

ENFLAMASYONDA DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ (NK) HÜCRELERİN ETKİSİ

Bilkay BAŞTÜRK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, ANKARA
bilkayy@superonline.com

ÖZET

Doğal öldürücü hücreler, hızlıca salgıladıkları sitokinler ve kemokinlerle ve infekte konak hücrelerini doğrudan öldürebilme yetenekleri ile konak savunmasına katılırlar. NK hücreleri sınıf-I MHC molekülleri yokluğunda uyarılarak yanıt verirler. IgG antikoru ile kaplanmış hücreler NK hücresi yüzeyindeki Fc reseptörleri nedeni ile NK hücrelerinin hedefi haline gelirler. NK hücreleri enfeksiyonlara karşı doğal bağışıklık yanıtı oluşturma yanında, dentritik hücrelerle birlikte patojenlere karşı oluşan adaptif immün yanıtı şekillendirirler ve otoimmün hastalıkların oluşmasında ve klinik seyirlerinde etki gösterirler.

Anahtar sözcükler: bağışıklık sistemi, enflamasyon, NK hücresi

SUMMARY

Natural Killer Cells Effect on Inflammation

NK cells contribute to host defence by their ability to rapidly secrete cytokines and chemokines, as well as to directly kill infected host cells. NK cells respond to the absence of class-I MHC molecules. NK cells can be targeted to IgG antibody coated cells by Fc receptors. In addition to their participation in the immediate innate immune response against infection, interactions between NK cells and dendritic cells shape the nature of the subsequent adaptive immune response to pathogens and also play an important role on pathogenesis and prognosis of autoimmune disease.

Keywords: immune system, inflammation, NK cell

NK hücrelerinin yapıları ve işlevleri

İmmün sistem (bağışıklık sistemi) yabancı olarak algıladığı yapılara karşı organizmayı savunmak üzere planlanmış bir düzene sahiptir. Çeşitli hücresel ve salgısal faktörler bu savunmada rol oynamaktadır. Bağışıklık sisteminin bilinen hücrelerinden farklı olarak 1974-1977 yılları arasında büyük granülositik lenfositler tanımlanmış, T ve B hücrelerinin sahip olduğu antijen reseptörlerini kullanmadıkları bildirilmiş ve bu lenfositler Natural Killer (NK; doğal öldürücü) hücreler olarak adlandırılmışlardır. NK hücreleri doğal immün sistemin bir parçası olarak görev yaparlar ve uyarıldıkları zaman sitokin salgılayarak veya sitolitik etki göstererek çok çabuk yanıt verirler. İmmün sistem için oldukça önemli olan bu görev viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlar için doğal immün sistemin ilk savunma basamağını oluşturur.

NK hücreleri timustan bağımsızdırlar ve

öncül bir immünizasyona ihtiyaç duymadan etkinliklerini gösterirler. Bu da NK hücrelerinin doğal immün sistem içerisindeki etkinliklerini gösteren bir örnektir. NK hücreleri birçok aktivatör ve inhibitör reseptör ile etkinliklerini kontrol altında tutarlar.

NK hücreleri, doğal immün sistem hücreleri içinde homojen patern gösteren bir grup olarak tanınmasına rağmen, geliştikleri bölge, bulundukları yerler ve işlev bakımında farklı alt gruplar içermektedirler. İnsanlarda periferik kanda bulunan NK hücreleri yüzeylerinde taşıdıkları CD56 ve CD16 varlığına göre 2 işlevsel alt gruba ayrılırlar. CD56^{dim} ve CD16⁺ NK hücreleri tüm kan dolaşımında bulunan NK hücrelerinin % 90'ını oluştururlar. Bunların görevi hedef hücreyi öldürmek ve düşük seviyelerde sitokin salgılamaktır. CD56^{bright} ve CD16⁻ NK hücreleri total kan NK hücrelerinin % 10'dan az kısmını oluştururlar ancak bunlar ikincil lenfoid organ-

larda yerleşmiş halde bulunurlar⁽¹⁰⁾ ve uyarıldıklarında IFN-gama, TNF ve GM-CSF gibi birçok sitokin üretmelerine rağmen kazanılmış sitotoksikite etkisini sadece uzamış aktivasyon sonrasında gösterebilirler. Böylece sitokin salgılanması ve sitotoksik etki görevleri insanda bulunan NK hücreleri için birbirinden ayrılmış olur.

CD56^{bright} CD16⁻ ve CD56^{dim} CD16⁺ NK hücreleri, inhibitör ve uyarıcı NK hücre reseptörleri taşıdıkları adezyon molekülleri ve kemokin reseptörleri açısından da farklılık gösterirler⁽¹³⁾. Adezyon ve kemokin reseptörlerinin farklılığı NK hücrelerinin lenfoid dokulara yerleşimini veya enflamasyon bölgesine göçünü yönlendirmektedir.

NK hücrelerinin yüzeylerinde bulunan öldürücü immünglobülin-benzeri reseptörler (KIRs, Killer immünoglobulin-like receptors) ve CD94/NKG2A reseptörleri, klasik ve klasik olmayan MHC sınıf-I molekülleri ile oluşturulan negatif sinyal ile tetiklendikleri zaman hedef hücrenin öldürülme işlemi engellenir. Bunun aksine CD16 (FcγR III), protein 30 (NKp30), NKp44, NKp46, DNAM-1 ve NKG2D gibi aktivasyon reseptörlerine bağlanma olduğunda NK hücrelerinin aktivasyonu tetiklenir. Bu reseptörlerin ve ligandların, hücre yüzeyinde taşınması, enfeksiyon, transformasyon veya hücre stres durumunda artar. CD56^{bright} CD16⁻ NK hücreleri yapısal olarak CD62L (L-selektin) ve CCR7 (periferik kandan lenfoid dokuya ve enflamasyon bölgesine göçü sağlar) yüzeylerinde taşırlar^(3,8). İkincil lenfoid dokular CD56^{bright} CD16⁻ alt grubundan oldukça zengindir. Lenf nodundaki NK hücrelerinin % 75'ini, dalakta bulunan NK hücrelerinin % 50'sini oluştururlar⁽⁹⁾. CD56^{dim} CD16⁺ NK hücrelerinin alt grubunda kemokin reseptörleri bulunmasına rağmen inflamatuvar lezyonlarda bulunan NK hücrelerinin büyük çoğunluğu CD56^{bright} CD16⁻ hücrelerdir ve diğerleri için rehber gibi rol oynayabilirler.

Göç edip yerleşen hücreler perforin içermezler ve IL12 ve IL18 ile uyarıldıklarında yüksek miktarda IFN-gama üretme kapasitesine sahiptir. CD56^{bright} CD16⁻ NK hücreleri hem ikincil lenfoid dokularda hem de enflamasyon ve enfeksiyon alanlarında etkin rol oynamaktadır.

Enflamasyonda NK hücre işlevlerinin bağışıklık sistemi tarafından düzenlenmesi

Bağışıklık sistem yanıtını başlatan ve düzenleyen dentritik hücreler (DC) güçlü antijen sunan hücrelerdir. Naif T hücrelerinin uyarılmasında, birincil immün yanıtların oluşmasında ve Th toleransının gelişmesi ve devam ettirilmesinde etkin rol oynarlar. NK hücreleri hem ikincil lenfoid organlarda hem de enflamasyon bölgelerinde dentritik hücreler ile sıkı ilişki içinde bulunurlar⁽⁸⁾. Dentritik hücreler istirahat halindeki NK hücrelerini hücre-hücre teması ile doğrudan veya IFNs, IL12, IL15, IL18 gibi Tip I sitokin salgılayarak dolaylı yoldan uyarabilirler. Salgısal faktörlerden IL12'nin, IFN-γ salgısını ve NK hücrelerinin çoğalmasını hızla arttırarak, NK hücrelerinin etkin işlevleri için en önemli sinyal arttırıcı faktör olabileceği düşünülmektedir.

Tip I interferonlar, NK hücreleri için büyüme faktörü gibi etki eden ve NK hücrelerinin farklılaşmasında, sitotoksik aktivite artışında ve yaşamının belirlenmesinde etkili olan IL15 yapısını arttırarak NK hücre dizisi genişlemesini ve NK hücrelerinin sitotoksitesini arttırmaktadır⁽¹²⁾. IL12 de bu olaya katılır ve NK hücrelerinin fonksiyonlarını arttırır. Böylece dentritik hücrelerden salgılanan farklı sitokinler NK hücrelerinin farklı fonksiyonlarını tetiklerler. Dentritik hücrelerin farklı alt grupları veya farklılaşmasının değişik aşamalarındaki dentritik hücreler NK hücre yanıtındaki farklılıkları oluştururlar.

Bakteriyal ve viral enfeksiyonlar ya da Toll benzeri reseptör (TLR) ligandları ile uyarılma sonrasında, myeloid CD11C^{high} DCs, IL15 ile IFN-gama salgılamak üzere NK hücrelerini uyarırlar. Uyarılan NK hücreleri düşük seviyede MHC sınıf-I ve NKG2D taşıyan hücre dizisi için sitotoksik etkili hale gelir. İnsanlarda IL15-α reseptörü, dentritik hücre ile NK hücreleri arasındaki sinapsta yerleşmiştir ve NK hücrelerinin yaşamının devamında etkin rol oynar⁽²⁾. Enflamasyon durumunda bilinen sitokin etkilerinden dışında, hücre-hücre teması yoluyla, dentritik hücrelerin (NK hücrelerini NKG2D ligandını arttırarak) istirahat halindeki NK hücrelerini uyardıkları bilinmektedir.

Dentritik hücreler ve NK hücreleri birbir-

lerini karşılıklı olarak etkilerler ve TNF ve IFN-gama etkisi ile CD8⁺ T hücrelerinin çoğalmalarını (hücre dizisinin gelişmesini) sağlarlar.

Aktive olan NK hücresi otolog immatüre myeloid dentritik hücreyi öldürebilir. NK hücreleri myeloid hücrelerinin düzenlenmesinin yanı sıra infeksiyon ve enflamasyon sırasında IFN-gama salgılayarak CD4⁺ T hücrelerinin Th1 polarizasyonunu da sağlamaktadır⁽¹⁸⁾.

Antikor yanıtından sorumlu olan B hücrelerinin NK hücrelerinden etkilenerek klas-switching işlemi ile isotip değiştirdikleri bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Sitokin salgılayan CD56^{bright} CD16⁻ NK hücreleri alt grubu birincil immün yanıt sırasında T hücreleri polarizasyonunu sağlamaktadır. NK hücreleri T hücre yanıtını arttırdığı gibi olayı sonlandırmak için T hücre yanıtını baskılayabilir.

Virüsler ve NK hücre ilişkisi

NK hücreleri yüzeylerinde taşıdıkları çok sayıdaki reseptörleri sayesinde çevrelerinde oluşan değişikliği fark edebilirler ve normal hücreler ile değişime uğramış veya patojenle infekte olmuş hücreyi birbirinden ayırt edebilirler. Aktive olduklarında ise hedef hücreyi lizis ile öldürebilirler. Bunun yanı sıra CD16 (IgG için aktivasyon reseptörü) taşıyan NK hücreleri virüsle infekte olmuş ve yüzeyi IgG ile kaplanmış hedef hücreyi de antikora bağlı sitotoksosite ile öldürürler.

CMV ve NK hücre ilişkisi

NK hücrelerinde bulunan KIR (Killer-Cell Immünglobulin Like Receptor) genleri CMV ile infekte insan hücrelerini doğrudan tanıyan reseptörleri kodlarlar. NK selektif eksikliğinde T ve B hücre repertuarı normal olsa bile CMV infeksiyonunun hayatı tehdit edici boyutlara varabildiği bildirilmiştir⁽¹⁾.

CMV ile infekte insan hücrelerinde aktivasyonu sağlayan CD94/NKG2C reseptör kompleksi ve inhibisyonu sağlayan CD94/NKG2A reseptör kompleksi ekspresyonu meydana gelir. Her iki reseptör kompleksi de kendi ligandları olan HLA-E'yi tanırlar. Bu iki farklı reseptör kompleksi HLA-E üzerinde bulunan farklı peptidleri birbirinden ayırt ederek bağlanabilirler⁽¹⁷⁾.

CMV türe spesifik bir etki gösterir ve kendi konağına uyum sağlar. Örneğin; insan CMV'u tarafından kodlanan ve MHC sınıf-I ekspresyonunun aşağı çekilmesinden sorumlu olan protein yapısı ile fare CMV'u tarafından kodlanan protein ile benzerlik göstermez. Ama her ikisinin de amacı NKG2D reseptöründen kaçmak ve NKG2D ligandının ekspresyonunu azaltmaktır. Bu amaçla MICA (MHC sınıf-I polipeptit ilişkili sekans-A), MICB ve ULBP (UL16-binding protein) kodlarlar. CMV MHC sınıf-I moleküllerini aşağı çekerek de immün sistemden kaçmak için yollar geliştirmiştir⁽¹⁶⁾.

Diğer virüs infeksiyonları ve NK hücre ilişkileri

Selektif NK hücre eksikliği olan kişilerde sadece CMV değil aynı zamanda Varisella Zoster Virüs (VZV) ve Herpes Simpleks Virüs (HSV)⁽¹⁾ da ölümcül seyretmektedir. Ancak HSV-1 ve HSV-2 tarafından kodlanan ve bilinen NK hücre reseptörleri için etkili olan bir protein tanımlanmamıştır.

Epstein-Barr Virüs (EBV) herpes virüs grubunun bir diğer üyesi olup B lenfositlere etki eder ve immünsüpresif kişilerde B hücre lenfomalarına neden olur. EBV ile transforme B hücreleri çok daha fazla MHC sınıf-I molekülü eksprese ettikleri için NK hücre etkisine kısmen daha dirençlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar latent EBV transforme B hücrelerinin, yeniden aktive olduğunda, NK hücre aracılı lizise daha duyarlı olduğu görülmüştür⁽¹⁹⁾. NK hücrelerinin selektif eksikliğinde EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık oluşabilir⁽⁴⁾.

Hücre içi bakteriyel infeksiyonlar ve NK hücre ilişkisi

T hücrelerinin bir alt grubu olan invaryant (i) doğal öldürücü (NKT) hücreleri T hücre reseptörünün V α 14 zincirini taşırlar. NKT hücreleri MHC sınıf-I benzeri antijen sunan molekül CD_{1d} ile sunulan glikolipid yapısındaki antijenleri tanırlar ve mikrobiyal patojenlere karşı savunmada rol oynarlar.

Fakültatif hücre içi bakteriyel infeksiyonlar söz konusu olduğunda iNKT hücreleri belirlenme değişiklik geçirirler ve NK1-1 yüzey molekülü eksprese ederler. NK1-1 (CD161 c-tip lektin

ailesinden tip II membran glikoproteini) eksprese eden iNKT hücreleri, hücre içi fakültatif bakteriyel infeksiyonlarda konağın bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol oynarlar. Fakültatif hücre içi bakteriler (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Salmonella enterica*, *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Listeria monocytogenes* ve *Francisella tularensis*) makrofajlar gibi profesyonel fagositler içinde yaşayabilirler⁽⁵⁾. Fakültatif hücre içi bakterilerin büyük kısmı sistemik infeksiyon sonrasında hızla karaciğere yerleşirler (% 90'ı karaciğer, % 10'dan daha az kısmı dalak ve akciğere yerleşir). Karaciğerde granülositler, Kupffer hücreleri ve parankimal hücreler bakterilerin yerleştikleri hücrelerdir. Karaciğer, NK1-1 eksprese eden NKT hücrelerinden zengin bir organdır. iNKT hücreleri hem tip-I hem de tip-II sitokinleri salgılayabilecek güçlü bir yapıya sahiptir^(6,7). Güçlü sitokin salınımı karaciğerde oluşan immün yanıtı yönlendirir. NK1-1 yüzey ekspresyonunun ve iNKT hücre aktivasyonunun listerial infeksiyonlardan belirlenme şeklinde etkilendiği gösterilmiştir.

***M.tuberculosis* ve NK hücre ilişkisi**

Bağışıklık sistemi hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarını kullanarak infeksiyonlara karşı savunmayı sağlar. Doğal bağışıklık yanıtının tüberküloz infeksiyonundan korunmada anahtar rol oynadığı bilinmektedir. İnfeksiyonun erken döneminde T hücreleri basil çoğalmasının kontrolünde yetersiz kalabilirler.

Tüberküloz infeksiyonunda NK hücreleri kazanılmış immün yanıtı düzenlerler. CD8⁺ IFN- α + hücrelerinin NK hücreleri yokluğunda *M.tuberculosis* ile infekte monositleri lize etme kapasiteleri azalmaktadır. CD8⁺ IFN-gama+ hücreleri, *M.tuberculosis* ile aktive olmuş NK hücrelerinden salgılanan IFN-gama ve IFN-gama etkisi ile aktive olmuş monositlerden salgılanan IL12, IL15 ve IL18 gibi sitokinler ile düzenlenirler. NK hücrelerinin CD8⁺ T hücre uyarabilme kapasitesi, NK hücresi ile infekte monositin hücre-hücre temasına ve NK hücre yüzeyinde bulunan CD40L ile infekte monositin yüzeyinde bulunan CD40 bağlanmasına bağlıdır. NK hücreleri doğal ve kazanılmış immün sistem yanıtları arasında bağlantı kuran bir köprü gibi rol alır⁽²³⁾.

NK hücreleri aracılı lizis işleminde NKG2D reseptörü de etkilidir⁽²⁴⁾. İnfekte olmuş monositlerde toll benzeri reseptör-2 sinyali etkisi ile UL16-bağlanan protein (ULB1) ekspresyonu artar. ULB1 infekte monositlerin NK hücre yüzeyinde bulunan NKG2D ile bağlanarak lize olmalarına neden olur. *M.tuberculosis* infeksiyonunda antijen etkisine bağlı olarak infeksiyonun ilk dönemlerinde çoğalan Treg hücrelerinin yüzeyinde ULBP1 ekspresyonu meydana gelir. NKG2D ile bağlanan Treg hücrelerinin lizise uğraması bağışıklık sistem yanıtının Th1 yönünde kalmasını sağlar⁽²¹⁾.

Otoimmün hastalıklar ve NK hücre ilişkisi

Otoimmün hastalıklar inflamasyonla seyreden bir hastalık grubudur. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldıklarında bu hasta grubunun periferik kan NK hücre kompartmanının daha az olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar multiple sklerozlu (MS) hastalarından elde edilen NK hücrelerinin sadece sayılarının değil aynı zamanda işlevsel fonksiyonlarının da daha az olduğunu göstermiştir^(15,22).

Hemofagositik lenfositioz (HLH), makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), sistemik juvenil romatoid artrit (SJRA)⁽²⁰⁾ gibi hastalıklarda NK hücre fonksiyonlarının azaldığı gözlenmiştir. NK hücrelerinin ve alt gruplarının elde edilmesindeki zorlukların çalışma sonuçlarını etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır.

Otoimmün hastalıkların bir kısmındaki HLA-KIR ilişkisi, HLA-C ilişkileri ve tedavide kullanılan ajanların sağladığı ve iyileşme ile paralellik gösteren NK hücrelerindeki değişiklikleri otoimmün hastalıklarla NK hücreleri arasındaki ilişkilerin anlaşılmasında birer örnek oluşturmaktadır⁽¹⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL: Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells, N Engl J Med 1989;320(26):1731-5.
2. Brilot F, Strowig T, Roberts SM, Arrey F, Münz C: NK cell survival mediated through the regulatory synapse with human DCs requires IL-15 α , J Clin Invest 2007;117(11):3316-29.
3. Chen S, Kawashima H, Lowe JB, Lanier LL,

- Fukuda M: Suppression of tumor formation in lymph nodes by L-selectin-mediated natural killer cell recruitment, *J Exp Med* 2005;202(12):1679-89.
4. Eidenschenk C, Dunne J, Jouanguy E et al: A novel primary immunodeficiency with specific natural-killer cell deficiency maps to the centromeric region of chromosome 8, *Am J Hum Genet* 2006; 78(4):721-7.
 5. Emoto M, Emoto Y: Intracellular bacterial infection and invariant NKT cells, *Yonsei Med J* 2009;50(1):12-21.
 6. Emoto M, Emoto Y, Buchwalow IB, Kaufmann SH: Induction of IFN-gamma-producing CD4+ natural killer T cells by *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette Guérin, *Eur J Immunol* 1999; 29(2):650-9.
 7. Emoto M, Kaufmann SH: Liver NKT cells: an account of heterogeneity, *Trends Immunol* 2003; 24(7):364-9.
 8. Ferlazzo G, Münz C: NK cell compartments and their activation by dendritic cells, *J Immunol* 2004;172(3):1333-9.
 9. Ferlazzo G, Pack M, Thomas D et al: Distinct roles of IL-12 and IL-15 in human natural killer cell activation by dendritic cells from secondary lymphoid organs, *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(47):16606-11.
 10. Ferlazzo G, Thomas D, Lin SL et al: The abundant NK cells in human secondary lymphoid tissues require activation to express killer cell Ig-like receptors and become cytolytic, *J Immunol* 2004;172(3):1455-62.
 11. Gao N, Dang T, Yuan D: IFN-gamma-dependent and -independent initiation of switch recombination by NK cells, *J Immunol* 2001;167(4):2011-8.
 12. Gerosa F, Gobbi A, Zorzi P et al: The reciprocal interaction of NK cells with plasmacytoid or myeloid dendritic cells profoundly affects innate resistance functions, *J Immunol* 2005;174(2):727-34.
 13. Jacobs R, Hintzen G, Kemper A et al: CD56bright cells differ in their KIR repertoire and cytotoxic features from CD56dim NK cells, *Eur J Immunol* 2001;31(10):3121-7.
 14. Johansson S, Berg L, Hall H, Höglund P: NK cells: elusive players in autoimmunity, *Trends Immunol* 2005;26(11):613-8.
 15. Kastrukoff LF, Lau A, Wee R, Zecchini D, White R, Paty DW: Clinical relapses of multiple sclerosis are associated with 'novel' valleys in natural killer cell functional activity, *J Neuroimmunol* 2003;145(1-2):103-14.
 16. Lanier LL: Evolutionary struggles between NK cells and viruses, *Nat Rev Immunol* 2008;8(4):259-68.
 17. Llano M, Lee N, Navarro F et al: HLA-E-bound peptides influence recognition by inhibitory and triggering CD94/NKG2 receptors: preferential response to an HLA-G-derived nonamer, *Eur J Immunol* 1998;28(9):2854-63.
 18. Morandi B, Bougras G, Muller WA, Ferlazzo G, Münz C: NK cells of human secondary lymphoid tissues enhance T cell polarization via IFN-gamma secretion, *Eur J Immunol* 2006;36(9):2394-400.
 19. Pappworth IY, Wang EC, Rowe M: The switch from latent to productive infection in Epstein-Barr virus-infected B cells is associated with sensitization to NK cell killing, *J Virol* 2007;81(2):474-82.
 20. Ravelli A: Macrophage activation syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(5):548-52.
 21. Roy S, Barnes PF, Garg A, Wu S, Cosman D, Vankayalapati R: NK cells lyse T regulatory cells that expand in response to an intracellular pathogen, *J Immunol* 2008;180(3):1729-36.
 22. Shibatomi K, Ida H, Yamasaki S et al: A novel role for interleukin-18 in human natural killer cell death: high serum levels and low natural killer cell numbers in patients with systemic autoimmune diseases, *Arthritis Rheum* 2001;44(4):884-92.
 23. Vankayalapati R, Barnes PF: Innate and adaptive immune responses to human *Mycobacterium tuberculosis* infection, *Tuberculosis* 2009;89(Suppl 1): S77-80.
 24. Vankayalapati R, Garg A, Porgador A et al: Role of NK cell-activating receptors and their ligands in the lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium, *J Immunol* 2005;175(7):4611-7.

Genel Oturum 10 sunuları

H1N1 PANDEMİSİ-2010

Yöneten: **Serhat ÜNAL**

- H1N1 epidemiyolojisi ve virüs
Selim BADUR
- H1N1: Klinik görünüm
Neşe SALTOĞLU, İlker İnanç BALKAN
- H1N1 aşısı: Yapılsın mı ? Yapılmasın mı ?
Firdevs AKTAŞ