



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ÇOCUKLUK AėI AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ
HASTALARINDA ASTİM, ALERJİK RİNİT VE ATOPİ
SIKLIğININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Öznur KARACA VURAL

UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ
HASTALARINDA ASTİM, ALERJİK RİNİT VE ATOPİ
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Öznur KARACA VURAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ersoy CİVELEK

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimin her detayında engin bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Ersoy CİVELEK'e,

Uzmanlık eğitimi sürecimde bilgi birikimlerini bana aktaran Ankara Bilkent Şehir Hastanesi tüm öğretim görevlileri ve uzmanlarına,

Tez sürecimde bana kliniklerini açan yardımlarını esirgemeyen başta Prof. Dr. Banu ÇELİKEL ACAR olmak üzere naif ekibi çocuk romatoloji kliniği öğretim görevlilerine, uzmanlarına,

Birlikte adım attığımız bu yolda kendilerini tanımış olmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum eşkıdemlerim Dr. Ece DUMAN TUNÇ'a, Dr. Gizem AVCI KARAULUS'a, Dr. Aylin Irmak KURUÇ'a, Dr. Eymen YILMAZ'a ve Dr. Ali Kansu TEHÇİ'ye,

Hayatım boyunca sonsuz sevgileriyle beni büyüten her daim yanımda olan kıymetli aileme,

Hayatımın her anında yanımda olan ve bu anları en değerli kılan eşim Mert Kağan VURAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Öznur KARACA VURAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Genetik	2
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5 Klinik Bulgular.....	4
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	6
2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı	7
2.1.8. Tedavi.....	9
2.2. ASTİM.....	10
2.2.1. Tanım	10
2.2.2. Epidemiyoloji	10
2.2.3. Risk Faktörleri.....	10
2.2.3.1. Kişisel faktörler	10
2.2.3.2. Çevresel faktörler.....	11
2.2.4. Patogenez	12
2.2.6. Klinik.....	13
2.2.7. Tanı.....	14
2.2.8. Tedavi ve Takip.....	15
2.3. ALERJİK RİNİT	17
2.3.1. Tanım	17

2.3.2. Epidemiyoloji	17
2.3.3. Patogenez	18
2.3.4. Risk Faktörleri.....	18
2.3.5. Sınıflama	19
2.3.6. Klinik Bulgular.....	19
2.3.7. Tanı.....	19
2.3.8. Tedavi.....	20
2.4. ATOPIK DERMATİT	20
2.4.1. Tanım	20
2.4.2. Epidemiyoloji	20
2.4.3. Patogenez	21
2.4.4. Klinik Bulgular.....	21
2.4.5. Tanı.....	22
2.4.6. Tedavi.....	24
2.5. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ İLE ALERJİK HASTALIK İLİŞKİSİ	25
2.5.1. Ailesel Akdeniz Ateşi İmmünopatogenezi.....	25
2.5.2. Alerjik Hastalık İmmünopatogenezi	26
2.5.3. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Alerjik Hastalık Sıklığı.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	30
3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	30
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME /HARIÇ TUTULMA DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	30
3.4. ISAAC ANKETİ	31
3.5. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ	31
3.5.1. Eozinofil Sayısı	31
3.5.2. Total Ig E Düzeyi	31
3.5.3. İnhalan Panel Karma Spesifik Ig E Düzeyi.....	31
3.5.4. MEFV Gen Mutasyon Analizi	31
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	32
3.7. ETİK KONULAR.....	32
4. BULGULAR.....	33

5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	70
EK 1. TEZ ETİK KURUL ONAY FORMU	70
EK 2. TIPTA UZMANLIK PROJESİ SÖZLEŞMESİ.....	74
EK 3. HASTA ANKETİ.....	76
9. ÖZGEÇMİŞ	88



KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
CCL5	: Kemokin Ligandı 5
CCL17	: Kemokin Ligandı 17
CCL22	: Kemokin Ligandı 22
GATA-3	: Gata Bağlayıcı Faktör 3
IFN-α	: İnterferon α
IFN-γ	: İnterferon γ
IL-1	: İnterlökin-1
IL-12	: İnterlökin-12
IL-13	: İnterlökin-13
IL-18	: İnterlökin-18
IL-25	: İnterlökin-25
IL-31	: İnterlökin-31
IL-33	: İnterlökin-33
IL-4	: İnterlökin-4
IL-5	: İnterlökin-5
IL-8	: İnterlökin-8
IL-9	: İnterlökin-9
Anti IL-6	: Anti İnterlökin-6
Th 1	: T helper 1
Th 2	: T helper 2
Th 9	: T helper 9
Th 17	: T helper 17
STAT 6	: Signal Transducer and activator of transcription
SAA Geni	: Serum Amiloid A Geni
MİKA	: MHC Sınıf 1 Polipeptide Bağlı Sekans A
ASC	: Apoptoz İlişkili Spect Benzeri Protein
IL-1β	: İnterlökin- β
NLR	: Nod like receptor family
NLRP3	: Nod like receptor family pyrin domain containing 3

NFκB	: Nükleer Faktör κB
IRF	: İnterferon Düzenleyici Faktör
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PRR	: Patern Recognition Receptor
HSP	: Henoch-Schöenlein Purpurası
CRP	: C reaktif protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
JİA	: Jüvenil İdiyopatik Artrit
Anti TNF-α	: Anti Tümör Nekroz Faktörü-α
ISAAC	: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood – Çocukluk çağı solunum yolu ve deri hastalıkları anket çalışması.
FLG	: Filaggrin
IgE	: İmmünglobulin E
TSLP	: Timik Stromal Lenfopoetin
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
FEV1	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim
FEF 25-75	: Vital Kapasitenin %25-%75’indeki zorlu ekspirasyon akımı
GINA	: Global Initiative for Asthma – Küresel Astım Girişim Grubu
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
DPT	: Deri Prick Testi
FcεRI-a	: Yüksek Affiniteli IgE Reseptörü a

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Tel-Hashomer Tanı Kriterleri	7
Tablo 2.	Livneh Kriterleri	8
Tablo 3.	Yalçınkaya Kriterleri (2009).....	8
Tablo 4.	Eurofever/PRINTO Kriterleri	9
Tablo 5.	Alerjik Rinit Sınıflaması	19
Tablo 6.	Hanifin ve Rajka Atopik Dermatit Tanı Kriterleri.....	23
Tablo 7.	William’s Kriterleri / UK Tanı Kriterleri.....	23
Tablo 8.	Amerikan Dermatoloji Akademisi Pediatrik Atopik Dermatit Tanı Kriterleri.....	24
Tablo 9.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	33
Tablo 10.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Doğum Zamanı, Doğum Ağırlığı, Doğum Şekli, Anne Sütü Alımları, Çoğul Gebelik Durumları .	35
Tablo 11.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Kardeş Durumu ve Kreşe Gitme Öyküsü	35
Tablo 12.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Alerjik Hastalık Semptom Sıklıkları.....	36
Tablo 13.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Doktor Tanılı Alerjik Hastalık Sıklıkları.....	37
Tablo 14.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Ailelerindeki Alerjik Hastalık Sıklığı.....	38
Tablo 15.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Sigara Maruziyeti.....	39
Tablo 16.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Evcil Hayvan ve Haşere Teması.....	40
Tablo 17.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Yaşadıkları Evlerdeki Isınma Yöntemi.....	41
Tablo 18.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Yaşadıkları Evlerdeki Rutubet Durumu	42
Tablo 19.	Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Ailelerinin Eğitim Düzeyi ve Ekonomik Durumu.....	43

Tablo 20. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Total IgE, Inhalan Panel Karma Spesifik IgE ve Eozinofil Sayıları.....	44
Tablo 21. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Atopi Risk Faktörlerinin Belirlenmesi	45
Tablo 22. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Astım Risk Faktörlerinin Belirlenmesi.....	46
Tablo 23. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Alerjik Rinokonjonktivit Risk Faktörlerinin Belirlenmesi.....	47



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MEFV Mutasyon Spektrumu (18).....	3
Şekil 2. AAA Patogenezi (28).	4
Şekil 3. Astım patogenezi (67)	12
Şekil 4. Remodeling Mekanizması (84)	13
Şekil 5. 5 Yaş Altı Çocuklarda Astım Tedavisi (67)	16
Şekil 6. 6-11 Yaş Arası Çocuklarda Astım Tedavisi (67)	16
Şekil 7. 12 Yaş ve Üzeri Çocuklarda Astım Tedavisi (92).....	17
Şekil 7. İnflamazomların Temel Yapıları (120).....	26
Şekil 8. AAA Hastalarının Mutasyon Dağılımları.....	33
Şekil 9. AAA Hastalarının İlaç Kullanımı.....	34

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi'nin (AAA) patogenezinde tanımlanmış gen muatasyonuna bağlı aktive olan inflamazomlar interferon- γ interlökin-12 ve interlökin-18 düzeyinde artışa sebep olup T helper 1 (Th 1) aracılı yanıt oluşturur. Alerjik hastalıkların patogenezinde ise T helper 2 (Th 2) temel rol oynar. Th 1 ve Th 2'nin sitokin ürünleri birbirleri için inhibitör etkilidir. Buradan yola çıkarak AAA'nin alerjik hastalıklar için koruyucu olduğu düşünülür. Çalışmamızda bu hipoteze dayanarak çocukluk çağı AAA hastalarında astım, alerjik rinit ve atopi sıklığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Romatoloji kliniğinde takip edilmiş 390 AAA hastası ile genel pediatri polikliniğine başvurmuş 390 sağlıklı kronik hastalığı olmayan çocuk kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen grupların hepsine ISAAC anketi uygulanarak alerjik hastalık semptomları alerjik hastalık risk faktörleri sorgulandı. Hastaların kayıtlarından total IgE düzeyi, eozinofil sayısı kaydedildi. Ayrıca hastaların bir kısmında inhalan panel karma spesifik IgE düzeyi bakıldı.

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce desteklenmiştir. Proje Numarası: 2022/137

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 780 hastanın 360'ı (%46,2) erkek, 420'si (%53,8) kızdı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,744$). Çalışmaya dahil edilen AAA tanılı hastaların yaş ortalaması $12,5 \pm 4,8$ iken; kontrol grubunda $9,3 \pm 4,6$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.001$). ISAAC anketine göre astım semptomları sorgulamasında: AAA hastalarında 95'i (%24,4) kontrol grubunda 102'si (%26,2) yaşam boyu en az bir kez hışıltısı olmuştu. ISAAC anketine göre alerjik rinit semptomları sorgusunda: AAA hastalarının 139'unda (%35,6) kontrol grubunun 155'inde (%39,7) yaşam boyu en az bir kez rinit semptomları tarifledi. ISAAC anketine göre atopik dermatit semptomları sorgulamasında: AAA hastalarının 88'i (%22,6) kontrol grubunun 56'sı (%14,4) son bir yılda atopik dermatit semptomları tanımlamış olup gruplar arası fark anlamlıydı ($p=0,003$). Doktor tanılı astım, doktor tanılı alerjik bronşit ve doktor tanılı alerjik rinit AAA hastalarının sırasıyla %6,2'sinde, %5,4'ünde, %11'inde kontrol grubunun

sırasıyla %7,9’unda, %7,2’sinde ve %16,7’sinde tespit edildi. Gruplar arası anlamlı fark sadece doktor tanılı alerjik rinitte saptandı ($p=0,023$). AAA grubunda 23 hastanın (%12,7) kontrol grubunda 72 hastanın (%24,6) inhalan panel karma spesifik IgE testi pozitif saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Atopi, astım ve alerjik rinokonjonktivit risk faktörlerinin saptanması için lojistik regresyon analizi yapıldı. Erkek cinsiyetin 2,28 kat, AAA hastalığı olmaması 2,37 kat, anne veya babada alerjik hastalık olması 1,81 kat atopi riskini artırdığı saptandı. Annenin gebelikte sigara içme öyküsü 2,08 kat, anne veya babada alerjik hastalık olması 1,61 kat astım riskini artırdığı saptandı. AAA olmamak 1,43 kat, anne veya babada alerjik hastalık olması 2,87 kat ve yaşamın ilk yılındaki evcil hayvan varlığı 1,45 kat alerjik rinokonjonktivit riskini artırdığı saptandı.

Sonuç: Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda AAA ile alerjik hastalıklar arasında net bir ilişki kurulamamış olup, birbirinin tam tersi hipotezler sunulmuştur. Bizim çalışmamızda hastalarımızın kan serum numunelerinden çalıştırdığımız inhalan panel karma spesifik IgE düzeylerinden yola çıkarak AAA hastalarında kontrol grubuna kıyasla azalmış atopi tespit edildi. Anket çalışmasında astım ve alerjik rinite yönelik yapılan semptom sorgulamasında AAA hastalarında semptom sıklığının daha az olduğu tespit edildi. Ancak gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu. Son bir yılda atopik dermatite yönelik semptom sorgulamasında ise AAA’da istatistiksel olarak da anlamlı artmış sıklık saptandı.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, atopi, ISAAC, T helper 1, T helper 2

ABSTRACT

Introduction: In the pathogenesis of Familial Mediterranean Fever (FMF), activated inflammasomes due to the gene mutation defined in the pathogenesis of FMF cause an increase in interferon- γ , interleukin-12 and interleukin-18 levels and generate a T helper 1 (Th 1) mediated response. T helper 2 (Th 2) has crucial role in pathogenesis of allergic diseases. Cytokines of Th 1 and Th 2 have mutual inhibitory effects. As a result of this fact, FMF is considered as protective against allergic diseases. Our purpose on this research is searching frequency of asthma, allergic rhinitis and atopy in childhood FMF patients regarding this hypothesis.

Materials and Methods: The study included 390 FMF patients who were followed up in the Pediatric Rheumatology clinic of Ankara Bilkent City Hospital and 390 healthy children without any chronic disease who applied to the general pediatrics outpatient clinic as the control group. The ISAAC questionnaire was applied to all groups. Allergic diseases symptoms and allergic diseases risk factors were questioned for each groups. Total IgE level and eosinophil count was collected from patients records. Besides that, inhalene panel mixed-specific IgE level also examined on a group of patients.

This research was supported by Research Fund of the University of Health Science. Project Number: 2020/137

Results: Of the 780 patients included in the study, 360 (46,2%) were boy and 420 (53,8%) were girl. There was no statistically significant difference between the groups in terms of gender distribution ($p=0,744$). The mean age of FMF patients was $12,5 \pm 4,8$ years, while it was $9,3 \pm 4,6$ years in the control group and a statistically significant difference was observed ($p<0.001$). In the questionnaire of asthma symptoms according to the ISAAC: 95 (24,4%) FMF patients and 102 (26,2%) controls had wheeze history. In the questionnaire of allergic rhinitis symptoms according to the ISAAC: 139 (35,6%) of the FMF patients and 155 (39,7%) of the control group described rhinitis symptoms. Atopic dermatitis symptoms according to the ISAAC questionnaire: 88 (22,6%) of the FMF patients and 56 (14,4%) of the control group described atopic dermatitis symptoms and the difference between the groups was significant ($p=0,003$). The prevalence of doctor diagnosed asthma, allergic

bronchitis and allergic rhinitis in FMF were 6,2% 5,4% ve 11% respectively, where as achieved in the control group were 7,9% 7,2% ve 16,7% respectively. A significant difference between the groups was found only in doctor diagnosed allergic rhinitis ($p=0,023$). Inhalane panel mixed specific IgE test was positive in 23 patients (12,7%) in the FMF group and 72 patients (24,6%) in the control group. The difference between the two groups was statistically significant ($p=0,002$). Logistic regression analysis was performed to identify atopy risk factors. Male gender increased the risk of atopy by 2,28 times, absence of FMF disease by 2,37 times, and presence of allergic disease in the mother or father by 1,81 times. Maternal smoking history during pregnancy increased the risk of asthma by 2,08 times and presence of allergic disease in the mother or father increased the risk of asthma by 1,61 times. Absense of FMF increased the risk of allergic rhinoconjunctivitis by 1,43 times, having allergic disease in the mother or father by 2,87 times and having a pet in the first year of life by 1,45 times.

Conclusion: Until now, there is no exact correlation between FMF and allergic diseases have been identified and there were some opposite hypothesis published. In our research, we found that there is a lower atopy level in FMF group compared to control group, through inhalane panel mixed-specific IgE level. According to results of the questionnaire we reached that FMF patients have less freuquency of asthma and allergic rhinitis related symptoms. However, there was no statistically significant difference. On the other hand, current atopic dermatitis symptoms were more commonly seen in FMF patients.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, atopy, ISAAC, T helper 1, T helper 2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır (1). Otozomal resesif kalıtım gösterir. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem bulguları, erizipel benzeri döküntü gibi klinik bulgularla seyreder. Atakların süresi 24-72 saat olup kendiliğinden gerileme gösterir. Akdeniz’e kıyısı olan ülkelerde yaygın görülür. AAA’da inflamasyon pyrin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyona bağlı ortaya çıkar (2). AAA hastalarında tespit edilen yüksek interferon- γ (IFN- γ) interlökin-12 (IL-12) ve interlökin-18 (IL-18) düzeyinden yola çıkılarak patogenezin T helper 1 (Th 1) ağırlıklı ilerlediği görüldü (3, 4). Ayrıca mutant pirin proteinin etkisiyle inflamazomlar kaspaz aracılığı ile proinflamatuvar sitokinleri aktifleyip inflamatuvar yanıt oluşturur (5).

Alerjik hastalıkların prevalansı yıllar ilerledikçe artış göstermektedir. Basın yayın organlarında ‘alerji salgını’ olarak ifade edilen bu durumun immünolojisi ve hijyen hipotezi karmaşık olup mikrobiom çeşitliliğindeki değişiklikler, batılı yaşam tarzının benimsenmesi sorumlu tutulmaktadır (6).

Alerjik hastalıkların inflamasyonunda T helper 2 (Th 2) önemli rol oynar. Naif T hücrelerinden çeşitli sitokinler (IL-4, IL-5, IL-13), kemokinler (CCL5, CCL17, CCL22) ve transkripsiyon faktörlerinin (GATA-3, STAT 6) aracılık etmesi sonucu Th 2 üretimi gerçekleşir (7).

AAA patogenezinin Th1, alerjik hastalıkların patogenezinin ise Th2 baskın olması ve Th alt gruplarında birbirini dengeleyen bir düzen olması nedeni ile hastalıklar arası ters bir ilişki olacağı düşünülmüştür. Buradan yola çıkılarak yapılan birçok çalışmada da astım alerjik rinit atopi gibi alerjik hastalıkların sıklığının AAA hastalarında daha az olduğu görülmüştür (8, 9). Buna karşın hastalıklar arasında herhangi bir ters ilişki bulgusu olmadığı yönünde de yayınlar mevcuttur (10, 11).

AAA’nın alerjik hastalıklar için bir risk faktörü olup olmadığı halen netleşmiş değildir. Çalışmamızın amacı AAA hastalarındaki astım alerjik rinit ve atopi sıklığının sağlam çocuklardaki sıklığı ile karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1. Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif kalıtılan tekrarlayan, kısa süreli (1-3gün), kendini sınırlayan, ateş, serozit mono ya da poli artrit ya da erizipeloid benzeri döküntülerle seyreden ataklarla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır (12).

AAA genelde Doğu Akdeniz toplumlarında (Sefarad Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplar) yaygın olmakla birlikte; 20. Yüzyıldaki geniş popülasyon hareketlerine bağlı olarak dünya çapında da görülmektedir (13).

Çocukluk çağıının en sık görülen periyodik ateş sendromudur (14).

2.1.2. Epidemiyoloji

AAA en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır (1). Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi gibi Akdeniz kökenli toplumlarda daha yaygın görülmektedir. Prevalans Türklerde 1:400 ile 1:1000 aralığında, İsrail’de (etnik kökene bağlı olarak) yaklaşık 1:1000, Ermenilerde 1:500 dir. Nüfusa göre değerlendirme yapıldığında en fazla hasta sayısının Türkiye’de olduğu görülmüştür (15). Fakat günümüzde gelişen teknoloji, kolaylaşan seyahatler ve göçlere bağlı olarak Akdeniz e kıyısı olmayan birçok Avrupa ülkesi, Japonya ve Çin’den de vaka bildirimleri yapılmaktadır (16-18).

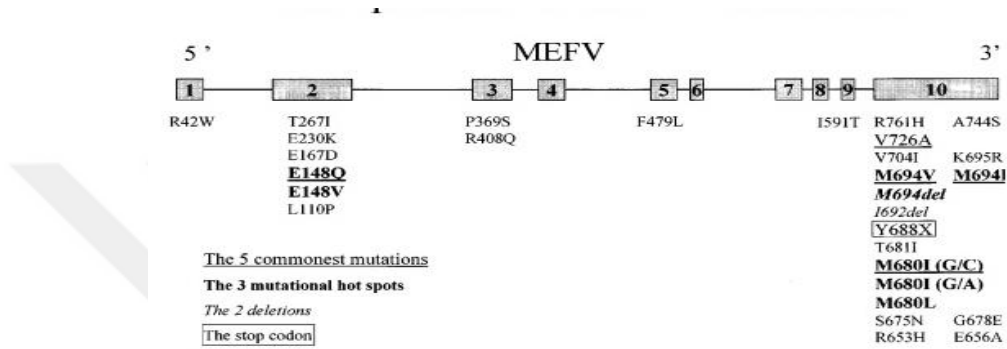
Ülkemizdeki bölgeler arası prevalans değerlendirildiğinde ise Akdeniz kıyılarından ziyade iç ve doğu kesimde hasta yerleşiminin yüksek olduğu hatta aile kökenine göre bakıldığında %70 den fazla hastanın İç Anadolu ve Doğu Anadolu ile Karadeniz’in iç kısımlarında yoğun olduğu görülmüştür (13).

2.1.3. Genetik

AAA hastalığında temel olarak rol oynayan gen 16. kromozomun kısa kolunda yer alan 10 ekzondan oluşan MEFV genidir. Bu gen 1997 yılında uluslararası FMF konsorsiyumu tarafından ‘Pirin’, Fransız konsorsiyumu tarafından ‘Marenostrin’ olarak isimlendirilmiştir (19, 20). MEFV geni 781 aminoasitten oluşan pyrin proteinini

kodlar. Mutasyona bağılı olarak sentezlenen anormal pirin proteini klinikte atak olarak adlandırdığımız inflamasyonu baskılama görevini yerine getirememektedir (21).

MEFV geninde çoğunluğu 10.ekzon üzerinde olmak üzere en sık görülen 4 mutasyon ; M694V, M694I, M680I, V726A'dır (18). Ülkemizde de bunlardan en sık görülen mutasyon M694V'dir (22). Bununla beraber klinik tanı kriterlerini karşılamakla birlikte herhangi bir MEFV gen mutasyonu olmayan %10-20 oranında hasta da tanımlanmaktadır (23).



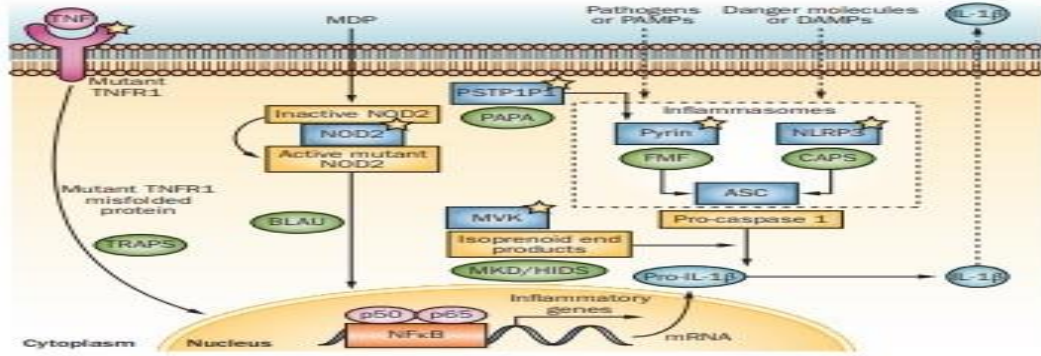
Şekil 1. MEFV Mutasyon Spektrumu (18).

AAA kliniği kısmen genetik olarak açıklanabilir. MEFV geninde özellikle 10.ekzonda görülen (M694V, M680I) mutasyonların daha ağır hastalık formlarına sebep olduğu görülmüştür. Homozigot M694V'de diğer mutasyonlara göre hastalığın daha ağır seyrettiği; artrit, renal amiloidoz, erizipel, yüksek ateş ve splenomegalinin daha sık görüldüğü; atakların daha sık olduğu; tedavide daha yüksek doz kolşisine ihtiyaç duyulduğu görülmüştür (24). Türkiye'de yapılan çalışmada amiloidoz gelişimi ile M694V arasında ilişki kurulamamıştır (13). Ekzon 2'de yer alan E148Q mutasyonunda ise klinik daha hafif seyirlidir (25).

AAA de genetik olarak tek allel mutasyonunda ya da aynı genotipte farklı AAA fenotipi görülmesi başka genetik faktörleri düşündürmektedir. Serum amiloid A (SAA) geni ve MİKA (MHC sınıf I polipeptide bağılı sekans A) modifiye edici genetik faktörlere örnektir (26). Bununla birlikte çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Türkiye ve Almanya da yaşayan Türk çocuklarda yapılan bir çalışmada hastalığın ağırlık skorlamasının Türkiye'de yaşayan çocuklarda anlamlı yüksek bulunduğu görülmüştür (27). AAA otozomal resesif geçişli olmakla beraber genetik ve çevresel faktörler de tanı da önem arz etmektedir.

2.1.4. Patogenez

AAA'nin patogenezi sorumlu gen tanımlanmasına rağmen halen tam olarak anlaşılamamıştır. MEFV geninin kodladığı pirin proteini nötrofil, monosit, dendritik hücreler ve fibroblastlardan salgınır. Pirin ASC'ye (apoptoz ilişkili spect benzeri protein 'apoptosis associated spect-like protein') bağlanarak kaspas 1 aktivasyonu için gerekli inflamazom oluşumunu sağlar. Aktive olan kaspas 1 ile pro IL-1 β IL-1 β ye dönüşür (5). Inflamazom, hem doğal hem adaptif immün sistemde temel rolü olan multiprotein bir komplekstir (1). Bu kompleksin önemli bir komponenti olan NLRP3 (nod like receptor family pyrin domain containing 3) eksojen patojenleri ve endojen hasar ilişkili moleküler yapıları tanıyıp nükleer faktör κ B (NF κ B) ve interferon düzenleyici faktörler (IRFs) aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu sağlar (28).



Şekil 2. AAA Patogenezi (28).

2.1.5 Klinik Bulgular

AAA'nin kliniğini temel olarak tekrarlayan ateşler ve buna eşlik eden serozal zarların inflamasyonu (peritonit plörit perikardit ya da sinovit) ile seyreden ataklar oluşturmaktadır. Hastaların %65'i ilk atağını 10 yaşından önce %90'ı ise 20 yaşından önce geçirir (29). Ataklar ani olarak başlar ve 2-4 gün arası devam ettikten sonra kendiliğinden geriler (30). Bazı hastalar ataklar öncesi anksiyete irritabilite iştah artışı ya da tat duyusunda değişiklik gibi prodromal bulgular tariflemektedir (31). Ataklar arası hastalar tamamen semptomsuzdur. Atak sıklığı hastadan hastaya değişebileceği gibi aynı hastada da farklılık gösterebilir. Atak için tetikleyici kesin bir faktör olmamakla birlikte soğuk maruziyeti, duygusal stres, egzersiz veya menstrüasyon durumunun bazı hastalarda etkili olabileceği görülmüştür (32, 33).

AAA kliniğinde 3 fenotip vardır. Fenotip 1 AAA için tipik klinik bulgular ve genetik mutasyonun olduğu; fenotip 2 herhangi bir klinik bulgu olmadan amiloidoz gelişen; fenotip 3 ise klinik bulgu olmamasına rağmen her iki allelde mutasyon saptanan hasta grubunu tanımlar (34, 35).

Ateş, hemen her hastada görülen en sık ve temel bulgudur (36). 38-40 °C'ye kadar yükselir. Hafif ataklarda subfebril de seyredebilir. 12-72 saat arası devam edip kendiliğinden geriler. Ateşsiz ataklar olabileceği gibi ateşin ilk ve tek semptom olduğu ataklar da görülebilir (37).

Karın ağrısı, AAA'nın sık görüldüğü toplumlarda daha yaygın olmak kaydıyla yaklaşık %95 hastada görülen bir semptomdur (29). Ağrının kaynağı periton zarının inflamasyonu olup buna bağlı olarak muayenede batında hassasiyet, rebound, sertlik, azalmış bağırsak sesleri; görüntülemelerde hava sıvı seviyeleri görülebilir. Bu haliyle akut batını taklit eden klinik tablo tanının gecikmesine ve gereksiz cerrahi işlemlere maruz kalınmasına sebep olmaktadır (38). Peristaltizmin azalmasına bağlı genelde kabızlık eşlik etmekle birlikte %20 hastada da ishal görülmüştür (38).

Eklem bulguları, ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen bulgudur (39). Artrit tablosu genel olarak gezici olmayan alt ekstremitelerde büyük eklemleri tutan monoartrit şeklindedir. En sık diz ve ayak bileği tutulur (40). Sinoviyal sıvıda nötrofil sayısı 200 ile >100 000 arası olup sterildir (41). Atak bitiminde artrit semptomları da gerilemekle beraber nadiren kronik seyirli de olabilir (42). Kalça ve diz eklemine daha çok etkilendiği kronik artritte AAA hastalarının tipik artrit tutulumunun aksine destrüksiyon bulguları da gelişebilir (42).

Göğüs Ağrısı, etnik kökene bağlı olarak değişebilmekle beraber %31-84 oranında görülebilir (15). Plevral tutulumla ilgili olan ağrı genelde tek taraflı olup nefes almakla artar. Geçici plevral efüzyon görülebilir. Perikardit de nadiren eşlik edebilmektedir.

Kas iskelet sistem tutulumu miyaljiden uzamış febril miyaljiye kadar geniş bir klinikte seyreder. Miyalji egzersiz ya da uzun süre ayakta kalmanın tetiklediği çoğunlukla alt ekstremiteleri etkileyen istirahat ve NSAİİ'ler (nonsteroid antiinflamatuvar ilaç) ile düzelen bir klinikken uzamış febril miyalji şiddetli kas ağrısı

ve ateşin eşlik ettiği 6-8 haftayı bulan daha ciddi bir klinikdir (43). Kolşisin ya da NSAİİ'den ziyade steroid ya da interlökin-1 (IL-1) ajanlarına yanıtlıdır (44, 45).

Cilt bulguları arasında en karakteristik olan erizipel benzeri eritemdir. AAA hastaları arasında %5-30 sıklığında görülen tek taraflı tibia distali ayak dorsumu ve ayak bileğinde yerleşimli eritemli hassas ısı artışı olan 48-72 saat içerisinde kendiliğinden solan lezyonlardır (46).

Skrotal tutulum tunika vaginalisin inflamasyonuna bağlı genelde tek taraflı skrotumda kızarıklık ağrı ile seyreden 12 saat içinde gerileyen prepubertal dönemde sık görülen bulgudur (47).

AAA seyrinde PAN (Poliarteritis Nodosa) HSP (Henoch-Schöenlein Purpurası) gibi vaskülit tabloları da görülebilmektedir (48). Tam bilinmemekle birlikte proinflamatuvar interlökinler ve kronik inflamasyonun, MEFV geninin etkili olduğu düşünülmektedir (49). Behçet hastalığında ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının görülme sıklığında da artış olduğu saptanmıştır (50, 51).

Amiloidoz AAA hastalığında en önemli komplikasyondur ve mortalitede de önemli bir yere sahiptir (52). Hastalığa bağlı gelişen amiloidoz sekonder amiloidoz olarak adlandırılmakta olup ekstraselüler alanda amiloid A proteininin birikimi sonucu oluşur (53). Böbrekteki birikime bağlı klinikte ilk olarak proteinüri görülür. Sonrasında nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (53). Etnik köken, ailede amiloidoz öyküsü, erkek cinsiyet, M694V gibi genetik mutasyonlar amiloidozun risk faktörleri arasında sayılabilir (32, 54). Kolşisin tedavisi ile önlenabilir.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

AAA da tanı koydurucu bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Atak döneminde C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), Serum Amiloid A (SAA), fibrinojen gibi akut faz reaktanlarında yükselme olur. Ataklar arası dönemde bu akut faz reaktanları geriler. Bazı vakalarda atak kliniği gerilese de akut faz reaktanlarında gerileme olmaması subakut inflamasyon olarak değerlendirilir. Ayrıca ataklarda geçici proteinüri hematüri görülebilir. Persistan proteinüride amiloidoz, persistan hematüride IgA nefropatisi düşünülmelidir (55).

2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

AAA'da tanı klinik bulgular, aile öyküsü, genetik tahliller, atak döneminde akut faz reaktanlarında yükselme, kolşisin tedavi yanıtı değerlendirilerek konulmaktadır. AAA'ya yönelik farklı tanı kriterleri mevcuttur. Bunlardan erişkin hastalar için kullanılan Tel-Hashomer (Tablo 1) ve Livneh (Tablo 2) tanı kriterleri çocuk hastalarda spesifitesinin daha düşük olması nedeni ile 2009 yılında Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından yeni tanı kriterleri (Tablo 3) tanımlanmıştır (21, 56, 57). 2019'da yapılan bir kohort çalışması ile AAA için daha öncekilerden farklı olarak genetik mutasyonların da değerlendirmeye alındığı EUROFEVER/PRINTO kriterleri (Tablo 4) tanımlanmıştır (58).

Tablo 1. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

MAJOR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
Serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş	Tekrarlayan ateş
Predispozan hastalığın olmadığı AA tip amiloidoz	Erizipel benzeri eritem
Kolşisin tedavisine yanıt	Ailede AAA varlığı
KESİN TANI: 2 major veya 1 major + 2 minör kriter OLASI TANI: 1 major + 1 minör kriter	

Tablo 2. Livneh Kriterleri

Major kriterler: Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması) 1. Yaygın peritonit 2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Yalnızca ateş 5. İnkomplet abdominal ataklar
Minör kriterler: 1. İnkomplet göğüs atakları 2. İnkomplet artrit atakları 3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı 4. Kolşisine iyi cevap
İnkomplet ataklar: Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta) Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması Lokalize abdominal ataklar Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu
Destekleyici Kriterler: 1. Ailesinde AAA bulunması 2. Etnik köken 3. Atakların 20 yaşından önce başlaması 4. Atağın ciddi yatak istirahat gerektirmesi 5. Atakların kendiliğinden geçmesi 6. Ataklar arası semptom olmaması 7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı) 8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri 9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi varlığı 10. Akraba evliliği
Kesin tanı: 1 major kriter veya; En az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

Tablo 3. Yalçinkaya Kriterleri (2009)

ATEŞ: Aksiller sıcaklık $>38^{\circ}\text{C}$, 6–72 saat süren, ≥ 3 atak
KARIN AĞRISI: 6–72 saat devam eden, ≥ 3 atak
GÖĞÜS AĞRISI: 6–72 saat devam eden, ≥ 3 atak
ARTRİT: 6–72 saat devam eden, ≥ 3 atak, oligoartrit
AİLEDE AAA öyküsü olması
Yukarıdakilerden 2 veya daha fazla kriterin olması ile tanı konulur.

Tablo 4. Eurofever/PRINTO Kriterleri

Tanı: Doğulayıcı MEFV gen analizinin varlığı ve aşağıdaki kriterlerden en az 1'inin olması, Veya Doğrulayıcı olmayan bir MEFV genotipinin varlığı ve aşağıdaki kriterlerden en az 2'sinin olması.
1. 1-3 gün süren ataklar 2. Artrit 3. Göğüs ağrısı 4. Karın ağrısı

AAA farklı sistem tutulumları ile çeşitli klinik tablolar oluşturmakta olup ayırıcı tanısında birçok hastalık değerlendirilmektedir. Tekrarlayan ateş kliniğinde diğer periyodik ateş sendromları ayırıcı tanıda akla gelmektedir. Karın ağrısı olan hastalarda enfeksiyöz sebepler, inflamatuvar barsak hastalıkları, akut batın tabloları ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Eklem bulguları görülen hastalarda ateş eşlik etmesi nedeni ile septik artrit bunun dışında Jüvenil idiyopatik Artrit (JIA) ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

2.1.8. Tedavi

AAA tedavisinde temel hedef inflamasyonu azaltarak atak sıklığını azaltmak amiloidoz gelişmesini engellemektir. 1972 yılında keşfedilen kolşisinin bu hedefi gerçekleştirdiği görülmüştür (59-61). Kolşisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte esas olarak hücre iskeletinin bir parçası olan mikrotübüllere etki etmektedir. Tübülinlere bağlanan kolşisin hücre fonksiyonlarında değişikliklere sebep olmaktadır. Bu kolşisinin atak öncesi dönemdeki etkisini gösterir. Kolşisin ayrıca L-selektin ekspresyonunu azaltıp E-selektin ekspresyonunu düzenleyerek nötrofil aktivitesini engeller. Löktrien b4 ve platelet aktive edici faktöre (PAF) de etkisi nedeni ile nötrofil migrasyonunu da engeller (62). Tedavi dozu hastanın yaşına göre belirlenmekte olup 5 yaş altı için 0,5 mg/gün 5-10 yaş aralığı için 0,5-1 mg/gün 10 yaş üzeri hastalarda ise 1-1,5 mg/gün olarak önerilmektedir. Amiloidozda ve tedavi yanıtı alınamadığında doz yükseltilebilmektedir. Kolşisine bağlı en sık karın ağrısı kramplar kusma ishal gibi yan etkiler görülür (63). AAA hastalarının yaklaşık %10'u kolşisin dirençli olup bu hastalarda biyolojik ajanlar tedavide kolşisinin yerini alır (64). Anti IL-1, anti tümör nekroz faktörü- α (anti TNF- α), interferon- α (IFN- α), anti interlekin-6 (anti IL-6) tedavide yer alan ajanlardır.

2.2. ASTIM

2.2.1. Tanım

Astım kronik hava yolu inflamasyonu ile seyreden heterojen bir hastalıktır. Hışiltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük gibi çeşitli solunum semptomlarına ekspiratuar hava akımı kısıtlılığının eşlik etmesi ile tanımlanır. Bu semptom ve hava akımı kısıtlılığı zaman içerisinde değişkenlik gösterebilmektedir (65).

2.2.2. Epidemiyoloji

Astım tüm yaş grupları için küresel bir sağlık sorunu olup 2019 verilerine göre dünyada yaklaşık 262 milyon insan astım tanısı almıştır (66). Çocukluk çağı astım prevalansı ülkeler arası ciddi farklılıklar göstermekte olup bunun sebebi olarak çevresel ve genetik faktörler üzerinde durulmaktadır (67). “The International Study of Asthma and Allergies in Childhood” “Çocukluk Çağı Solunum Yolu ve Deri Hastalıkları Anket Çalışması” (ISAAC) faz 3 değerlendirmesinde son 12 ayda hışiltı sıklığının 6-7 yaş grubunda %11,8 13-14 yaş grubunda ise %13,8 olduğu bulunmuştur (68). Ülkemizde ISAAC anketi kullanılarak 46.813 çocukta yapılmış bir çalışmada hayat boyu astım prevalansı %14,7 doktor tanılı astım prevalansı ise %0,7 olarak bulunmuştur (69). Ülkemizdeki diğer bölgesel yapılmış çalışmalarda son bir yıldaki hışiltı %5-15 arası değişmektedir (70-73).

2.2.3. Risk Faktörleri

Astım kişisel ve çevresel çeşitli faktörlerin etkisinde kliniğini oluşturmaktadır.

2.2.3.1. Kişisel faktörler

Cinsiyetin astım üzerine etkisi yaş ile değişkenlik göstermektedir. Çocukluk çağında erkeklerde; ergenlik ve yetişkinlik döneminde ise kadınlarda arttığı tespit edilmiştir. Bu farkın nedeni tam olarak aydınlatılamamakla birlikte doğum öncesi ve doğum zamanı kız erkek çocuklarındaki akciğer kapasitesi farkı, ergenlik döneminde farklı hormonal etkilerin görülmesi sebepleri arasında sayılmaktadır (74).

Astım poligenik ve multifaktöriyal bir hastalıktır. İnflamasyonla IL-18, TNF α , Lökotrien C4 sentaz; bronkokonstrüksiyonla CHRNA3/5, NOS1 PDE4D; epitel bariyer disfonksiyonu ile Filaggrin (FLG), CC16, DEFB1, çeşitli kemokinler

ilişkilendirilmiştir (67). Astımlı annelerin çocuklarında astım görülme sıklığı sağlıklı annelerin çocuklarına göre 3 kat artmış olup ayrıca çocuklar için astımlı annelerin astımlı babalardan daha büyük risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (75).

Obezitenin her yaş grubu için astım gelişmesinde risk faktörü olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Obezite ile astım arasındaki ilişki net olarak bulunamamıştır. Obezitenin akciğer yapısı ve fonksiyonu üzerine olan etkisi, beslenme şekline bağlı değişen mikrobiyota, inflamatuvar ve metabolik değişiklikler olası mekanizmalardan bazılarıdır (76, 77).

Atopi, sık görülen alerjenlere karşı spesifik IgE üretilmesidir. Alerjik duyarlanma astım için ciddi bir risk faktörü olup; çocuklarda alerjenin türü, miktarı, allerjene temas süresi, çocuğun yaşı genetik özellikleri bu duyarlanmayı etkilediği düşünülmektedir (67, 78).

2.2.3.2. Çevresel faktörler

Çevresel etkenlerde alerjenler, enfeksiyonlar, sigara maruziyeti, anne sütü ile beslenme ve sosyoekonomik durum yer alır.

Alerjenlerden iç ortam alerjenleri olarak sınıflandırılan ev tozu akarları astım ile en çok ilişkilendirilen alerjendir. Bunlardan başka hamamböceği, kedi, köpek, fare iç ortam alerjeni olarak değerlendirilen hayvanlardır. Yine küf mantarları da astımla ilişkilendirilen alerjenlerdendir (67).

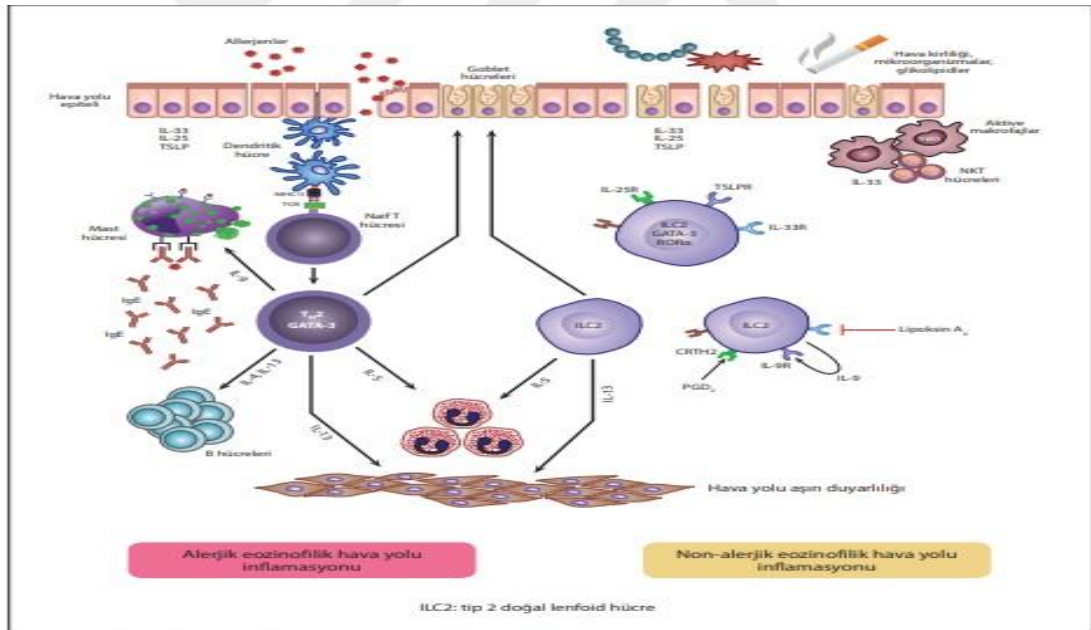
Bronşiolitten astıma kadar tüm hışıltılı hastalıklarda solunum yollarında hastalık yapan virüsler önemli rol alır. Tekrarlayan bronşiyolitlerin etiolojisinde yer alabileceği gibi direk astım alevlenmelerine de sebep olabilmektedir. Respiratuar sinsityal virüs ve rhinovirüs en sık görülenler olmak üzere metapnömovirüs, bokavirüs, parainfluenza virüsü astım için risk faktörü oluşturan viral etkenlerden bazılarıdır (79).

Sigara maruziyeti çocuklar için risk faktörüdür. Astım tanısı olan çocuklarda ise astım şiddetinde artma hastane yatış sıklığında artış görülmüştür (80). Ayrıca gebelik döneminde annenin sigara kullanması çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz etkileyip ileri yaşta tekrarlayan bronşiyolit astım riskini artırmaktadır (81).

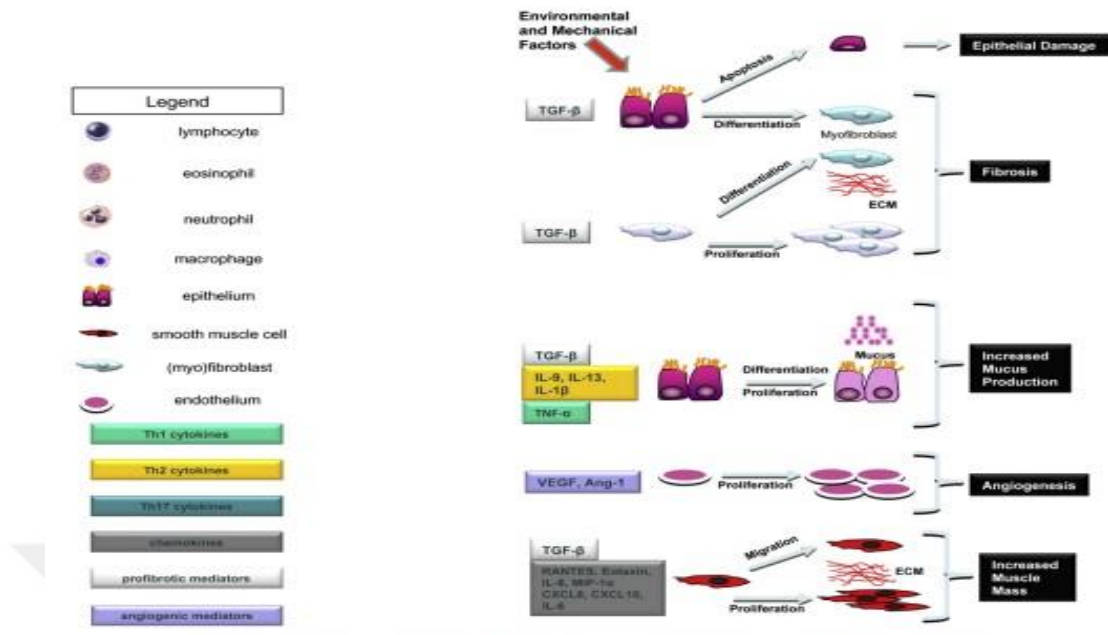
Anne sütü ile beslenmenin de erken yaşta enfeksiyonlardan koruması, mikrobiyata üzerine etkisi gibi çeşitli mekanizmalarla astım gelişme riskine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (82).

2.2.4. Patogenez

Astım inflamasyon ve ödeme bağlı hava yollarında obstrüksiyonla seyreden heterojen bir hastalıktır. Astımdaki hava yolu inflamasyonunda genelde eozinofiliye eşlik eden Th 2'nin baskın olduğu tip 2 astım daha sıktır. Hasarlanmış solunum epiteliinden alınan alerjik uyarılar dendritik hücreler tarafından Th 0'a sunulur. Th 0 Th 2'ye farklılaşır. Non alerjik uyarılar ise IL-33 ve TSLP (timik stromal lenfopoetin) aracılığı ile bazofillerden Th 2 salınımı sağlar. Th 2'den salınan sitokinler hava yolunda olacak değişikliklere zemin hazırlar. IL-4 ve IL-13 B hücre proliferasyonuna sebep olur. IL-9, IL-5 ile birlikte mast hücrelerini etkiler, eozinofili yapar. IL-13 goblet hücrelerinden mukus yapımını sağlar (67, 83).



Şekil 3. Astım patogenezini (67)



Şekil 4. Remodeling Mekanizması (84)

Kronik inflamasyon sonrası hava yollarında havayolu remodeling olarak adlandırılan değişiklikler olur. Bunlar havayolu epitelindeki hasarlanmalar, mukus salgısında artış, subepitelyal fibrozis, havayolu düz kaslarındaki hiperplazi ve hipertrofi ve anjiogenez olarak sıralanır (84)

2.2.6. Klinik

Astım öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hırıltı gibi ataklar halinde görülen semptomlarla karakterizedir. Hava yollarındaki daralmayla seyreden bu tekrarlayıcı semptomları hava yolu enfeksiyonları, duyarlı olunan allerjenler, egzersizler, mevsim değişimleri tetikleyebilir. Tedavi ile ya da kendiliğinden düzelebilir.

Hışiltı inflamasyon, ödem nedeni ile daralan havayollarında oluşan türbülant akıma bağlı ekspiryumda duyulan müzikal bir sestir. Yaşa göre sebepleri değişmekte olup özellikle okul öncesi dönemde astıma işaret eden bir bulgu olup olmadığı önem arz etmektedir. Bu durumda astım için olası risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Hışiltıya yönelik çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Bunların bazıları zamana bazıları semptomlara bazıları atopinin eşlik edip etmemesine göre yapılan sınıflandırmalardır (85-87). Severcan ve arkadaşlarının yaptığı bir türk kohort

çalışmasında (88) özellikle atopi, aile atopi öyküsü ve annede astım görülmesi üzerinde durulmuştur. Fakat çocukların ilerleyen yıllarda sabit kalmayıp bu sınıflandırmalar arası geçiş yapabileceği görülmüştür (89).

Astım için birçok fenotip tanımlaması yapılmış olup bunlardan en yaygını genelde çocuk yaş grubunda başlayan alerjik astımdır. Bir aeroallerjenle duyarlanma olup ailede ve hastada farklı alerjik hastalık öyküleri vardır. Eozinofilik inflamasyonla seyreder; steroid yanıtı iyidir. Alerjik olmayan astım da yetişkin hasta grubuna göre daha seyrek olmak kaydıyla görülebilmektedir.

Astımda klinik özelliklere bakılarak yapılan fenotip sınıflandırmaları ile artık altında yatan mekanizmanın da açıklanmaya çalışıldığı endotip tanımı kullanılmaktadır. Günümüzde hasta özelinde tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde fenotip değerlendirmesi yetersiz kalmakta endotip ve biyobelirteçler üzerinde yoğunlaşmaktadır (90).

2.2.7. Tanı

Astım için tanıya yönelik özel bir laboratuvar bulgusu olmayıp öykü, fizik muayene önceliği oluşturmaktadır. Bunları destekleyici olması açısından bazı laboratuvar bulguları ve solunum fonksiyon testleri de tanı da yer alır.

Öykü astım tanısında çok önemli bir yere sahiptir. Öksürük, dispne, hışıltı en sık görülen semptomlardır. Bu bulgular her zaman astıma özel olmayıp diğer hastalıklardan ayrımı yapılması gerekir. Öksürüğün tekrarlayıcı vasıfta, gece ya da sabaha karşı olması, eforla sıcak soğuk hava değişimi ile tetiklenmesi astımı akla getirmelidir. Eşlik eden diğer alerjik durumlar; alerjik rinit, atopik dermatit ya da besin alerjisi sorgulanmalıdır. Aile öyküsünde alerjik hastalıklar değerlendirilmelidir.

Fizik muayene detaylı şekilde yapılmalıdır. Hasta atak döneminde değilse bulgu saptanamayabilir. Atak sırasında muayenede geçirilen atak şiddetine göre takipne, retraksiyon, burun kanadı solunumu saptanabilir. Ral, ronkus, wheezing duyulabilir. Yine ağır ataksa sessiz akciğer olarak tanımlanan solunum seslerinin oskülte edilemediği klinik de gelişebilir. Solunum sistemi bulguları yanında hastanın cilt muayenesi de önemli olup alerjik egzema, ürtiker gibi bulgular açısından da değerlendirilmelidir.

Solunum fonksiyon testleri ile hava yolunun darlığının derecesi ve reversibilitesi değerlendirilir. Hastanın testi uygun yapabilmesi için 5 yaş üzeri olması gerekir. Spirometre cihazı ile akciğer hacimleri ve kapasiteleri ölçülür. Zorlu vital kapasite (FVC), 1.saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1), vital kapasitenin %25-%75'indeki zorlu ekspirasyon akımı (FEF 25-75) ölçümdeki önemli parametrelerdir. Yaş, cinsiyet, etnik kökene göre belirlenmiş normalden %80 düşük ya da FEV1/FVC oranının %80'den düşük olması havayolu obstrüksiyonuna işaret eder. Kısa etkili beta agonist verilmesi sonrası tekrarlanan testte FEV1 de değişimin 200ml ya da %12'den fazla olması astım lehinedir (91).

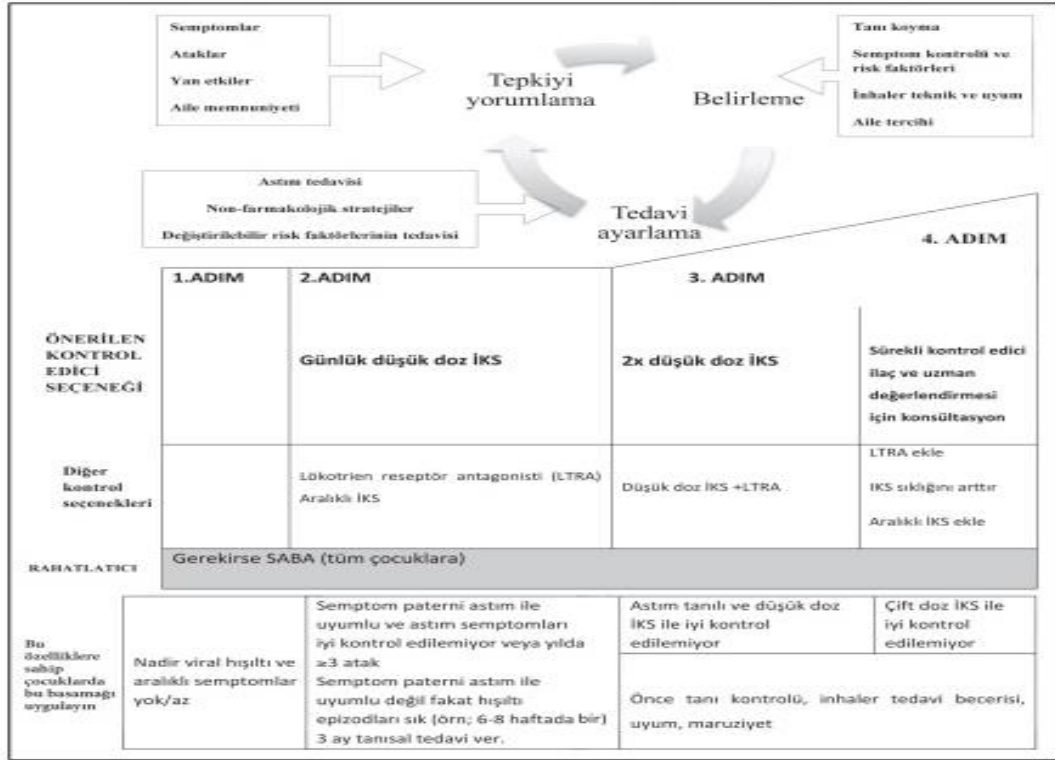
Astım tanısında öyküde sorgulanan duyarlı olunan alerjenlerin tespitinde deri prick testleri (DPT) ve serum spesifik IgE ölçümü yapılabilir. Deri prick testleri maliyeti düşük olması nedeni ile astım hastalarında atopi tespitinde öncelikli kullanımı olmakla birlikte teste uyumsuz hastalarda, cilt hassasiyeti olanlarda, anafilaksi öyküsünde serum spesifik IgE bakılması da iyi bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.2.8. Tedavi ve Takip

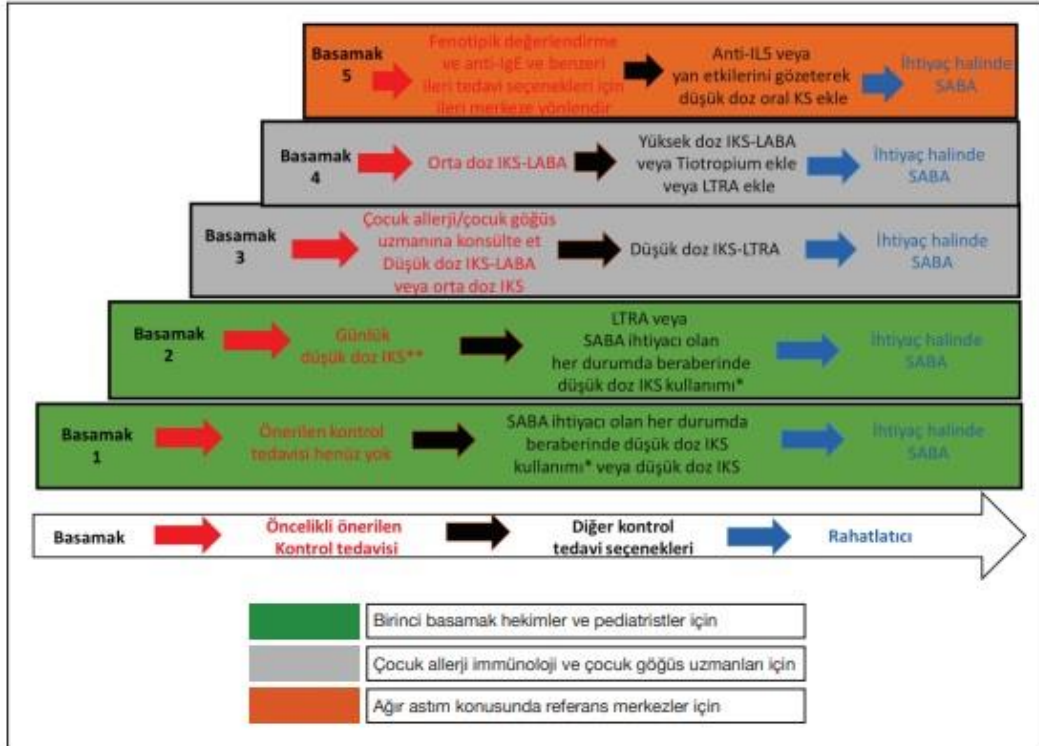
Astım tedavisinde birçok rehber tanımlanmıştır. Bunlardan en yaygın kullanılan GINA (Global Initiative for Asthma) (Küresel Astım Girişim Grubu) ve ülkemizde toraks derneği tarafından düzenlenmiş Ulusal Astım Rehberi'dir.

Tedavide ilaçlar semptom giderici ve koruyucu olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kontrol edici ilaçlar: inhale ya da sistemik kortikosteroidler, inhale kortikosteroidlerle kombine uzun etkili β_2 agonistler, lökotrien reseptör antagonistler, anti-IgE'dir. Bu ilaçlar uzun soluklu ve düzenli kullanılması durumunda klinik kontrolü sağlar. Rahatlatıcı ilaçlar: kısa etkili β_2 agonistler, inhale antikolinergikler, kısa etkili teofilin'dir. Bu ilaçlar ise ihtiyaç halinde kullanılır ve semptom giderir.

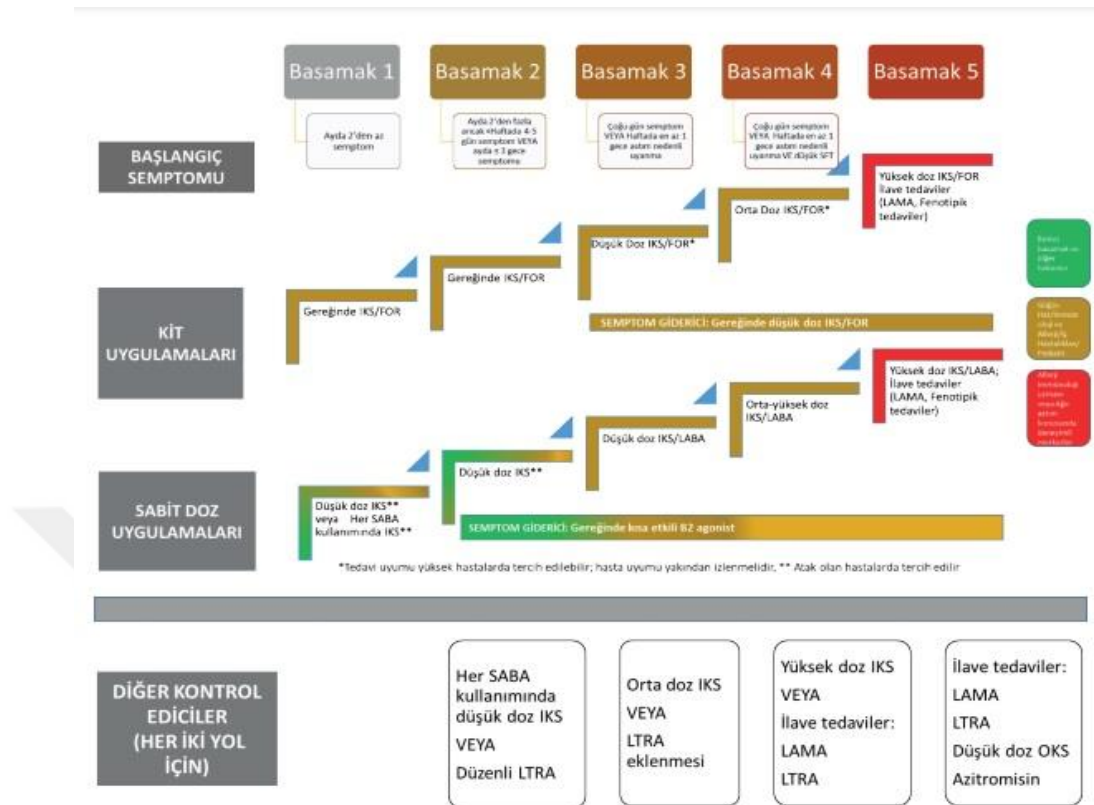
Belirlenen yaş aralıklarına göre (5 yaş altı, 6-11 yaş, 12 yaş üzeri) basamak tedavileri tanımlanmıştır (67, 92). Hedef atak sıklığını, ağırlığı azaltmak, semptomları rahatlatmak, astım ilişkili komorbiditeleri düşürmektir. Hastalığın kontrol altında olduğunu değerlendirmek için de solunum fonksiyon testleri, astım kontrol testleri uygulanabilir.



Şekil 5. 5 Yaş Altı Çocuklarda Astım Tedavisi (67)



Şekil 6. 6-11 Yaş Arası Çocuklarda Astım Tedavisi (67)



2.3. ALERJİK RİNİT

Alerjik rinit, aeroallerjenlere karşı gelişen çoğunlukla IgE aracılı aşırı duyarlılıkla karakterize burun epitelinin kronik inflamasyonu olarak tanımlanır. Enfeksiyöz olmayan rinitler arasında en sık görülendir (93). Burun akıntısı, kaşıntısı, tıkanıklığı, hapsirik tipik klinik bulgularıdır.

Alerjik rinitin dünya genelinde yaklaşık %20-40 oranında görüldüğü bilinmektedir (94). Alerjik rinit sıklığını saptamaya yönelik dünyada farklı ülkelerde farklı tarzda çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalardan en kapsamlı olan ISAAC anketi çalışmasıdır. Faz 1 ve faz 3'te yapılan prevalans değerlendirmesinde; ISAAC faz 1 çalışmasında 6-7 yaş aralığında rinokonjunktivit prevalansı %0,8-14,9 , 13-14 yaş aralığında %1,4-39,7 saptanmıştır

(95). ISAAC faz 3'te ise 5-10 yıl sonrasında aynı merkezlerde anketler tekrarlandığında 6-7 yaş için prevalans %1,8-24,2 13-14 yaş için %1-45 aralığında değiştiği saptanmıştır (96).

Ülkemizde de birçok bölgede çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan 5 merkezli ISAAC faz 2 çalışmasında 6963 ilkökul çağında hastanın dahil edildiği çalışmada rinit sıklığı %51,6 son bir yıldaki rinit sıklığı %43,5 olarak bulunmuştur (97). Benzer yöntemle 5 yıl arayla yapılan çalışmalarda ise rinit sıklığının %30,6'dan %42,2'ye yükseldiği görülmüştür (97-99). Özetle hem ülkemizde hem de dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalar rinit sıklığının arttığını göstermektedir.

2.3.3. Patogenez

Alerjik rinitte alerjenle temas sonrası nazal mukozada IgE aracılı ve non IgE aracılı inflamasyon gelişir.

IgE aracılı inflamasyonda hem lokal hem de sistemik IgE yapımı rol oynamakta olup B ve T hücreleri, mast hücreleri, çeşitli sitokinlerin (IL-4, IL-13, IL-8) etkileşimi sonucu oluşur. Alerjene yanıt 2 fazda gerçekleşir. Erken fazda alerjenle karşılaşmadan dakikalar içinde mast hücrelerinden histamin triptaz çeşitli lökotrienlerin salınımı ile burunda kaşıntı hapşırık burun tıkanıklığı ortaya çıkar. Geç faz yanıtında ise kronik inflamatuvar değişikliklere yol açan eozinofiller bazofiller devreye girer. Tip 2 inflamasyonda görülen interlökinler (IL-4, IL-5, IL-13), Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF), lökotrienler bu fazın mediatörlerindendir. Nazal semptomlar non IgE aracılı yani nöral yollarla da oluşabilir (100).

2.3.4. Risk Faktörleri

Alerjik rinit genetik yapı ile çevre etkileşiminin neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Anne yaşı, çoğul gebelik, doğum şekli, erken doğum öyküsü, doğum ağırlığı hayatın erken dönemlerine ait risk faktörleri arasında sayılabilir. Bunun dışında alerjen teması risk faktörlerinden sayılmaktadır. İnhalan alerjenlerden ev tozu akarları, polenler, hayvan tüyleri, küf alerjenleri, böcekler; nadiren besin alerjileri alerjik rinitle ilişkilendirilmiştir. Çevre kirliliği, pasif sigara içiciliği, sosyoekonomik düzey yine diğer alerjik hastalıklar gibi alerjik rinit ile de ilişkilendirilmiştir (101).

2.3.5. Sınıflama

Alerjik rinit intermitan ve persistan alerjik rinit olarak ikiye ayrılır. Eski kılavuzlarda mevsimsel, perennial ve mesleksel olarak sınıflandırmaya gidilmiştir. Mevsimsel rinit polenler ve mantarlarla; perennial rinit ev tozu hayvan tüyleri, hamam böceği, küfler ile ilişkilendirilmiştir. Fakat hastalarda birden fazla alerjene duyarlılık olabilmek ihtimali ve bölgelere göre polen ev tozu akarı maruziyetinin değişiklik gösterebilmesi nedeni ile bu sınıflandırma terk edilmiştir.

Alerjik rinit semptomlarının günlük aktiviteleri etkileyip etkilememesine göre de alerjik rinit ağırlık sınıflaması yapılmıştır (94, 102).

Tablo 5. Alerjik Rinit Sınıflaması

İntermitan	Persistan
Semptomlar <4gün /hafta veya <4hafta	Semptomlar >4gün /hafta veya >4hafta
Hafif	Orta-Ağır
Uyku normal	Uyku bozuk
Günlük aktivite normal	Günlük aktivitede bozulma
Okul-İş aktiviteleri normal	Okul-İş aktivitelerinde sorunlar
Rahatsız edici semptom yok	Rahatsız edici semptom varlığı

2.3.6. Klinik Bulgular

Alerjik rinitte hapşırma, burun kaşıntısı, akıntısı, tıkanıklığı birincil semptomlardır. Hastalar boğazında kulaklarında kaşıntı tarifler. Alerjik rinite eşlik edebilecek sinüzit ya da astım tablolarında semptomlara öksürük hırıltı da eklenebilir.

Alerjik rinit bulguları çeşitlilik göstermektedir. Burun tıkanıklığı ve kaşıntıyı azaltmaya yönelik hastalar sıklıkla elleriyle burun ucunu havaya kaldırır. Bu davranış alerjik selam olarak tanımlanmıştır. Sık tekrarlanmasına bağlı burun ucunun üstünde yatay çizgiler oluşur. İncelemede fark edilebilecek bir diğer bulgu göz altındaki deride oluşan alerjik parıltı olarak isimlendirilen renk değişikliğidir. Alt göz kapağında Dennie-Morgan çizgileri oluşur (93).

2.3.7. Tanı

Alerjik rinit tanısında detaylı bir öykü ile şikayetler alerjik rinite uygunluğu açısından değerlendirilmeli aile öyküsü sorgulanmalıdır. Fizik muayene hafif

intermitan alerjik rinitli hastalarda normal olabilir. Bütün yıl şikayeti olan hastalarda burun muayenesi muhakkak yapılmalıdır. Klinik ve fizik muayenede şüphe duyulması halinde tanıyı kesinleştirmede yardımcı testlerden yararlanılır. Alerji deri testleri, serum spesifik IgE ölçümleri en sık kullanılanlardır. Bunlar dışında nazal spesifik IgE ölçümü, nazal provakasyon testleri, nazal sitoloji, mukosiliyer fonksiyon değerlendirmeleri daha nadir özel klinik çalışmalarında tercih edilen yöntemlerdir.

2.3.8. Tedavi

Alerjik rinitte tedavi hasta eğitimi farmakolojik tedavi ve immunoterapiden oluşur.

Tanıda saptanan alerjenlerden kaçınma, çevresel önlemlerin alınması (hava filtreleri kullanılması, polen döneminde dışarda kalma süresinin kısaltılması, iritan faktörlerden kaçınılması) hakkında hastalar bilgilendirilmelidir.

Farmakolojik tedavide hastanın yaşı ve ilaca uyumu göz önünde bulundurulmak kaydıyla oral ya da nazal antihistaminikler, intranazal glukokortikoidler, lökotrien reseptör antagonistleri, dekonjestanlar kullanılabilir.

Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar semptomatik olup immun yanıtı değiştirmez. Alerjen spesifik immunoterapide ise amaç kişinin duyarlı olduğu alerjeni düşük dozlarda başlayıp kademeli artırarak alerjenle daha sonraki karşılaşmada ortaya çıkacak semptomları azaltmaktır. Subkutan ya da sublingual immunoterapi yöntemleri mevcuttur (103).

2.4. ATOPIK DERMATİT

2.4.1. Tanım

Atopik dermatit çocukluk çağında sık görülen ciltte kuruluk ve kaşıntı ile seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Yaşam kalitesi üzerine önemli etkisi olan bu hastalık sıklıkla diğer alerjik hastalıklarla birliktelik gösterir.

2.4.2. Epidemiyoloji

Atopik dermatitin genel olarak görülme sıklığı artmakta olup gelişmiş ülkelerde %20 üzerine çıkmaktadır (104). Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde

de görülme sıklığında artış söz konusudur (105). 2020 yılında yapılan bir derlemede çocuklarda atopik dermatit prevalansının %1,7-32,8; ilk bir yaştaki doktor tanılı atopik dermatit prevalansının ise %0,96-22,6 aralığında değiştiği görülmüştür (106). Ülkemizde Adana’da yapılan doğum kohort çalışmasında yaşamın ilk yılındaki sıklık %4,3 olarak bulunmuştur (107). 2014 yılında İstanbul’da 13-14 yaş arası çocuklarda yapılan bir başka çalışmada prevalans %2,8; 2011 yılında 10-11 yaş aralığında yapılan çalışmada da %8,1 olarak sonuçlanmıştır (70, 98).

2.4.3. Patogenez

Atopik dermatit patogenezinde genetik yatkınlık, immünolojik anormallikler, deri bariyer fonksiyonunda bozukluk, çevresel etmenler ve enfeksiyonlar gibi bir çok faktör etkilidir (108). Cilt bariyer disfonksiyonu ve immün sistemin aşırı aktivasyonu patogenezin temelini oluşturmaktadır. Bariyer fonksiyon bozukluğunun temelinde Filagrini kodlayan gendeki mutasyon en bilinen sebeptir. Deri bariyerindeki bozukluğa bağlı gelişen proteaz aktivasyonu ile keratinositler hasarlanıp TSLP, IL-25 ve IL-33 üretilmesine sebep olur. Bu sitokinler de Th 2 aktivasyonunu tetikler (109, 110). Aktive Th 2 IL-4 IL-5 IL-13 IL-25 ve IL-31 üretir. IL-4 ve IL-13 keratinositlerde filagrin ekspresyonunu azaltarak bariyer disfonksiyonuna sebep olarak atopik dermatitlerdeki lezyonlardan sorumlu tutulmaktadır.

IL-4 IgE sentezine, IL-5 ise eozinofil aktivasyonuna sebep olur (109). Akut atopik dermatitte Th 2 hakimiyeti mevcutken kronik lezyonlarda IL-12 ve IFN- γ sentezine sebep olan Th 1 hakimdir (111).

Atopik dermatit kliniğinin temelini oluşturan kaşıntıda TSLP, IL-2, IL-4, IL-13 ve IL-31 gibi sitokinlerin, sinir büyüme faktörü, proteazlar gibi moleküllerin rolü gösterilmiştir (112).

2.4.4. Klinik Bulgular

Atopik dermatit kliniğini temel olarak kaşıntı ve kuruluk oluşturmaktadır. Akut atopik dermatitte eritematöz eksudalı papüller erozyonlar mevcuttur. Subakut fazda hafif pullanma ekskoriasyon eşlik eder. Kronik fazda ise linefikasyon belirgindir (110, 113). Bu üç evre aynı anda görülebilir.

Cilt bulgularının dağılımı yaşa göre değişiklik gösterir.

Bebeklik dönemi 0-2 yaş aralığını kapsayıp cilt bulguları için yüz, saçlı deri, boyun ve ekstremitelerin ekstansör yüzleri tipik tutulum yerleridir. Özellikle yanaklarda sınırlı tipik eritem kuruluk fissürler görülebilir. Diaper bölgesinin etkilenmesi beklenmez. Olguların yaklaşık yarısında 2 yaşına kadar bulgular geriler (110, 113).

Çocukluk dönemi 2-12 yaş aralığında görülen kliniği tanımlar. Döküntüler kıvrım bölgeleri (antekübital, popliteal), boyun ve bileklerde yerleşimlidir. Likenifikasyon daha yaygındır. Yüz tutulumu olduğunda bebeklik döneminde farklı peroral periorbital yayılabilir (110).

Adölesanve erişkin dönemi 12 yaş sonrasında oluşturur. Baş boyun ekstremitelerin fleksör yüzlerinde lezyonlar görülür. Likenifiye papül ve plaklarla karakterizedir (110).

2.4.5. Tanı

Atopik dermatitin direk tanı koydurucu tek bir laboratuvar ya da cilt bulgusu yoktur. Tanı öykü ve klinik ile konulur. Kaşıntılı yaşa göre uygun morfolojik dağılım gösteren cilt lezyonları eşlik eden alerjik hastalık öyküsü tanıda önemlidir. Klinik tanı için tanı ölçütleri geliştirilmiştir. 1980 yılında dünya genelinde de kabul görmüş Hanifin-Rajka tanı kriterleri tanımlanmıştır (114). Tanımlanan 4 major 23 minor kriterden tanı için 3 majör ve 3 minör kriterin sağlanması gerekmektedir. Uygulanabilirliği zor olan bu kriterden sonra 1994 yılında Williams kriterleri tanımlanmıştır (115). Kaşıntılı cilt bulgusuna belirtilen 5 kriterden en az 3'ünün eşlik etmesi ile tanı koyulmaktadır. 2001 yılında tanı kriterleri Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından yeniden düzenlenmiş ve Pediatrik Atopik Dermatit Tanı Kriterleri olarak 2003 yılında Eichenfield ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (116).

Tablo 6. Hanifin ve Rajka Atopik Dermatit Tanı Kriterleri

Majör Kriterler	
Kaşıntı	
Tipik morfolojik dağılım	
Kronik veya tekrarlayan dermatit öyküsü	
Kişisel veya ailesel atopi öyküsü	
Minör Kriterler	
Kuruluk	Orbital renk değişimi
İktiyozis/ palmar çizgilenme/ keratozis pilaris	İnfraorbital Dennie-Morgan çizgileri
Deri testi pozitifliği	Fasiyal solukluk/ eritem
Serum IgE düzey yüksekliği	Pitriyazis alba
Erken başlangıç yaşı	Boyun ön kısmında çizgiler oluşması
Deri enfeksiyonlarına eğilim (özellikle Staf. aureus, Herpes simplex)/ bozulmuş hücrel immunité	Beyaz dermografizm/ gecikmiş beyazlama
Spesifik olmayan el-ayak dermatitlerine eğilim	Yün ve lipit çözücülere tahammülsüzlük
Çeilitis	Terleme ile kaşıntı
Meme başında egzema	Besin intoleransı
Tekrarlayan konjunktivit	Çevresel/ duyuşal faktörlerle hastalık seyrinin değişmesi
Keratokonus	Folikül çevrelerinin belirginleşmesi
Anterior subkapsüler katarakt	

Tablo 7. William's Kriterleri / UK Tanı Kriterleri

Mutlak Kriter Deride kaşıntılı dermatoz
Diğer Kriterler Fleksural tutulum öyküsü(<10yaş ayrıca yanakların tutulması) Kişisel astım ya da alerjik rinit öyküsü (<4yaş için birinci derece yakınlarından birisinde atopik hastalık öyküsü) Son bir yıl içinde deri kuruluğu öyküsü Görünür fleksural egzema (<4yaş için ayrıca yanakların, alnın ve ekstremitelerin dış yüzeylerinin tutulması) Hastalığın 2yaşından önce başlamış olması (<4yaş için bu özellik dikkate alınmaz)

Tablo 8. Amerikan Dermatoloji Akademisi Pediatrik Atopik Dermatit Tanı Kriterleri

<u>Temel Özellikler (mutlaka olması gerekenler)</u> Kaşıntı Egzema (akut, subakut, kronik) Tipik morfoloji ve yaşa göre dağılım Kronik veya tekrarlayıcı seyir	
<u>Önemli Özellikler (çoğu olguda görülen, tanıyı destekleyici bulgular)</u> Erken başlangıç yaşı Atopi Kişisel ve/veya aile hikâyesi IgE reaktivitesi Cilt kuruluğu (kserozis)	
<u>Eşlik Eden Özellikler (Atopik dermatit tanısı konulmasına yardımcıdır, ancak araştırma veya epidemiyolojik çalışmalarda AD’i tanımlamak için kullanılacak kadar spesifik değildir.)</u> Atipik vasküler yanıtlar (yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş beyazlama yanıtı) Keratozis pilaris/ avuç içlerinde aşırı çizgilenme/ iktiyozis Oküler/periorbital değişiklikler Diğer bölgesel bulgular (ağız ve kulak çevresinde lezyonlar) Perifoliküler belirginleşme/ likenifikasyon/kaşıntıya bağlı lezyonlar	
<u>Dışlanması gereken hastalıklar</u> Skabies Seboreik dermatit Kutanöz lenfoma Psöriyazis İmmun yetmezlik Kontakt dermatit İktiyozlar İmmun yetmezlik durumları Fotosensitif dermatozlar Diğer nedenlere bağlı eritrodermalar	

Tanıda öykü ve fizik muayane önemli bir yere sahiptir. Atopik dermatit şüphesi ile değerlendirilen bir hastada bulguların başlangıç zamanı, vücudun neresinde başladığı ve yayılım şekli, tetkikleyici bir etkenin varlığı, eşlik eden alerjik hastalık olup olmadığı, aile öyküsünde alerjik hastalık olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır.

Kesin bir tanı belirteci olan laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte total IgE ve spesifik IgE düzeyleri artmış bulunabilir. Hastaların %20’sinde artış göstermez (117).

2.4.6. Tedavi

Atopik dermatit kronik seyirli alevlenmeler remisyonlarla seyreden bir hastalık olup öncelikle ailenin bu konuda eğitilmesi gerekir. Tespit edilen tetikleyicilerden

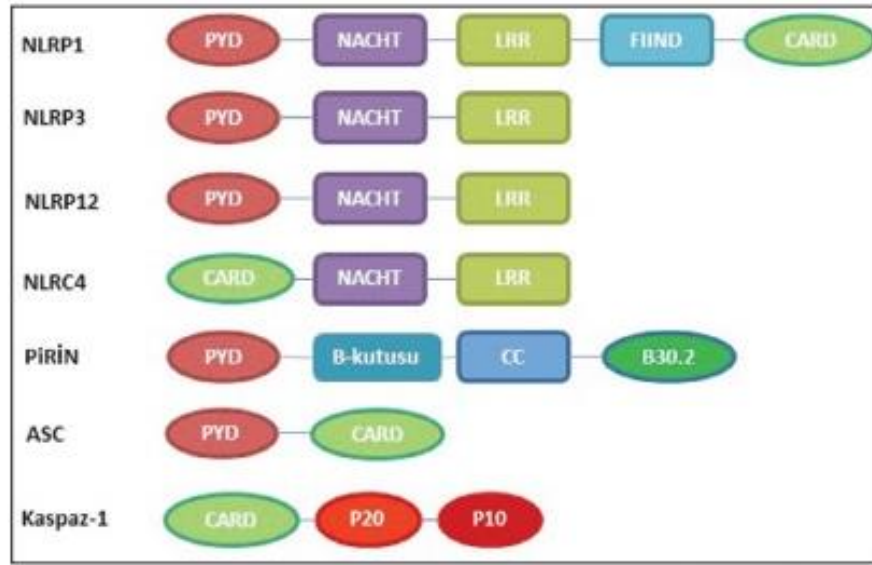
uzak durulmalıdır. Bariyer fonksiyonu bozuk olan cildin bakımı tedavideki temel basamaktır. Sayısı konusunda fikir birliği olmamakla birlikte günde 1 ya da 2 kez banyo yaptırılmalıdır. Banyo sonrası uygun nemlendiricilerle günlük nemlendirme yapılmalıdır (110). Topikal kortikosteroidler akut dönemde inflamasyon ve kaşıntıyı azaltmada etkilidir. Hastanın yaşı lezyonların yerleşimi hastalığın şiddetine göre kullanılacak preparatın da potensi belirlenip tedavi düzenlenmelidir. Cildin daha ince olduğu yüz genital aksiller bölgelerde düşük potens; likenifiye lezyonlarda yüksek potens tercih edilmelidir (118). Topikal kalsinörin inhibitörleri de 2 yaş üzeri hastalarda tercih edilen tedavilerdendir. Sistemik tedavide antihistaminikler semptom giderici olarak kullanılabilir. Cilt lezyonlarının enfekte olması halinde antibiyotikler kullanılabilir. Bunun dışında fototerapi, immunoterapi de alternatif tedavi şeklidir.

2.5. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ İLE ALERJİK HASTALIK İLİŞKİSİ

2.5.1. Ailesel Akdeniz Ateşi İmmünopatogenezi

Otoinflamatuvar hastalıklar genetik ya da doğal immun yanıtta önemli rolü olan moleküllerdeki bozukluklarla ilişkili olan sistemik inflamatuvar hastalıkların oluşturduğu heterojen bir gruptur. Otoinflamasyon kavramı pirin içeren NLRP3 inflamazomu dahil nod benzeri reseptör ailesinin (NLR) IL-1 β maturasyondaki kritik rolünün tanımlanması ve nötrofil ile IL-1 β 'nın otoinflamatuvar hastalıkların çoğunda doku hasarındaki temel aracı olduğunun anlaşılması ile daha netleşmiştir (119).

İnflamazomlar doğal immun yanıtın bir parçası olarak enfeksiyonların tespiti ve yanıt verilmesinde sorumludur. Üç molekülün bir araya gelmesinden meydana gelirler: bir sensör protein bir adaptör protein ve bir efektör proteinden oluşur. NLR ailesi, pirin, AIM2, IF116 inflamazomun sensör molekülü olabilir. Her biri farklı patojen ve sinyalleri algılar. Patern tanıyan reseptörler (PRR) aktive olduktan sonra adaptör protein olan ASC ile etkileşime girip inflamazomu oluştururlar. Aktive olan inflamazomla kaspazlar aktiflenip proinflamatuvar sitokinler IL-1 β ve IL-18 salınır. Ayrıca gasdermin-D aktivasyonu olur. Gasdermin-D hücre zarında açtığı porlar vasıtasıyla hücre içeriği IL-1 β ve IL-18 hücre dışına geçerek hem bölgesel inflamasyon hem de piropitozisin gelişmesini sağlar. İnflamazomların NLRP1, NLRP3, pirin, NLRC4, NLRP12 gibi alt tipleri mevcuttur (120).



Şekil 7. İnflamazomların Temel Yapıları (120)

AAA en eski bilinen ve en sık görülen hereditör periyodik ateş sendromudur. İmmunopatogenezinde MEFV geni tarafından kodlanan pirin proteini temel rol oynadığı uzun zaman önce keşfedilmesine rağmen mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır. Eski çalışmalarda NLRP3 ile bağlantılı olarak fonksiyon kaybettiren ya da fonksiyon kazandıran mekanizmalardan bahsedilmiştir. Güncel olarak ise pirinin kendi oluşturduğu inflamazom ilişkili patogeneze açıklanmıştır. Pirin inflamazomda normalde RhoA GTPaz tarafından inaktive tutulur. Bakteriyel toksinler ya da mutant pirin proteinine bağlı aktive olan inflamazom sistemik inflamasyona sebep olur. Hücresel düzeyde değerlendirildiğinde ise nötrofillerin AAA patogenezinde etkin olduğu görülmüştür (119, 121).

2003 yılında Aypar ve arkadaşlarının (3) yaptığı çalışmada AAA hastalarındaki inflamasyonun artmış IFN- γ düzeyinden yola çıkılarak Th 1 ağırlıklı olduğu öne sürülmüştür. Şimşek ve arkadaşlarının (4) çalışmasında ise IL-12 ve IL-18 düzeyi AAA hastalarında yüksek saptanmış olup bu IL'lerinde Th1 yönünde aktivasyon sağladığı bilinmektedir.

2.5.2. Alerjik Hastalık İmmunopatogenezi

Alerjik hastalıklar, IgE aracılı inflamasyonla karakterizedir. Alerjik inflamasyon, dendritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller, T ve B lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerle epitel hücreleri, fibroblastlar düz kas hücreleri

gibi yapısal hücrelerin etkileşimi ile ortaya çıkıp çeşitli mediyatörlerle (sitokinler, kemokinler, lipidler, reaktif oksijen radikalleri) devam etmektedir (122). Astım, allerjik rinit, atopik dermatit gibi farklı allerjik hastalıklarda benzer inflamatuvar süreçler hakimdir. Anatomik farklılıklar ve yapısal-inflamatuvar hücrelerin etkileşimine bağlı klinikte farklılık doğar.

Akut allerjik reaksiyonlar alerjenin mast hücresine ya da basofile yüksek afiniteli zincir reseptörü (FcεRI-a) aracılığı ile bağlı olan IgE ile etkileşimi sonrası önceden oluşturulmuş granül ilişkili medyatörlerin, membran kaynaklı lipidlerin, sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı sonucu oluşur. Bu reseptör ayrıca antijen sunan hücrelerin üzerinde de bulunur. T hücrelerine IgE bağlı antijen sunumunu sağlar. IgE üretimindeki en önemli sitokinler IL-4 ve IL-13'tür. Bu sitokinler, immünoglobulin ağır zincirinin sabit bölgesinin (Ce) epsilon sınıfı geninin transkripsiyonunu başlatır. IgE üretimi için bunlardan başka NF-κB ve STAT-6 gerekir. B hücre yüzeyinde bulunan CD40 ile T hücre yüzeyinde bulunan CD40 ligand ile bağlanır. Bu poliklonal IgE yanıtı oluşturur fakat antijen özgül IgE oluşması B hücre antijen reseptöründen sinyal alımı ile mümkündür. NF-κB CD40 bağımlı epsilon zincir transkripsiyonu başlatır ve STAT-6 ile sinerjistik etki gösterip yüksek IgE üretimi sağlar (7, 123).

Dendritik hücreler, T hücre aracılı immün yanıt oluşumunda önemli rol oynar. Alerjenlerin tanınması yüzeylerinde bulunan TLR aracılığı ile gerçekleşir. Bu reseptörlerin yönlendirmesi ile dendritik hücreler lenf nodlarında T hücre bölgesine göç edip bu hücrelere antijen sunumunu sağlar (124).

Mast hücreleri, akut allerjik reaksiyonda önemli olup histamin, prostoglandin, kemokin, sitokin ve lökotrienlerin salınımında görevlidir. Hücre yüzeyindeki FcεRI aracılığı ile IgE bağlanmasını sağlar. Bu bağlanma ile serbest kalan antijenler histamin triptaz gibi önceden hazırlanmış ve Lökotrien C4, Prostaglandin D2, PAF ve sitokin gibi yeni medyatörlerin salınımını gerçekleştirir (124).

Eozinofiller, allerjik inflamasyon bölgelerinde bulunan IL-5 tarafından kontrol edilen hücrelerdir. IL-3, GM-CSF, PAF ve bazı kemokinler de eozinofil kontrolünde rol alır. (125). Eozinofillerin aktivasyonu ile proinflamatuvar medyatörlerin (katyonik proteinler, LTC4, PGE2, tromboksan, PAF) salınım gerçekleşir. Ayrıca bir dizi interlökinin sentezlenme ve salgılanmasında da görevlidir (126).

Bazofiller birçok yönden mast hücreleri ile benzerlik gösterirler. IL-3, IL-5, histamin salınım faktörü ve bazı kemokinler medyatör salınımını sağlar (125).

Nötrofiller yaralanma ya da alerjen maruziyeti sonrası bölgeye gelen ilk inflamatuvar hücrelerdir. IL-8, CXCL5, CCL3, LTB4 ve GM-CSF tarafından aktiflenir. Aktive nötrofillerden IL-8, TNF- α , TGF- β metalloproteaz ve elastaz üretilir (127).

Alerjik hastalıklarda görülen inflamasyonun temelini Th 2 hücreleri oluşturur. İnflamasyon yönetiminde IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 aracı olur. Antijen sunan hücreler tarafından alınan antijenler naif T hücrelerine sunulur. CCL17 CCL22 gibi kemokinler ve IL-4'ün salınmasından sonra naif T hücreleri Th 2 hücrelerine dönüşür (128). Th 2 farklılaşmasında IL-4 yanında IL-12 de gerekmektedir. GATA-3 de Th 2 lenfosit tarafından eksprese edilip Th 2 sentezini sağlayan ana transkripsiyon faktörüdür (129). Th 2 hücreleri alerjik hastalıklarda ana hücreler olmakla beraber Th 17, Th 9, T regulatuar hücrelerde alerjik inflamasyon sürecinde çeşitli basamaklarda rol alır.

2.5.3. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Alerjik Hastalık Sıklığı

AAA ile alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiye dair literatürde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. AAA hastalarında yapılan çalışmalarda artan IFN- γ , IL-12 ve IL-18 düzeylerinden yola çıkarak Th 1 ağırlıklı hastalıklar olabileceği çıkarımında bulunulmuştur (3, 4). Alerjik hastalıklarda ise Th 2'nin etkin olduğu inflamasyon söz konusudur. Th 1 ve Th 2'nin karakteristik sitokin ürünleri birbirleri için inhibitör etki gösterir (130). Buradan yola çıkarak AAA'nın alerjik hastalıklar için koruyucu olduğu söylenmiştir. Bu hipotezin de desteklediği şekilde yapılan birçok çalışmada astım alerjik rinit ya da atopi gibi alerjik hastalıkların sıklıkları toplumla ya da çalışmaların kontrol gruplarıyla kıyaslandığında düşük saptanmıştır (8, 9, 131).

Güncellenen bilgilerle birlikte AAA patogenezinde inflamazomlar tanımlanmıştır (120). İnflamazomlar kaspaz üzerinde proinflamatuvar sitokinler IL-1 β ve IL-18'i aktifleyerek inflamasyonu gerçekleştirir. Rovina ve ark (132) yaptığı çalışmada ağır refrakter astımla takipli hastaların balgam örneğinde daha düşük IL-18 düzeyi saptanmıştır. 2011 yılında yapılan bir başka çalışmada ise astım ve alerjik rinit hastalarında azalmış inflamazom aktivitesi tespit edilmiştir (133). Hernandez ve ark (134) çalışmasında ise lipopolisakkarid (LPS) inhalasyonu sonrası astım hastaları ve

sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu balgam örnekleri kıyaslanmıştır. Sağlıklı grupta IL-18 ve IL-1 β düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.

AAA ile alerjik hastalıklar arası kurulan bu ters ilişki hipotezine karşın herhangi bir inhibitör etkisi olmadığı ya da aksine artış görüldüğü yönünde de yayınlar mevcuttur (10, 11).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Romatoloji kliniğinde takip edilmiş 390 AAA hastası ve genel pediatri polikliniğine başvurmuş bilinen kronik herhangi bir hastalığı olmayan 390 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışma vaka-kontrol çalışması olarak düzenlenmiştir.

Hastalara ait sosyodemografik bilgiler, hastalık tanı yaşı, doğum öyküsü, anne sütü öyküsü, kardeş durumu, alerjik hastalık semptomları alerjik hastalık için risk faktörleri, aile alerjik hastalık öyküsü, ailenin sosyoekonomik durumu, ailenin eğitim durumu, AAA hastaları için, kullanılan ilaç, dozu, hastalığa ait genetik tetkik sonuçları, eşlik eden hastalık sorgulandı. Ayrıca hastaya ait varsa eozinofil sayısı, total IgE düzeyi sorgulanıp kaydedildi. Bunlara ek poliklinik kontrolüne gelen hastalara inhalan panel karma spesifik IgE düzeyi bakıldı.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME /HARİÇ TUTULMA DIŞLANMA KRİTERLERİ

Dahil edilme kriterleri

AAA için yalçinkaya kriterlerini karşılayarak tanı almış 0-24 yaş arası ISAAC anketini tamamlamış hastalar dahil edilmiştir.

Kontrol grubu için 0-18 yaş arası bilinen kronik hastalığı olmayan sağlıklı ISAAC anketini tamamlamış hastalar dahil edilmiştir.

Dahil edilmeme kriterleri

Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi

Kontrol grubu için herhangi bir kronik hastalığının olması

3.4. ISAAC ANKETİ

Hastalar alerjik hastalık semptomları ve risk faktörleri açısından ISAAC anketi yapılarak sorgulandı. Anket hastalar telefonla aranarak bilgilendirildikten sonra whatsapp sosyal ağı üzerinden ve poliklinik kontrolünde görülenlerde direk kendileri tarafından dolduruldu. Anket örneği Ek'te sunulmuştur.

3.5. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

3.5.1. Eozinofil Sayısı

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi laboratuvarında çalışılmış tam kan sayımındaki eozinofil yüzdesi ve sayısı bakılmıştır.

3.5.2. Total Ig E Düzeyi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışılmış serum total IgE düzeyi bakılmıştır. Birim IU/MI'dir.

3.5.3. İnhalan Panel Karma Spesifik Ig E Düzeyi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi biyokimya laboratuvarında immulite 2000 3gAllergy spesifik IgE universal kit kullanılarak immulite yöntemi ile çalışılmıştır. Panel içeriği ev tozu akarı, kedi epiteli, köpek epiteli, çimen çeşitleri, Cladosporium herbarum, huşgiller, polen'dir. Birimi kU/L olup 0,35 kU/L üzeri pozitif kabul edilmiştir.

3.5.4. MEFV Gen Mutasyon Analizi

AAA hastalarının dosya kayıtlarından MEFV gen mutasyon analizleri bakılmıştır. Mutasyonlar InFEVERS kaynak kullanılarak 5 gruba ayrıldı (135).

Grup 1 Her iki allelde 10.ekzonda bulunan patojen veya muhtemel patojen mutasyonları içerenler

Grup 2 Bir allel 10.ekzondaki patojen mutasyonları içerirken diğer allelde önemi belirsiz mutasyonu içerenler

Grup 3 Tek allelde 10.ekzonda bulunan patojen veya muhtemel patojen mutasyonu olanlar

Grup 4 Her iki allelede önemi belirsiz mutasyon içerenler

Grup 5 Mutasyon saptanmayanlar

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastaların tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca, standart sapma) ve sıklıkları belirlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student-t test veya Mannwhitney-U testi kullanıldı.

Atopi risk faktörlerini saptamak amacıyla tekli lojistik regresyon analizi yapıldı. P değeri 0.25 den küçük olanlar çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı.

Verilerin analizi “Statistical Package for Social Sciences” SPSS 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3.7. ETİK KONULAR

Çalışmamız Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Etik Kurul’unun 19/01/2022 tarihli E2-22-1288 nolu sayılı kararı ile onay almıştır.

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce desteklenmiştir. Proje Numarası: 2022/137.

4. BULGULAR

Çalışmaya 390 AAA tanılı hasta ve 390 sağlıklı kronik hastalığı olmayan çocuk dahil edildi. Çalışmadaki 780 hastanın 360'ı (%46,2) erkek, 420'si (%53,8) kızdı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 9).

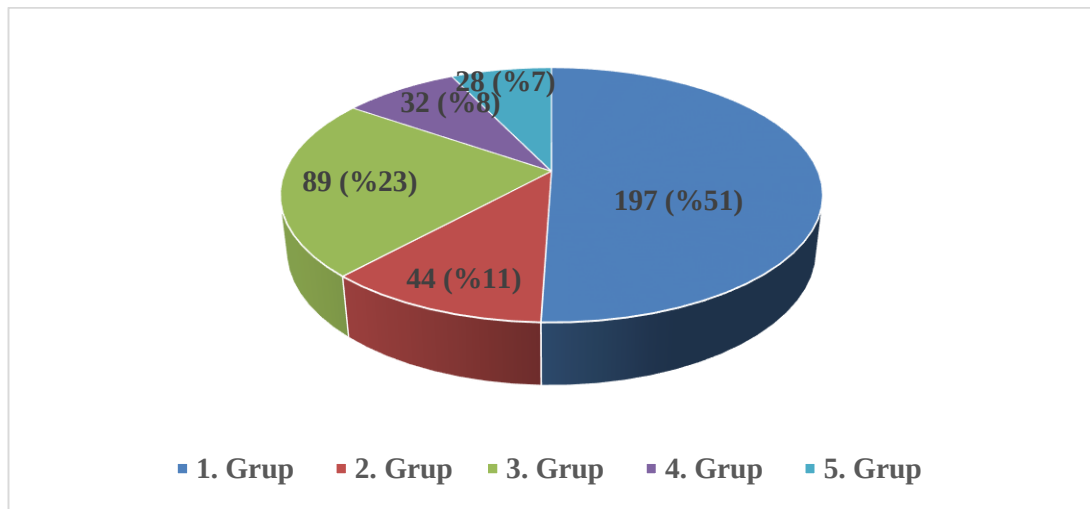
Çalışmaya dahil edilen AAA tanılı hastaların yaş ortalaması $12,5 \pm 4,8$ iken; kontrol grubunda $9,3 \pm 4,6$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0,001$). AAA grubunda ortalama tanı alma yaşı $6,2 \pm 3,7$ saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Yaş*	$10,9 \pm 5,0$	$9,3 \pm 4,6$	$12,5 \pm 4,8$	$<0,001$
Cinsiyet**				
Erkek	360 (%46,2)	178 (%45,6)	182 (%46,7)	0,774
Kız	420 (%53,8)	212 (%54,4)	208 (%53,3)	
AAA Tanı Yaşı*	$6,2 \pm 3,7$	-	$6,2 \pm 3,7$	

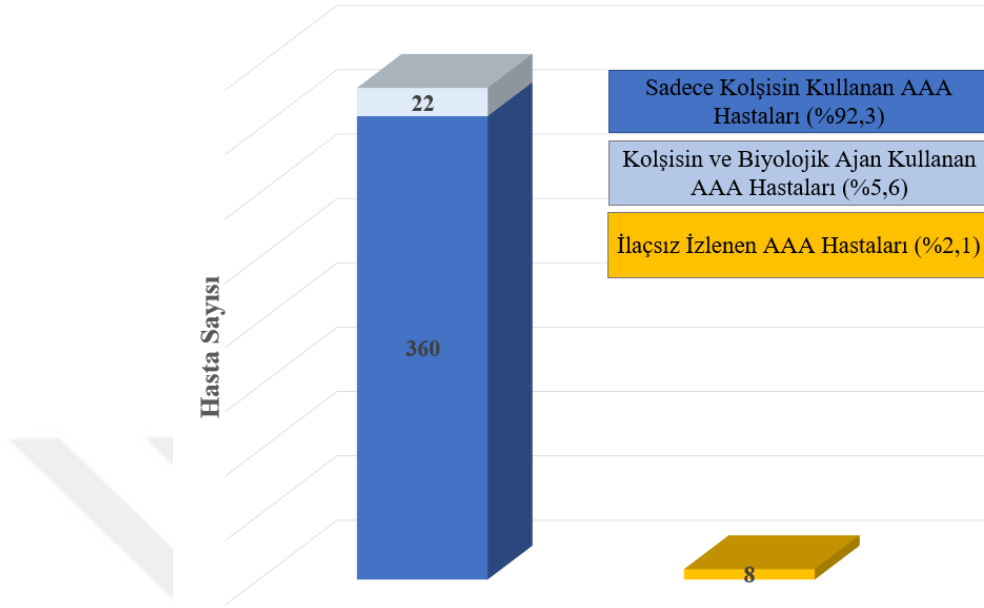
*ortalama $\pm$ standart sapma ** sayı (%)

AAA grubundaki hastaların MEFV mutasyonları 5 gruba ayrıldı. 390 AAA hastasından 197'si (%51) 1.grupta, 89'u (%23) 3.grupta, 44'ü (%11) 2.grupta yer almıştır (Şekil 8).



Şekil 8. AAA Hastalarının Mutasyon Dağılımları

AAA hastalarının 382'si kolşisin tedavisi alırken bunların 22'sinin tedavisinde kolşisine ek olarak biyolojik ajan da kullanılıyordu (şekil 9).



Şekil 9. AAA Hastalarının İlaç Kullanımı

AAA grubu ile kontrol grubu arasında doğum zamanı, doğum ağırlığı ve çoğul gebelik öyküsü açısından fark görülmedi (sırasıyla $p=0,383$ $p=0,528$ $p=1,000$). Fakat doğum şeklinde AAA hastalarının 277'si (%71,4) normal spontan vajinal yolla(nsvy) doğum, 111'i (%28,6) sezaryen doğum olup kontrol grubunda 225'i (%58) nsvy doğum, 163'ü (%42) sezaryendi. İki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Her iki grupta da anne sütü alanlar ağırlıktaydı (Tablo 10). Gruplar arası ortalama anne sütü alma süresi (AAA grubu ortalama $15,9 \pm 9,0$ ay; kontrol grubu ortalama $15,9 \pm 8,4$ ay) açısından da fark yoktu ($p=0,904$). Çalışmadaki hastaların toplamda 675'inin (%86,5) kardeşi vardı ve gruplar arası fark yoktu ($p=0,173$). 790 çocuktan 253'ü (%32,4) kreşe gitmişti ve ortalama kreş yaşı her iki grupta benzer olup ortalama $5,3 \pm 5,4$ tı ($p=0,831$) (Tablo 11).

Tablo 10. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Doğum Zamanı, Doğum Ağırlığı, Doğum Şekli, Anne Sütü Alımları, Çoğul Gebelik Durumları

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Doğum Zamanı**				
Miad	653 (%83,7)	331 (%84,9)	322 (%82,6)	0,383
Prematür	127 (%16,3)	59 (%15,1)	68 (%17,4)	
Doğum Ağırlığı (Gram)	3172,5±577,2	3185,5 ± 552,6	3159,4 ± 601,4	0,528
Doğum Şekli**				
Normal	502 (%64,7)	225 (%58)	277 (%71,4)	<0,001
Sezaryen	274 (%35,3)	163 (%42)	111 (%28,6)	
Anne Sütü**				
Aldı	756 (%96,9)	382 (%97,9)	374 (% 95,9)	0,097
Almadı	24 (%3,1)	8 (%2,1)	16 (%4,1)	
Anne Sütü Aldığı Süre (Ay)*	15,9 ± 8,7	15,9 ± 8,4	15,9 ± 9,0	0,904
Çoğul Gebelik**				
Evet	24 (%3,1)	12 (%3,1)	12 (%3,1)	1,000
Hayır	756 (%96,9)	378 (%96,9)	378 (%96,9)	

*ortalama ± standart sapma ** sayı (%)

Tablo 11. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Kardeş Durumu ve Kreşe Gitme Öyküsü

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Kardeş Durumu**				
Evet	675 (%86,5)	331(%84,9)	344 (%88,2)	0,173
Hayır	105 (%13,5)	59(%15,1)	46 (%11,8)	
Kreş Öyküsü**				
Evet	253 (%32,4)	139(%35,6)	114 (%29,2)	0,056
Hayır	527 (%67,6)	251(%64,4)	276 (%70,8)	
Kreş Yaşı*	5,3 ± 5,4	5,2 ± 4,9	5,4 ± 6	0,831

*ortalama ± standart sapma ** sayı (%)

Çalışmaya dahil edilmiş tüm hastalar ISAAC anketi aracılığı ile alerjik hastalık semptomları açısından sorgulandı (Tablo 12). Son bir yıldaki hışıltı sıklığı AAA hastalarının % 13,6 iken kontrol grubunda % 15,6'dır. Ancak gruplar arası fark saptanmadı. Hışıltı nedeni ile gece uyananlar AAA hastalarında kontrol grubuna göre daha az sayıda olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,008). Alerjik rinit semptomları açısından sorgulandığında da yine AAA hastalarında az sıklıkta olduğu görüldü(AAA % 41 kontrol grubunda % 42,3). Son bir yıldaki konjonktivit semptomları sorgulandığında AAA hastalarının %36,7'sinde kontrol grubunun ise %45,1'inde

saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı ($p=0,016$). Buna karşın son bir yıl içinde atopik dermatit semptomları olanlar ise AAA grubunda daha fazla saptandı ve kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı değerlendirildi ($p=0,003$).

Tablo 12. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Alerjik Hastalık Semptom Sıklıkları

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Yaşam Boyu Hışiltı**				
Hayır	583 (%74,7)	288 (%73,8)	295 (%75,6)	0,564
Evet	197 (%25,3)	102 (%26,2)	95 (%24,4)	
Son Bir Yılda Hışiltı**				
Hayır	666 (%85,4)	329 (%84,4)	337 (%86,4)	0,417
Evet	114 (%14,6)	61 (%15,6)	53 (%13,6)	
Hışiltı Kaynaklı Gece Uyanma**				
Hayır	688 (%88,2)	332 (%85,1)	356 (%91,3)	0,008
Evet	92 (%11,8)	58 (%14,9)	34 (%8,7)	
Hışiltı İle Birlikte Dispne**				
Hayır	690 (%85,5)	344 (%88,2)	346 (%88,7)	0,823
Evet	90 (%11,5)	46 (%11,8)	44 (%11,3)	
Eforla Hışiltı**				
Hayır	685 (%87,8)	338 (%86,7)	347 (%89,0)	0,324
Evet	95 (%12,2)	52 (%13,3)	43 (%11,0)	
Hastalık olmadan Gece Öksürüğü**				
Hayır	541 (%69,4)	258 (%66,2)	283 (%72,6)	0,052
Evet	239 (%30,6)	132 (%33,8)	107 (%27,4)	
Yaşam Boyu Hastalık Olmadan Rinit Semptomları**				
Hayır	486 (%62,3)	235 (%60,3)	251 (%64,4)	0,237
Evet	294 (%37,3)	155 (%39,7)	139 (%35,6)	
Son Bir Yıl Hastalısız Rinit Semptomları**				
Hayır	455 (%58,3)	225 (%57,7)	230 (%59,0)	0,717
Evet	325 (%41,7)	165 (%42,3)	160 (%41,0)	
Son Bir Yıl Konjonktivit Semptomları**				
Hayır	461 (%59,1)	214 (%54,9)	247 (%63,3)	0,016
Evet	319 (%40,9)	176 (%45,1)	143 (%36,7)	
Son Bir Yıl Atopik Dermatit Semptomları**				
Hayır	636 (%81,5)	334 (%85,6)	302 (%77,4)	0,003
Evet	144 (%18,5)	56 (%14,4)	88 (%22,6)	
Yaşam Boyu Atopik Dermatit Semptomları**				
Hayır	640 (%82,1)	330 (%84,6)	310 (%79,5)	0,062
Evet	140 (%17,9)	60 (%15,4)	80 (%20,5)	

*ortalama $\pm$ standart sapma ** sayı (%)

Doktor tanıli astım, alerjik bronşit ve alerjik rinit sıklığı AAA hastalarında sırasıyla %6,2 %5,4 ve %11 olup kontrol grubuna kıyasla daha azdı. Fakat atopik dermatit tanısı alan AAA hasta sayısı (n=35 %9) daha fazlaydı. Doktor tanıli astım, bronşit, astım bronşit, alerjik bronşit ve atopik dermatit açısından gruplar arası hiçbirinde anlamlı fark görülmezken (sırasıyla p=0,328 p=0,854 p=0,352 p=0,302 p=0,238). Ancak doktor tanıli alerjik rinitte gruplar arası fark saptandı (p=0,023) (Tablo 13).

Tablo 13. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Doktor Tanılı Alerjik Hastalık Sıklıkları

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Doktor Tanılı Astım**				
Hayır	725 (%92,9)	359 (%92,1)	366 (%93,8)	0,328
Evet	55 (%7,1)	31 (%7,9)	24 (%6,2)	
Doktor Tanılı Bronşit**				
Hayır	634 (%81,3)	318 (%81,5)	316 (%81,0)	0,854
Evet	146 (%18,7)	72 (%18,5)	74 (%19,0)	
Doktor Tanılı Astım Bronşit**				
Hayır	736 (%94,4)	371 (%95,1)	365 (%93,6)	0,352
Evet	44 (%5,6)	19 (%4,9)	25 (%6,4)	
Doktor Tanılı Alerjik Bronşit**				
Hayır	731 (%93,7)	362 (%92,8)	369 (%94,6)	0,302
Evet	49 (%6,3)	28 (%7,2)	21 (%5,4)	
Doktor Tanılı Alerjik Rinit**				
Hayır	672 (%86,2)	325 (%83,3)	347 (%89,0)	0,023
Evet	108 (%13,8)	65 (%16,7)	43 (%11,0)	
Doktor Tanılı Atopik Dermatit**				
Hayır	700 (%89,7)	355 (%91)	345 (%88,5)	0,238
Evet	80 (%10,3)	35 (%9)	45 (%11,5)	

*ortalama ± standart sapma ** sayı (%)

Ailedeki (anne baba ve kardeş) alerjik hastalık (astım, alerjik rinit, egzema) öyküsü sorgulandı. AAA hastalarının babalarındaki astım sıklığı %8,2 kontrol grubunda %4,4 saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi (p=0,027) (Tablo 14).

Tablo 14. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Ailelerindeki Alerjik Hastalık Sıklığı

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Anne - Astım**				
Hayır	691 (%88,6)	346 (%88,7)	345 (%88,5)	0,910
Evet	89 (%11,4)	44 (%11,3)	45 (%11,5)	
Anne - Alerjik Rinit**				
Hayır	582 (%74,6)	297 (%76,2)	285 (%73,1)	0,324
Evet	198 (%25,4)	93 (%23,8)	105 (%26,9)	
Anne - Egzema**				
Hayır	667 (%85,5)	337 (%86,4)	330 (%84,6)	0,476
Evet	113 (%14,5)	53 (%13,6)	60 (%15,4)	
Baba - Astım**				
Hayır	731 (%93,7)	373 (%95,6)	358 (%91,8)	0,027
Evet	49 (%6,3)	17 (%4,4)	32 (%8,2)	
Baba - Alerjik Rinit**				
Hayır	653 (%83,7)	328 (%84,1)	325 (%83,3)	0,771
Evet	127 (%16,3)	62 (%15,9)	65 (%16,7)	
Baba - Egzema**				
Hayır	706 (%90,5)	360 (%92,3)	346 (%88,7)	0,087
Evet	74 (%9,5)	30 (%7,7)	44 (%11,3)	
Kardeş - Astım**				
Hayır	701 (%89,9)	354 (%90,8)	347 (%89,0)	0,406
Evet	79 (%10,1)	36 (%9,2)	43 (%11,0)	
Kardeş - Alerjik Rinit**				
Hayır	628 (%80,5)	306 (%78,5)	322(%82,6)	0,148
Evet	152 (%19,5)	84 (%21,5)	68 (%17,4)	
Kardeş - Egzema**				
Hayır	708 (%90,8)	356 (%91,3)	352 (%90,3)	0,621
Evet	72 (%9,2)	34 (%8,7)	38 (%9,7)	

*ortalama ± standart sapma ** sayı (%)

Tablo 15’de grupların alerjik hastalık risk faktörlerinden olan sigara maruziyeti görülmektedir. AAA hastalarının annelerinin %25,6’sı sigara kullanırken, kontrol grubunun annelerinin %21,5’i kullanıyordu. Gebelikte sigara kullanımı da benzer şekilde AAA hastalarının annelerinde %17,9 olup kontrol grubu annelerin de %12,6’dır. Ancak gruplar arası fark her iki dönemde de görülmedi (sırasıyla p=0,177 p=0,12). Hastaların ilk bir yaşında annelerinin sigara kullanımı AAA grubunda %17,9 kontrol grubunda %12,6 olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı (p=0,037). Evde

sigara içilme durumu bakımından yine AAA grubunda daha fazla maruziyet görülmüş olup gruplar arası anlamlı fark saptandı (p=0,009) (Tablo 15).

Tablo 15. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Sigara Maruziyeti

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Anne Sigara Kullanımı**				
Hayır	596 (%76,4)	306 (%78,5)	290 (%74,4)	0,177
Evet	184 (%23,6)	84 (%21,5)	100 (%25,6)	
Bir Yaşa Kadar Anne Sigara Kullanımı**				
Hayır	661 (%84,7)	341 (%87,4)	320 (%82,1)	0,037
Evet	119 (%15,3)	49 (%12,6)	70 (%17,9)	
Gebelikte Anne Sigara Kullanımı**				
Hayır	688 (%88,2)	351 (%90)	337 (%86,4)	0,120
Evet	92 (%11,8)	39 (%10)	53 (%13,6)	
Evde Sigara İçilme Durumu**				
Hayır	450 (%57,7)	243 (%62,3)	207 (%53,1)	0,009
Evet	330 (%42,3)	147 (%37,7)	183 (%46,9)	
Evde İçilen Sigara Sayısı* (Adet/Gün)	10,9 ± 9,2	11,9 ± 8,8	10,3 ± 9,4	0,111

*ortalama ± standart sapma ** sayı (%)

Şu an yaşadığı evde hayvan teması sorgulamasında (kedi, köpek, kuş ve diğer hayvanlar) AAA hastalarının(%30,0 %25,9 %43,8 %9,7) kontrol grubuna(%23,1 %15,4 %30,5 %4,9) kıyasla temasının daha fazla olduğu görüldü. Gruplar arası anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,029 p<0,001 p<0,001 p=0,009) (Tablo 16). Bir yaşındayken yaşanan evdeki temas içinse kedi, köpek, kuş ve diğer hayvanlarla birlikte hamam böceğinde de AAA hastalarında temas sıklığı daha fazlaydı ve saptanan fark gruplar arası anlamlıydı (sırasıyla p<0,001 p<0,001 p=0,004 p<0,001 p<0,001) (Tablo 16).

Tablo 16. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Evcil Hayvan ve Haşere Teması

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Yaşam Boyu-Hamam Böceği**				
Hayır	660 (%84,6)	339 (%86,9)	321 (%82,3)	0,074
Evet	120 (%15,4)	51 (%13,1)	69 (%17,7)	
Yaşam Boyu-Kedi**				
Hayır	573 (%73,5)	300 (%76,9)	273 (%70,0)	0,029
Evet	207 (%26,5)	90 (%23,1)	117 (%30,0)	
Yaşam Boyu-Köpek**				
Hayır	619 (%79,4)	330 (%84,6)	289 (%74,1)	<0,001
Evet	161 (%20,6)	60 (%15,4)	101 (%25,9)	
Yaşam Boyu-Kuş**				
Hayır	490 (%62,8)	271 (%69,5)	219 (%56,2)	<0,001
Evet	290 (%37,2)	119 (%30,5)	171 (%43,8)	
Yaşam Boyu-Diğer Hayvanlar**				
Hayır	723 (%92,7)	371 (%95,1)	352 (%90,3)	0,009
Evet	57 (%7,3)	19 (%4,9)	38 (%9,7)	
İlk Bir Yıl-Hamam Böceği**				
Hayır	660 (%84,6)	348 (%89,2)	312 (%80,0)	<0,001
Evet	120 (%15,4)	42 (%10,8)	78 (%20,0)	
İlk Bir Yıl-Kedi**				
Hayır	611 (%78,3)	328 (%84,1)	283 (%72,6)	<0,001
Evet	169 (%21,7)	62 (%15,9)	107 (%27,4)	
İlk Bir Yıl-Köpek**				
Hayır	629 (%80,6)	340 (%87,2)	289 (%74,1)	<0,001
Evet	151 (%19,4)	50 (%12,8)	101 (%25,9)	
İlk Bir Yıl-Kuş**				
Hayır	587 (%75,3)	311 (%79,7)	276 (%70,8)	0,004
Evet	193 (%24,7)	79 (%20,3)	114 (%29,2)	
İlk Bir Yıl-Diğer Hayvanlar**				
Hayır	718 (%92,1)	381 (%97,7)	337 (%86,4)	<0,001
Evet	62 (%7,9)	9 (%2,3)	53 (%13,6)	

*ortalama ± standart sapma ** sayı (%)

Hastaların yaşadığı evdeki ısınma yöntemleri 5 gruba ayrılmıştı. Bir yaşına kadar yaşanan evlerde AAA hastalarından 173'ü (%44,4) kontrol grubundan 71'i

(%18,2) soba ile ısıniyordu. Soba, kalorifer ve kombi için gruplar arası anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$ $p=0,001$ $p<0,001$) (Tablo 17). Şu anda yaşadıkları evlerde de AAA hastalarının %7,2'si kontrol grubunun %4,1'i sobayı kullanıyordu. Fakat hastaların şu anda yaşadığı evlerdeki ısınma yöntemlerinin hiçbirinde gruplar arası fark saptanmadı (Tablo 17). Ayrıca bir yaştaki ve şuanda yaşanan evde rutubet oranında da aynı şekilde fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 17. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Yaşadıkları Evlerdeki Isınma Yöntemi

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Soba-İlk Yıl**				
Hayır	536 (%68,7)	319 (%81,8)	217 (% 55,6)	<0,001
Evet	244 (%31,3)	71 (%18,2)	173 (% 44,4)	
Kalorifer-İlk Yıl**				
Hayır	668 (%85,6)	317 (%81,3)	351 (%90,0)	0,001
Evet	112 (%14,4)	73 (%18,7)	39 (%10,0)	
Kombi-İlk Yıl**				
Hayır	345 (%44,2)	132 (%33,8)	213 (%54,6)	<0,001
Evet	435 (%55,8)	258 (%66,2)	177 (%45,4)	
Katalitik-İlk Yıl**				
Hayır	766 (%98,2)	381 (%97,7)	385 (%98,7)	0,281
Evet	14 (%1,8)	9 (%2,3)	5 (%1,3)	
Elektrik Sobası-İlk Yıl**				
Hayır	747 (%95,8)	379 (%97,2)	368 (%94,4)	0,050
Evet	33 (%4,2)	11 (%2,8)	22 (%5,6)	
Soba-Şu anda**				
Hayır	736 (%94,4)	374 (%95,9)	362 (%92,8)	0,063
Evet	44 (%5,6)	16 (%4,1)	28 (%7,2)	
Kalorifer-Şu anda**				
Hayır	646 (%82,8)	314 (%80,5)	332 (%85,1)	0,088
Evet	134 (%17,2)	76 (%19,5)	58 (%14,9)	
Kombi-Şu anda**				
Hayır	156 (%20,0)	75 (%19,2)	81 (%20,8)	0,591
Evet	624 (%80,0)	315 (%80,8)	309 (%79,2)	
Katalitik-Şu anda**				
Hayır	774 (%99,2)	385 (%98,7)	389 (%99,7)	0,101
Evet	6 (%0,8)	5 (%1,3)	1 (%0,3)	
Elektrik Sobası-Şu anda**				
Hayır	765 (%98,1)	384 (%98,5)	381 (%97,7)	0,434
Evet	15 (%1,9)	6 (%1,5)	9 (%2,3)	

*ortalama ± standart sapma ** sayı (%)

Tablo 18. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Yaşadıkları Evlerdeki Rutubet Durumu

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Küf-Şu anda**				
Hayır	728 (%93,3)	364 (%93,3)	364 (%93,3)	1,000
Evet	52 (%6,7)	26 (%6,7)	26 (%6,7)	
Küf-İlk Bir Yıl**				
Hayır	661 (%84,7)	327 (%83,8)	334 (%85,6)	0,486
Evet	119 (%15,3)	63 (%16,2)	56 (%14,4)	

*ortalama ± standart sapma ** sayı (%)

Tablo 19’da ailelerin eğitim durumu görülmektedir. AAA grubunda annelerin 205’i (%52,6), kontrol grubunun annelerinin de 150’si (%38,5) ilköğretim mezunuydu. İki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.001$). Babaların eğitim düzeyi AAA grubunda en sık %41 oranında ilköğretimdi. Kontrol grubunda ise %37,2 oranda liseydi. Ancak gruplar arası fark görülmedi.

Çalışmaya dahil edilmiş hastaların ailelerinin gelir durumu değerlendirildiğinde AAA de 167’sinde (%42,5) gelir giderin eşit olduğu, 139’unda (%35,6) giderin gelirden fazla olduğu, 84’ünde (%21,5) gelirin giderden fazla olduğu; kontrol grubunda ise 194’ünde (%49,7) gelir giderin eşit olduğu, 90’ında (%23,1) giderin gelirden fazla olduğu, 106’sında (%27,2) gelirin giderden fazla olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,001$) (Tablo 19).

Çalışmadaki tüm hastaların 455’inin (%58,3) kendine ait evde yaşadığı görüldü (Tablo 19). Gruplar arasında fark yoktu ($p=0,161$).

Tablo 19. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Ailelerinin Eğitim Düzeyi ve Ekonomik Durumu

	Toplam	Kontrol	AAA	P
Anne Eğitim Durumu**				
Yüksekokul / Üniversite	163 (%20,9)	92 (%23,6)	71 (%18,2)	<0,001
Lise	262 (%33,6)	148 (%37,9)	114 (%29,2)	
İlköğretim	355 (%45,5)	150 (%38,5)	205 (%52,6)	
Baba Eğitim Durumu**				
Yüksekokul / Üniversite	203 (%26,0)	113 (%29,0)	90 (%23,1)	0,068
Lise	285 (%36,5)	145 (%37,2)	140 (%35,9)	
İlköğretim	292 (%37,4)	132 (%33,8)	160 (%41,0)	
Sosyal Güvence**				
SGK	709 (%90,9)	359 (%92,1)	350 (%89,7)	0,267
Özel Sağlık Sigortası	9 (%1,2)	4 (%1,0)	5 (%1,3)	
Diğer	62 (%7,9)	27 (%6,9)	35 (%9,0)	
Gelir Durumu**				
Giderim gelirimden fazla	229 (%29,4)	90 (%23,1)	139 (%35,6)	0,001
Giderim gelirim eşit	361 (%46,3)	194 (%49,7)	167 (%42,8)	
Gelirim giderimden fazla	190 (%24,4)	106 (%27,2)	84 (%21,5)	
Yaşanan Ev**				
Kendi evi	455 (%58,3)	223 (%59,7)	222 (%56,9)	0,161
Kira	264 (%33,8)	135 (%34,6)	129 (%33,1)	
Lojman	19 (%2,4)	7 (%1,8)	12 (%3,1)	
Diğer	42 (%5,4)	15 (%3,8)	27 (%6,9)	
Ev Oda Sayısı*	3,9 ± 0,8	3,9 ± 0,7	3,8 ± 0,8	0,555

*ortalama ± standart sapma ** sayı (%)

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımında total eozinofil sayısı, total serum IgE düzeyi ve serumda İnhalan alerjen panel karma spesifik IgE düzeyi (ev tozu akarı, kedi epiteli, köpek epiteli, çimen çeşitleri, Cladosporium herbarum, huşgiller, polen) bakıldı (Tablo 20). Total serum IgE düzeyinde gruplar arası fark saptanmadı (p=0,154). Eozinofil sayısı ortanca değeri AAA hastalarında 160 (95-250) iken kontrol grubunda 120 (70-190) saptandı. Gruplar

arası fark anlamlı saptandı ($<0,001$). Hastaların 181'i AAA grubu, 293'ü kontrol grubundan toplam 474'üne inhalen alerjen panel testi uygulanmıştır. AAA grubunda 23 hastanın (%12,7) kontrol grubunda 72 hastanın (%24,6) inhalen alerjen panel testi pozitif saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002$) (Tablo 20).

Tablo 20. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Total IgE, Inhalen Panel Karma Spesifik IgE ve Eozinofil Sayıları

	Toplam	Kontrol	AAA	P
İnhalen Alerjen Panel **				
Negatif	379 (%80,0)	221 (%75,4)	158 (%87,3)	0,002
Pozitif	95 (%20,0)	72 (%24,6)	23 (%12,7)	
Eozinofil (%)***	1,9(1,1-2,9)	2,1(1,3-3,1)	1,8(1,0-2,7)	$<0,001$
Eozinofil (Sayı)***	140(80-220)	160(95-250)	120 (70-190)	$<0,001$
Total IG E ***	18,1(6,7-18,1)	21 (7-99,9)	17,5 (4,9-39,8)	0,154

*ortalama $\pm$ standart sapma ** sayı (%) *** ortanca (% 25-75)

Atopi için risk kabul edilen faktörler tekli lojistik regresyon analizine alındı. Analize dahil edilen bağımsız değişkenler şunlardır; cinsiyet ($p=0,004$), AAA tanısı olması ($p=0,002$), doğum zamanı ($p=0,326$), doğum şekli ($p=0,070$), annenin gebelikte sigara kullanım öyküsü ($p=0,099$), anne veya babada alerjik hastalık öyküsü ($p=0,014$), yaşamın ilk bir yılındaki evcil hayvan varlığı ($p=0,310$), güncel evcil hayvan varlığı ($p=0,059$), ailenin gelir durumu ($p=0,769$). Tekli lojistik regresyon analizinde p değeri 0,25'den küçük olanlar çoklu lojistik regresyon analizine alındı. Sonuçlarda (Tablo 21) erkek cinsiyetin 2,288 kat, AAA hastalığı olmaması 2,375 kat, anne veya babada alerjik hastalık olması 1,818 kat atopi riskini artırdığı saptandı.

Tablo 21. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Atopi Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

	Tekli				Çoklu			
	OR	Güven Aralığı %95		p	OR	Güven Aralığı %95		p
Erkek Cinsiyet	1,965	1,244	3,106	0,004	2,288	1,418	3,690	0,001
AAA Olmaması	2,237	1,340	3,731	0,002	2,375	1,392	4,049	0,001
Doğum zamanı	0,725	0,382	1,377	0,326				
Doğum şekli	1,524	0,966	2,405	0,070				
Annenin Gebelikte Sigara Kullanma Öyküsü	1,754	0,899	3,420	0,099				
Anne/Baba Alerjik Hastalık Öyküsü	1,763	1,121	2,774	0,014	1,815	1,127	2,923	0,014
Şu anda evcil hayvan varlığı	1,591	0,983	2,577	0,059				
Yaşamın ilk yılı evcil hayvan varlığı	0,725	0,389	1,350	0,310				
Aile Gelir Durumu	0,920	0,526	1,609	0,769				

Astım için risk kabul edilen faktörler tekli lojistik regresyon analizine alındı. Analize dahil edilen bağımsız değişkenler şunlardır; cinsiyet ($p=0,815$), AAA tanısı olmaması ($p=0,674$), doğum zamanı ($p=0,025$), doğum şekli ($p=0,309$), annenin gebelikte sigara kullanım öyküsü ($p=0,178$), anne veya babada alerjik hastalık öyküsü ($p=0,001$), yaşamın ilk bir yılındaki evcil hayvan varlığı ($p=0,79$), güncel evcil hayvan varlığı ($p=0,55$), ailenin gelir durumu ($p=0,899$), baba eğitim durumu ($p=0,086$), anne eğitim durumu ($p=0,074$) inhalen panel pozitifliği ($p=0,06$). Tekli lojistik regresyon analizinde p değeri 0,25'den küçük olanlar çoklu lojistik regresyon analizine alındı. Sonuçlarda (Tablo 22) annenin gebelikte sigara içme öyküsü 2,081 kat, anne veya babada alerjik hastalık olması 1,612 kat astım riskini artırdığı saptandı.

Tablo 22. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Astım Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

	Tekli				Çoklu			
	OR	Güven Aralığı %95		p	OR	Güven Aralığı %95		p
Erkek Cinsiyet	0,96	1,338	0,690	0,815				
AAA Olmaması	1,072	1,492	0,771	0,674				
Doğum Zamanı	1,611	1,061	2,445	0,025				
Doğum Şekli	1,195	0,848	1,684	0,309				
Annenin Gebelikte Sigara Kullanma Öyküsü	1,393	0,860	2,258	0,178	2,081	1,093	3,964	0,026
Anne/Baba Alerjik Hastalık Öyküsü	1,748	1,253	2,440	0,001	1,612	1,030	2,522	0,037
Şu anda evcil hayvan varlığı	1,115	0,781	1,591	0,550				
Yaşamın ilk yılı evcil hayvan varlığı	0,948	0,643	1,400	0,790				
Aile Gelir Durumu	1,024	0,713	1,469	0,899				
Baba Eğitim Durumu	0,833	0,676	1,026	0,086				
Anne Eğitim Durumu	0,826	0,669	1,019	0,074				
İnhalen Alerjen Panel	1,637	0,980	2,734	0,060				

Alerjik rinokonjonktivit için risk kabul edilen faktörler tekli lojistik regresyon analizine alındı. Analize dahil edilen bağımsız değişkenler şunlardır; cinsiyet (p=0,517), AAA tanısı olmaması (p=0,162), doğum zamanı (p=0,083), doğum şekli (p=0,519), annenin gebelikte sigara kullanım öyküsü (p=0,033), anne veya babada alerjik hastalık öyküsü (p<0,001), yaşamın ilk bir yılındaki evcil hayvan varlığı (p=0,011), güncel evcil hayvan varlığı (p=0,081), ailenin gelir durumu (p=0,594) baba eğitim durumu (p=0,756), anne eğitim durumu (p=0,720) inhale panel pozitifliği (p<0,001). Tekli lojistik regresyon analizinde p değeri 0,25’den küçük olanlar çoklu lojistik regresyon analizine alındı. Sonuçlarda AAA olmamak 1,434 kat, anne veya babada alerjik hastalık olması 2,874 kat ve yaşamın ilk yılındaki evcil hayvan varlığı 1,456 kat alerjik rinokonjonktivit riskini artırdığı saptandı.

Tablo 23. Vaka ve Kontrol Grubundaki Hastaların Alerjik Rinokonjonktivit Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

	Tekli				Çoklu			
	OR	Güven Aralığı %95		p	OR	Güven Aralığı %95		p
Erkek Cinsiyet	1,106	1,501	0,814	0,517				
AAA Olmaması	1,243	1,689	0,916	0,162	1,434	1,980	1,040	0,027
Doğum Zamanı	1,421	0,955	2,115	0,083				
Doğum Şekli	1,110	0,808	1,525	0,519				
Annenin Gebelikte Sigara Kullanma Öyküsü	1,63	1,041	2,551	0,033				
Anne/Baba Alerjik Hastalık Öyküsü	2,893	2,113	3,961	<0,001	2,874	2,089	3,955	0,000
Şu anda evcil hayvan varlığı	1,336	0,964	1,852	0,081				
Yaşamın ilk yılı evcil hayvan varlığı	1,561	1,105	2,205	0,011	1,456	1,012	2,093	0,043
Aile Gelir Durumu	1,095	0,785	1,526	0,594				
Baba Eğitim Durumu	0,97	0,799	1,176	0,756				
Anne Eğitim Durumu	0,965	0,793	1,173	0,720				
İnhalen Alerjen Panel	2,318	1,462	3,675	<0,001				

5. TARTIŞMA

Otoinflamatuvar hastalıklarda alerjik hastalık sıklığına yönelik veriler sınırlı ve çelişkilidir. AAA en sık görülen otoinflamatuvar hastalık olup genelde çalışmalarda da bu hastalıkla alerjik hastalıkların ilişkisi değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda cinsiyet oranı benzer AAA tanısı almış hastalarla bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocukların astım, alerjik rinit ve atopi sıklığını araştırdık. Her iki gruba da ISAAC anketi uygulayarak alerjik hastalık semptomları, alerjik hastalık için risk faktörlerini, aile öyküsünü sorguladık. Çalışmamızda astım ve alerjik rinite yönelik sorguladığımız semptomlar son bir yıldaki konjonktivit semptomları dışında AAA hastalarında daha az sıklıkla görülmekle birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Son bir yıldaki konjonktivit semptomları ise benzer şekilde AAA hastalarında daha az sıklıkla görüldü. Ancak kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Son bir yıldaki atopik dermatit semptomları AAA grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık görüldü. Hastalarda bakılan serum inhalan panel karma spesifik IgE düzeyinin kontrol grubunda AAA hastalarına göre daha yüksek oranda pozitif olduğu görüldü ve istatistiksel olarak da anlamlı sonuçlandı. Atopi astım ve alerjik rinokonjonktivit risk faktörlerine lojistik regresyon analizi yapıldı. Erkek cinsiyet, AAA hastalığına sahip olmamak ve anne veya babada alerjik hastalık olmasının atopi riskini artırdığı tespit edildi. Annenin gebelikte sigara kullanma öyküsü ve anne veya babada alerjik hastalık olmasının astım riskini artırdığı tespit edildi. AAA hastalığına sahip olmamak, anne veya babada alerjik hastalık olması ve yaşamın ilk yılı evcil hayvan varlığı alerjik rinokonjonktivit riskini artırdığı saptandı.

AAA otozomal resesif kalıtılan özellikle Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde sık görülen bir hastalıktır. 2005 yılında ülkemizde yapılan kohort çalışmada erkek kız oranı 1,2:1, hastalık tanı yaşı 16,4 (11,57) olarak tespit edilmiştir (13). 2020 yılında yine ülkemizde pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada 842'si kız 846'sı erkek olmak üzere toplam 1687 AAA hastasının tanı yaşı $5,4 \pm 4,05$ olarak tespit edilmiştir (136). Bizim çalışmamız 208 kız, 182 erkek toplamda 390 AAA hastası içermektedir. Hastaların yaş ortalaması $12,5 \pm 4,8$ ortalama tanı yaşı $6,2 \pm 3,7$ 'dir. Tanı yaşı bizim çalışmamızda da olduğu gibi güncel yayınlarda daha küçüktür. Bunun sebebi AAA

gelişen kaynaklar ve mutasyon analizleriyle hekimlerce daha erken teşhis edilebilmektedir.

AAA'ya eşlik eden birçok hastalık tespit edilmiştir olup ağırlıklı olarak doğal immun sistem inflamasyonunun ortak yol olduğu görülmüştür (137). Çalışmamızdaki AAA hastalarının da bazılarında HSP, PAN, IBH eşlik ettiği görüldü.

Alerjik hastalıkların sıklığı dünya genelinde giderek artma eğilimindedir (138). Ancak farklı bölgelerde farklı sıklıklar kaydedilmekte olup ülkemizde de ayrı şehirlerde yapılan çalışmalarda sıklıklar değişiklik göstermektedir (71, 72, 98). Buradan yola çıkarak bölgesel dolayısıyla kentsel-kırsal yaşam tarzı, sosyoekonomik düzey farklılıklarının alerjik hastalıklarda etkili olduğu düşünülür. Çalışmamızda ailenin eğitim durumu gelir düzeyi alerjik hastalık risk faktörleri olarak sorgulandı. Tüm hastaların %45,5'inin annesi ilköğretim mezunuydu. AAA ile takipli hastaların annesinde bu oran %52,6 iken kontrol grubunun annelerinde % 38,5 olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Baba eğitim durumu sorgulandığında tüm hastaların %37,4'ünün ilköğretim mezunu olduğu kaydedildi. Gruplar arası fark yoktu. Gelir durumu değerlendirildiğinde AAA hastalarının ailelerinde %35,6'sının gideri gelirinden fazlayken bu oran kontrol grubu hastalarının ailesinde %23,1'di. Gruplar arası anlamlı fark saptandı. Fakat lojistik regresyon analizine alındığında atopi riski oluşturmada için anlamlı fark yaratmadı.

Isınma şekli alerjik hastalık risk faktörlerinden bir diğeridir (139). Yaşamın ilk yılında soba ile ısınma oranı AAA hastalarında %44,4, kontrol grubunda %18,2'dir. Gruplar arası fark anlamlı fark da saptandı ($p<0,001$). Fakat ısınma durumu ile patogeneze arasında ilişki kurulamadı.

Sigara maruziyetinin astım ve alerjik hastalıklar üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda annenin hem gebelikte hem 1 yaşa kadar hem de güncel sigara kullanım sıklığı AAA hastalarında daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla %13,6 %17,9 %25,6). Evde sigara içilme durumu ise yine AAA hastalarında daha yüksek olup (%46,9) gruplar arası istatistiksel anlamlı fark da saptandı. AAA hastalarının ailelerinde eğitim düzeyi ağırlıklı olarak ilköğretim (%52,6) olup sigara kullanımının eğitimle ilişkili olduğu saptandı.

Yaşamın ilk yıllarındaki hayvan teması ve atopik duyarlanmayla ilgili farklı fikirlerin savunulduğu çalışmalar mevcuttur (140-142). Bizim çalışmamızda hayatın ilk yılındaki evcil hayvan teması AAA hastalarında (kedi %27,4 köpek %25,9) kontrol grubuna kıyasla (kedi %15,9 köpek 12,8) daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak lojistik analizde hayvan temasının atopiden koruyucu olduğuna dair sonuç bulunmadı. Ayrıca hayatın ilk yılında evcil hayvan temasının yapılan lojistik regresyon analizinde alerjik rinokonjonktivit riskini 1,456 kat artırdığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki hastaların yaşadıkları çevre (kırsal veya kentsel) sorgulanmamış olup hayvan teması sıklığı bununla ilişkilendirilememiştir.

Çevresel etmenlerin yanı sıra çoğul gebelik, doğum şekli, erken doğum öyküsü, doğum ağırlığı hayatın erken dönemlerine ait risk faktörleri arasında sayılmaktadır (143). Çalışmamızdaki tüm hastaların %64,7'si normal doğumdu. AAA hastalarının %28,6'sı sezaryen iken kontrol grubunda oran %42 olup gruplar arası anlamlı fark mevcuttu. Ancak yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde atopi için risk faktörü olarak bulunmadı. Her iki grupta da miad doğumlar daha sık olup (AAA %82,6 Kontrol %84,9) gruplar arası anlamlı fark görülmedi. Doğum ağırlıkları da ortalama AAA'da $3159,4 \pm 601,4$ gram, kontrol grubunda $3185,5 \pm 552,6$ gram olup gruplar arası fark saptanmadı. Literatürde AAA ile prematürite arasındaki ya da AAA ile doğum şekli arasındaki ilişkiye dair çalışmaya rastlanmamış olup ileri araştırmalar planlanabilir.

Allerjik hastalıklarda ailesel yatkınlık sözkonusudur (75, 144, 145). Çalışmamızda aile öyküsü sorgulandığında AAA hastalarının anne, baba ve kardeşlerindeki astım alerjik rinit ve atopik dermatit öyküsünün kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür. Fakat bu sıklıkla patogeneze arasında ilişki kurulamamıştır. Anne veya babada alerjik hastalık varlığına göre yapılan lojistik regresyon analizinde de atopi gelişme riskini 1,81 kat astım gelişme riskini 1,61 kat alerjik rinokonjonktivit riskini ise 2,87 kat artırdığı görülmüştür.

AAA ile alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiye dair literatürde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. AAA hastalarında yapılan çalışmalarda artan IFN- γ IL-12 VE IL-18 düzeylerinden yola çıkarak Th 1 ağırlıklı hastalıklar olabileceği çıkarımında bulunulmuştur (3, 4). Güncellenen bilgilerle birlikte AAA patogenezinde

inflamazomlar tanımlanmıştır (120). İnflamazomlar kaspaz üzerinde proinflamatuvar sitokinler IL-1 β VE IL-18'i aktifleyerek inflamasyonu gerçekleştirir. Yapılan güncel bazı çalışmalarda alerjik hastalıklarda bu proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin daha düşük olduğu ya da inflamazom aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (132-134).

1994 yılında yapılan bir çalışmada (131) 74 AAA hastası 74 kontrol grubu mevcut olup pulmoner ya da atopik hastalık hastalıklar açısından fark saptanmazken astımda AAA da sıklık daha az saptanmıştır. Fakat hasta sayısının az olması nedeni ile gruplar arası istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Sackesen ve ark (8) yaptığı çalışmada 5-16 yaş arası 60 AAA hastası ve 9-11 yaş arası 3041 hasta dahil edilmişti. AAA hastalarında doktor tanılı astım alerjik rinit egzema prevalansı %3,3, %1,7 ve %3,3 iken ISAAC çalışma grubunda %6,9, %8,2 ve %2,2 dir. Alerjik rinit açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştı ($p=0.001$). Yine atopi prevalansı AAA'da (%6,7) ISAAC çalışma grubuna (%49,5) göre önemli derecede düşük saptanmıştı ($p=0,001$). Son bir yıldaki hışıltı ya da yaşam boyu hışıltı öyküsünde ise gruplar arası fark saptanmamıştı. AAA hastalarının ailelerindeki alerjik hastalık prevalansı (%6,7) popülasyona dayalı grubunkinden (%49,5) azdı. Alerjik rinit ve atopik dermatit öyküsünde gruplar arası anlamlı fark saptanmıştı ($p<0,001$ $p<0,001$). Bizim çalışmamızda AAA hastalarında doktor tanılı astım %6,2, alerjik bronşit %5,4, alerjik rinit %11 sıklıkta görülürken kontrol grubunda ise sırasıyla bu oranlar %7,9 %7,2 %16,7'ydi. Fakat bunlardan gruplar arası anlamlı fark saptanan sadece doktor tanılı alerjik rinitti (sırasıyla $p=0,328$ $p=0,302$ $p=0,023$). Astım ve alerjik rinit semptomları sorgulandığında AAA hastalarında daha az sıklıkta tariflendiği görülmüştü. Ayrıca AAA olmamak alerjik rinokonjonktivit riskini 1,43 kat artırdığı saptanmıştı. Fakat hışıltı nedeni ile gece uyananlar AAA hastalarında kontrol grubuna göre daha az sayıda olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$). Ayrıca çalışmamızda son bir yıl içinde atopik dermatit semptomları olanlar ise AAA grubunda (%22,6) daha fazla saptandı ve kontrol grubuyla(%14,4) kıyaslandığında anlamlı değerlendirildi ($p=0,003$). Ailedeki alerjik hastalık öyküsü açısından da gruplar arası fark saptanmadı.

2013 yılında yetişkin hasta grubunda yapılan bir çalışmada (146) AAA ve Behçet hastaları kontrol grubu ile karşılaştırılarak atopi prevalansı değerlendirilmişti.

Kendisinde ve ailede atopi öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmişti. Hastaların eozinofil sayısı ve total IgE düzeylerinde fark saptanmamıştır. DPT (deri prick test) 40 AAA hastasının 2'sinde (%5); 42 behcet hastasının 1'inde(%2,4); 49 kontrol grubunun 8'inde (%16,3) pozitif saptanmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında Behçet hastalarındaki DPT pozitifliği anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p=0,035) ama AAA hastaları ile kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da total IgE düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. DPT yerine inhalen panel karma spesifik IgE ölçümü kullanıldı. AAA hastalarının % 12,7'sinde kontrol grubunun %24,6'sında pozitif saptandı. Bizim çalışmamıza kıyasla hasta sayısının çok daha az olduğu bu çalışmanın sonuçlarının güvenilirliği de daha düşüktür.

Yıldız ve ark (9) 2019 yılında yaptığı çalışmada AAA tanılı çocuklarda eşlik eden hastalıklar değerlendirilmiştir. 686 AAA hastasının 192'sinde (%27,9) en az bir komorbidite hastalık tespit edilmiştir. Bunların da 130'unda (%18,9) kronik inflamasyonla giden komorbidite saptanmıştır. En sık görülen ilk 3 hastalık JIA, astım/reaktif hava yolu hastalığı ve HSP'dir (sırasıyla %6,1, %4,2, %2,9). Buna karşılık astım/reaktif havayolu hastalığının genel populasyona kıyasla prevalansının AAA hastalarında daha az olduğu görülmüştür. Hastaların genetik mutasyonları da kaydedilmiş olup homozigot ekzon 10 MEFV gen mutasyonu olan hastalarda astım/reaktif hava yolu sıklığının anlamlı derece düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmadaki sırasıyla atopik dermatit ve alerjik rinit sıklığı %0,72 ve %0,87 olup topluma göre düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da eşlik eden hastalıklar genel olarak HSP PAN gibi romatolojik hastalıklar ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik inflamasyonla seyreden hastalıklardır. Çalışmamızda gen mutasyonlarının etkisi değerlendirilmemiştir. Bizim de çalışmamızda alerjik rinit ve atopik dermatit sıklığı %11 ve %11,5'dir.

AAA'nin sık görüldüğü ülkelerden İsrail'de yakın zamanda yapılan geniş bir kesitsel çalışmada (11) astım ile AAA arasında pozitif bir ilişki kurulmuştur. AAA'da %8,4 kontrol grubunda %6,4 astım sıklığı saptanmıştır. Burda astım ve AAA'nin patogenezinde benzer yollar olduğu vurgulanmıştır. Ancak bu çalışmada astıma yönelik risk faktörleri ve bunların gruplara etkisine değinilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise doktor tanılı astım AAA'de %6,2 saptanırken, kontrol grubunda %

7,9'dur. İstatistiksel fark görülememiştir. Fakat atopi astım ve alerjik rinokonjonktivit risk faktörleri de analiz edilmiştir.

Aydoğmuş ve ark (10) 2017 yılında yaptıkları çalışmaya 118 AAA hastası ve 50 kontrol grubu dahil edilmiştir. Yapılan ISAAC anketi ile atopik dermatit, alerjik rinit ve astım'ın AAA hastalarında istatistiksel anlamı olmayan artmış prevalansı saptanmıştır. Eosinofil sayısı gruplar arası benzer saptanırken IgE değeri AAA hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada vaka kontrol sayısının eşit olmaması gruplarda tespit edilmiş alerjik hastalık prevalanslarını etkilemiş olabilir. Çalışmamızda eşit sayıda vaka ve kontrol hastası toplanmıştır.

2015 yılında ülkemizden yapılan bir çalışmada (147) 49 AAA ve 30 sağlam çocukta astım alerjik rinit ve atopik dermatit ile ilgili sorulan sorular arasında fark görülmemiştir. Yine eozinofil total IgE ve DPT testlerinde fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da alerjik hastalık semptomları sorgulamasında son bir yıldaki atopik dermatit öyküsü AAA'da daha yüksek bulunmuştur. Laboratuvar tetkiklerinde total IgE değerleri arasında fark görülmezken inhalan panel karma spesifik IgE düzey pozitifliği AAA'da daha düşük görülmüştür. Bu çalışma içinde hasta sayısı ve vaka-kontrol gruplarındaki hasta eşitsizliği güvenilirliği düşürmüştür.

2020 yılında Çeliksoy ve ark (148) AAA hastalarının MEFV gen mutasyonunun ağır atopi tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. 454 AAA hastasının %95,3'ünde atopik semptom olduğu belirtilmiştir. Bunların da %80'inde astım/hışıltı %74,9'unda alerjik rinit saptanmıştır. Hastaların %68,3 ünde MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. %42,5 heterozigot mutasyon %17,8 i kompond heterozigot mutasyon %7,9 u homozigot mutasyonu mevcuttur. MEFV-pozitif ile MEFV-negatif hastalar arasında cinsiyet, hastalık tanı yaşı, tütün maruziyeti, düzenli anne sütü alımı, ailede atopi öyküsü, akraba evliliği, eozinofili serum IgE düzeyi ve diğer laboratuvar parametreleri açısından fark görülmemiştir. Astım/wheezing eşlik eden hastalarda yıllık atak sayısının 12'den fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamızda bu çalışmaya yakın sayıda AAA hastası dahil edilmiştir. Fakat çalışma tasarımı farklı olarak vaka kontrol çalışması olup sağlıklı grupla kıyaslanarak alerjik hastalıkların sıklığı ve atopi astım ve alerjik

rinokonjonktivit için risk faktörlerinin analizi yapılmıştır. MEFV gen mutasyonu çalışmamızda dahil edilmemiştir.

Sonuç olarak bu zamana kadar yapılan çalışmalarda AAA ile alerjik hastalıklar arasında net bir ilişki kurulamamış olup, birbirinin tam tersi hipotezler sunulmuştur. Bizim çalışmamızda hastalarımızın kan serum numunelerinden çalıştırdığımız inhalan panel karma spesifik IgE düzeylerinden yola çıkarak AAA hastalarında kontrol grubuna kıyasla azalmış atopi tespit edildi. Anket çalışmasında astım ve alerjik rinite yönelik yapılan semptom sorgulamasında AAA hastalarında sıklığın daha az olduğu tespit edildi. Ancak gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu. Son bir yılda atopik dermatite yönelik semptom sorgulamasında ise AAA'da istatistiksel olarak da anlamlı yüksek sıklık saptandı. Burada AAA hastalarının rutin kontrollerinde doktorları tarafından hastalık bulgusu olan ELE için sorgulanıyor olmaları hasta grubunda vücuttaki döküntü semptomları açısından artmış bilince sebep olmuş olabilir. Doktor tanıli atopik dermatit prevalansı da AAA hasta grubunda (%45) kontrol grubuna (%35) göre yüksek bulunmuştur. AAA ile atopik dermatitin döküntü ayrımı yapılamıyor olabilir. Her geçen gün yenilenen patogeneze yönelik literatür nedeni ile AAA'deki alerjik hastalık sıklığı'na yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya yaşları 2-24 yaş arası değişen 390 AAA tanılı hasta ile yaşları 0-18 yaş arası değişen 390 sağlıklı çocuk dahil edildi (n=780).
2. Çalışmaya alınan AAA hastalarının yaş ortalaması $12,5 \pm 4,8$ kontrol grubunun yaş ortalaması $9,3 \pm 4,6$ idi. Gruplar arası anlamlı fark vardı ($p<0,001$).
3. Çalışmaya alınan AAA hastalarının 182'si (%46,7) erkek, 208'i (% 53,3) kız; kontrol hastalarının 178'i (%45,6) erkek, 212'si (%54,4) kızdı. Gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0,774$).
4. Çalışmaya alınan AAA hastalarının ortalama tanı yaşı $6,2 \pm 3,7$ ydi.
5. Çalışmaya alınan AAA grubundaki hastaların MEFV mutasyonları 5 gruba ayrıldı. 390 AAA hastasından 197'si (%51) birinci grupta, 89'u (%23) üçüncü grupta, 44'ü (%11) ikinci grupta yer aldı.
6. Çalışmaya alınan AAA hastalarının 382'si kolşisin tedavisi alırken bunların 22'sinin tedavisinde kolşisine ek olarak biyolojik ajan da kullanılıyordu.
7. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 127'si (%16,3) preterm olup ortalama doğum ağırlığı $3172,5 \pm 577,2$ gramdı. Gruplar arası fark yoktu.
8. Çalışmaya dahil edilen AAA hastalarının 111'i (% 28,6) kontrol grubunun ise 163'ü (% 42) sezaryen doğumdu ve gruplar arası anlamlı fark vardı ($p <0,001$).
9. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 756'sı (%96,9) anne sütü almıştı. Ortalama anne sütü alma süresi $15,9 \pm 8,7$ aydı.
10. ISAAC anketine göre astım semptomları sorgulamasında: AAA hastalarında 95'i (%24,4) kontrol grubunda 102'si (%26,2) yaşam boyu en az bir kez hışıltısı olmuştu. AAA hastalarının 53'ü (%13,6) kontrol grubunun 6'sı (%15,6) son bir yılda hışıltısı vardı.
11. Hışıltıya bağlı gece uyanma AAA hastalarının 34'ünde (%8,7) sağlıklı çocukların 58'inde (%14,9) görülmüş olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$).

12. ISAAC anketine göre alerjik rinit semptomları sorgusunda: AAA hastalarının 139'unda (%35,6) kontrol grubunun 155'inde (%39,7) yaşam boyu en az bir kez rinit semptomları tarifledi. Bu sayı ve oranlar son bir yıldaki rinit semptomları sorgulandığında AAA için 160 (%41,0) kontrol grubu için 165 (%42,3) idi.

13. ISAAC anketine göre atopik dermatit semptomları sorgulamasında: AAA hastalarının 88'i (%22,6) kontrol grubunun 56'sı (%14,4) son bir yılda atopik dermatit semptomları tanımlamış olup gruplar arası anlamlı fark saptandı ($p=0,003$).

14. Doktor tanıli astım, doktor tanıli alerjik bronşit ve doktor tanıli alerjik rinit AAA hastalarının sırasıyla %6,2'sinde, %5,4'ünde, %11'inde kontrol grubunun sırasıyla %7,9'unda, %7,2'sinde ve %16,7'sinde tespit edildi. Gruplar arası anlamlı fark sadece doktor tanıli alerjik rinitte saptandı (sırasıyla $p=0,328$ $p=0,302$ $p=0,023$).

15. Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki çocukların annelerinin 45'inde (%11,5) astım, 105'inde (%26,9) alerjik rinit, 60'ında (%15,4) egzema tespit edildi. Kontrol grubunun annelerinin 44'inde (%11,3) astım, 93'ünde (%23,8) alerjik rinit, 53'ünde (%13,6) egzema tespit edildi.

16. Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki çocukların babalarının 32'sinde (%8,2) astım, 65'inde (%16,7) alerjik rinit, 44'ünde (%11,3) egzema tespit edildi. Kontrol grubunun babalarının 17'sinde (%4,4) astım, 62'sinde (%15,9) alerjik rinit, 30'unda (%7,7) egzema tespit edildi.

17. Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki çocukların kardeşlerinin 43'ünde (%11,0) astım, 68'inde (%17,4) alerjik rinit, 38'inde (%9,7) egzema tespit edildi. Kontrol grubunun kardeşlerinin 36'sında (%9,2) astım, 84'ünde (%21,5) alerjik rinit, 34'ünde (%8,7) egzema tespit edildi.

18. Çalışmaya dahil edilen hastaların sigara maruziyeti sorgulamasında: AAA hastalarının annelerinin 53'ü (%13,6) kontrol grubunun annelerinin 39'u (%10,0) gebelikte sigara kullanmıştı. AAA hastalarının annelerinin 70'i (%17,9) kontrol grubunun annelerinin 49'unun (%12,6) hastaların ilk bir yaşında sigara kullanmıştı. AAA hastalarının annelerinin 100'ü (%25,6) kontrol grubunun annelerinin 84'ü

(%21,5) şu anda sigara kullanmaktadır.

19. Çalışmaya dahil edilen hastalardan AAA hastalarının 183'ünün (%46,9) kontrol grubunun 147'sinin (%37,7) yaşadığı evde sigara içilmekte idi. Gruplar arası fark anlamlı sonuçlandı ($p=0,009$).

20. Çalışmaya dahil edilen AAA hastalarının şu an yaşadığı evde hayvan teması sorgulamasında (kedi, köpek, kuş ve diğer hayvanlar) AAA hastalarının (%30 %25,9 %43,8 %9,7) kontrol grubuna (%23,1 %15,4 %30,5 %4,9) kıyasla temasının daha fazla olduğu görüldü. Gruplar arası anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,029$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,009$).

21. Bir yaşındayken yaşanan evdeki temas içinse kedi köpek kuş ve diğer hayvanlarla birlikte hamam böceğinde de AAA hastalarında temas sıklığı daha fazlaydı ve saptanan fark gruplar arası anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,004$ $p<0,001$ $p<0,001$).

22. Hastaların yaşadığı evdeki ısınma yöntemlerinde: bir yaşına kadar yaşanan evlerde AAA hastalarından 173'ü (%44,4) kontrol grubundan 71'i (%18,2) soba ile ısıniyordu. Soba, kalorifer ve kombi için gruplar arası anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla $p <0,001$ $p=0,001$ $p <0,001$). Şu anda yaşadıkları evlerde de AAA hastalarının %7,2'si kontrol grubunun %4,1'i sobayı kullanıyordu.

23. Çalışmaya dahil edilen hastaların bir yaşta ve şu anda yaşadıkları evlerde rutubet oranında gruplar arası fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,486$ $p=1,000$).

24. Çalışmaya dahil edilen hastaların ailelerinin eğitim durumu: AAA grubunda annelerin 205'i (%52,6), kontrol grubunun annelerinin de 150'si (%38,5) ilköğretim mezunuydu. İki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$).

25. Babaların eğitim düzeyi AAA grubunda en sık %41 oranında ilköğretimdi. Kontrol grubunda ise %37,2 oranda liseydi. Ancak gruplar arası fark görülmedi.

26. Çalışmaya dahil edilmiş hastaların ailelerinin gelir durumu değerlendirildiğinde AAA de 167'sinde (%42,5) gelir giderin eşit olduğu, 139'unda (%35,6) giderin gelirden fazla olduğu, 84'ünde (%21,5) gelirin giderden fazla olduğu; kontrol grubunda ise 194'ünde (%49,7) gelir giderin eşit olduğu, 90'ında (%23,1) giderin gelirden fazla olduğu, 106'sında (%27,2) gelirin giderden fazla olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$).

27. Çalışmaya dahil edilen hastaların total serum IgE düzeyinde gruplar arası fark saptanmadı.

28. Çalışmaya dahil edilen hastaların eozinofil sayılarının ortanca değeri AAA hastalarında 120 (70-192) kontrol grubunda 160 (95-250)'dır.

29. Çalışmaya dahil edilen 181'i AAA grubu, 293'ü kontrol grubundan toplam 474 hastaya inhalen alerjen panel testi uygulandı. AAA grubunda 23 hastanın (% 12,7) kontrol grubunda 72 hastanın (% 24,6) inhalen alerjen panel testi pozitif saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p 0,002).

30. Atopi risk faktörlerinin tayini için yapılan lojistik regresyon analizi sonucuna göre: erkek cinsiyet 2,28 kat, AAA hastalığı olmamak 2,37 kat, anne veya babada alerjik hastalık 1,81 kat atopi riskini artırmaktadır.

31. Astım risk faktörlerinin tayini için yapılan lojistik regresyon analizi sonucuna göre: annenin gebeikte sigara kullanması 2,08 kat, anne veya babada alerjik hastalık 1,61 kat astım riskini artırmaktadır.

32. Alerjik rinokonjonktivit risk faktörlerinin tayini için yapılan lojistik regresyon analizi sonucuna göre: AAA hastalığı olmamak 1,43 kat, anne veya babada alerjik hastalık 2,87 kat ve hayatın ilk yılı evcil hayvan teması 1,45 kat alerjik rinokonjonktivit riskini artırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. Clin Rheumatol. 2017;36(8):1707-13.
2. Onen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2006;26(6):489-96.
3. Aypar E, Ozen S, Okur H, Kutluk T, Besbas N, Bakkaloglu A. Th1 polarization in familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 2003;30(9):2011-3.
4. Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, Erdem H, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2007;27(9):807-11.
5. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. Presse Med. 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.
6. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. Nat Immunol. 2017;18(10):1076-83.
7. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. N Engl J Med. 2001;344(1):30-7.
8. Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, Ozaltin F, Besbas N, Yilmaz E, et al. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2004;63(2):187-90.
9. Yildiz M, Adrovic A, Tasdemir E, Baba-Zada K, Aydin M, Koker O, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2020;40(1):57-64.
10. Aydogmus C, Ayaz NA, Cakan M, Cipe F, Topal N, Oner OB, et al. Is there any difference regarding atopy between children with familial Mediterranean fever and healthy controls? Allergol Immunopathol (Madr). 2017;45(6):549-52.
11. Tsur AM, Watad A, Gendelman O, Nissan D, Cohen AD, Amital H. Familial Mediterranean fever and asthma. Rheumatology (Oxford). 2021;60(12):5642-6.
12. Verbsky JW. Hereditary Periodic Fever Syndromes and Other Systemic Autoinflammatory Diseases. In: Robert M. KLIEGMAN JWSGI, Nathan J. BLUM, Samir S. SHAH, Robert C. TASKER, Karen M. WILSON, Richard E. BEHRMAN, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 1. 21 ed2019. p. 1292-304.
13. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1-11.
14. Ozlem Erdoğan AO. Ailevi Akdeniz Ateşi. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi. 2002;11:160-70.

15. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1447-53.
16. Li J, Wang W, Zhong L, Pan J, Yu Z, Jian S, et al. Familial Mediterranean Fever in Chinese Children: A Case Series. *Front Pediatr.* 2019;7:483.
17. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:175.
18. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(7):473-83.
19. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997;90(4):797-807.
20. French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997;17(1):25-31.
21. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol.* 1998;27(2):92-7.
22. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(7):553-5.
23. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:34.
24. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet.* 2019;62(6):103532.
25. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat.* 2000;15(4):385-6.
26. Familial Mediterranean fever: Epidemiology, genetics, and pathogenesis [Internet]. 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/familial-mediterranean-fever-epidemiology-genetics-and-pathogenesis?search=fmf&source=search_result&selectedTitle=3~32&usage_type=default&display_rank=3#H4190925517.
27. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):246-8.
28. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(3):135-47.

29. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43(2):227-53.
30. Ozgur Kasapcopur NA. Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases. *Turkish Archives of Pediatrics.* 2006;41(1):9-17.
31. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2006;33(6):1089-92.
32. Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever [Internet]. 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever?search=FMF%20&source=search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=default&display_rank=1.
33. Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for attacks in familial Mediterranean fever: application of the case-crossover design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(10):1054-61.
34. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(9):853-9.
35. Camus D, Shinar Y, Aamar S, Langevitz P, Ben-Zvi I, Livneh A, et al. 'Silent' carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clin Genet.* 2012;82(3):288-91.
36. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):18-22.
37. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *J Rheumatol.* 2010;37(4):865-9.
38. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2594-604.
39. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkilic E, Gul A, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract.* 2005;59(2):202-5.
40. Ince E, Cakar N, Tekin M, Kendirli T, Ozkaya N, Akar N, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2002;21(6):213-7.
41. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;22(3):139-50.
42. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil.* 1977;16(2):102-6.

43. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1708-9.
44. Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: Report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):458-9.
45. Soylu A, Kasap B, Turkmen M, Saylam GS, Kavukcu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(2):93-6.
46. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(7):912-5.
47. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int*. 2000;16(1-2):72-4.
48. Ben-Chetrit E, Yazici H. Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever-comorbidity with Henoch-Schonlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(7):1153-8.
49. Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2011;31(10):1263-74.
50. Maggio MC, Corsello G. FMF is not always "fever": from clinical presentation to "treat to target". *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):7.
51. Ozcakar ZB, Cakar N, Uncu N, Celikel BA, Yalcinkaya F. Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. *QJM*. 2017;110(5):287-90.
52. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med*. 2005;5(3):87-98.
53. Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(8):1215-27.
54. Akpolat T, Ozkaya O, Ozen S. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene*. 2012;492(1):285-9.
55. Akkus S, Caliskan S, Kasapcopur O. Tubular functions in familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr*. 2002;44(4):317-20.
56. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-85.
57. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8.

58. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025-32.
59. E Ozkan OO, A Ekmekci, R Ozcan, T Tag. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 44–49. *Medical Bulletin of Istanbul*. 1972:44-9.
60. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1974;291(18):932-4.
61. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302.
62. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350-6.
63. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(1):48-59.
64. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351(9103):659-64.
65. Global Strategy for Asthma Management and Prevention
(2022 update) [Internet]. 2022. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
66. Chronic respiratory diseases: asthma [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/chronic-respiratory-diseases-asthma>.
67. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi
2020 Güncellemesi [Internet]. 2020. Available from: <https://www.toraks.org.tr/site/sf/documents/2020/12/50b2903b68004d73e3ca14d5e2589b251023aa477d5f257e6ce5da7b09437d24.pdf>.
68. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758-66.
69. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2001;43(1):1-11.
70. Akcay A, Tamay Z, Ergin A, Guler N. Prevalence and risk factors of atopic eczema in Turkish adolescents. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):319-25.
71. Bayram I, Guneser-Kendirli S, Yilmaz M, Altintas DU, Alparslan N, Bingol-Karakoc G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr*. 2004;46(3):221-5.
72. Ece A, Ceylan A, Saraclar Y, Saka G, Gurkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *Turk J Pediatr*. 2001;43(4):286-92.

73. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Olmez D, Babayigit A, Kose S, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(4):319-24.
74. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162).
75. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS One.* 2010;5(4):e10134.
76. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1169-79.
77. Umetsu DT. Mechanisms by which obesity impacts upon asthma. *Thorax.* 2017;72(2):174-7.
78. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax.* 1999;54(3):268-72.
79. Jartti T, Bonnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):61-74.
80. Wang Z, May SM, Charoenlap S, Pyle R, Ott NL, Mohammed K, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):396-401 e2.
81. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev.* 2017;21:27-33.
82. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104(467):38-53.
83. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5 Suppl 1:S2-6.
84. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):451-62; quiz 63-4.
85. Granell R, Henderson AJ, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1060-70 e11.
86. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):389-96 e4.

87. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):519-26 e1-7.
88. Severcan EU, Bal CM, Gulen F, Tanac R, Demir E. Identifying wheezing phenotypes in a pediatric Turkish cohort. *J Asthma*. 2022;59(7):1298-304.
89. van Wonderen KE, Geskus RB, van Aalderen WM, Mohrs J, Bindels PJ, van der Mark LB, et al. Stability and predictiveness of multiple trigger and episodic viral wheeze in preschoolers. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(6):837-47.
90. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):733-43.
91. Jat KR. Spirometry in children. *Prim Care Respir J*. 2013;22(2):221-9.
92. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Astımın Kronik Tedavisi Basamak Tedavisi 2022 Güncellemesi [Internet]. 2022. Available from: <https://www.toraks.org.tr/site/community/news/10860>.
93. Allerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi 2012 [Internet]. 2012. Available from: <https://www.aid.org.tr/>.
94. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
95. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(4):161-76.
96. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73-85.
97. Civelek E, Cakir B, Boz AB, Yuksel H, Orhan F, Uner A, et al. Extent and burden of allergic diseases in elementary schoolchildren: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(4):280-8.
98. Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, Orhan F, Yuksel H, Uner A, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9- to 11-year-old children. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(5):364-70.
99. Kuyucu S, Saraclar Y, Tuncer A, Geyik PO, Adalioglu G, Akpinarli A, et al. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(4):269-77.

100. Jonathan Corren FMB, Alkis Togias. Allergic and Nonallergic Rhinitis. In: A Wesley Burks STH, Robyn E O'Hehir, Leonard B. Bacharier, David H. Broide, Gurjit K. Khurana Hershey, Stokes Peebles, MD, editor. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 1. 9 ed2020. p. 636-58.
101. Guler N. Allerjik Rinit. In: Sekerel BE, editor. Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji2015. p. 495-508.
102. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950-8.
103. Emeksiz ZS. Alerjik rinokonjunktivit. In: Bostancı I, editor. Çocuk Sağlığında Pratik Alerji Yaklaşımları2021. p. 14-7.
104. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. Allergy. 2014;69(1):3-16.
105. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, International Study of A, et al. Is eczema really on the increase worldwide? J Allergy Clin Immunol. 2008;121(4):947-54 e15.
106. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Acta Derm Venereol. 2020;100(12):adv00160.
107. Dogruel D, Bingol G, Altintas DU, Yilmaz M, Kendirli SG. Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: A birth cohort study of infants in southeast Turkey. Allergol Immunopathol (Madr). 2016;44(3):214-20.
108. MV Lasley HK. Atopic Dermatitis. In: KJ Marcdante RK, HB Jwnaon, RE Behrman, editor. Essential of Pediatrics. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier; 2011. p. 324-7.
109. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. Immunol Rev. 2017;278(1):246-62.
110. ATOPIK DERMATİT TANI VE TEDAVİSİNE YAKLAŞIM: ULUSAL REHBER 2018 ve ÜRTİKER TANI VE TEDAVİSİ GÜNCEL DURUM RAPORU [Internet]. 2018. Available from: <https://www.aid.org.tr/>.
111. Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2008;358(14):1483-94.
112. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(3):263-92.
113. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(1):161-83.

114. JM Hanifin GR. Diagnostic features of atopic dermatitis. . ; Suppl 92:44---7. *Acta Dermato-Venereologica*. 1980;44-7.
115. Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):397-405.
116. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1088-95.
117. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51.
118. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006;61(8):969-87.
119. Skendros P, Papagoras C, Mitroulis I, Ritis K. Autoinflammation: Lessons from the study of familial Mediterranean fever. *J Autoimmun*. 2019;104:102305.
120. Çiçek SÖ. İnflamazomlar. In: Kısaarslan AP, editor. *Çocuk romatolojisinde Temel İmmünolojik mekanizmalar* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p. 9-13.
121. Ozen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol*. 2017;8:253.
122. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):31-50.
123. Şahiner UM. Allerjik Hastalıkların İmmünopatogenezi. In: Sekerel BE, editor. *Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji* 2015. p. 215-33.
124. Hall S, Agrawal DK. Key mediators in the immunopathogenesis of allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(1):316-29.
125. Prussin C, Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S450-6.
126. Bandeira-Melo C, Bozza PT, Weller PF. The cellular biology of eosinophil eicosanoid formation and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):393-400.
127. Monteseirin J. Neutrophils and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(5):340-54.
128. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet*. 2010;376(9743):835-43.
129. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):450-63; quiz 64.

130. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996;17(3):138-46.
131. Brenner-Ullman A, Melzer-Ofir H, Daniels M, Shohat M. Possible protection against asthma in heterozygotes for familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 1994;53(2):172-5.
132. Rovina N, Dima E, Bakakos P, Tseliou E, Kontogianni K, Papiris S, et al. Low interleukin (IL)-18 levels in sputum supernatants of patients with severe refractory asthma. *Respir Med*. 2015;109(5):580-7.
133. Brickey WJ, Alexis NE, Hernandez ML, Reed W, Ting JP, Peden DB. Sputum inflammatory cells from patients with allergic rhinitis and asthma have decreased inflammasome gene expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):900-3.
134. Hernandez ML, Herbst M, Lay JC, Alexis NE, Brickey WJ, Ting JP, et al. Atopic asthmatic patients have reduced airway inflammatory cell recruitment after inhaled endotoxin challenge compared with healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):869-76 e2.
135. MEFV (NM_000243.3) Sequence Variants [Internet]. Available from: <https://infervers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=1>.
136. Ayaz NA, Tanatar A, Karadag SG, Cakan M, Keskindemirci G, Sonmez HE. Comorbidities and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):113-20.
137. Balci-Peynircioglu B, Kaya-Akca U, Arici ZS, Avci E, Akkaya-Ulum ZY, Karadag O, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1372-80.
138. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
139. M Karabel SK, T Tuncel, Velat Şen, Duran Karabel, Ünal Uluca, İlhan Tan, Mehmet Fuat Gürkan Hışiltılı infantlarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4:347-51.
140. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2008;63(7):857-64.
141. Pinot de Moira A, Strandberg-Larsen K, Bishop T, Pedersen M, Avraam D, Cadman T, et al. Associations of early-life pet ownership with asthma and allergic sensitization: A meta-analysis of more than 77,000 children from the EU Child Cohort Network. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(1):82-92.

142. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(3):455-60.
143. Bacharier LB. Early-life weight gain, prematurity, and asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1330-1.
144. London SJ, James Gauderman W, Avol E, Rappaport EB, Peters JM. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology.* 2001;12(5):577-83.
145. Barrett EG. Maternal influence in the transmission of asthma susceptibility. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(3):474-84.
146. Yazici A, Orge Gonullu E, Kardes B, Cefle A. The prevalence of atopy in patients with familial Mediterranean fever and Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(3 Suppl 77):68-70.
147. Chousein Amet NSD, Murat Elevli, Mahmut Çivilibal. Atopy in Children and Adolescents with Familial Mediterranean Fever. *The Journal of Pediatric Research.* 2015;2:118-21.
148. Celiksoy MH, Dogan C, Erturk B, Keskin E, Ada BS. The MEFV gene and its association with familial Mediterranean fever, severe atopy, and recurrent respiratory tract infections. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(5):430-40.

8. EKLER

EK 1. TEZ ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-1761 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği’nden “Çocukluk Çağı Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Astım, Alerjik Rinit ve Atopi Sıklığının Araştırılması” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

27/04/2022

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağı Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Astım, Alerjik Rinit ve Atopi Sıklığının Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkuru12@sağlık.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ersoy CİVELEK			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Kesitsel Vaka Kontrol Çalışması (Dr. Öznur KARACA VURAL'ın tezi)			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağı Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Astım, Alerjik Rinit ve Atopi Sıklığının Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒		Araştırma Başlığının Değişikliği
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-22-1761	Tarih: 27/04/2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağı Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Astım, Alerjik Rinit ve Atopi Sıklığının Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	F ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDÜR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bediâ DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	F ☐	H ☒	E ☒	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: **Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**

İmza:

EK 2. TIPTA UZMANLIK PROJESİ SÖZLEŞMESİ

 T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ TIPTA UZMANLIK PROJESİ SÖZLEŞMESİ	
....../.... / 20... Prof. Dr. Yunus KARAKOÇ Rektör Yardımcısı	/.... / 20... Fakülte Dekanı
01.08/ 2022 Prof. Dr. Ersoy CİVELEK Proje Yürütücüsü (Tez Danışmanı)	01.08/ 2022 Arş. Gör. Dr. Öznur Karaca VURAL Araştırmacı (Uzmanlık Öğrencisi)

Proje Yürütücüsü Tarafından Doldurulacak Alanlar	
Proje Başlığı	Çocukluk Çağı Otoimmün ve Otolinflatuar Romatolojik Hastalıklarında Astım, Alerjik Rinit ve Atopi Sıklığının Araştırılması
Projenin Süresi (ay)	12 Ay
Proje Türü	Tıpta Uzmanlık Projesi
Araştırmacı	
Anabilim Dalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
BAP Birimi Tarafından Doldurulacak Alanlar	
Proje Kodu	2022/137
Başlangıç Tarihi	30-06-2022
Proje Bütçesi	19.976,22 TL

SÖZLEŞME METNİ

1-Çalışmanın, Sağlık Bilimler Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü Uygulama Yönergesi ve destekleme esaslarına bağlı kalarak BAP Komisyonun kabul ettiği süre, amaç kapsam, bütçe ve diğer şartlara uygun olarak yürütülmesi, geliştirilmesi ve sonuçlandırılmasında proje yürütücüsü sorumludur.

a) İnsanlar üzerinde gerçekleştirilecek çalışmalar için Etik Kurul İzni alınması zorunludur.

b) Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilecek çalışmalar için Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul izni alınması zorunludur.

c) İnsanlar ve Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilecek çalışmalar için zorunlu olan Etik Kurul onayının alınması proje yürütücüsünün sorumluluğundadır.

d) Desteklenmesine karar verilen projenin, amaç, kapsam, süre, isim, program ve bütçesinde SBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun yazılı izni alınmadan hiçbir değişiklik yapılamaz.

2-Komisyon gerekli gördüğü hallerde proje çalışmasını doğrudan yerinde inceleyebilir veya konunun uzmanlarına inceletebilir. Bu durumlarda proje yürütücüsü ve tez öğrencisi çalışma ile ilgili her türlü teknik idari ve mali bilgiler ve belgeleri incelemeye hazır bulundurmak ve incelemeyi kolaylaştıracak bütün yardımları yapmakla yükümlüdür.

3-Ara raporun veya sonuç raporunun sunulmaması veya reddedilmesi, projenin başvuruda öngörülen gelişmeyi göstermemesi, yapılan harcamaların projenin amaç ve içeriğine veya sözleşme şartlarına uygun olarak kullanılmaması, etik kuralların ihlal edildiğinin saptanması gibi durumlarda BAP Komisyonu projenin içeriğinde düzeltme yapılmasına, proje yürütücüsü/araştırmacılarında değişiklik yapılmasına veya projenin iptal edilmesine karar verilebilir. Bu kapsamda iptal edilen projelerin yürütücülerine uygulanacak yaptırımlar uygulama yönergesinde belirtilen esaslara göre belirlenir.

4-Proje ekibi, çalışmanın yürütüldüğü yerde yer de kazaları önleme ve sağlık şartları bakımından İş Kanunu, Sosyal Sigortalar Kanunu ve ilgili diğer kanun, tüzük ve yönetmeliklere göre gerekli her türlü güvenlik tedbirlerinin alınmasından sorumludur.

5-Proje kapsamında gerçekleştirilen satın alma işlemlerinin, onaylanan bütçenin altında bir meblağ ile gerçekleşmesi durumunda kalan tutarın ilave alımları için kullanılabilmesi Komisyonun iznine bağlıdır.

6-Proje yürütücüsü, kullanılan avans veya kredinin süresi içinde kapatılmasının takibinden sorumludur. Verilen avans veya kredinin usulüne uygun mahsubu yapılmadan yeniden avans veya kredi verilmez.

7-Komisyon kararı ile projeye ek süre verilmesi durumunda bu sözleşme, söz konusu süreyi kapsayacak şekilde uzamış sayılır. Sözleşme süresinin uzatılması, proje yürütücüsünün yazılı talebi ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca uygun

görülmesine bağlıdır. Ancak bu şekilde verilecek ek süre Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Yönetmeliği gereği projeye verilecek süre ek süreler dahil 3 yılı aşamaz.

8-Çalışmanın sonuç raporu hazırlanan tezdır. Tezin ilgili enstitü veya fakülte tarafından onaylanmasını takiben en geç iki ay içerisinde tezin bir nüshası elektronik ortamda BAP birimine sunulur. Hazırlanan tezde çalışmanın Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklendiğine dair ibareye yer verilmesi zorunludur. Ayrıca tez sınavı başarı belgesinin BAP birimine elden teslim edilmesi de zorunludur. Var ise hala araştırma devam ederken yayımlanan bilimsel yayınların birer örneği de birime sunulur.

9-Desteklenmiş projeler ilişkin bulguların öncelikle Uluslararası atıf indekslerine kayıtlı yayın organlarında yayımlanması esastır. Proje türüne göre hangi tür yayınların geçerli olarak kabul edileceği projenin yürürlüğe girdiği yıl için BAP komisyonu tarafından ilan edilen ilkelere göre belirlenir. Projelerden üretilen yayınların bir kopyasının BAP birimine sunulması zorunludur.

10-BAP Birimince desteklenen projeler kapsamında gerçekleştirilen her türlü yayın ve tezde "Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne Desteklenmiştir. Proje Numarası: 2022/137" ("This work was supported by Research Fund of the Sağlık Bilimleri University. Project Number: 2022/137") şeklinde veya benzer anlama gelecek bir ibareye yer verilmesi zorunludur.

11-Proje ekibi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilim Etiği Normları, Etik Kurulu ve Çalışma Esaslarına uymakla yükümlüdür.

12-Bu sözleşme ile ilgili yazışma ve tebligat tez öğrencisinin başvuru aşamasında birime sunduğu özgeçmiş dosyasında belirtmiş olduğu adrese yapılır. Proje sahibi, adresini değiştirdiği takdirde bunu en geç on gün içerisinde BAP birimine bildirmekle yükümlüdür. Adres değişikliği bildirilmemiş ise eski adrese gönderilen yazı ve tebligat yeni adrese yapılmış sayılır.

13-Proje yürütücüsü projeye ait tüm kayıt ve verileri 5 yıl süreyle saklama zorundadır.

14-Sözleşmede belirtilmeyen hususlar ile ilgili olarak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü uygulama yönergesi ve ilgili yönetmelik hükümleri ile genel mevzuat hükümleri uygulanır.

15-Proje ekibinde yer alan tez öğrencisinin herhangi bir nedenle projeden ayrılması durumunda, tez danışmanı durumu en geç iki hafta içerisinde BAP Koordinatörlüğüne bildirmekle yükümlüdür.

16-Proje ekibi tez konusunun ilgili enstitü, fakülte, yönetim kurulu tarafından beyan etmiştir.

17- Anlaşmazlık halinde yetkili merci İstanbul mahkeme ve İcra Daireleridir.

Yukarıda yazan sözleşme maddelerini okudum ve tamamını kabul ettim. 01/08/2022

Araştırmacı (Uzmanlık Öğrencisi)

EK 3. HASTA ANKETİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HASTANESİ

Çocukluk Çağı Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Astım, Alerjik
Rinit ve Atopi Sıklığının Araştırılması



Değerli hastamız;

Bu anketi size Ailesel akdeniz ateşi (AAA/ FMF) olan hastaların ne kadarında alerjik hastalık olduğunu öğrenmek amacıyla yaptığımız araştırma için gönderiyoruz.

Araştırma için gerekli izinler alınmıştır. Fotoğrafını aşağıda görebilirsiniz.

Güncel bilgilere göre Ailesel akdeniz ateşi olan hastalarda daha az alerjik hastalık görüldüğü bildirilmektedir. Ancak bu konuda kesinleşmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu araştırmanın amacı Ailesel akdeniz ateşi olan hastalardaki alerjik hastalık şikayetlerinin durumunu öğrenmektir.

Lütfen hiçbir şikayetiniz olmasa bile anketi doldurunuz.

Katkılarınız için teşekkür ederiz.

Prof.Dr.Banu Çelikel Acar (Çocuk Romatoloji Bölümü)

Prof.Dr.Ersoy Civelek (Çocuk Alerji Bölümü)

Dr.Öznur Karaca Vural (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-1288 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği’nden “Çocukluk Çağı Otoimmün ve Otoinflamatuvar Romatolojik Hastalıklarında Astım, Alerjik Rinit ve Atopi Sıklığının Araştırılması” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

19/01/2022

Çocuğunuzun Adı-Soyadı:

TC No:

.....

Çocuğunuzun yaşadığı şehir :

.....

Çocuğunuzun doğum tarihi/Yaşı:

.....

Çocuğunuzun cinsiyet:

☐ Erkek

☐ Kız

Çocuğunuzun Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA/FMF) tanısı ne zaman konuldu?

.....

Çocuğunuzun hastalığına yönelik kullandığı ilaç var mı? Varsa ismi nedir?

.....

Bu anketteki soruları kim cevapladı ?

☐ Anne

☐ Baba

☐ Anne-Baba birlikte

☐ Başka bir kişi

GÖĞÜS ŞİKAYETLERİ

1. Çocuğunuzun göğsünden(cığerlerinden) hiç hırıltı-hışılı veya ısıık sesi geldi mi ?
(sebebi ne olursa olsun)

Hayır Gelmedi

Evet Geldi

Doğumundan bu yaşına kadar

☐☐

Son bir yıl içinde

☐☐

2. Son bir yıl içinde çocuğunuzun göğsünden (cığerlerinden) hırıltı-hışılı veya ısıık sesi geldiği için uykusundan kaç gece uyandı ? (yaklaşık olarak)

☐ Hiç uyanmadı.

☐ Haftada birden daha az (ayda en fazla 3 kez)

☐ Haftada bir veya daha fazla (ayda en az 4 kez)

3. Son bir yıl içinde çocuğunuzun göğsünden (cığerlerinden) hırıltı-hışılı veya ısıık sesi geldiği için konuşurken çocuğunuzun nefesinin yetmediği oldu mu ? (nefesi yetmediği için kesik kesik konuştuğu oldu mu ?)

☐ Hayır olmadı

☐ Evet oldu

4. Çocuğunuza doğumundan bu yana,

	Hayır	Evet
Astım teşhisi konuldu mu ?	☐	☐
Bronşit teşhisi konuldu mu ?	☐	☐
Astım bronşit teşhisi konuldu mu?	☐	☐
Allerjik bronşit teşhisi konuldu mu ?	☐	☐
Alerjik rinit (Bahar nezlesi /saman nezlesi) teşhisi konuldu mu ?	☐	☐
Atopik dermatit (egzema) teşhisi konuldu mu ?	☐	☐

5. Son 1 yıl içinde koşup oynarken, spor yaparken veya bunları yaptıktan hemen sonra çocuğunuzun göğsünden (ciğerlerinden) hışıltı-hırıltı veya ıslık sesi geldi mi?

☐ Hayır gelmedi

☐ Evet geldi

6. Son bir yıl içinde soğuk algınlığı, üşütmesi veya akciğer enfeksiyonu (zatürresi) yokken yani hasta değilken çocuğunuzda geceleri kuru öksürük oldu mu ?

☐ Hayır olmadı

☐ Evet oldu

BURUN ŞİKAYETLERİ

Bu bölümdeki sorular soğuk algınlığı, üşütmesi veya gribal enfeksiyonu yokken yani hasta değilken çocuğunuzda burun şikayetleri olup olmadığını öğrenmek için sorulmuştur.

1. Soğuk algınlığı üşütmesi veya gribal enfeksiyonu yokken, yani hasta değilken çocuğunuzda hiç burun akıntısı, burun tıkanıklığı veya hapşırık oldu mu ?

Hayır Olmadı

Evet Oldu

Doğumdan bu yaşına kadar üşütmesi

☐☐

Son 1 yıl içinde

☐☐

2. Son 1 yıl içinde, burun akıntısı, burun tıkanıklığı veya hapşırık şikayetleriyle beraber çocuğunuzun gözlerinde kaşınma (ovuşturma) ve sulanma (yaşarma) şikayetleri de oldu mu ?

☐ Hayır olmadı

☐ Evet oldu

3. Çocuğunuzun burun şikayetleri son bir yılın hangi aylarında ortaya çıktı ? (birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz)

☐ Ocak

☐ Mayıs

☐ Eylül

☐ Şubat

☐ Haziran

☐ Ekim

☐ Mart

☐ Temmuz

☐ Kasım

☐ Nisan

☐ Ağustos

☐ Aralık

4. Son 1 yıl içinde burun şikayetleri çocuğunuzun günlük yaşantısını ne kadar etkiledi ?

☐ Hiç etkilemedi

☐ Orta derecede etkiledi

☐ Az miktarda etkiledi

☐ Çok etkiledi

CİLT ŞİKAYETLERİ

1. Çocuğunuzun cildinde sebebine olursa olsun ara ara ortaya çıkan, sonra düzelen, sonra tekrar ortaya çıkan ve bu tekrarlamaları en az 6 ay devam eden kaşıntılı bir döküntü oldu mu ? (örneğin bu durum 1 yaşında başlamış aralarda düzelmiş ve 1.5 yaşına kadar sürmüş olabilir.)

Hayır Olmadı

Evet Oldu

Doğumundan bu yaşına kadar

☐☐

Son 1 yıl içinde

☐☐

2. Çocuğunuzdaki bu kaşıntılı döküntüler aşağıdaki yerlerde ortaya çıktı mı ?

	Hayır çıkmadı	Evet çıktı
Dirseklerinin iç yüzünde	☐	☐
Dizlerinin arkasında	☐	☐
Ayak bileklerinin önünde	☐	☐
Boynunda	☐	☐
Kulaklarının çevresinde	☐	☐
Gözlerinin çevresinde	☐	☐

3. Bu kaşıntılı döküntü ilk defa çocuğunuzun kaç yaşındayken ortaya çıktı ?

☐ 2 yaşından önce

☐ 2-4 yaş arasındayken

☐ 5 yaşında veya daha büyükken

4. Son 1 yıl içinde herhangi bir zamanda bu döküntülerin tamamen düzeldiği (kaybolduğu) oldu mu ?

☐ Hayır olmadı

☐ Evet oldu

5. Son 1 yıl içinde bu kaşıntılı cilt döküntüsü nedeniyle çocuğunuz kaç gece uykusuz kaldı ? (yaklaşık olarak)

☐ Hiçbir gece

☐ Haftada birden daha az (ayda en fazla 3 gece)

☐ Haftada bir veya daha fazla (ayda en az 4 gece)

RİSK FAKTÖRLERİ

1. Çocuğunuz zamanında mı doğdu ? (gününde mi doğdu ?)

☐ Evet zamanında doğdu

☐ Hayır erken doğdu Kaç gün önce ?

☐ Hayır geç doğdu Kaç gün sonra ?

☐ Bilmiyorum

2. Çocuğunuz yaklaşık olarak kaç kilo doğdu ?

.....

3. Çocuğunuz hiç anne sütü aldı mı?

☐ Evet aldı. Kaç ay aldı ?

☐ Hayır almadı

4. Çocuğunuz ikiz ya da üçüz mü ?

☐ Evet

☐ Hayır

5. Çocuğunuzun kardeşi var mı ?

☐ Evet

☐ Hayır

6. Çocuğunuz hiç yuvaya kreşe veya bakım evine gitti mi ?

☐ Evet Kaç yaşında gitmeye başladı ?

☐ Hayır

AİLE BİREYLERİNDE ALLERJİK HASTALIK ÖYKÜSÜ

1. Çocuğunuzun annesi,

	Hayır Geçirmedi	Evet Geçirdi
Astım hastalığı geçirdi mi ?	☐	☐
Bahar nezlesi (saman nezlesi) hastalığı geçirdi mi ?	☐	☐
Egzema hastalığı geçirdi mi ?	☐	☐

2. Çocuğunuzun babası,

	Hayır Geçirmedi	Evet Geçirdi
Astım hastalığı geçirdi mi ?	☐	☐
Bahar nezlesi (saman nezlesi) hastalığı geçirdi mi ?	☐	☐
Egzema hastalığı geçirdi mi ?	☐	☐

3. Çocuğunuzun abisi / ablası / kardeşleri,

	Hayır Geçirmedi	Evet Geçirdi
Astım hastalığı geçirdi mi ?	☐	☐
Bahar nezlesi (saman nezlesi) hastalığı geçirdi mi ?	☐	☐
Egzema hastalığı geçirdi mi ?	☐	☐

SİGARA İÇİLME DURUMU

1. Çocuğunuzun annesi ,

	Hayır içmiyor/ içmedi	Evet içiyor/içti
Şu anda sigara içiyor mu ?(tek tük bile olsa)	☐	☐
Çocuğunuz 1 yaşına gelinceye kadar sigara içti mi ? (tek tük bile olsa)	☐	☐
Hamileyken sigara içti mi ? (tek tük bile olsa)	☐	☐

2. Şu anda çocuğunuzun oturduğu evin içinde (yanında içilmese bile) sigara içiliyor mu ?

☐ Hayır içilmiyor

☐ Evet içiliyor

Günde kaç tane ?

OTURDUĞUNUZ EVİN ÖZELLİKLERİ

1. Çocuğunuzun şu anda oturduğu evde salon dahil kaç oda var ?
(mutfak, banyo ve tuvalet hariç)

.....

2. Şu anda çocuğunuzun oturduğu evde/evin dışında aşağıdaki hayvanlar var mı ?

	Hayır yok	Evet var
Böcekler	☐	☐
Kedi	☐	☐
Köpek	☐	☐
Kuş	☐	☐
Bunlardan başka bir hayvan	☐	☐

3. Çocuğunuz 1 yaşına gelinceye kadar oturduğu evde/evin dışında aşağıdaki hayvanlar var mıydı ?

	Hayır yok	Evet var
Böcekler	☐	☐
Kedi	☐	☐
Köpek	☐	☐
Kuş	☐	☐
Bunlardan başka bir hayvan	☐	☐

4. Çocuğunuzun oturduğu evi ,

	1 yaşına kadar nasıl ısıtıyordunuz ?	Şu anda nasıl ısıtıyorsunuz ?
Odun / kömür sobası	☐	☐
Kalorifer	☐	☐
Kombi	☐	☐
Katalitik soba	☐	☐
Elektrik sobası	☐	☐
Hiçbir ısıtma sistemi yok	☐	☐

5. Şu anda çocuğunuzun oturduğu evde rutubet /küf /mantar olan bir alan var mı ?

☐ Hayır yok

☐ Evet var

6. Bir yaşına gelinceye kadar çocuğunuzun oturduğu evde rutubet /küf /mantar olan bir alan var mıydı ?

☐ Hayır yoktu

☐ Evet vardı

SOSYOEKONOMİK DURUM

1. Anne Babanın eğitim durumu nedir?

	Anne	Baba
Yüksek lisans / Doktora	☐	☐
Yüksekokul / üniversite	☐	☐
Lise	☐	☐
Ortaokul	☐	☐
İlkokul	☐	☐
Okur yazar	☐	☐
Okur yazar değil	☐	☐

2. Sağlık harcamalarınızı nasıl karşılıyorsunuz ?

- ☐ SGK
- ☐ Özel Sağlık Sigortası
- ☐ Diğer

3. Ekonomik durumunuzu nasıl tanımlıyorsunuz ?

- ☐ Gelirim giderimden fazla
- ☐ Gelirim ve giderim eşit
- ☐ Giderim gelirimden fazla

4. Oturduğunuz evin mülkiyeti kime ait ?

- ☐ Kendi evimizde oturuyoruz
- ☐ Kira
- ☐ Lojman
- ☐ Diğer

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Öznur KARACA VURAL

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C. vatandaşı

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce) (2010-2017)

Giresun Fen Lisesi (2005-2009)

Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu (2002-2005)

Yeşilgiresun İlköğretim Okulu (1997-2002)

III- Ünvanı: Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2019-halen)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi (2018-2019)

Tirebolu Devlet Hastanesi (2017-2018)

V - Bilimsel Etkinlikleri

26. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi (2022)

44. Pediatri Günleri (online) (2022)

27. Ulusal Alerji ve Klinik İmmunoloji Kongresi (online) (2020)

VI - Diğer Bilgiler

Uluslararası Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) Uygulayıcı Eğitimi Kursu (2022)

Tütün Bağımlılığı Tedavisi Eğitimi (2022)

Çocuk Radyoloji Direk Grafi Kurs Programı (2022)

Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı (2022)

Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (2020)

Neonatal Resusitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası (2019)