuetz, P., Arici, B., ... & Christ-Crain, M. (2016). Long-term outcome of profound hyponatremia: a prospective 12 months follow-up study. *European Journal of Endocrinology*, 175(6), 499-507. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0500>
- Wohlfert, E. A., Grainger, J. R., Bouladoux, N., Konkol, J. E., Oldenhove, G., Ribeiro, C. H., ... & Belkaid, Y. (2011). GATA3 controls Foxp3+ regulatory T cell fate during inflammation in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(11), 4503-4515. DOI: [10.1172/JCI57456](https://doi.org/10.1172/JCI57456)
- Wolf, S. D., Dittel, B. N., Hardardottir, F., & Janeway Jr, C. A. (1996). Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice. *The Journal of Experimental Medicine*, 184(6), 2271-2278. DOI: [10.1084/jem.184.6.2271](https://doi.org/10.1084/jem.184.6.2271)

- Wong, K. L., Yeap, W. H., Tai, J. J. Y., Ong, S. M., Dang, T. M., & Wong, S. C. (2012). The three human monocyte subsets: implications for health and disease. *Immunologic research*, 53, 41-57. <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8297-3>
- Wortel, C. M., & Heidt, S. (2017). Regulatory B cells: phenotype, function and role in transplantation. *Transplant immunology*, 41, 1-9. DOI: [10.1016/j.trim.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.trim.2017.02.004)
- Yamaguchi, T., Wing, J. B., & Sakaguchi, S. (2011, December). Two modes of immune suppression by Foxp3+ regulatory T cells under inflammatory or non-inflammatory conditions. In *Seminars in immunology* (Vol. 23, No. 6, pp. 424-430). Academic Press. DOI: [10.1016/j.smim.2011.10.002](https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.10.002)
- Yanaba, K., Bouaziz, J. D., Haas, K. M., Poe, J. C., Fujimoto, M., & Tedder, T. F. (2008). A regulatory B cell subset with a unique CD1dhiCD5+ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses. *Immunity*, 28(5), 639-650. DOI: [10.1016/j.immuni.2008.03.017](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.03.017)
- Yeşilyurt, E., & FİDAN, I. (2011). Dendritik Hücreler ve Enfeksiyonlardaki Rolü. *TMC Dergisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 41(3), 91-102. DOI: [10.5222/TMCD.2011.091](https://doi.org/10.5222/TMCD.2011.091)
- Yıldız, G., Kayataş, M., & Candan, F. (2011). Hyponatremia; current diagnosis and treatment. *Turk Neph Dial Transpl*, 20(2), 115-131. DOI: [10.5262/tndt.2011.1002.02](https://doi.org/10.5262/tndt.2011.1002.02)
- Yin, X., Yu, H., Jin, X., Li, J., Guo, H., Shi, Q., ... & Zhang, L. (2017). Human blood CD1c+ dendritic cells encompass CD5high and CD5low subsets that differ significantly in phenotype, gene expression, and functions. *The Journal of Immunology*, 198(4), 1553-1564. DOI: [10.4049/jimmunol.1600193](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600193)
- Youngblood, B., Hale, J. S., Kissick, H. T., Ahn, E., Xu, X., Wieland, A., ... & Ahmed, R. (2017). Effector CD8 T cells dedifferentiate into long-lived memory cells. *Nature*, 552(7685), 404-409. DOI: [10.1038/nature25144](https://doi.org/10.1038/nature25144)
- Yu, X., Tsibane, T., McGraw, P. A., House, F. S., Keefer, C. J., Hicar, M. D., ... & Basler, C. F. (2008). Neutralizing antibodies derived from the B cells of 1918 influenza pandemic survivors. *Nature*, 455(7212), 532-536. DOI: [10.1038/nature07231](https://doi.org/10.1038/nature07231)
- Yuan, D., & Tucker, P. W. (1984). Regulation of IgM and IgD synthesis in B lymphocytes. I. Changes in biosynthesis of mRNA for mu-and delta-chains. *The Journal of Immunology*, 132(3), 1561-1565.
- Yutin, N., Wolf, MY, Wolf, YI ve Koonin, EV (2009). Fagositoz ve ökaryotogenezin kökenleri. *Biyoloji direkt* , 4 (1), 1-26.
- Zeltser, D., Rosansky, S., van Rensburg, H., Verbalis, J. G., & Smith, N. (2007). Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *American Journal of Nephrology*, 27(5), 447-457. DOI: [10.1159/000106456](https://doi.org/10.1159/000106456)
- Zhang, C., Zhang, J., Wei, H., & Tian, Z. (2005). Imbalance of NKG2D and its inhibitory counterparts: how does tumor escape from innate immunity?. *International immunopharmacology*, 5(7-8), 1099-1111. DOI: [10.1016/j.intimp.2005.03.003](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.03.003)

- Zhang, X., & Li, X. Y. (2020). Prevalence of hyponatremia among older inpatients in a general hospital. *European geriatric medicine*, 11(4), 685-692. DOI: [10.1007/s41999-020-00320-3](https://doi.org/10.1007/s41999-020-00320-3)
- Zhang, S., Fujita, H., Mitsui, H., Yanofsky, V. R., Fuentes-Duculan, J., Pettersen, J. S., ... & Carucci, J. A. (2013). Increased Tc22 and Treg/CD8 ratio contribute to aggressive growth of transplant associated squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 8(5), e62154. DOI: [10.1371/journal.pone.0062154](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062154)
- Zhao, Y., Dai, Z. P., Lv, P., & Gao, X. M. (2002). Phenotypic and functional analysis of human T lymphocytes in early second-and third-trimester fetuses. *Clinical & Experimental Immunology*, 129(2), 302-308. DOI: [10.1046/j.1365-2249.2002.01920.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01920.x)
- Zheng, S. G. (2008). The critical role of TGF- β 1 in the development of induced Foxp3+ regulatory T cells. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 1(3), 192.
- Zheng, S. G., Wang, J. H., Stohl, W., Kim, K. S., Gray, J. D., & Horwitz, D. A. (2006). TGF- β requires CTLA-4 early after T cell activation to induce FoxP3 and generate adaptive CD4+ CD25+ regulatory cells. *The Journal of Immunology*, 176(6), 3321-3329. DOI: [10.4049/jimmunol.176.6.3321](https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.6.3321)
- Zheng, Y., Danilenko, D. M., Valdez, P., Kasman, I., Eastham-Anderson, J., Wu, J., & Ouyang, W. (2007). Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*, 445(7128), 648-651. <https://doi.org/10.1038/nature05505>
- Zhu, J. (2015). T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*, 75(1), 14-24. DOI: [10.1016/j.cyto.2015.05.010](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.010)
- Zhu, J., Yamane, H., & Paul, W. E. (2010). Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annual review of immunology*, 28, 445. DOI: [10.1146/annurev-immunol-030409-101212](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212)
- Zhu, X., & Zhu, J. (2020). CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8011. DOI: [10.3390/ijms21218011](https://doi.org/10.3390/ijms21218011)
- Zielinski, C. E., Corti, D., Mele, F., Pinto, D., Lanzavecchia, A., Sallusto, F. (2011). Dissecting the human immunologic memory for pathogens. *Immunological reviews*, 240(1), 40-51. DOI: [10.1111/j.1600-065X.2010.01000.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.01000.x)
- Zielinski, C.E. (2017) Human T cell immune surveillance: Phenotypic, functional and migratory heterogeneity for tailored immune responses. *Immunol. Lett.*, 190, 125–129. DOI: [10.1016/j.imlet.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.08.001)
- Zielinski, C. E. (2021). Regulation of T Cell Responses by Ionic Salt Signals. *Cells*, 10(9), 2365. doi: [10.3390/cells10092365](https://doi.org/10.3390/cells10092365)
- Zogheri, A., Di Mambro, A., Mannelli, M., Serio, M., Forti, G., & Peri, A. (2006). Hyponatremia and pituitary adenoma: think twice about the etiopathogenesis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 29(8), 750-753. DOI: [10.1007/BF03344188](https://doi.org/10.1007/BF03344188)

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACTH	: Adreno Kortikotropik Hormon
ADH	: Anti Diüretik Hormon (vazopressin)
AHÖ	: Akan Hücre Ölçer
AIRE	: Oto immün Düzenleyici (Autoimmün Regulator)
ASH	: Antijen Sunan Hücreler (Antigen-presenting cells, APC)
ATP	: Adenozin Trifosfat
BCR	: B Hücre Reseptörü (B Cell Reseptor)
BNP	: Natriüretik Peptid
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
cAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
CD	: Hücre yüzey antijenleri (Cluster of Differentiations)
CFU-GM	: Granülosit-makrofaj progenitör (Granulocyte–Macrophage progenitor)
Cl-	: Klor
CLR	: C-Tipi Lektin Reseptör
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif Protein
CTL	: Sitotoksik T Lenfositler
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit Antijeni-4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen-4)
DAMP	: Hasarla İlişkili Moleküler Paternler (Damage-associated molecular patterns)
DH	: Dendritik Hücreler
DN	: Çift Negatif (Double Negative)
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	: Etilendiamin Tetra asetik Asit
eTreg	: Endüklenmiş Treg Hücreleri (induced Treg cells)
FasL	: Fas Ligandı
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FoxP3	: Forkhead/Winged Helix Transcription Faktor 3
GALT	: Bağırsak İlişkili Lenfoid Dokular (Gut-Associated Lymphoid Tissues)
GC	: Germinal Merkez (Germinal Center)
GITR	: Glukortikoidle İndüklenen Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü
H ₂ O	: Hidrojen dioksit
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HCO ₃ ⁻	: Bikarbonat
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
HKH	: Hematopoitik Kök Hücreler
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen)
HLA-DR	: İnsan Lökosit Antijeni DR (Human Leucocyte Antigen DR)
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunglobülin (immunoglobulin)
IL	: İnterlökin

IPEX : Başışıklık Düzensizliği-Poliendokrinopati-Enteropati-X' Bağlı (Immun dysregulation- polyendocrinopathy- enteropathy- X Linked)
İv : İntravenöz
K⁺ : Potasyum
KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği
KIR : Öldürücü immünoglobülin-Benzeri Reseptörler (Killer cell immunoglobulin-like receptors)
KİBAS : Kafa İçi Basınç Artış Sendoromu
KKY : Konjessif Kalp Yetmezliği
KDH : Konvansiyonel Dendritik Hücre
L : Litre
LPS : Lipopolisakkarit
lt : Litre
M-CSF : Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör (Macrophage Colony Stimulating Factor)
MDSC : Myeloid Kökenli Baskılayıcı Hücreler (Suppressor Cells of Myeloid Origin)
MHC :Major Doku Uygunluk Kompleksi (major histocompatibility complex)
mEq/L : Miliekivalan/Litre (Milliequivalent/Liter)
ml : Mililitre
mm : Minimetre
mmol/L : Milimol/Litre
mOsm/kg : Miliozmol/Kilogram
mOsm/L : Miliozmol/Litre
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
mDH : Myeloid Dendritik Hücreler
Na : Sodyum
NaCl : Sodyum Klorür
NET : Nötrofil Ekstrasellüler Tuzaklar
NK : Doğal Katil Hücreleri (Natural Killer)
NKT : Doğal öldürücü T Lenfosit (Natural Killer T lymphocyte)
NO : Nitrik Oksit
NOD : Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Alanı (Nucleotide Binding Oligomerization Domain)
NOS : Nitrik Oksit Sentaz
O₂⁻ : Süperoksit Anyonu
ClO⁻ : Hipoklorit
OH⁻ : Hidroksil Radikali
PAMP : Patojen İlişkili Moleküler Paternler (Pathogen Associated Molecular Patterns)
pDH : Plazmositoid Dendritik Hücre
PMNL : Polimorfonükleer Lökositler
PRR : Patern Tanıma Reseptörleri (Pattern Recognition Receptors)
RAAS :Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi
RLR : RIG1 Benzeri Reseptörler (RIG1Like Receptors)
RNA : Ribonükleik Asit

SIAD	: Antidiürez Sendromu
SIADH	: Uygunuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromu (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion)
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatoz
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SS	: Sjögren Sendromu
STK	: Serebral Tuz Kaybı
Tc	: Sitotoksik T Lenfositleri
TCM	: Merkezi Bellek T Hücreler (Central Memory T Cells)
TD	: T Bağımlı (T Dependent)
TEM	: Efektör Bellek T hücreleri (Effector Memory T cells)
TEMRA T	: Yorgun T Hücreler (Exhausted T Cells)
TSCM	: Kök Benzeri Bellek T Hücreleri (Stem-Like Memory T Cells)
Tfh	: Foliküler Yardımcı T Lenfosit (Follicular Helper T Lymphocyte)
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
Th	: Yardımcı T Lenfosit (Helper T lymphocyte)
THR	: T Hücre Reseptörü
TI	: T Bağımsız (T Independent)
TLR	: Toll Benzeri Reseptör (Toll-Like Receptor)
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör (Tumor Necrosis Factor)
TRAIL	: TNF İlişkili Apoptoz Endükleyici Ligand (TNF Associated Apoptosis Inducing Ligand)
Treg	: Düzenleyici T Lenfosit (Regulatory T Lymphocyte)
TREM	: Myeloid Hücreler Üzerinde İfade Edilen Tetikleyici Reseptör (Trigger Receptor Expressed on Myeloid Cells)
Ts	: Baskılayıcı T Lenfositleri (Suppressor T Lymphocytes)
TSLP	: Timik Stromal Lenfoprotein
TVS	: Toplam Vücut Suyu
T $\gamma\delta$: Gama-Delta T hücre (Gamma delta T cells)
UADH	: Uygunuz ADH salgılanımı sendromu
UV	: Ultraviyole
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

8. EKLER

EK-1

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
ARASTIRMANIN AÇIK ADI		Hiposmolar Ortamın İmmün Sistem Üzerine Olan Etkileri		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26		
	AÇIK ADRESİ			
	TELEFON			
	FAKS			
	E-POSTA			
BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Abdülmecit Yıldız		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	-Prof.Dr.Ferah Budak -Prof.Dr.Alpaslan Ersoy, Doç.Dr.Ayşegül Oruç -Yüksek lisans öğrencisi Ali Kızmaz, Yüksek lisans öğrencisi Halil İbrahim Demir		
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ			
	DESTEKLEYİCİ	TÜBİTAK		
	ARASTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif araştırma		
	ARASTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Yüksek lisans tez çalışması		
	ARASTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	15/5.2019 / 3 yıl		
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	40		
ARASTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı		Tarihi	Dili
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN DEĞİŞİKLİK BAŞVURU FORMU		10.02.2021	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		10.02.2021	Türkçe
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	ARASTIRMA BÜTÇE FORMU		<input type="checkbox"/>	
	ARASTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU		<input checked="" type="checkbox"/>	Tarih:10.02.2021
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLI GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ		<input type="checkbox"/>	
	IKU klavuzunun okunduğuna dair taahhütname		<input checked="" type="checkbox"/>	Tarih:10.02.2021
	SONUÇ ÖZET RAPORU		<input type="checkbox"/>	
DİĞER:		<input checked="" type="checkbox"/>	Araştırma değişiklik başvuru ön yazısı (10.02.2021). Dünya Tıp birliği Helsinki Bildirgesi (çalışmaya dahil edilen yardımcı araştırmacı tarafından imzalanmıştır)	

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Hiposmolar Ortamın İmmün Sistem Üzerine Olan Etkileri						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021-4/44		Tarih: 24 Şubat 2021					
	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 07 Mayıs 2019 tarih ve 2019-8/8 nolu kararı ile uygun bulunan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırmada yapılan değişikliklerin uygun bulunduğuna oybirliği ile karar verildi.							
	Yapılan değişiklikler: - Yüksek lisans öğrencisi Halil İbrahim Demir'in (İmmünoloji AD) araştırma yardımcı araştırmacı olarak dahil edilmesi, -Araştırmanın yapılmış amacı "akademik amaçlı çalışma" iken "yüksek lisans tez çalışması" olması, -Güncellenen Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu.							
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI		Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU						
ÜYELER								
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kararına	Cinsiyet		Araştırma ile İlgili		Katılım *	İmza
Prof.Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr. Erol BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı/Başkan Vek.	Anesteziyoloji		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof.Dr. M. Serdar YILMAZ Üye	Farmakoloji		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof.Dr. Hilal ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr. Hasan ARI Üye	Kardiyoloji		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Kağan HUYSAI Üye	Biyokimya		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL Üye	İç Hastalıkları Endokrin ve Metab.		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doktor Öğretim Üyesi Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doktor Öğretim Üyesi Engin SAGDİLEK Üye	Biyofizik		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doktor Öğretim Üyesi Serdar ERER KAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Selma MİĞAL Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* Toplantıda Belirli

9. TEŞEKKÜR

Başladığım bu yolda desteğini her zaman yanımda ve arkamda hissettiğim, bilgileri ve tecrübeleriyle bana her zaman ışık tutan, bu yolculukta benimle birlikte büyük bir sabır ve özveri ile yanımda olan, kendisiyle gurur duyduğum çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Ferah BUDAK'a,

Akademik hayatıma katkı ve desteğini her zaman hissettiğim, bana yol göstermeye hazır olan değerli hocam Prof. Dr. Haluk Barbaros ORAL'a,

Bu tez çalışmasındaki hiponatremi vakalarına ait örneklerin temin edilmesinde, hastaların takibinde yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan çok mutluluk duyduğum, Prof. Dr. Abdülmecit YILDIZ'a

Tez çalışmam boyunca, beraber çalışmaktan keyif aldığım, hoşgörüsüyle ve bilgileriyle benim yanımda olan çalışma arkadaşlarım Muhammed Ali KIZMAZ'a ve Abdurrahman ŞİMŞEK'e

Bu çalışmanın birçok aşamasında değerli katkıları olan, tecrübelerine güvendiğim, Deniz GÜLKAYA'ya, İmmünoloji alanındaki bilgileriyle bizlere her zaman katkı sağlayan başta Figen AYMAK olmak üzere beraber çalıştığımız Bursa Uludağ Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Mert KARACA, Gözde ARSLAN başta olmak üzere tüm öğrenci ve personel arkadaşlarıma aynı zamanda bölüm hocalarıma,

Son olarak hayatım boyunca aldığım her kararda arkamda duran, beni destekleyen, fikirlerime ve düşüncelerime önem veren, beni bu günlere getiren, hayatımın en büyük destekçileri olan kendimi her zaman şanslı hissettiğim, sevgili aileme ve bu yolculukta benimle birlikte büyük bir sabır gösteren, bana her zaman yanımda olduğunu hatırlatan, her konuda desteğini gördüğüm çok sevdiğim sevgili Carino'ya sonsuz teşekkürler.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Halil İbrahim DEMİR

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim Durumu: 2020- Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Yüksek Lisans Eğitimi,
2015-2019 Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Lisans Eğitimi.

YAYINLAR

Kızmaz, M. A., Simsek, A., Bozkurt, T., Cagan, E., Dombaz, F., Tezcan, G., Asan, A., **Demir, H. İ.**, Bal, S. H., Yoyen Ermis, D., Coskun, F., Yilmaz, E., Akalin, E. H., Oral, H. B., & Budak, F. (2022). Effector memory T cell subset CD45RA⁺CCR7⁻CD27⁻CD28⁻EM₃ increases in direct proportion to the disease severity of COVID-19. *Scandinavian Journal of Immunology*, e13217. <https://doi.org/10.1111/sji.13217>

Simsek, A., Kızmaz, M. A., Cagan, E., Dombaz, F., Tezcan, G., Asan, A., **Demir, H. İ.**, Bal, S. H., Ermis, D. Y., Dilektaslı, A. G., Kazak, E., Akalin, E. H., Oral, H. B., & Budak, F. (2022). Assessment of CD39 expression in regulatory T-cell subsets by disease severity in adult and juvenile COVID-19 cases. *Journal of Medical Virology*, 94(5), 2089–2101. <https://doi.org/10.1002/jmv.27593>

Cagan, E., Tezcan, G., Simsek, A., Kızmaz, M. A., Dombaz, F., Asan, A., **Demir, H. İ.**, Bal, H., Yoyen Ermis, D., Gorek Dilektasli, A., Kazak, E., Akalin, E. H., Oral, H. B., & Budak, F. (2022). The Age-Dependent Role of Th22, Tc22, and Tc17 Cells in the Severity of Pneumonia in COVID-19 Immunopathogenesis. *Viral immunology*, 35(4), 318–327. <https://doi.org/10.1089/vim.2021.0132>

BİLDİRİLER

Sunumlar

Kızmaz M.A., Çagan E., Şimşek A., Dombaz F., Tezcan G., Asan A., **Demir H.I.**, Bal H., Ermiş D.Y., Coşkun N.F., Akalın E.H., Oral H.B. ve Budak F. *Association of cytotoxic T lymphocyte subsets with disease severity in COVID-19*, 25th National Immunology Congress, Poster Presentation November 2020, Istanbul-Turkey

Budak F., Çagan E., Kızmaz M.A., Şimşek A., Dombaz F., Tezcan G., Asan A., Bal H., Ermiş D.Y., **Demir H.I.**, Ediger D., Yılmaz E., Akalın E.H., Oral H.B. *Evaluation of the roles of regulatory B (Breg) cells and B cell exhaustion in COVID-19*, 25th National Immunology Congress, Poster Presentation November 2020, Istanbul-Turkey

Şimşek A., Çagan E., Kızmaz M.A., Dombaz F., Tezcan G., Asan A., **Demir H.I.**, Bal H., Ermiş D.Y., Demirdöğen E., Heper Y., Akalın E.H., Oral H.B. and Budak F. *The age-dependent role of Th22, Tc22, and Tc17 cells in the severity of pneumonia in COVID-19 immunopathogenesis*, 25th National Immunology Congress, Poster Presentation November 2020, Istanbul-Turkey

Çagan E., Şimşek A., Kızmaz M.A., Dombaz F., Tezcan G., Asan A., **Demir H.I.**, Bal H., Ermiş D.Y., Görek Dilektaşlı A., Kazak E., Akalın E.H., Oral H.B. and Budak F. *Peripheral CD39-expressing regulatory T cell subsets play an age-dependent role in the severity of COVID-19*, 25th National Immunology Congress, Poster Presentation November 2020, Istanbul-Turkey

Halil İbrahim Demir, Muhammed Ali Kızmaz, Abdülmecit Yıldız, Abdurrahman Simsek, Tugce Bozkurt, Yusuf Cesmece, Aysegül Oruc, Alpaslan Ersoy, Elif Güllülü, Mehmet F. Aydın, Mehmet Sezen, Ferah Budak. *The Effects of Hypoosmolar Milieu in Hyponatremia on The Immune System*, 5th International Molecular Immunology & Immunogenetics Congress (MIMIC V), Poster Presentation October 2022, Izmir-Turkey