



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

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU SIKLIĞI,
NEDENLERİ VE
MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİNLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melih HANGÜL

Antalya, 2015





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

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU SIKLIĞI,
NEDENLERİ VE
MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİNLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melih HANGÜL

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Sema AKMAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2014.04.0103.011 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime katkısı bulunan tüm hocalarıma,

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof.Dr. Sema AKMAN'a, ve tez çalışmamın başlangıç aşamasında bilgi ve birikimi esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Tuba TUĞRUL'a

Tez çalışmamın büyük kısmının şekillendiği ve tezimin laboratuvar ölçümlerinin yapıldığı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın ve Araştırma Laboratuvarı'nın değerli çalışanlarına ve Prof.Dr. S.Halide AKBAŞ hocama,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve zorlukları birlikte göğüslediğimiz başta eş kıdemlilerim olmak üzere tüm asistan ve diğer mesai arkadaşlarıma, ayrıca tez ile ilgili deneyimlerini aktaran Aslı YALÇINKAYA'ya

Tıp Fakültesi öğrenciliğimden itibaren arkadaşlığı ve samimi aile dostluğu ile her zaman yanımda hissettiğim Necmettin KORUCUK ve ailesine, Veysel TOSUN ve ailesine

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri sürekli beni destekleyen, yardımlarını esirgemeyen ve her türlü bilgi birikimini aktaran değerli kıdemlim İsmail ÇETİNER ve Ebru ÇETİNER'e

Tez çalışmam boyunca zaman, yardım ve bilgi birikimi esirgemeyen değerli arkadaşım İbrahim Cemal MASLAK 'a

Asistanlığımız boyunca yardım ellerini üstümüzden hiç çekmeyen anabilim dalı sekreterlerimiz Ümmü ve Yeliz'e,

Bugüne gelmemde büyük katkısı olan ve her zaman arkamda ve bana destek olan canım aileme,

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Genetik	4
2.1.5. Patogenez	5
2.1.6. Klinik Bulgular	7
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	12
2.1.8.Tanı	13
2.1.9. Tedavi	14
2.2. İmmün Sistem ve Değerlendirilmesi	16
2.2.1. İmmün Sistem	16
2.2.2. Doğal İmmünite (bağışıklık)	17
2.2.3. Doğal İmmünitenin Elemanları	17
2.2.3.1. Epitel Tabakası	18
2.2.3.2. Fagositer sistem hücreleri	18
2.2.3.3. Doğal İmmün Sistemin Sitokinleri	18
2.2.3.4. Kompleman Sistemi	18
2.2.3.5. Mannoz Bağlayıcı Lektin	19
2.2.3.5.1 Mannoz Bağlayıcı Lektinin ve Lektin yolağı	19
2.2.3.5.2. Mannoz Bağlayıcı Lektinin Fonksiyonları	19
2.2.3.5.3. Mannoz Bağlayıcı Lektin Ve Hastalıklarla İlişkisi	20
2.2.4. Edinsel İmmünite	22
2.2.5. İmmünglobulin (Antikor) Eksiklikleri	23
2.2.6. Sık Hastalanan Çocuğa Yaklaşım	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Olgular	27
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	28
3.3. İstatistiksel Analiz	30

4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	69
7. ÖZET	75
8. ABSTRACT	78
9. KAYNAKLAR	81



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
Anti-TNF- α	Anti- Tümör nekrozis faktör alfa
ALS	Absolü lenfosit sayısı
ANS	Absolü nötrofil sayısı
ARA	Akut romatizmal ateş
ASC	Apoptosis associated speclike protein with CARD
ASO	Antistreptolizin-O
C1r	Kompleman 1 r serin proteaz
C1s	Kompleman 1 s serin proteaz
C2	Kompleman 2
C3	Kompleman 3
C4	Kompleman 4
C5a	Kompleman 5 a
CARD	Caspase recruitment domain
CASP1	Caspase 1
CRP	C-reaktif protein
EEG	Elektroensefalografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
HBV	Hepatit B virusu
HCV	Hepatit C virusu
IL-1	İnterlökin 1
IL-1 β	İnterlökin 1 beta
IL-2	İnterlökin 2
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
Ig A	İmmünglobulin A
Ig E	İmmünglobulin E
Ig G	İmmünglobulin G
Ig M	İmmünglobulin M
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu

MASPs	Mannoz bağlayıcı lektin ile ilintili serin proteaz
MBL	Mannoz bağlayıcı lektin
MEFV	Mediterranean Fever
NK	Naturel killer
NSAI	Non steroid antiinflamatuvar
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
PYD	Pyrin domein
SAA	Serum amiloid A
SCID	Severe combined immunodeficiency
SDS	Standart sapma
SLE	Sistemik lupus eritamatozus
TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hasta grubu yaş dağılımı	31
4.2. Kontrol grubu yaş dağılımı	31
4.3. AAA hastalarının tanı anındaki klinik yakınmaları	32
4.4. AAA hastalarının atak anındaki klinik yakınmaları	33
4.5. Hastaların mutasyonlarının dağılımı	34

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. AAA için tanısal laboratuvar değerlerin duyarlılık ve özgünlüğü	12
2.2. Antikor yapım kusurlarının sınıflandırılması	24
4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	31
4.2. Retrospektif değerlendirmede hasta ve kontrol grubunun ÜSYE sıklığı dağılımı	35
4.3. Prospektif izlemde hasta ve kontrol grubunun ÜSYE sıklığı dağılımı	35
4.4. Retrospektif ve prospektif izlemde sık ÜSYE geçiren hasta ve kontrol grubunun dağılımı	36
4.5. İnflamatuvar belirteçleri pozitif olanlarla sık ÜSYE arasındaki ilişki	36
4.6. Sık ÜSYE ile kolşisin kullanım dozu arasındaki ilişki	36
4.7. Hasta ve kontrol grubunun serum ASO düzeylerinin karşılaştırılması	37
4.8. Hasta ve kontrol grubunun ASO pozitifliği olanların dağılımı	37
4.9. Otit, pnömoni ve İYE geçiren hasta sayısı	38
4.10. PİY açısından 2 ve üzeri pozitif bulgusu olan hasta ve kontrol grubunun dağılımı.	39
4.11. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları	40
4.12. Hasta ve kontrol grubunun tam kan sayımına göre dağılımı	41
4.13. Hasta ve kontrol grubu immünglobulin düşüklüğü olanların dağılımı.	42
4.14. Sık ÜSYE geçiren AAA hastaları ile sık ÜSYE geçirmeyen hastaların immün belirteçlerinin karşılaştırılması	43

4.15.	Sık ÜS YE ile immün belirteçler ve serum ASO düzeyi arasındaki korelasyon	44
4.16.	Serum ASO düzeyi ile immün belirteçlerin düşüklüğü arasındaki ilişki	44
4.17.	Hasta ve kontrol grubunda C3 ve C4 düşüklüğü olanların dağılımı	46
4.18.	Hasta ve kontrol grubunun serum MBL düzeylerinin karşılaştırılması	45
4.19.	MBL düzeyi < 600 ng/ml olan ve ≥600 ng/ ml olan hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması	46
4.20.	M694V mutasyonu ile immün belirteçlerin düşüklüğü ve ASO pozitifliği arasındaki ilişki.	47
4.21.	M694V mutasyonu ile sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitif olanlar arasındaki ilişki	47
4.22.	V726A mutasyonu ile immün belirteçlerin düşüklüğü ve ASO pozitifliği arasındaki ilişki	48
4.23.	V726A mutasyonu ile sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitif olanlar arasındaki ilişki	49
4.24.	E148Q mutasyonu ile immün belirteçlerin düşüklüğü ve ASO pozitifliği ile arasındaki ilişki	50
4.25.	E148Q mutasyonu ile sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitif olanlar arasındaki ilişki	50
4.26.	M680I mutasyonu ile immün belirteçlerin düşüklüğü ve ASO pozitifliği ile arasındaki ilişki	51
4.27.	M680I mutasyonu ile sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitif olanlar arasındaki ilişki	52
4.28.	R202Q mutasyonu immün belirteçlerin düşüklüğü ve ASO pozitifliği ile arasındaki ilişki	52

4.29.	R202Q mutasyonu ile sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitif olanlar arasındaki ilişki	53
--------------	--	-----------



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kalıtsal periyodik ateşler adı ile anılan otoinflamatuvar hastalıklar grubunda yer alan hastalıkların en özgün örneği, ülkemizde en yaygın olarak görülen ve en iyi tanımlanmış olan “Ailesel Akdeniz Ateşidir” (AAA) (1).

AAA, bilinen provoke edici faktörler olmadan ortaya çıkan, otoantikorların ya da antijene özgün T hücrelerinin olmadığı bir otoinflamatuvar hastalıktır. AAA, herediter oto-inflamatuvar hastalıkların bir prototipi olup, kendini sınırlayan akut ateş epizotları, düzensiz aralıklarla tekrarlayan poliserozit ve amiloidoz gelişimi ile karakterizedir (1). Otozomal resesif geçişli olduğu kabul edilen hastalığın, son yıllarda otozomal dominant geçişli olduğu da gösterilmiştir (2).

AAA hastalığının geni olan MEFV (Pirin) geni, 16. Kromozomun kısa kolunda saptanmıştır ve Pirin/Marenostrin adlı proteini kodlamaktadır. MEFV geni üzerinde bu güne kadar 183 adet mutasyon, polimorfizm ve DNA sekans varyantının tanımlandığı bildirilmiştir (2). Hastalıkla ilişkili mutasyonlar genellikle genin 10, 5, 3 ve 2. eksonlarında saptanmıştır. Ülkemizde taşıyıcılık oranı %20’dir ve en sık görülen dört mutasyon 2. ve 10. eksonda yer alan M694V, M680I, M694I, V726A’dır (3).

AAA tanılı hastaların klinik izleminde yaşitlarına göre daha sık olarak üst solunum yolu enfeksiyonlarına (ÜSYE) yakalandıklarını düşündüren bulgular vardır. Literatürde AAA hastalarının serum Antistreptolizin O (ASO) düzeyi kontrol gruplarına göre daha yüksek değerlerde olduğu ve akut romatizmal ateş (ARA) hastalığının MEFV mutasyonu taşımayanlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir (4,5). Bu bilgiler AAA olan hastalarda semptomsuz ya da semptomlu olarak geçirilen ÜSYE sıklığının daha fazla olduğunu desteklemektedir. AAA’lı hastalarda sık ÜSYE oluşunu ve nedenlerini irdeleyen yeterince çalışma yoktur.

Son yıllarda kompleman sisteminin aktivasyonunda alternatif yollardan biri olan lektin yolunun en önemli proteini olan mannoz bağlayan lektinin (MBL), proteinlerinin kodlandığı gen bölgelerindeki mutasyonlar ve gen ifadesini düzenleyen bölgedeki nükleotid değişikliklerinin, MBL üretimindeki bireysel

farklılıkların nedeni olabileceği ve bu genetik polimorfizmin hem in vivo hem de in vitro ortamda MBL salınımını etkilediği gösterilmiştir. MBL'nin serum düzeyinin bireylerde düşük olmasının enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca MBL düzeyinin düşük olmasının, hastalığın şiddetini ve tedaviye yanıtı etkilediği de bildirilmiştir (6,7). MBL eksikliğinin, insanlarda sık rastlanan immün yetersizlik olması ve özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına eğilimi arttırdığının gösterilmesi nedeniyle ayrı bir önemi vardır (8).

Ayrıca MBL gen polimorfizminin ve MBL düzeyinin düşük olmasının bazı otoimmün hastalıkların oluşumuna katkıda bulunabileceği de gösterilmiştir. MBL2 gen polimorfizminin SLE gelişimi için risk faktörü olduğu ve Sjögren sendromunun gelişmesine de katkı sağladığı gösterilmiştir (9,10). MBL'nin romatoid artrit ve Behçet hastalığının patogenezinde rol aldığı, düşük serum MBL düzeyleri olanlarda semptomların daha erken ve şiddetli olduğu gösterilmiştir (11,12).

Çalışmamızdaki amacımız, AAA'lı hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonuna yatkınlık olup olmadığının ve buna neden olabilecek immün sistem yetersizliğinin araştırılmasıdır. Bu bağlamda, enfeksiyona yatkınlık nedeni olabilecek lökopeni, nötropeni, immünglobulin, kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) eksiklikleri, HBs antikör yanıtları ve MBL düzeylerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçiş gösteren, düzensiz aralıklarla tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, sinovit, plörit ve/veya deri döküntüleri ile karakterize sistemik otoinflamatuvar bir hastalık olup, yeterli tedavisi yapılmadığında ise AA tipi amiloidoz gelişimine neden olabilen bir hastalıktır (1).

2.1.2. Tarihçe

Hastalık ilk olarak 1908 yılında ‘Unusual paroksismal syndrom’ ifadesiyle 16 yaşında bir kız hastada Janeway ve Rosenthal tarafından tanımlanmıştır (13,14). 1945’de Siegel 10 hastanın bulgularını ‘‘Benign Paroksismal peritonit’’ adı altında yayınlarak, ilk doğru ve ayrıntılı klinik tanımlamayı yapmıştır (14). Bening paroksismal peritonit şeklinde ifade edilen hastalık 1960’larda Sohar ve arkadaşları tarafından ayrıntılı olarak tanımlanıp ‘‘Familial Mediterranean Fever’’ şeklinde isimlendirilmiştir (15).

1970’li yıllara kadar daha çok hastalığın klinik özellikleri ve tanımlanması üzerinde durulurken, 1972 yılında Goldfinger tarafından tedavide kolşisinin faydaları gösterilmiştir (16). Aynı yıl Dr. Emir Özkan AAA’da kolşisin kullanımını önermiştir (17). Sonrasında kolşisin tedavisinin ataklar üzerindeki ve amiloidoz gelişimine yönelik etkisi araştırılmıştır (18).

1992 yılına gelindiğinde ise AAA hastalığının genin 16. kromozomunun kısa kolunda olduğu bulundu. 1997 yılında ise gen tümüyle deşifre edilerek Uluslararası AAA konsorsiyumu ve Fransız AAA konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız olarak kopyalandı. Genetik tanımlamalar sonrası hastalıkla ilgili yeni bir dönem açılmış olup çalışmalar bu yöne doğru kaymıştır (18, 19).

2.1.3. Epidemiyoloji

AAA hastalığı Akdeniz havzasında bulunan toplumlarda daha sık görülmekle birlikte nadir olarak diğer bölgelerdeki toplulukları da etkilediği bilinmektedir (20). Akdeniz çevresindeki Türkler, Sefaradik Yahudiler, Ermeniler, Araplarda sık görüldüğü bilinmekle beraber, kısa zaman önce bu yüksek risk taşıyan etnik grupların dışında Japonlar, İtalyanlar, Amerikalılar, Yunanlılar ve Hispanik hastalarda da tanımlanmıştır. Bu durumun 20. yy da yaşanan yoğun kıtalar arası göçle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (1,21).

Hastalığın yüksek risk taşıyan topluluklardaki taşıyıcı sıklığı 1/5-1/10 arasında değişmektedir. Bu durum otozomal resesif bir hastalık için en yüksek oranlardan biridir (21). AAA hastalığının prevalansının ise 1/250-1/1000 arasında olduğu bildirilmiştir. Türkiye’de AAA prevalansı 1/1073’dir (22).

Hastalık tipik olarak çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamakla birlikte, ilk atak sıklıkla 10 yaş altı çocuklarda görülmektedir. Bunun dışında hastalığın %20 oranında 2 yaş altı çocuklarda hatta bebeklik döneminde de atakları başlayan olgular da mevcuttur (21, 23). Genel anlamda baktığımızda hastaların %90’nın 20 yaş altı olduğu ancak % 5’inde de hastalığın 30 yaş üzerinde başladığı görülmüştür (20). AAA her iki cinsiyeti eşit oranda etkilemekle olup erkek cinsiyette daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (15, 22, 23).

2.1.4. Genetik

AAA herediter otoinflatuar hastalıklar içerisinde en sık Mendelian biçimde kalıtılan otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (24).

AAA den sorumlu gen 1992 yılında, 16. kromozomun kısa kolunda "16p13.3" olarak tanımlanmıştır. 1997 yılında klonlanan gen Mediterranean FeVer (MEFV) olarak adlandırılmış olup, RoRet gen ailesinin üyesidir. MEFV geni 10 kilo baz uzunluğunda ve 10 eksonlu olup 781 amino asitli protein olan ve myeloid hücrelerde gösterilen pirin veya marenostin denen proteini kodlar. Ekson 10 ve ekson 2, AAA ile ilgili pek çok mutasyonu taşır (1,19).

Bu zamana kadar yapılan araştırmalarda yaklaşık 304 tane mutasyon gösterilmiştir (25). Bu mutasyonları çoğu yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar olup proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirmektedir (1).

En sık görülen 5 mutasyondan 4 ‘ü ekson 10 (M694V, V726A, M680I, M694I) üzerinde olup bir tanesi de ekson 2 (E148Q) de yer almaktadır. Akdeniz havzasında bulunan AAA hastaların üçte ikisinde bu mutasyonlar görölmektedir. En sık görülen bu mutasyonların farklı etnisiteye sahip toplumlardaki sıklığında değişimler olduğu da görölmüştür (26).

M694V mutasyonun daha sık olarak Sefaradik Yahudiler, Türkler ve Ermenilerde göröldüğü, E148Q’nun Avrupa toplumunda ve Türklerde, M694I’nın Araplarda, M680I’nın Ermenilerde daha sık olarak göröldüğü saptanmıştır (26).

Klinik bulguları olan AAA’lı hastaların %70’i heterozigottur ve genetik analizle saptanan 2 mutasyondan biri mevcut olarak bulunmaktadır (26).

En sık olarak görülen yanlış anlamlı mutasyon M694V (metiyonin 694’üncü kodanda valinle yer değiştirmesi) vakaların %20-67’sinde görölmekte olup tam penetrasyonla ilişkilidir. Bu gende homozigot mutasyon olması durumunda, hastalığın şiddetinde artış ve amiloidoz için artmış bir risk faktörü vardır. V726A mutasyonu ise vakaların %7-35’inde görölmekle birlikte daha hafif bir hastalık ve düşük amiloidoz riski ile ilişkilidir. E148Q ise düşük penetrasyon, çok hafif bir fenotiple ilişkilidir. Bu bulgular fenotipik farklılıkların değişik mutasyonlar ile birlikte olabileceğini düşündürmektedir (1,26).

Otozomal resesif geçiş gösterme özelliği bulunan bu hastalık, diğer resesif hastalıklarda olduğu gibi bazı heterozigot hastalar az klinik özellik gösterebilir ve yükselmiş akut faz reaktanları ile birlikte olabilir ya da olmayabilir (1,26).

2.1.5. Patogenez

AAA etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Alta yatan nedenin immünolojik olaylara bağlı olduğu düşünülmekle birlikte, genetik temeline yönelik önemli ilerlemeler olmuşsa da patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (18).

Bugün için etyopatogenezin açıklanmasında en önemli bilgi, hastalardaki inflamatuvar sürecin baskılanmasındaki bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. AAA olan hastaların serum sitokin düzeyleri incelendiğinde, proinflamatuvar sitokin olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve dolaşan nötrofil sayılarında artış olduğu saptanmıştır (1).

1997 yılında kopyalanmış olan MEFV geni 10 eksonluk orta büyüklükte (yaklaşık 10 kilo bazlık) bir gen olup, 781 amino asitlik bir proteini kodlamaktadır. Bu proteine uluslararası konsorsiyum grubu ateş anlamına gelen “pyrin”, Fransız grup ise Latince Akdeniz anlamına gelen “mare nostrum” kelimelerinden oluşan marenostirin adını vermişlerdir. Her iki isim de halen günümüzde kullanılmaktadır (24).

Bu protein özellikle primer olarak doğal immün sistem hücrelerinde eksprese edilmektedir. Pirin proteininin sitoplazmada apoptoz ve inflamasyonun kontrolünden sorumlu inflamazom kompleksinde görev aldığı gösterilmiştir. Bu görevin, amino ucundaki pirin bölgesinin, diğer pirin bölgesi içeren proteinlerle homotipik etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir (1,24,28).

“Pyrin/marenostirin”, “death domain” süper ailesinin bir üyesi olup, diğer proteinlerle etkileşimi sağlayan 4 farklı fonksiyonel domain (yapı) içerir. (PYD, B30.2 Domain, B-Box, coiled-coil- CC-) (1,22).

Pirin domaini inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde ve apoptoziste yer alan 92 amino asitlik N-terminal domainini içerir. Pirin proteini hücre içinde ASC (apoptosis-associated specklike protein with a CARD) gibi bir proteinle ilişki kurarak, bunun üzerinden anti inflamatuvar yanıtın oluşmasını sağlar (1, 24).

ASC yapısal olarak amino ucunda pirin domaini (PyD), karboksi ucunda “caspase recruitment domaini” (CARD) içeren bir proteindir. ASC’nin, PyD domaini sayesinde, diğer PyD içeren proteinlerle (pirin vb.) bağlantı

kurabilmektedir. ASC, prokaspaz-1'e (IL-1 β "converting" enzim) bağlanarak onun agregasyonunu ve oto aktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif kaspaz-1, pro-IL-1 β 'yı IL-1 β 'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1, kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Pirin proteini fonksiyonel olduğu zaman, amino ucundaki pirin bölümü ile, bir adaptör protein olan ASC proteininin pirin bölgesine bağlanır. Bu sayede, ASC proteininin kriyopirin ve diğer proteinlerle etkileşerek kaspaz-1 (CASP1) enzimini aktive etmesini engeller (1,24,29).

Defektif yani mutasyona uğramış bir MEFV geni olması durumunda, hatalı üretilmiş olan pirin proteini AAA'lı hastalarda fonksiyonel olarak inaktif bulunmuştur.

Bu durumda pirin proteini ve ASC arasında yeterli bağlantı olmaması sonucunda IL-1 β 'nın kontrolsüz işlenmesi ve salınmasına neden olarak inflamasyonu artmasına ve kontrol altına alınamamasına neden olacaktır (1).

Sonuç olarak inflamasyonun baskılanmasında rolü olan proteini kodlayan MEFV genindeki mutasyonların varlığında, inflamatuvar yanıtın baskılanması yetersiz olmakta, inflamasyon bölgesine göç eden inflamatuvar hücrelerin programlanmış ölümleri gecikmekte ve AAA'nın ateşli atakları gelişmektedir (21).

2.1.6. Klinik Bulgular

AAA hastalığı tekrarlayıcı ateş atakları, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artralji, artrit, miyalji ile karakterize olup, daha az oranda görülmekle birlikte, erizipel benzeri deri döküntüleri, perikardit, orşit ve tunica vaginalisin tutulumu ile hastalar karşımıza gelebilmektedir (22,23).

Hastalığın tanı alma yaşı çocukluk ve erken ergenlik dönemine rastlamaktadır. Hayatın ilk on yılında %50 oranında görüldüğü, ilk 20 yaşta ise %90, 30 yaşın üstünde ise ancak % 5 oranında saptandığı görülmüştür (27). Kızlara göre erkeklerde daha sık görülmektedir (22).

AAA' da tipik atakların şekli, ani başlayan ve hızla yükselen ateş şeklindedir. Ataklar genellikle 12-72 saat arasında sonlanır, ancak artralji veya artrit daha uzun süreli seyredebilir. Ataklar arasında düzenli bir zaman aralığı olmadığı gibi süresi ve klinik özellikleri de ataktan атаğa farklılıklar gösterebilir.

Sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte azalır. Hastalar ataklar arası dönemlerde tamamen aktif ve sağlıklıdır (21).

Atakları tetikleyen belirgin bir faktör tespit edilemediyse de emosyonel stres, aşırı fiziksel aktivite ya da menstruasyonla tetiklenebilmektedir (1). Atakların sonlanmasından sonra, hastalar tekrar aktif ve sağlıklı hayatlarına devam eder. Atak sırasında artmış olan akut faz reaktanlarının da, tekrar normal sınırlara geldiği görülmüştür (21).

Ateş: Hastalığın en tipik bulgularından biridir ve hastaların %98'inde bulunur (21). Hafif bir ateşten 40° C'ye kadar olabilir (30). Ateş, hemen daima vardır, ancak ateşsiz atak tanımlayan az sayıda hasta olabileceği de bilinmektedir. Bu hastalarda ateş, fark edilmeyecek kadar düşük şiddette yükselmektedir. Ateş atak boyunca devam eder ve ortalama 12-72 saat kadar sürebilir. Genelde ateşe diğer bulgular eşlik eder, fakat nadir de olsa yalnız ateşle seyreden olgular da tarif edilmiştir. Diğer yandan hastalığın ilk ve tek bulgusu olabilir. Zamanla diğer bulgular hastalığa katılabilir (31). Kolşisin tedavisi alan hastalarda atak sırasında ateş gelişmeyebilir (27).

Karın ağrısı: Ateşten sonra hastalığın en sık görülen bulgusudur. Hastaların %85-%95'inde bulunmaktadır. Karın ağrısı hastaların çoğunlukla günlük aktivitesini kısıtlayacak düzeyde olmaktadır (21).

Karın ağrısına yol açan, peritonda oluşan aseptik serozittir (30). Karın ağrısı prodromal bulgu ve belirti olmaksızın aniden başlar, bir kadrana sınırlandırılmış veya tüm karında yaygın olabilir. Genellikle ateşe eşlik etmekle birlikte nadiren tek başına karın ağrısı şeklinde de olmaktadır. Genellikle ateşten 1-2 saat sonra başlayıp ateşli periyod geçtikten birkaç güne kadar devam edebilmektedir. Bulgular hafif karın distansiyonundan ağır peritonit tablosuna kadar değişen geniş klinik yelpazeye sahiptir. Hastaların bu dönemde ayakta direkt karın grafiği çekilmesi durumunda, periton inflamasyonuna bağlı oluşmuş olabilecek ileusa bağlı hava sıvı seviyelerine rastlanabilmektedir (22, 27).

Ağrıya çoğunlukla bulantı, kusma ve kabızlık eşlik edebilir. Atak sonrasında belirginleşen ishal hastalığın önemli klinik bulgularından birisidir ve bu olguların yarısında bu dönemde dışkıda gizli kan bulunmaktadır (30). Peritoneal inflamasyon peristaltizmi yavaşlatır ve erişkin hastalar ishalden daha

çok kabızlıktan yakınır, buna karşılık çocuklar ise ishalden daha sık yakınır (27).

Karın ağrısı tablosu lokalize de olabildiği için hastalar benzer belirti ve laboratuvar bulguları nedeniyle apendisit, kolesistit gibi yanlış tanıları almaktadır. Bundan dolayı hastaların ortalama %30-40'ında tanı atlanmakta, apendektomi veya kolesistektomi uygulanmaktadır. Daha nadir olarak posterior peritonun etkilenmesine bağlı renal koliği veya akut pelvik inflamatuvar hastalığı düşündürülebilir (27).

Eklem bulguları: Ateş ve karın ağrısından sonra hastalarda görülen üçüncü en sık bulgudur. Yaklaşık olarak hastaların %75'inde görülmektedir (30).

AAA'nın klasik eklem tutulumu akut monoartrittir. Genellikle alt taraf eklemlerini, özellikle ayak bileği ve dizi tutar. Daha sonra ise sırası ile kalça, el bileği, omuz ve dirsekler hastalığa katılabilir. Oluşmuş olan bu artirit genellikle sekel bırakmayan, gezici olmayan, hasara yol açmayan akut monoartrittir. Çok nadiren oligo veya poliartiküler tipte eklem tutulumu ve uzamış artritler görülebilir. Tutulan eklem ise oldukça şiş ve kızarıklık görünümündedir. Aniden spontane olarak veya uzun yürüyüş gibi efor veya minör travma ile ortaya çıkabilmektedir (22, 30).

Karakteristik özellikleri 24 saat içinde çok yüksek bir ateş, ayak bileği, diz, kalça gibi büyük eklemlerden birinin tutulması, sekel bırakmadan 24-48 saat içerisinde belirti ve bulguların kademeli olarak gerilemesidir (32).

Sinovyal sıvı steril olmakla birlikte yüksek sayıda nötrofil içerip, pürülan görünümde olabilir. Fakat gram boyama ve kültür sonuçları negatiftir (24, 30).

Artrit, klinik bulgular arasında en uzun sürendir, genellikle 1 haftada iyileşme eğilimindedir. Fakat bazı artrit vakalarının birkaç ay ya da yılı bulan ancak yine kendiliğinden ve sekelsiz kaybolan kronik seyirli olduğu görülmüştür. Bu kronik seyirli olan artritlerin %5 kadarında da geriye dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkabilir (22, 30).

Göğüs ağrısı: Plevral ataklar ani başlangıçlı, tek taraflı ve aniden gerileyen febril plevrit şeklindedir. Hastaların yaklaşık olarak %45'inde görülmektedir. Hastalar, ağrılı nefes almaktan yakınmaktadırlar. Fizik muayenede etkilenen tarafta solunum sesleri azalmıştır. Radyografik görüntüleme

yapıldığında etkilenen tarafta kostofrenik açının kapalı olduğu görülebilir. Bu alandaki plevral mayi eksüda niteliklidir. Bulgular 48 saat içinde düzelmektedir (24, 32).

Perikardit: Perikardit nadiren görülmektedir. Sternum arkasında, ağrı ile karakterizedir. Elektrokardiyogramda ST yükselmesi tespit edilebilir. Radyografilerde kalp gölgesinde geçici büyüme ortaya çıkabilmektedir. Ekokardiyografide perikardiyal efüzyon bulunabilir (32).

Cilt bulguları: AAA'da erizepel benzeri eritem olarak ifade edilen bir döküntü bulunur. Hastaların yaklaşık olarak %20-25'inde bu bulgulara rastlanmaktadır (30). Genellikle lezyonlar alt ekstremitelerin distalinde, kırmızı, sıcak, deriden kabarık eritem şeklinde lezyonlardır. Sellülit ile karışabilir (21). Ortalama olarak bir iki gün kadar sürüp daha sonrasında kendiliğinden geçer (27). Tek başına görülebileceği gibi diğer semptomlara da eşlik edebilir. Hücresel histopatolojik incelemede ödem, dermiste hiperemi, polimorflardan zengin hücresel infiltrasyon görülür (24) .

Diğer bulgular: AAA'lı hastalarda bu tutulumların dışında nadir olarak görülebilen hastalığa eşlik eden akut skrotal tutulum, uzamış febril myalji, nörolojik tutulum ve vaskülit gibi tablolar da tanımlanmıştır (21).

Akut skrotum tablosu tunika vaginalis inflamasyonu ile genellikle tek taraflı ağrı ve kızarıklıkla ortaya çıkar. Bu vakalarda yaklaşık 12 saatte giderek artan ağrı, ateş, skrotal şişme ve ödem oluşur. Testis torsiyonu ile karışabilecek bir durum olup ilk atak anında oluşmuş olması durumunda tanının atlanmasına neden olabilir. Skrotal atak tek başına veya abdominal atakla birlikte görülebilmektedir (24, 33).

Nörolojik tutulum sık olmayıp genellikle ataklara eşlik eden baş ağrısından hastalar şikâyet ederler. Nadiren olgularda aseptik menenjit gelişebilmektedir. Ayrıca febril konvülzyon ve elektroensefalografi (EEG) anormallikleri saptanan olgular bildirilmiştir (30).

Hastaların %20 kadarında da kas bulguları görülebilmektedir. Bu hastalarda özellikle uzun süre ayakta kalma ya da egzersiz sonralarında kısa veya uzamış febril adale atakları şeklinde ortaya çıkar. Birkaç saatten bir güne kadar uzayabilir. Kısa ataklar şeklinde olan kas ağrıları nonsteroid antiinflamatuvar

ilaçlar (NSAİ) ve istirahat etmekle azalır. Bunun dışında kullanılan kolşisin veya fibromyalji hastalığı da bu hastalarda kas ağrıları yapabilmektedir (24, 15).

Uzamış febril myaljide ise uzun süreli düşük dereceli ateş, artmış sedimantasyon hızı, lökositoz ve hiperglobulinemi ile birlikte olan ciddi, günlük aktiviteleri engelleyen, güçten düşürücü kas ağrısı vardır. Yüksek ateş, karın ağrısı, ishal, artrit/artralji ve Henoch-Schönlein purpurasını taklit eden geçici vaskülitik döküntüler gibi belirtiler olabilir. Uzamış febril miyalji genellikle altı ile sekiz hafta sürer ve prednizon ile tedaviye iyi yanıt verir. Streptokoklar, bu sendromu tetikleyici ajanlardan biri olabilmektedir (29,31,33).

AAA'da bazı vaskülitler artmış sıklıkta görülmektedir. Henoch-Schönlein purpurası ve poliarteritis nodoza gibi vaskülitlerin bu hastalarda normal popülasyona göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Henoch-Schönlein purpurası ve poliarteritis nodoza geçirmiş olan hastalarda AAA'nın da sorgulanması lazımdır (15,30).

Amiloidozis: AAA'nın en önemli komplikasyonudur. Serum amiloid A (SAA) proteinin üç boyutlu yapısının bozulması sonucunda böbreklerden atılamayıp depolanmasıyla oluşan sistemik amiloidozisdir. Amiloidozis öncelikle böbrekleri etkilemekte olup bunun yansısı beyin, karaciğer, dalak, kalp, akciğer, tiroid, ve testis gibi organları da etkileyebilmektedir (21). Kolşisin tedavisi öncesinde çocuk hastaların %30-50' sinde ve erişkinlerin %75'inde geliştiği görülmüştür (1).

Amiloidozisin gelişme sıklığı ırklar arasında farklılıklar göstermektedir. Sefaradik Yahudilerde ve Türklerde sık, Ermenilerde daha az görülmektedir. AAA hastalarında amiloidozis gelişiminin atak sıklığı, şiddeti ve süre ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Hastanın başlangıç yaşının küçük olması, aile öyküsü, artrit ataklarının bulunması ve tanın gecikmesinin risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca M694V mutasyonu homozigot olan bireylerde hastalığın daha şiddetli olduğu ve AA tipi amiloidozis gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Yahudi, Arap ve Ermenilerde homozigot M694V mutasyonu taşıyanlarda amiloidozis sıklığının arttığı saptanmasına rağmen Türklerde böyle bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca genetik etmenlerin sadece amiloidozis

gelişiminde tek başına etmen olmadığı çevresel faktörlerinin de amiloidozis gelişiminde etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (21).

AAA tanısı almış olan bir hastada amiloidozisin ilk bulgusu aralıklı proteinüridir. Daha sonra proteinüri sürekli hale gelir, miktarı giderek artar ve nefrotik sendroma yol açar, ilerleyen dönemde ise böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Renal yetmezlik son evreye ulaştığında diyaliz veya transplantasyon gerekebilir (24).

Amiloidozis tanısı genellikle tutulan organların biyopsisinde eozinofilik amorf depolanma veya Kongo kırmızısı ile boyandığında polarize ışıktaki elma yeşili renginde parlak depolanmanın görülmesiyle konulur. Erken tanı konulması ve düzenli olarak kolşisin kullanılması amiloidozis gelişimini önlemektedir (21).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

AAA hastalığında görülen bulguların pek çoğunun özgün olmaması ve bulguların pek çok hastalıkta da görülmesi, bu hastalığın tanısının konulmasında zorluklara neden olmaktadır. Hastalığın tanı koydurucu ve özgün olan bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. AAA için kullanılan tanısal testler ve bu testlerin duyarlılık ve özgünlüğü tablo 2.1’de verilmiştir (35).

Tablo 2.1. AAA için tanısal laboratuvar değerlerin duyarlılık ve özgünlüğü (35).

KRİTER	DEĞER	DUYARLILIK	ÖZGÜNLÜK
Lökosit sayısı	Yüksek	%80	Düşük
ESR	Yüksek	>%95	Düşük
CRP	Yüksek	>%95	Düşük
Fibrinojen	Yüksek	>%80	Düşük
Metaraminol testi	Atak oluşturur	Yüksek	Yüksek
MEFV mut. analizi	Allel tanımlanması	%60-80	%100
EKO	Perkardiyal effüzyon	Orta	Orta
Kalça/ diz grafisi	Eklem hasarı	Orta	Orta
IgA	Yüksek	%23	Orta
IgM	Yüksek	%13	Orta
IgG	Yüksek	%17	Orta
IgD	Yüksek	%13	Orta
SAA	Yüksek	Yüksek	Orta
İdrar analizi	Proteinüri	%95	Orta
Doku biyopsisi	Elma yeşili çift kırlıganlık	%85-95	%99
Serum amiloid B	Nükleer tıp taraması	>%95	>%95

Atak sırasında akut faz proteinlerinde belirgin yükselme olmaktadır. Atak sonrası dönemde ise akut faz proteinleri normale dönmektedir. Ancak atakların üçte ikisinde normale dönmese de anlamlı düşüş görülmektedir (30).

C reaktif protein (CRP) atak döneminde hastaların tümünde yükselmekte, eritrosit çökme hızı (ESR) %90'ında, fibrinojen %60'ında artmakta ve lökositoz ise hastaların %50'sinde ortaya çıkmaktadır. Ataklarda trombositoz görülmemekte ve ferritin düzeyleri artmamaktadır. Atak sırasında geçici albüminüri ve hematürilere rastlanabilmektedir. Devam eden proteinüri varlığında amiloidozis akla gelmektedir (30).

Eklem sıvısının viskozitesi azalmıştır, ancak m sin pıhtısı ise iyidir. Sinovyal sıvı lökosit sayısı değişkendir. Bazen septik artriti düşündürecek kadar lökosit sayısı yüksek olup parçalı h kimiyeti vardır, ancak kültürde üreme olmaz sinovyal biyopsi ise nonspesifiktir (31).

Atak sırasında peritoneal veya plevral sıvı, fibrin, protein ve lökositten zengin steril bir eksuda niteliğindedir. Radyolojik bulgular nonspesifiktir. Akut artritte, yumuşak doku şişliği ve geçici osteoporoz görülebilir. Kronik kalça eklemi tutulumunda aseptik nekroz, eklem aralığında daralma, skleroz gibi bulgular görülür. Akciğer grafisinde plevral efüzyon, karın ağrısı atağı sırasında da ayakta direk karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir (31).

2.1.8. Tanı

Ailesel Akdeniz Ateşi için tanı koydurucu fizik muayene bulgusu ve özgün bir laboratuvar testi yoktur. Tanı için öncelikle klinik veriler ve öykü yol göstermektedir. şüphelenilen olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Bunlar da hastalık lehine yorumlanırsa kolŗisinle atak sıklığına göre 3-6 ay süreyle test tedavisine başlanır. Bu süre sonunda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar tamamen kaybolursa AAA tanısı konulur (30).

Hastalık geninin tanımlanması tanıya yardımcı olmakla birlikte esas olarak tanı; öykü, aile hik yesi, karakteristik klinik gidiş, diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve hastanın kolŗisin tedavisine cevabı ile konmaktadır (22). MEFV gen mutasyonları tanıyı destekler, ancak tanı koydurucu bir kriter değildir. Son çalışmalardan sonra tüm dikkatler genotip çalışmalarına yöneltilmiştir. Daha önce sözü edilen 4 mutasyon hastaların %80-85'inde bulunmaktadır. şüphelenilen bir hastada bu mutasyonların bileşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir. Ancak klinik olarak AAA olan hastaların %15-20 kadarında tek mutasyon bulunmakta, % 5-10 kadarında ise bilinen mutasyonlardan hiç birine rastlanmamaktadır. Ayrıca serbest toplumda taşıyıcılık oranı çok yüksek olduğu için bu sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir (30).

AAA'nın tanısı genetikteki hızlı ilerlemelere rağmen halen klinik temellere dayanmaktadır. Tipik ataklarla başvuran hastalarda tanı oldukça kolaydır. Klinik tanı kesinse genetik tanı ne olursa olsun tanı AAA olup, tedaviye devam edilir. Genetik test doğrulama testi olarak kullanılır (1).

2.1.9. Tedavi

Hastalığın tanımlanmasından 1970'li yılların başına gelene dek çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmış olsa da bu tarihten itibaren hastalığın tek tedavi ajanı kolşisinidir (30).

Düzenli kolşisin kullanımının hastaların %75'inde atakları tamamen düzelttiği, %95'inde belirgin bir düzelme sağladığı, sadece %5'inde tam olarak kolşisin kullanımına yanıt alınamadığı saptanmıştır. Bu grup için ise çoğunlukla tedavi uyumsuzluğu düşünülmektedir (21).

Yaşam boyunca, yeterli dozda düzenli kolşisin kullanımının tüm hastalarda amiloid birikimini önlediği gösterilmiştir. Ayrıca atakları kolşisin tedavisiyle tam kontrol altına alınamayan hastalar da bile, kolşisinin uzun dönemde proteinüri ve amiloidoz gelişimine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Proteinüri evresinde olan hastalarda amiloidin depolanması değişmemesine rağmen proteinüriyi azalttığı ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlattığı bilinmektedir (21,27) .

Kolşisinin organizmamızdaki antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri olduğu bilinmektedir. Hücre içi mikrotübüllerle etkileşerek medyatörlerin salınımını engellediği sanılmaktadır. Kolşisin polimorf nüveli lökositlerde sitokin üretimini kontrol eder. İnflamasyon bölgesine ekstrasvazasyon ve migrasyonu azaltır. Kompleman 5a (C5a) salınımını azaltarak lökosit kemotaksisini önler. Hücre bölünmesini metafazda durdurarak ekstrasellüler amiloid alt birimlerinin amiloid fibrillerine dönüşümünü engeller (36).

Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa, ya da o sırada doz arttırılırsa etkili değildir, esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır.

Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır (23).

Hastaların cevabına göre günlük kolşisin dozu 1-2 mg/gün olup, renal amiloidoz gelişenlerde verilecek doz 2 mg/gün'dür. Çocuklarda doz vücut ağırlığına veya yüzey alanına göre hesaplanabilir. AAA ataklarında, proflaktik doz çocuklarda günlük 0,02-0,03 mg/kg/gün maksimum ise 2 mg gündür. Genelde başlangıç dozu 5 yaş altında 0,5 mg/gün, 5-10 yaş arası 1mg/gün, 10 yaş üzeri 1,5mg/gün şeklinde verilmesi ile tedavide yüksek oranda başarı sağlamıştır. Kolşisinin 2 mg/gün dozunda verilmesine rağmen atakları kontrol altına alınamayan hastalarda ek doz artışının faydalı olmadığı gösterilmiştir (1).

Bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal ve çok nadiren geçici lökopeni, trombopeni, miyozit ve aminotransferazlarda yükselme gibi yan etkileri bulunmaktadır. İshalin ortaya çıktığı durumlarda doz azaltımına gidilebilir. İlaç dozu ishal geçtikten sonra artırılır. Kolşisin özellikle glomerül filtrasyon hızı düşük olgularda ciddi miyopatilere yol açabilmektedir (30, 36).

Tedavi altındaki hastalar 4-6 ay aralıklar ile yan etkiler açısından izlenmelidir. İzlem sırasında olguların her birinde oluşabilecek olan anemi, lökopeni, trombositopeni, kas enzim düzeyleri ve idrar değişiklikleri kontrol edilmelidir. Kolşisin tedavisi ile olgularda belirgin bir komplikasyon ortaya çıkmamaktadır (30).

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne bağlı olarak ortaya çıkan artritlerde kolşisin tedavisine steroid dışı inflamasyon karşıtı ilaçlar eklenmelidir. Bu noktada en çok kullanılan ilaçlar endometazin ve ibuprofendir (31). Kolşisin ve Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) yanıtı, inatçı eklem tutulumunda eklem içi steroid tedavisi ve sinoviyektomi denenebilir. Uzamış artritli vakalarda interferon tedavisinin sinoviyektomiye alternatif bir tedavi olabileceği de savunulmaktadır (38).

Anti tümör nekrozis faktör alfa (Anti TNF- α) ajanlarının AAA tedavisindeki rolü açık değildir. İnfliksimab tedavisi almış birkaç vaka bildirilmiştir. Çoğunda özellikle eklem bulguları üzerinde iyi sonuçlar alınmıştır. Mor ve arkadaşları ise TNF- α blokörü olarak etanercept kullanmışlar ve semptomlarda belirgin düzelme saptamışlardır (37).

2.2. İmmün Sistem ve Değerlendirilmesi

Çocuklarda sık tekrarlayan enfeksiyonlar ve ateş birinci basamak sağlık kuruluşunda çalışan hekimlerin sıklıkla karşılaştığı durumlardır. Primer veya sekonder immün yetmezlik şüphesi olan çocuk sayısı gerçek olguların çok üzerindedir. Çocuklarda sık tekrarlayan enfeksiyonların en sık nedeni, genellikle çocuk bakımı ve diğer durumlarda ortamda bulunan benign enfeksiyöz ajanlara karşı tekrarlayan maruziyetten kaynaklanmaktadır (1).

AAA tanılı hastaların klinik izleminde, yaşlılarına göre daha sık ÜSYE'ye yakalandıklarını düşündüren bulgular vardır. Yapılan çalışmalarda AAA hastalarının serum ASO düzeyinin kontrol gruplarına göre daha yüksek değerlerde olması nedeniyle AAA olan hastalarda semptomsuz ya da semptomlu olarak geçirilen ÜSYE sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir (4,5).

2.2.1 İmmün Sistem

İmmünite (bağışıklık), hastalıklara, özellikle enfeksiyon hastalıklarına direnç olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir. Bu sistemin enfeksiyonlara yol açan patojenlere, eş zamanlı ve düzenli olarak verdiği tepkiye de immün yanıt denir (39).

İmmün sistemin sağlık için önemi, immün sistemi yetersiz doğan bireylerin genellikle ciddi ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara duyarlı olmaları gözlemine dayanmaktadır. Bunun dışında immün sistemimiz tümör hücrelerinin büyümesinin önlenmesi, ölü hücrelerin yok edilmesi ve doku onarım işleminin başlatılması işlemine de katılır. Bu yararlı katkılarının aksine normalin dışında gelişmiş olan immün yanıt, ciddi mortalite ve morbiditeyle sonuçlanabilen inflamatuvar hastalıkların gelişmesine neden olur. AAA de bu hastalıklardan biridir (39).

İmmün sistem, doğal immünite ve edinsel immünite olmak üzere iki ana bölüme ayrılmaktadır.

2.2.2. Doğal İmmünite (Bağışıklık)

Doğal bağışıklık sistemi bir antijene, o antijenle temas etmeden önce gösterdiği dirençtir. Olay özgül değildir. Doğal immün sistem mikropların organizmaya girmesini engelleyecek olan ilk savunma hattı, epitel ve epitelde bulunan hücreler, mikropların bu hattı aşıp kana karışması durumunda ise fagositler, doğal öldürücü (natürel killer-NK) hücreler denilen özelleşmiş lenfositler, kompleman sistemi ve interferonlar gibi özelleşmiş proteinlerden oluşmuş bir sistemdir (39, 40).

Konak savunmasının doğal immünite kolunun iki ana işlevi bulunmaktadır. Bunlar saldırgan mikropların öldürülmesi ve edinsel immünitenin etkinleştirilmesidir (40) .

Doğal immünite, edinsel immünitenin aksine organizma ile karşılaşılması sonrasında daha mükemmel hale gelmez. Edinsel immünite uzun erimli bellekle karakterize iken, doğal bağışıklık olaylarında bellek yoktur. Mikropların elenmesi ve bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde çoğunlukla başarılı olmasına karşın, bu durum uzun erimli değildir. İnsanın hayatta kalmasına yeterli olmaz. Bu durum doğal bağışıklığı sağlam olan ama edinsel bağışıklığı olmayan kombine şiddetli immün eksikliği (SCID) olan hastalarda yapılan gözlemlere dayanmaktadır (40).

Doğal immün sistem konağa karşı tepki vermez. Konağın kendi hücrelerine karşı harekete geçme özelliği bulunmaz. Bu sistemin mikroorganizmaların yapısal özelliklerine yoğunlaşması, hem de memeli hücreleri yüzeyinde doğal bağışıklık yanıtını engelleyen düzenleyici moleküller olmasına bağlıdır (40) .

2.2.3. Doğal İmmünite Elemanları

Doğal bağışıklığın yapı taşları epitel tabakası, dokudaki hücreler (makrofajlar, dentritik hücreler ve diğerleri), doğal öldürücü hücreler ve bir dizi plazma proteininden (kompleman sistemi, sitokinler) oluşur (41).

2.2.3.1. Epitel Tabakası

Mikropların giriş bölgesinde bulunan epitel, keratin (deride), salgılanan mukus (sindirim ve solunum sisteminde) ve epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlarla fiziki engel oluşturur. Epitel hücreleri bakterileri öldürme özelliğine sahip, defensinler, katelesidinler adı verilen peptit yapıda antimikrobiyal maddelerde üretirler. Ayrıca mikropları ve enfekte hücreleri öldürebilecek lenfositleri barındırırlar (41) .

2.2.3.2. Fagositer Sistem Hücreleri

Makrofajlar ve nötrofillerin dahil olduğu fagositik hücrelerin primer fonksiyonu mikropların tanınması, fagosit edilmesi ve öldürülmesidir. Bu sistemi oluşturan hücreler; nötrofiller, monositler/makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve doğal öldürücü hücrelerdir (Natural killer – NK) (41).

2.2.3.3. Doğal İmmünitinin Sitokinleri

Sitokinler bağışıklık sistemini ve inflamatuvar yanıtı yöneten çözünür proteinlerdir. Lökositlerin kendi aralarında ve diğer hücrelerle iletişiminden sorumludur. Ayrıca hematopoez, embriyogenez gibi pek çok biyolojik mekanizmada da etkin rol almaktadır (41).

2.2.3.4. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi mikroplara karşı konak savunmasında ve antikor aracılı doku hasarında önemli rol oynayan, dolaşımda ve hücre membranında yer alan, yaklaşık olarak 20 proteinden oluşan bir sistemdir. Bu proteinler ısıya dayanıklı, inaktif proteinlerden oluşmaktadır. Aktiflenince parçalara ayrılarak kompleman yıkım şelalesini canlandıran serum proteinleridir. Ayrıca kompleman sistemi, enfeksiyona karşı doğal immün sistemin humoral kolunun önemli bir parçasıdır (42,43).

Kompleman sisteminin aktifleşmesi başlıca 3 yolak üzerinden gerçekleşmektedir. Klasik yol, alternatif yol ve lektin yolaklarıdır. Klasik yolak, antijenlere bağlanmış olan belirli antikor izotipleri ile başlayabilirken, diğer yolaklar ise antikorlar olmadığı durumda mikroorganizmalar tarafından başlayabilen yolaklardır (42).

2.2.3.5. Mannoz Bağlayıcı Lektin

2.2.3.5.1. Mannoz Bağlayıcı Lektin ve Lektin Yolağı

Mannoz bağlayıcı lektin, karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteini olup ilk kez 1978 yılında tavşan serumunda, mannoz bağlayan protein olarak keşfedilmiştir. 1983 yılında ise insan ve sıçan karaciğerinden izole edilmiştir (44).

MBL yetersizliği 1968 yılında Miller ve arkadaşları tarafından, serum bağımlı fagositoz defekti sonucu tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonu olan, antibiyotik ve steroid tedavisine yanıt vermeyen bir ailenin tanımlanmasıyla gösterilmiştir (45,46). 1970'li yılların sonu ve 1980'li yılların ortalarına kadar yapılan çalışmalar, serum bağımlı fagositoz defektinin solunum yolu enfeksiyonları, ishal ve atopiye yatkınlıkla ilişkili olduğunu göstermiştir (47).

Mannoz bağlayıcı lektin, antikor bağımsız kompleman sistemini aktive edebilen, doğuştan bağışıklığın önemli bir medyatörüdür. Ayrıca doğrudan bakteri opsonizasyonunda ve fagositozunda önemli rol oynamaktadır (42).

Son 10 yılda mannoz bağlayıcı lektinin doğal immün sistem üzerindeki rolü ve özellikle de MBL2 gen polimorfizmleri ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkilere işaret eden çalışmaların yoğunlaşması, mannoz bağlayıcı lektine olan ilgiyi daha da artırmıştır. MBL gen polimorfizminin ve MBL düzeyinin düşük olması, enfeksiyon hastalıklarının riskinde artışa yol açtığı gibi, bazı otoimmün hastalıkların oluşumuna da katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (9,10).

2.2.3.5.2. MannoZ Bağlayıcı Lektinin Fonksiyonları

MBL, antikor aktivasyonundan bağımsız olarak, genellikle memeli hücre yüzeyinde bulunmayan ancak maya, mantar, bakteri ve virüs gibi bir çok patojenin yüzeyindeki N-asetil-D-glukozamin, mannoz, N-asetil mannozamin, L-fruktoz ve glukozu spesifik olarak bağlanarak, onların makrofajlar tarafından fagositozunu sağladığından dolayı bir opsonin olarak görev yapmaktadır. Bir diğer görevi ise bu yolun kompleman sisteminin aktivasyonunu sağlamaktadır (48).

MBL ile komplemanın aktive edilmesi lektin yolağı olarak bilinir. Kompleman 1r serin proteaz (C1r) ve Kompleman 1s serin proteaz'a (C1s) benzeyen MBL ile ilintili serin proteazlar (MASPs) ve özellikle MASP-2, kompleman 4 (C4) ve kompleman 2'yi (C2) parçalayıp, klasik yoldaki gibi kompleman 3 (C3) konvertaz oluşumunu sağlar. Bu aşamadan sonra aktivasyon yolunun gelişimi klasik yoldaki gibi devam eder. Neticede membran atak kompleksinin oluşumunu sağlayarak mikroorganizmaların lizisini gerçekleştirir (42,49).

MBL yolağının ayrıca inflamasyonun düzenlenmesinde modölatör rolü olduğu bilinmek ile beraber, bunu tam olarak nasıl gerçekleştirdiği anlaşılamamıştır. Bununla birlikte MBL'nin monositlerden TNF, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklediği düşünülmektedir (46).

MBL'nin fonksiyonlarından birisi de ortamdaki apoptotik hücrelerin temizlenmesidir. Apoptozis olmuş hücrelerin iskelet proteinlerindeki terminal şeker gruplarına bağlanarak, bu hücrelerin makrofajlar tarafından fagosit edilmesini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Apoptotik hücrelerin ortamdaki uzaklaştırılmasındaki bozuklukların otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir. Ancak MBL'nin buradaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (46).

2.2.3.5.3. MannoZ Bağlayıcı Lektin ve Hastalıklarla İlişkisi

MBL ile ilgili yapılan çalıřmalar, ocuk ve yetiřkinlerde dūřuk serum MBL dūzeylerine neden olan kodon varyantlarıyla artmıř ve tekrarlayan enfeksiyon riski arasında iliřki bulunduęunu gōstermektedir (46). Pediatrik yař grubundaki hastalarda MBL2 gen mutasyonları ile meningokokal menenjit riski arasında iliřkiye rastlanmıřtır (51).

Kemoterapi alan lōsemi hastalarından MBL dūzeyi dūřuk olanlarının tedavi sonrası aęır enfeksiyon geçirdikleri bildirilmiřtir (52).

MBL yetersizliği bulunan kistik fibrozisli hastalarda Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu kronik hale gelerek, kistik fibrozis hastalığının daha ağır seyretmesine neden olur (53).

Yoęun bakım unitelerinde tedavi gōren hastalarda dūřuk MBL seviyelerinin, sepsis ve septik řok geliřimi açısından yūysek risk oluřturduęu gōzlemlenmiřtir.

Toplum kōkenli pnōmoni tanısıyla izlenen hastalarda MBL eksikliğinin, daha ağır bir enfeksiyon seyriyle birlikte olduğu gōrūlmūř ve homozigot MBL varyantı (B, C ve D allelleri) olanlarda invaziv pnōmokokal hastalık sıklığının arttığı bildirilmiştir. (54).

Bazı alıřmalar, çeřitli viral enfeksiyonlarla dūřuk MBL dūzeyi ya da MBL2 gen mutasyonları arasında iliřki bulunduęunu gōstermektedir. Hepatit B virūřu (HBV) enfeksiyonu ile dūřuk serum MBL dūzeyleri arasında iliřki bulunduęu gōsterilmiřtir. HBV enfeksiyonunda olduęu gibi, hepatit C virūřu (HCV) enfeksiyonunda, dūřuk MBL seviyesi olan hastalarda daha būyūk oranda kronik aktif hepatit ya da siroz geliřtięi gōrūlmūřtūr. Ayrıca interferon tedavisine yanıt vermedięi belirlenmiřtir. MBL'nin influenza A' ya baęlanıp onları opsonize ettięi ve infekte hūcrelerin lizisini saęlayarak virūřlerin yayılımını sınırladıęı da gōsterilmiřtir (46).

MBL ile otoimmūnite arasındaki iliřki apoptotik hūcrelerin temizlenmesine dayanmaktadır. Apoptotik hūcrelerin membran karbonhidratları deęiřime uęrar, yūzey glikoproteinlerinin daęılımı bozulur. MBL bu

karbonhidratlara bağlanır ve apoptotik hücrelerin temizlenmesine aracılık eder (50).

Sistemik lupus eritematozus ve MBL düşüklüğüne neden olan polimorfizmler bir arada bulunduğunda, lupusa bağlı kutanöz ve kardiyopulmoner bulgular daha sık izlenmiş ve bu mutasyonların sistemik lupus eritematozus gelişimi için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (46).

MBL'nin IgG 'ye bağlanıp bu molekülün glikozilasyonunu artırarak MBL ile ilişkili kompleman aktivasyonu aracılığı ile romatoid artrit patogenezinde rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. MBL düzeyi düşük olan hastalar da MBL düzeyi normal olanlara göre semptomları daha erken ortaya çıkarak ağır seyrettiği ve eklem harabiyetinin daha hızlı geliştiği gösterilmiştir (46).

Behçet hastalarında düşük serum MBL düzeyinin hastalığın patogenezinde katkıda bulunabileceği ve klinik bulguların şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (46).

MBL ile ilgili olarak bugüne kadar yapılmış olan birçok çalışma bulunmaktadır. MBL eksikliği olan hastalarda enfeksiyon sıklığında artış olması ve otoimmün hastalıkların patogenezinde rol aldığına dair kesin olmamakla birlikte kanıtlar mevcuttur.

2.2.4. Edinsel İmmünite

Edinsel immünite, hümmoral ve hücrel immüniteden oluşur. Her iki immünite de değişik hücreler ve moleküller aracılığıyla, sırasıyla hücre dışı ve hücre içi mikroorganizmalara karşı savunma sağlar. Bu sistem herhangi bir antijen ile karşılaştıktan sonra belirginleşir. Tekrarlayan temaslardan sonra ise daha mükemmel hal alır ve özgüdür (39,40).

İki farklı sistemi içinde barından edinsel immünitenin başlıca sorumlu hücreleri T ve B lenfositlerdir. Ancak doğal immün sistemin içinde yeralan makrofaj ve diğer antijen sunan hücreler de bağışıklık sisteminin hem edinsel kısmında hem de doğal kısmında yer almaktadır.

Edinsel ve doğal immünite birbirlerinden kesin bir sınırla ayrılmamış olup, çeşitli araçlar ile (sitokinler, antijen sunan hücreler) etkileşim halinde bulunmaktadır. Edinsel immünite hücresel ve humoral immünite olmak üzere 2 ana bölüme ayrılır (39).

Hücresel immünite rol alan temel hücreler T lenfositler olup hücre içi mikroorganizmalara karşı organizmanın savunma işlevini üstlenirler. T lenfositler, sitoplazmasında enfeksiyöz bir etken (mantar, parazit, virüs vb.) taşıyan konak hücrelerini ve tümör hücrelerini öldürerek savunma sistemimize yardımcı olurlar. T lenfositlerin yalnızca hücre içi mikroorganizmaların ürettiği antijenleri tanıma özelliği varken, B lenfositler salgıladıkları antikorlarla hücre dışı mikroorganizmaları tanıyabilmektedir. Diğer bir farklı özellikleri ise T lenfositlerin yalnızca protein yapıda olan antijenleri tanımasına karşın B lenfositler ürettiği antikorlarla protein, karbonhidrat, nükleik asit ve lipitleri içeren pek çok değişik molekül yapısını tanıyabilmektedir (39, 40).

Humoral immünite, B lenfositler tarafından üretilmiş olan antikorlar aracılığı ile gerçekleşir. Üretilmiş olan antikorlar dolaşıma girerek kanda, mukozal sıvalara salgılanarak gastrointestinal sistemde ve solunum yollarındaki mukozal sıvalarda yer almaktadırlar. Bu bölgelerde mikroorganizmaları yok ederler ayrıca mikroorganizmaların salgıladıkları toksinleri nötralize edebilirler. Antikorların en önemli görevlerinden bir tanesi, mukozal yüzeydeki ve kandaki mikroorganizmaların konak hücrelere ve bağ dokusuna ulaşmasını engellemek ve yerleşmesini önlemektir. Ayrıca bakterilerin kolay fagosite edilebilmeleri için opsonizasyon görevi de bulunmaktadır (55, 56) .

Humoral immün sistem bir antijenle ilk kez karşılaştığında, ikinci kez karşılaşılmaya göre daha uzun bir süreden sonra serumda antikorlar oluşmaya başlar. Bu süre doğal olarak 7-10 gün gibi olsa da antijenin özelliğine göre daha uzun ya da daha kısa süre olabilmektedir (55, 56) .

Ortaya çıkan ilk antikorlar IgM tipinde olup bunu sırasıyla IgG veya IgA izler. Birincil yanıtta aylar veya yıllar sonra aynı antijen ya da buna yakın bir antijen ile karşılaştığında, birincil yanıtta oluşmuş olan antikor düzeyinden daha yüksek ve hızlı bir yanıt oluşur, buna ikincil yanıt denir.

Bu olay ilk karşılaşma sonrasında oluşmuş olan özgül bellek hücreleri tarafından sağlanır. İkincil yanıt sırasında üretilen IgM miktarı ilk antijenle temasta oluşan miktara benzer iken, ilk antijenle temasta oluşan IgG miktarına göre daha fazla miktarda IgG antikoru üretilir. Bunun düzeyi ilk yanıtta daha uzun süre devam etme eğilimindedir (55,56).

2.2.5. İmmünglobulin (Antikor) Eksiklikleri

Antikor yapım bozukluğu, tüm birincil immün yetmezlikler arasında en sık görülen primer immün yetmezlik grubudur. Primer immün yetmezliklerin yaklaşık yarısını oluşturur. Bu grubun hastalık tablosu geniştir. Tüm immünglobulinlerin düşük olduğu agammaglobulinemi gibi ağır hastalık tablosundan, daha hafif klinik seyirli immünglobulin seviyelerinin hafif düşük olduğu hastalıkları da içerebilmektedir (58, 59).

B lenfosit yokluğu ve fonksiyonunun anormallikleri, azalmış immünglobulin üretimi ve antikor eksikliği ile sonuçlanır. Kimi zaman bozukluk sadece B lenfositte değil B lenfositin sağlam fonksiyon görmesi için gerekli olan T lenfositte de olabilmektedir (58).

Antikorlar konak savunmasının etkili unsurlarından biridir. Mikroorganizmaya bağlanan antikorlar opsonizasyonu artırarak, makrofaj ve polimorf nüveli lökositlerin fagositozunu kolaylaştırmaktadır. Hastalarda özellikle Haemophilus influenza, Streptokoklar, Stafilokoklar gibi kapsüllü bakterilerle enfeksiyonlara yatkınlık mevcuttur. Bu eksiklikler tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, özellikle de otit, sinüzit, pnömoni gibi alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına ve gastroenterite neden olur. Diğer sık görülen yakınmalar ise otoimmün hastalıklar, malignite ve lenfoproliferatif hastalıklardır (59).

Hayatın ilk altı ayından sonra anneden geçen antikorların azalmasından dolayı tekrarlayan enfeksiyonlar ortaya çıkmaya başlar. Genellikle solunum yollarının enfeksiyonları görülmekle beraber deri ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına da rastlanabilir. Çoğu primer antikor yetersizliklerinde bozuk genler tanımlanmış ve lokalize edilmiştir (60) (bkz. Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Antikor yapım kusurlarının sınıflandırılması (60).

Hastalık	Alt Grup	Genetik Bozukluk	İmmünolojik Fenotip
Agammaglobulinemi (B hücre yokluğu ile)	X'e bağlı Agammaglobulinemi Otozomal Resesif Agammaglobulinemi	BTK IGHM IGLL1 CD79A.	Tüm Ig izotipleri düşüktür, hücre çok düşüktür veya hiç saptanamaz.
Hipogammaglobulinem	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik ICOS Eksikliği TACI Eksikliği	Bilinmiyor ICOS TACI CD19 Bilinmiyor	Serum IgG, IgA ve/veya IgM düşüklüğü ile birlikte B hücre sayısı normal veya düşük olabilir.
Ig izotip dönüşüm Defektleri	AID Eksikliği UNG Eksikliği CSR selektif eksikliği diğer formları	AID UNG Bilinmiyor	Serum IgG, IgA düşük, IgM normal veya yüksektir, B hücre sayısı normal veya yüksek olabilir.
Selektif IgA Eksikliği		Bilinmiyor	Serum IgA düzeyi çok düşüktür veya ölçülemez.
Diğer Ig izotip veya hafif zincir Defektleri	İzole IgG Alt Grup Eksikliği IgG Alt Grup ve IgA Eksikliği Ig ağır zincir delesyonu K hafif zincir eksikliği	Bilinmiyor Bilinmiyor 14q32'de kromozomal delesyon IGKC	Serumda bir veya daha fazla IgG alt grup düşüklüğü Serumda bir veya daha fazla IgG alt grup düşüklüğü ile IgA'nın düşüklüğü
Spesifik Antikor Bozuklukları			Serum Ig düzeyleri ve B hücre sayısı normal, spesifik antijenlere karşı antikor yapımı bozuktur.
Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi		Bilinmiyor	Serum IgG ve IgA düşüklüğü ile birlikte B hücre sayısı normal

Bu hastalıkların laboratuvar değerlendirilmesine, serum IgG, IgA, IgM, IgD, IgE düzeylerinin ölçümleri ve bu değerlerin yaşa uygun referans değerlerinin karşılaştırılması ile başlanır. Ayrıca spesifik antikorlara karşı antikor yapabilme kapasitesi de araştırılmalıdır (59).

2.2.6. Sık Hastalanan Çocuğa Yaklaşım

Çocukluk çağında normal kabul edilen sayıdan daha fazla enfeksiyon geçiren veya basit bir üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyen mastoidit, kronik otit, beyin apsesi, ampiyem gibi ciddi komplikasyonlar görülen çocuklar “sık hastalanan çocuk” olarak tanımlanır (61).

Sık hastalanma şikâyeti ile başvuran çocuğun öyküsü dikkatlice alınmalı ve aşağıdaki bulgulara ulaşılması halinde hasta, mutlaka immünolojik açıdan değerlendirilmelidir (57). Jeffrey Modell Vakfı tarafından aşağıda sıralanan bulgular primer immün yetersizlik hastalıkları için uyarıcı belirtiler olarak kabul edilmektedir (57, 62);

- 1- Bir yılda 8’den fazla üst solunum yolu enfeksiyonu,
- 2- Bir yılda 2’den fazla ciddi sinüs veya 4’ten fazla orta kulak enfeksiyonu,
- 3- 2 aydan uzun süren etkisiz antibiyotik kullanımı,
- 4- Bir yılda 2’den fazla pnömoni,
- 5- Büyüme ve gelişme geriliği,
- 6- Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri,
- 7-Bir yaşından sonra ağızda veya ciltte süregen mantar enfeksiyonu,
- 8- Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi,
- 9- 2’den fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon,
- 10-Ailede primer immün yetersizlik öyküsü.

Sık hastalanan çocukların fizik muayenesinde ateş eğrisi, nabız ve solunum sayısı gibi rutin ölçümlerin yanı sıra büyüme ve gelişme bozukluğu, tonsillerin hiç olmaması veya çok küçük olması, lenf nodüllerinin olmaması, deri lezyonları; telanjiektazi, peteşi, dermatomiyozit, lupus benzeri döküntü ve ataksi (ataksi-telanjektazi) bulgularına dikkat edilmelidir. Bir yaşından büyük

çocuklarda ağızda ve deride mantar enfeksiyonu, ağız içinde ülserler, yüz görünümü, primer immün yetersizlik açısından uyarıcı olmalıdır (57, 63).

Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene sonrasında, birinci basamak yapılması gereken tarama testlerine geçilir. Tam kan sayımı ve periferik yayma ilk yapılması gereken, oldukça önemli bilgiler veren testlerdir. Tam kan sayımı ile lenfopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni, lökositoz, eozinofili değerlendirilir. Kalıcı lenfopeni kantitatif kombine immün yetmezliklerde, lökositoz lökosit adezyon defektinde, trombositopeni Wiskott-Aldrich sendromu ve Hiper-IgM sendromunda, nötropeni bazı kombine immün yetmezliklerde görülebilir. Periferik kan yaymasında Howell-Jolly cisimciklerinin görülmesi dalak işlev bozukluğu ya da yokluğunu işaret eder. Bu basit ve çoğu yerde yapılabilen tetkiklerin dikkatli değerlendirilmesi ile hem olası immün yetmezliklerin erken dönemde tanı alması hem de hastalara gereksiz tetkik yapılmaması sağlanmış olur (63).

Hastada ön planda immünglobulin eksikliği düşünülmesi durumunda, serum antikor düzeylerinin yaşa göre değerlendirilmesi gereklidir. Bakılan bu antikor düzeyleri normal fakat çocukta sık hastalanma öyküsü mevcut ise immünglobulin alt grupları ayrıca değerlendirilmelidir. Bunlarında normal olması hastanın antikor yanıtının tam olarak normal olduğunu göstermediği için izohemaglütininlere ve spesifik antikor yanıtlarına da bakılması gereklidir. Bu yapılan değerlendirme bize hastada alta yatan bir B hücre yetersizliği durumunu gösterecektir (64, 65).

Primer immün yetmezliklerde çoğunlukla aile öyküsü, fizik muayene ve ilk basamak testlerle tanıya varmak mümkündür. Tanı konulamaması durumunda bir üst basamak testlere geçilmesi gereklidir. Ancak her durumda, moleküler düzeyde genetik bozukluğun saptanması çok önemlidir. Böylece hastalık hakkında kesin bilgi, tedavi yaklaşımı, prenatal tanı ve genetik danışma sağlanabilir (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim dalı, Çocuk Romatoloji Ünitesinde takip edilen, AAA tanısı almış 3-18 yaş aralığındaki 50 hasta çalışmaya alındı.

Kontrol grubu olarak ise genel çocuk polikliniğine enfeksiyon dışı nedenler ile başvuran (obezite, kabızlık, hipotroidi vb.), ailede AAA öyküsü ve AAA'ı düşündüren semptomları olmayan, fizik muayene bulguları ve laboratuvar incelemelerinde herhangi bir kronik inflamasyon bulgusu eşlik etmeyen, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 20 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma kesitsel retrospektif ve prospektif 2014 yılı Haziran ayı ile 2015 yılı Mayıs ayı arasında yapıldı.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu. Etik Kurul onayı alınarak çalışmaya alınabilecek tüm hastalar ve ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve ailelerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak yapıldı.

Hastalar için bir bilgi formu oluşturularak yaş, cinsiyet, tanı alma yılı, izlem süresi, ilk tanı konulduğundaki tanı kriterleri, AAA hastalık aktivasyon bulguları, atak sıklığı, ilaç kullanım dozu, tedaviye yanıt alınıp alınmadığı, ek ilaç kullanımı, yıllık üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, otit, bronşiolit, idrar yolu enfeksiyonu sıklığı, akut romatizmal ateş öyküsü, alerji öyküsü, gastroözefagal reflü öyküsü, Jeffrey Model Vakfı tarafından oluşturulmuş immün yetmezlik tarama sorgulaması yapıldı. Hastaların mutasyon tipleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi.

Kontrol grubu için oluşturulacak bilgi formunda yaş, allerji öyküsü, cinsiyet, yıllık üst solunum yolu enfeksiyon sıklığı, yıllık geçirdiği pnömoni, otit, bronşiolit, idrar yolu enfeksiyonu sıklığı, akut romatizmal ateş öyküsü, alerji öyküsü, gastroözefagal reflü öyküsü, Jeffrey Model Vakfı tarafından oluşturulmuş immün yetersizlik tarama sorgulaması ve fizik muayene bulguları yer aldı.

Hastalardan ve kontrol grubundan tam kan, serum ve idrar örnekleri alındı. Alınmış olan bu örneklerden biyokimyasal ve immünolojik parametrelerin çalışılacağı tüp, santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı. Çalışma yapılana dek -80 °C de saklandı.

Kan örneklerinden, tam kan, sedimentasyon ve idrar tetkikleri bekletilemeyeceği için bunlar kan alımı ile eş zamanlı olarak çalıştırıldı. Serum örneklerinde ise ASO, pediatrik IgA, IgM, IgE, IgG, CRP, SAA, MBL, AntiHBs antikor, C3 ve C4'e bakıldı. İdrar örneklerinde tam idrar, idrar protein ve idrar kreatinin düzeyleri ölçüldü.

3.2. Laboratuvar Ölçümleri

Serum CRP Analizi

Turbidimetrik yöntemle Roch Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi.

Serum IgA, IgG, IgM, Düzeylerinin Belirlenmesi

Nefelometrik yöntem kullanarak BNII Siemens nefelometri cihazında çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar Türk çocuklarında, yaşa göre normal değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (66). Sonuçlar mg/dl olarak verildi.

Serum IgE Düzeylerinin Belirlenmesi

Kemiluminesans immunassay yöntemi kullanılarak Immulite 200 otoanalizöründe (Siemens Diagnostics) analizöründe çalışıldı. Sonuçlar IU/ml olarak verildi.

Serum Amiloid A, Kompleman ve ASO Düzeylerinin Belirlenmesi

Nefelometrik yöntem kullanılarak BNII Siemens nefelometri cihazında çalışılmıştır. Sonuçlar sırasıyla mg/dl ve IU/ml olarak verildi.

AntiHBs Antikor Düzeyinin Belirlenmesi

Elektrokemiluminesans immunassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak Roch E170 otoanalizöründe çalışıldı. Sonuçlar IU/ml olarak verildi.

Tam İdrar Tetkiki

İris IQ 200 cihazında tam otomatik idrar otoanalizöründe ölçüldü.

İdrar Kreatinin Düzeyinin Belirlenmesi

Kolorimetrik yöntemle Roch Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ticari kitlerle ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi.

İdrar Protein Düzeyinin Belirlenmesi

Turbidimetrik yöntemle Roch Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ticari kitlerle ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi.

Hemogram Analizi

Hemogram analizleri ADVIA® 2120i otomatik hematoloji analizöründe yapıldı.

Sedimentasyon Analizi

Sedimentasyon analizi, otomatik olarak Alifax SPA analizöründe yapıldı. Sonuçlar mm/saat olarak verildi.

Serum mannoz bağlayıcı lektin (MBL) düzeyinin belirlenmesi

MBL serum düzeyi tespitinde, MBL ELISA (Enzim İmmunAssay) Kiti kullanılmıştır. Ölçüm için mannoz ile kaplı ELISA mikrokuyucukları kullanıldı. Kalibratörler, dilüe serum örnekleri mannoz kaplı mikrokuyucuklarda inkübe edildi. Solüsyonlardaki fonksiyonel olarak aktif MBL mikrokuyucukların kaplı olduğu mannoza karbonhidrat bağlanma bölgesinden bağlanır. Bu nedenle bağlanmamış materyal yıkama ile uzaklaştırıldı.

Biyotin ile kaplı monoklonal tespit edici antikorlar her kuyucuğa eklenerek, tespit edici antikorlar ile MBL oligomerlerinin karbonhidrat bağlanma bölgesi aracılığı ile bağlanması sağlandı. Yıkama işlemi tekrarlandıktan sonra her bir kuyucuğa HRP-konjuge streptavidin eklenerek biyotin kaplı antikorlar ile bir kompleks oluşturmaları sağlandı. Yıkama işlemi üçüncü kez tekrarlandı ve her bir kuyucuğa tetrametilbenzidin (TMB) içeren kromojenik peroksidaz substrat eklendi. Bu substrat, bağlı HRP-streptavidine etki ederek renkli bir ürün meydana getirdi. Her bir kuyucuğa reaksiyonu durdurma solüsyonu eklenerek kimyasal olarak durduruldu ve optik dansite 450 nm boyunda ELISA okuyucusunda okundu. MBL referans solüsyonları, kör reaktifler ve hasta örnekleri çift

mikrokuyucuklardan elde edilen değerlerin ortalaması alındı. İşlem ELISA okuyucu programında otomatik olarak yapıldı.

3.3 İstatistiksel analiz

Hasta ve kontrol gruplarına ait veriler bilgisayar ortamında SPSS 22.0 Windows paket programı kullanılarak kaydedildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğunda Shapiro Wilks, büyük olduğunda Kolmogorov-Smirnov testi kullanarak bakıldı.

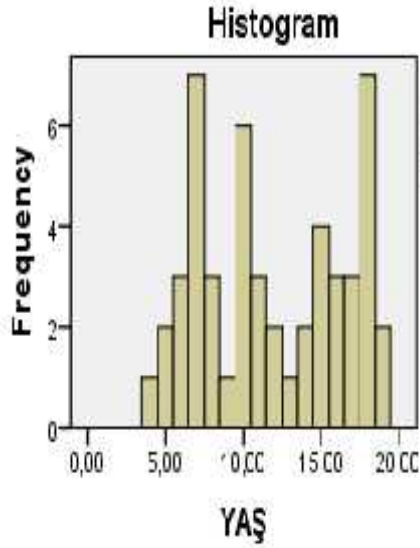
Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), interquartile range (IQR) değerleri ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin gruplar arası karşılaştırmaları bağımsız gruplarda student t-testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi yapıldı.

0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

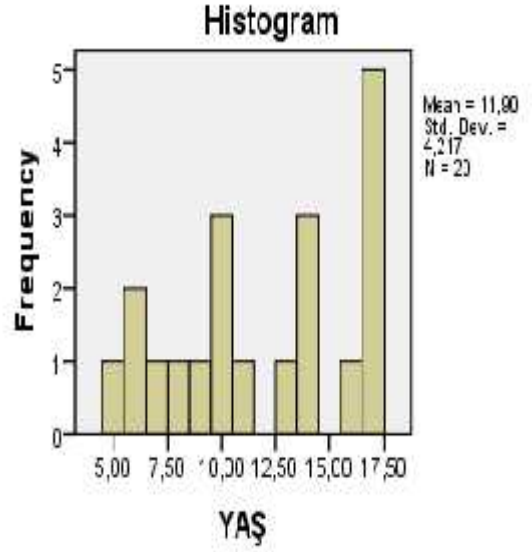
,

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $11,0 \pm 4,6$ yılı. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $11,9 \pm 4,2$ yılı. Yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,58$ Bkz. Tablo 4.1, Şekil 4.1). Hastaların ve kontrol gruplarının yaşlara göre dağılımı sırası ile şekil 4,1 ve 4.2 de verilmiştir.



Şekil:4.1. Hasta grubu yaş dağılımı.



Şekil:4.2. Kontrol grubu yaş dağılımı.

Hastaların 33'ü (%66) erkek, 17'si (%34) kızdı. Kontrol grubunun 7'si erkek (%35) 13'ü (%65) kızdı. Cinsiyetlerin gruplara dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,31$ Bkz. Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

Değişken	Hasta Grubu (n=50) Ort± SD	Kontrol Grubu (n=20) Ort± SD	p
Yaş	11±4,6	11,9±4,2	0,58
Cinsiyet (E/K)	33/17 - %66/34	7/13 - %35/65	0,31

K/E: Kız /erkek oranı

Ort ± SD: Ortalama± standart deviasyon

Ailesel Akdeniz Ateşli hastaların ortalama tanı yaşı $7,9 \pm 4,6$ yıldır. Olguların izlem süresi ortalama $4 \pm 2,2$ yıldır.

Kullandıkları ilaçların dozları değerlendirildiğinde 8 hasta (%16) yüksek doz ilaç kullanırken ($>0,05 \text{ mg/kg/gün}$), 42 hasta (%84) ise düşük doz ($\leq 0,05 \text{ mg/kg/gün}$) ilaç kullanmaktaydı. Kolşisin tedavisi alan olguların 6 (%12) tanesinde tedaviye klinik yanıtın olmadığı saptandı. 1 (%2) hastada kolşisin tedavisine yanıt alınamamasından dolayı anakinra tedavisine geçildiği tespit edildi. Hastalarımızın yalnızca 2 (%4) tanesinin ilaçlarını düzenli kullanmadığı öğrenildi.

Hastaların resmi aile kütüğü kayıtlarına göre bölgelere dağılımı incelendiğinde, büyük çoğunluğunu Akdeniz bölgesindeki hastaların oluşturduğu saptandı. 27 hasta (%54) Akdeniz bölgesi, 10 hasta (%20) İç Anadolu bölgesi, 6 hasta (%12) Güneydoğu Anadolu bölgesi, 3 hasta (%6) Doğu Anadolu bölgesi, 2 hasta (%4) Karadeniz bölgesi ve 2 hasta da (%4) yabancı uyruklu idi.

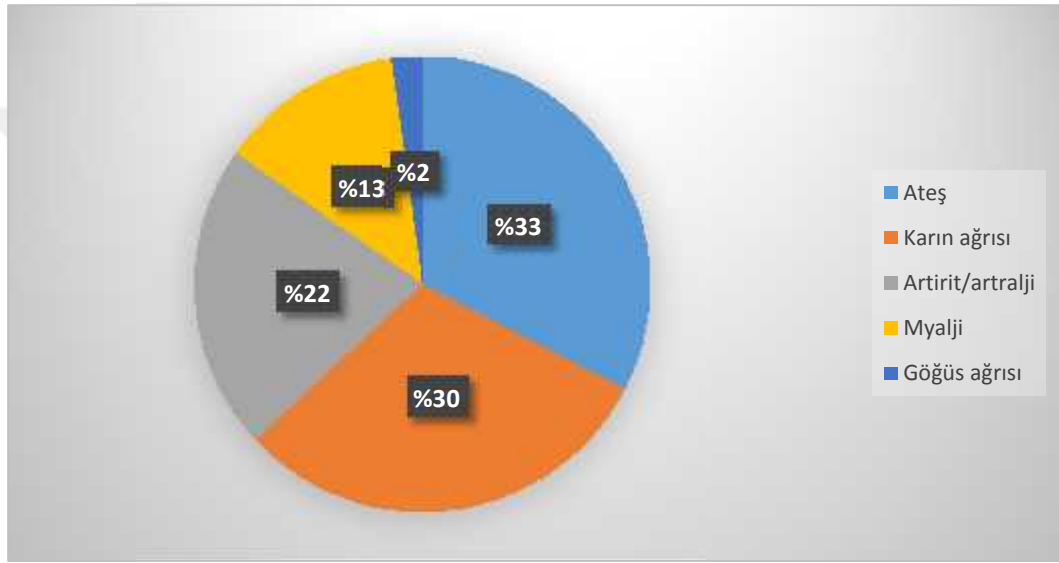
Hastalarımız klinik olarak değerlendirildiğinde, en sık klinik yakınmaların karın ağrısı ($n=44$, %88) ve ateş ($n=40$, %80) olduğu görüldü. 23 hastada (%46) eklem tutulumu vardı. 7 hastada (%14) myalji ve 2 hastada (%4) ise göğüs ağrısı bulunmaktaydı. Diğer AAA'ya ait klinik bulgular sorgulandığında, bizim hastalarımızda tanı anında olmadığı öğrenildi (Bkz. Şekil 4.3).



Hastaların atak sıklıkları ve atak anındaki semptomlarına bakıldığında ise son altı ay içinde atak geçiren 26 hasta (%52) olduğu görüldü.

Atak anındaki en sık klinik bulguların sırası ile ateş ve karın ağrısı olduğu saptandı. Hastaların 15'inde (%33) ateş, 14'ünde (%30) karın ağrısı, 10'nunda (%22) artrit/artralji, 6'sında (%13) myalji ve 1'inde de (%2) göğüs ağrısı olduğu görüldü (Bkz. Şekil 4.4).

Şekil 4.4. AAA hastalarının atak anındaki klinik yakınmaları.



Çalışmamıza alınmış olan hastalar en sık görülen 10 mutasyon, M694V, M680I, V726A, R202Q, M694I, M695R, E148Q, E230K, R761H, P110C için taranmışlardı. Çalışma grubumuza alınan hastaların toplam allel frekansları göz önüne alındığında, en sık rastlanan 5 allel tespit edildi. Bu alleller sırası ile M694V, M680I, V726A, E148Q ve R202Q idi. Bu 5 allel, toplam allel frekansının %88'lik kısmını oluşturmaktaydı. Dolayısıyla diğer alleller istatistiksel anlam ifade edecek yeterli sayıya sahip olmadığı için, bu 5 mutant alleli taşıyan hastalar arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Hastaların 16'sında (%32) M694V homozigot, 10'ununda (%20) ise birleşik heterozigot veya heterozigot M694V mutasyonunu taşıdığı saptandı. İkinci

sıklıkta 9 (%18) hastada görülen, birleşik heterozigot veya heterozigot mutasyon içeren E148Q mutasyonuydu.

Daha sonra sırası ile 8 (%16) hastada görülen, 1'i (%2,0) homozigot, 7'si (%14) heterozigot veya birleşik heterozigot M680I mutasyonu ve 8 (%16) hastada görülen, 3'ü (%6) homozigot, 5'i (%10) heterozigot veya birleşik heterozigot olmak üzere R202Q mutasyonu tespit edildi. Diğer tespit edilen mutasyonlara bakıldığında ise 5 (%10) hastada V726A, 1 (%2) hastada E230K, 1 (%2) hastada P110C mutasyonları saptandı. 4 (%8) hastada ise sık baktığımız mutasyonlara rastlanmayarak, genetik analizleri normal saptandı (Bkz. Şekil 4.5).



AAA hastaları ile kontrol grubu olguları, yıllık geçirdikleri ÜS YE sıklıklarını belirlemek için retrospektif değerlendirildi. Hasta grubunun, yıllık ÜS YE sıklığı geniş bir dağılım göstermekteydi, 1 ile 13 arasında değişmekteydi ve hastaların yıllık ÜS YE geçirme ortalaması 4,56 idi (Bkz. Tablo 4.2). Kontrol grubundaki hastaların, yıllık üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığı 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortalaması 1,85 idi. İki grubun yıllık üst solunum yolu enfeksiyon ortalamaları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$ Bkz. Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Retrospektif değerlendirmede hasta ve kontrol grubunun ÜSYE sıklığı dağılımı.

Grup	n	Ortalama	Aralığı	Standart deviyasyon	p
Hasta	50	4,56	1-13	3,3	0,01*
Kontrol	20	1,8	0-4	0,98	

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.

Yalnızca retrospektif değerlendirmenin yanılıya yol açma olasılığı göz önüne alınarak ileriye dönük kayıt da oluşturuldu. Prospektif olarak araştırmamız süresince bir yıllık izlemde geçirdikleri ÜSYE sıklıkları kayıt altına alındı. AAA hastalarının geçirdikleri ÜSYE sıklığının 1 ile 12 arasında değişmekte olduğu ve ÜSYE sıklığının ortalamasının ise yıllık 4,2 olduğu saptandı. Prospektif olarak da AAA hastalarının ÜSYE ortalaması ile kontrol grubunun yıllık ÜSYE ortalaması karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$ Bkz. Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Prospektif izlemde hasta ve kontrol grubunun ÜSYE sıklığı dağılımı.

Grup	n	Ortalama	Aralığı	Standart deviyasyon	p
Hasta	50	4,2	1-12	2,6	0,01*
Kontrol	20	1,8	0-4	0,98	

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmamızda “Sık üst solunum yolu enfeksiyonu” olarak 8 ve üzeri ÜSYE geçiren olgular tanımlandı (61). AAA hastaları ve kontrol grubu olguları ilk yapılan muayenelerinde, yıllık geçirdikleri ÜSYE sıklığı açısından sorgulandı ve geçirdikleri ÜSYE sıklığı kayıt altına alındı. AAA hastaları içerisinde hastaların 10’unun (%20) sık üst solunum yolu geçirdiğı saptandı.

Kontrol grubu hastaları içerisinde 8 ve üzeri üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hasta yoktu. Prospektif yaptığımız bir yıllık izlemde ise sık ÜS YE geçiren 10 (%20) AAA hastasının bir sonraki yıl yapılan takiplerinde, bir önceki yıla benzer şekilde, sık ÜS YE geçirdikleri saptandı. Sık ÜS YE geçiren AAA hastaları ile kontrol grubu olguları karşılaştırıldığında arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu ($p=0,031$ Bkz. Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Retrospektif ve prospektif izlemde sık ÜS YE geçiren hasta ve kontrol grubunun dağılımı.

Sık ÜS YE	Hasta Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=20)		p
	n	%	n	%	
≥8	10	20	-	-	0,031*

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi

ÜS YE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

CRP, serum amiloid A ve sedimantasyonu yüksek olan, yani aktif inflamatuvar yanıtın devam ettiği ve tedavi altında olmalarına rağmen tam kontrol altında olmayan hastalar ile inflamatuvar değerleri negatif olan AAA'lı hastalar sık ÜS YE açısından karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p=0,045$ Bkz. Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İnflamatuvar belirteçleri pozitif olanlarla sık ÜS YE arasındaki ilişki.

Değişken	İnflamatuvar belirteç pozitif (n=21)		İnflamatuvar belirteç negatif (n=29)		p
	n	%	n	%	
Sık ÜS YE	7	33,3	3	10,4	0,045*

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.

ÜS YE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu.

AAA hastaları kullandıkları kolşisin dozuna göre, 0,05 mg/kg/gün ve altında kullanan hastalar düşük doz tedavi olarak, 0,05mg/kg/gün üzeri kullananlar ise yüksek doz olarak değerlendirildi. Buna göre ilaç kullanım dozu sık ÜS YE geçiren ve geçirmeyen hastalarda istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$ Bkz. Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Sık ÜS YE ile ilaç kullanım dozu arasındaki ilişki.

Değişken	Yüksek doz kolşisin (n=8)		Düşük doz kolşisin (n=42)		P
	n	%	n	%	
Sık ÜS YE	3	37,5	7	16,6	0,177

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.

ÜS YE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu.

AAA hastaları ve kontrol grubu hastalarının serum ASO düzeyleri değerlendirildiğinde, düzeylerinin 2 grupta da geniş bir dağılım gösterdiği görüldü. Hasta grubunda serum ASO düzeyi 14 IU/ml ile 1380 IU/ml arasında değişmekteydi. Median değeri 187 IU/ml idi (Bkz. Tablo 4.7). Kontrol grubunda serum ASO düzeyleri 26 IU/ml ile 911 IU/ml arasında değişmekte olup, median değeri de 82 IU/ml idi (Bkz. Tablo 4.7). Hasta ve kontrol grubunun serum ASO düzeylerinin median değerleri karşılaştırıldığı zaman istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,096$ Bkz. Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun serum ASO düzeylerinin karşılaştırılması.

Grup	n	Median	Aralığı	İnterqaurtile range	p
Hasta	50	187	14-1380	254	0,096
Kontrol	20	82	26-911	156	

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi

Hasta ve kontrol gruplarının serum ASO düzeyi “200 IU/ml” üzerinde olanlar ASO pozitif olarak kabul edildi. ASO pozitifliği olan hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,184 Bkz. Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubunda ASO pozitifliği olanların dağılımı.

Değişken	Hasta Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=20)		p
	n	%	n	%	
ASO	21	42	5	25	0,184

* p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

ASO: Antistreptolizin-O

Hasta ve olgular yıllık geçirdikleri otit, akciğer enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu açısından sorgulandı. Hastaların 11’inin (%22) otit, 8’inin (%16) akciğer enfeksiyonu ve 8’inin de idrar yolu enfeksiyonunu, yıl içerisinde 1 ya da daha fazla geçirdiği öğrenildi. Kontrol grubu olgularında bu tür enfeksiyonları geçirme öyküsü bulunmamaktaydı.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldıklarında, AAA hastalarının, kontrol grubuna göre daha sık otit geçirdikleri saptandı. (p=0,022 Bkz. Tablo 4.9).

Akciğer enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu açısından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,057, p=0,057 Bkz. Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Otit, pnömoni ve İYE geçiren hasta sayısı.

Değişken	Hasta Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=20)		p
	n	%	n	%	
Otit	11	22	-	-	0,022*
Pnömoni	8	16	-	-	0,057
İYE	8	16			0,057

* p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

Jeffrey Modell Vakfı tarafından aşağıda sıralanan bulgular primer immün yetersizlik (PİY) hastalıkları için uyarıcı belirtiler olarak kabul edilmektedir (78). Bu 10 uyarıcı bulgudan ikisi ya da daha fazlası bulunması halinde, olguların immün yetersizlik açısından birinci basamak tanı testleri ile taranması önerilmektedir. Çalışmaya katılan olgularda, alta yatan bir immün yetersizlik olup olmadığını araştırmak üzere, aşağıdaki 10 uyarıcı bulgu açısından sorgulandı;

- 1- Bir yılda 4 veya daha fazla kulak enfeksiyonu,
- 2- Bir yılda 2 veya daha fazla sinüs enfeksiyonu,
- 3- 2 ay veya 2 aydan uzun süren etkisiz antibiyotik kullanımı,
- 4- Bir yılda 2 veya daha fazla pnömoni,
- 5- Büyüme ve gelişme geriliği,
- 6- Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri,
- 7-Bir yaşından sonra ağızda veya ciltte süregelen mantar enfeksiyonu,
- 8- Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi,
- 9- 2'den fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon,
- 10-Ailede primer immün yetersizlik öyküsü.

8 (%16) AAA'lı hastada 2 ve üzeri pozitif bulgu saptanırken kontrol grubu olgularında 2 ve üzeri pozitiflik saptanmadı. Ancak hasta ve kontrol grubu olguları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanamadı. ($p=0,057$ Bkz. Tablo 4.10).

Tablo 4.10. PİY açısından 2 ve üzeri pozitif bulgusu olan hasta ve kontrol grubunun dağılımı.

Değişken	Hasta Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=20)		p
	n	%	n	%	
2 ve üzeri pozitif PİY bulgusu olanlar	8	16	-	-	0,057

* p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

PİY: Primer İmmün Yetersizlik.

Jeffrey Model Vakfı tarafından oluşturulmuş olan primer immün yetersizlik için uyarıcı belirtileri pozitif olan 8 (%16) AAA hastasının klinik bulguları tek tek incelendi. 4 AAA hastasında, bir yılda geçirilen 4 veya daha fazla kulak yolu enfeksiyonu ve bir yılda geçirilen 2 ve üzeri sinüs enfeksiyonu bulgularının ikisinin pozitif olduğu saptandı. 1 hastada bu bulgularının pozitifliğinin yanı sıra damar içi antibiyotik kullanımı mevcuttu. 1 hastada bir yılda 2 den daha fazla sinüs enfeksiyonu geçirdiği ve 2 ay veya 2 aydan daha uzun süren antibiyotik tedavisi aldığı saptandı. Diğer 1 hastada ise bu iki bulguya ek olarak büyüme gelişme geriliği de olduğu görüldü. 1 hastada da 2 ay ve üzeri antibiyotik kullanımı ve enfeksiyonları iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullandığı saptandı

Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar bulgularının ortalama değerleri karşılaştırıldığında lökosit, absolü nötrofil sayısı, serum IgA, IgG, IgM, C3, C4, MBL, ve antiHBs değerlerinin ortalaması hasta grubunda daha düşük olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Hasta grubunun protein/kreatinin oranı, CRP, sedimantasyon, ASO, SAA, düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p>0,05 Bkz. Tablo 4.11).

Hasta grubunun hemoglobin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.025, Bkz. Tablo 4.11).

Hasta grubunu IgE değeri ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,004, Bkz. Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.

Değişken	Hasta Grubu (n=50) Ort. ± SD	Kontrol Grubu (n=20) Ort. ± SD	p
Hemoglobin (g/dl)	12,5180±1,31	13,1400±1,40	0,025*
Lökosit (bin/mm³)	7350,8± 2062	8231± 2233	0,06
ANS (bin/mm³)	3656,3±1350	4624±2201	0,10
ALS (bin/mm³)	2790±1138	2711±446	0,36
CRP (mg/dl)	0,3872±1,1	0,1135±0,11	0,71
Sedimentasyon (mm/saat)	8,44±9,1	5,35±4,3	0,29
SAA	8,984±5,23	4,035±3,5	0,12
ASO (IU/ml)	233,286±245	169,415±212	0,096
IgA (mg/dl)	144,154±73	167,995±87	0,34
IgG (mg/dl)	913,9±222,	979,55±244,	0,22
IgM (mg/dl)	108,354±49	114,26±49	0,71
IgE (IU/ml)	71,9272±121	256,845±310	0,004*
C3 (mg/dl)	119,514±30,5	127,6±23,5	0,25
C4 (mg/dl)	21,2238±7,3	21,43±5,25	0,58
MBL (ng/ml)	1859,32±1329	1924,85±1354,8	0,79
AntiHBs antikor	250,6446±225	274,988±399	0,82
Protein/kreatinin	0,200±0,12	0,1354±0,07	0,17

* p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

ANS: Absolü nötrofil sayısı

SAA: Serum amiloid A

MBL: Mannoz bağlayıcı lektin

Ort ± SD: Ortalama ± standart deviasyon,

ALS: Absolü lenfosit sayısı

ASO: Antistreptolizin-O

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri -2 SDS'ye göre karşılaştırıldığında, hastalardan 14'ünün (%28), kontrol grubu olgularından ise 3'ünün (%15) anemik olduğu görüldü. İki grup karşılaştırıldı, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı (p=0,224 Bkz. Tablo 4.12).

Hastaların lökosit, absolü nötrofil ve absolü lenfosit sayıları değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grupları içinde lökopenisi olan hasta saptanamadı. Hasta grubu içinde 1 (%2) olgunun nötropenisi, yine hasta grubu içinde 1 (%2) olgunun da lenfopenisi olduğu görüldü. Gruplar nötropeni ve lenfopeni açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı ($p=1,000$ Bkz. Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grubunun tam kan sayımına göre dağılımı.

Değişken	Hasta Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=20)		p
	n	%	n	%	
Anemi	14	28	3	15	0,224
Lökopeni	-	-	-	-	-
Nötropeni	1	2	-	-	1,000
Lenfopeni	1	2	-	-	1,000

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrol grubunun IgA, IgG, IgM, değerleri yaşlarına göre –2 SDS’de değerlendirildiğinde, hastaların 11’inde (%22), kontrol grubu olgularının 1’inde (%5) serum IgA düzeyinin normalin altında olduğu saptandı. İki grup karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0,88$ Bkz. Tablo 4.13).

Hastaların 23’ünde (%46), kontrol grubu olgularının 2’sinde (%10) serum IgG düzeyi normalin altında saptandı. İki grup karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,005$ Bkz. Tablo 4.13).

Hastaların 14’ünde (%28), kontrol grubu olgularının 4’ünde (%20) serum IgM düzeyi normalin altında saptandı. İki grup karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,489$ Bkz. Tablo 4.13).

Serum IgE düzeyinin yaşı göre +2 SDS’de değerlendirilmesi yapıldığında, hastaların 5’inde (%10), kontrol grubu olgularının 9’unda (%45) normalin üstünde saptandı. İki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı (p=0,001).

Tablo 4.13. Hasta ve kontrol grubu immünglobulin düşüklüğü olanların dağılımı.

Değişken	Hasta Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=20)		p
	n	%	n	%	
IgA	11	22	1	5	0,880
IgG	23	46	2	10	0,005*
IgM	14	28	4	20	0,489

* p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

AAA hastası grubu içinde, sık ÜS YE (≥8 ÜS YE) geçiren hastaların serum IgA, IgG, IgM, C3, C4 ve MBL değerleri -2 SDS’ye göre düşük olarak değerlendirilenlerle, sık ÜS YE geçirmeyen hastalarinki karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05 Bkz. Tablo 4.14).

Sık ÜS YE geçiren ASO pozitif AAA hastaları ile sık ÜS YE geçirmeyen ASO pozitif hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanamadı (p=0,116 Bkz. Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Sık ÜSYE geçiren AAA hastaları ile sık ÜSYE geçirmeyen hastaların immün belirteçlerinin karşılaştırılması.

Değişken	Sık ÜSYE geçirenler (n=10)		Sık ÜSYE geçirmeyenler (n=40)		p
	n	%	n	%	
IgA	3	30	8	20	0,495
IgG	5	50	18	45	0,777
IgM	2	20	12	30	0,529
C3	1	10	4	10	1,000
C4	-	-	1	2,5	1,000
MBL	2	20	8	20	1,000
ASO	2	20	19	47,5	0,116

* p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.
MBL: Mannoz bağlayıcı lektin

ASO: Antistreptolizin-O

AAA hastalarının ÜSYE geçirme sıklığı ile serum IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4, MBL düzeyleri ve serum ASO düzeyi ile arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Hastaların ÜSYE sıklığı ile serum IgA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamsız, negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu (p=0,177 rho= -0,163 Bkz. Tablo 4.15).

Serum IgG düzeyi ile hastaların ÜSYE sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamsız, negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu (p=0,850 rho= -0,246 Bkz. Tablo 4.15).

Hastaların serum IgE değeri ile ÜSYE sıklığı arasında negatif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı, zayıf-orta bir korelasyon bulundu. (p=0,022 rho= -0,325 Bkz. Tablo 4.15).

Diğer parametreler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamadı. (p>0,05 Bkz. Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Sık ÜS YE ile immün belirteçler ve serum ASO düzeyi arasındaki korelasyon.

Değişken		IgA	IgG	IgM	IgE	C3	C4	MBL	ASO
ÜS YE	rho	-0,163	-0,246	0,128	-0,325	-0,042	0,072	0,017	-0,14
sıklığı	p	0,177	0,850	0,376	0,325	0,770	0,610	0,907	0,922

Rho=0,00-0,25: Hiç ilişki yok ya da zayıf ilişkili ÜS YE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
0,25-0,50: Zayıf-orta derece ilişkili
0,50-0,75: İyi derece ilişkili
0,75-1,00: Çok iyi derece ilişkili

AAA hastası grubu içinde, ASO pozitifliği olan hastaların serum IgG, IgM, C3, C4 ve MBL değerleri -2 SDS'ye göre düşük olarak değerlendirilenlerle, ASO negatif, serum IgG, IgM, C3, C4 ve MBL değerleri -2 SDS'ye göre düşük olarak değerlendirilen hastalar karşılaştırıldığı zaman, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$ Bkz. Tablo 4.16).

AAA hastalarının içerisinde, ASO pozitifliği (>200 IU/ml) olup IgA'sı -2 SDS'ye göre düşük olan olgular ile ASO negatif (<200 IU/ml) olup IgA'sı -2 SDS'ye göre düşük olan olgular karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,012$ Bkz. Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Serum ASO düzeyi ile immün belirteçlerin düşüklüğü arasındaki ilişki.

Değişken	ASO pozitif (n=21)		ASO negatif (n=29)		p
	n	%	n	%	
IgA	1	4,8	10	34,5	0,012*
IgG	7	33,3	16	55,2	0,126
IgM	5	23,8	9	31	0,574
C3	4	19	1	3,4	0,148
C4	-	-	1	3,4	1,000
MBL	4	19	6	20,7	0,886

* $p<0,05$, anlamlı olarak kabul edildi.

MBL: Mannoz bağlayıcı lektin

ASO: Antistreptolizin-O

Hasta ve kontrol gruplarının kompleman sitemini değerlendirmek amaçlı serum C3, C4 ve MBL değerleri karşılaştırıldı.

5 (%10) hastanın serum C3 değerinin normalin altında olup, kontrol grubunda ise herhangi bir düşük değere rastlanılmadı. İki grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. (p=0,312 Bkz. Tablo 4.17).

Serum C4 düzeylerine bakıldığında 1 (%2) hastanın değerinin düşük olduğu saptandı. Kontrol grubu olgularında düşük değer bulunmadı. İki grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p=1,000 Bkz. Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hasta ve kontrol grubunun C3 ve C4 düşüklüğü olanların dağılımı

Değişken	Hasta Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=20)		p
	n	%	n	%	
C3	5	10	-	-	0,312
C4	1	2	-	-	1,000

* p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

Ölçülen serum MBL düzeyleri hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda geniş bir dağılım gösterdi. Hasta grubunda serum MBL düzeyi 336 ng/ml ile 4036 arasında değişmekteydi. Median değeri 1312 ng/ml idi. Kontrol grubunda serum MBL düzeyleri 295 ng/ml ile 4036 arasında değişmekte olup, median değeri de 1534 ng/ml idi. Hasta ve kontrol grubunun serum MBL düzeylerinin median değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,790 Bkz. Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hasta ve kontrol grubunun serum MBL düzeylerinin karşılaştırılması.

Grup	n	Median	Aralığı	İnterqaurtile range	p
Hasta	50	1312	356-4036	2324	0,790
Kontrol	20	1534	296-4036	2447	

* $p < 0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmamızda MBL eksikliği için 600 ng/ml “cut off” değeri olarak kabul edildi (89). Bu şekilde hasta ve kontrol gruplarını MBL düzeyi < 600 ng/ml olan ve ≥ 600 ng/ml olan diye gruplandırdık. Hastaların 10’unda (%20), kontrol grubu olgularının 2’sinde (%10) serum MBL düzeyi düşük olarak saptandı. Hastaların 10’unda (%20), kontrol grubunda 4’ünde (%20) serum MBL düzeyi yüksek olarak geldi. İki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık elde edilemedi (sırasıyla $p=0,336$, $p= 1,000$ Bkz. Tablo 4.19).

Tablo 4.19. MBL düzeyi < 600 ng/ml olan ve ≥ 600 ng/ml olan hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması.

MBL düzeyi	Hasta Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=20)		p
	n	%	n	%	
<600 ng/ml	10	20	2	10	0,336
≥ 600 ng/ml	10	20	4	20	1,000

* $p < 0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.

M694V mutasyonunu taşıyan ve mutasyonu taşımayan AAA hastalarından, serum IgA, IgG, IgM, C3, C4, MBL değerleri yaşlarına göre -2 SDS’de düşük olarak değerlendirilen olgular karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$ Bkz. Tablo 4.20).

ASO pozitifliği de ayrıca değerlendirildiğinde, M694V mutasyonunu taşıyan ve mutasyonu taşımayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,667$ Bkz. Tablo 4.20).

Tablo 4.20. M694V mutasyonu ile immün belirteçlerin düşüklüğü ve ASO pozitifliği arasındaki ilişki.

Değişken	M694V mutasyonu taşıyanlar (n=28)		M694V mutasyonu taşımayanlar (n=22)		p
	n	%	n	%	
IgA	5	45,5	6	54,5	0,425
IgG	13	43,5	18	56,5	0,945
IgM	10	71,4	4	28,6	0,171
C3	1	20	4	80	0,871
C4	-	-	1	100	0,254
MBL	6	60	4	40	0,776
ASO	11	52,4	10	47,6	0,667

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.
MBL: Mannoz bağlayıcı lektin

ASO: Antistreptolizin-O

Ayrıca M694V mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalardan, sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE ve Jeffrey Model pozitif olanlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. M694V mutasyonu varlığıyla ÜS YE, otit, İYE, arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$ Bkz. Tablo 4.21). M694V mutasyonu taşıyanlar ile taşımayanlar arasında Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,024$ Bkz. Tablo 4.21). M694V mutasyonu taşımayanlarda Jeffrey Model pozitifliği olan hasta oranı daha yüksekti.

Tablo 4.21. M694V mutasyonu ile sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitif olanlar arasındaki ilişki.

Değişken	M694V mutasyonu Taşıyanlar (n=28)		M694V mutasyonu Taşımayanlar (n=22)		p
	n	%	n	%	
Sık ÜS YE	6	21	4	18	0,776
Otit	6	21	5	22,5	0,912
Pnömoni	6	21	2	9	0,238
İYE	5	17,5	3	12,5	0,681
Jeffrey Model bulguları pozitif	2	7	7	31,5	0,024*

*p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

ÜS YE:Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu.

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu.

V726A mutasyonunu taşıyan ve taşımayan AAA hastalar, serum IgA, IgG, IgM, C3, C4, MBL değerleri yaşlarına göre -2 SDS'de düşük olarak değerlendirilen olgular için karşılaştırıldığı zaman aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05 Bkz. Tablo 4.22).

ASO pozitifliği de ayrıca değerlendirildiğinde, V726A mutasyonunu taşıyanlar ile mutasyonu taşımayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (p=0,389 Bkz. Tablo 4.22).

MBL düzeyi düşüklüğü için V726A mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalar karşılaştırıldı, iki hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. (p=0,048 Bkz. Tablo 4.22). V726A mutasyonu taşıyanlarda MBL düşüklüğü olan hasta oranı daha yüksekti.

Tablo 4.22. V726A mutasyonu ile immün belirteçlerin düşüklüğü ve ASO pozitifliği arasındaki ilişki.

Değişken	V726A mutasyonu taşıyanlar (n=5)		V726A mutasyonu taşımayanlar (n=45)		p
	n	%	n	%	
IgA	2	40	9	20	0,306
IgG	3	60	20	44,4	0,508
IgM	2	40	12	26	0,529
C3	-	-	5	11,1	0,432
C4	-	-	1	2,2	0,726
MBL	3	60	7	15,4	0,048*
ASO	1	20	20	44,4	0,383

* p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

ASO: Antistreptolizin-O

MBL: Mannoz bağlayıcı lektin

V726A mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalar sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel olarak karşılaştırıldı. V726A mutasyonunu taşıyan ve taşımayan hastalar arasında ÜS YE, otit, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel anlamlı fark saptanamadı (p>0,05 Bkz. Tablo 4.23).

Tablo 4.23. V726A mutasyonu ile sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitif olanlar arasındaki ilişki.

Değişken	V726A mutasyonu Taşıyanlar (n=5)		V726A mutasyonu Taşımayanlar (n=45)		p
	n	%	n	%	
Sık ÜS YE	-	-	10	22,2	0,569
Otit	-	-	11	24,4	0,573
Pnömoni	1	20	7	15,4	1,000
İYE	-	-	8	17,6	0,577
Jeffrey Model bulguları pozitif	1	20	8	17,6	1,000

* p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

ÜS YE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu.

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu.

E148Q mutasyonu taşıyan ve taşımayan AAA hastaları içinde, serum IgA, IgG, IgM, C4 ve MBL değeri yaşına göre -2 SDS'de düşük olan olgular karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$ Bkz. Tablo 4.24).

C3 düzeyi düşüklüğü ile E148Q mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,048$ Bkz. Tablo 4.24). E148Q mutasyonu taşıyanlarda C3 düşüklüğü olan hasta oranı daha yüksekti.

ASO pozitifliği de ayrıca değerlendirildiğinde, E148Q mutasyonunu taşıyan ve taşımayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,464$ Bkz. Tablo 4.24).

Tablo 4.24. E148Q mutasyonu ile immün belirteçlerin düşüklüğü ve ASO pozitifliği ile arasındaki ilişki.

Değişken	E148Q mutasyonu taşıyanlar (n=9)		E148Q mutasyonu taşımayanlar (n=41)		p
	n	%	n	%	
IgA	1	11,1	10	24,3	0,384
IgG	5	55,5	18	43,9	0,715
IgM	1	11,1	13	31,5	0,213
C3	3	33,3	2	4,86	0,035*
C4	-	-	1	2,43	1,000
MBL	1	11,1	9	21,8	0,665
ASO	5	55,5	16	38,8	0,464

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.

MBL: Mannoza bağlayıcı lektin.

ASO: Antistreptolizin-O

E148Q mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalar sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel olarak karşılaştırıldı. E148Q mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalar arasında ÜS YE, otit, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel anlamlı fark saptanamadı ($p>0,05$ Bkz. Tablo 4.25).

Tablo 4.25. E148Q mutasyonu ile sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitif olanlar arasındaki ilişki.

Değişken	E148Q mutasyonu Taşıyanlar (n=5)		E148Q mutasyonu Taşımayanlar (n=45)		p
	n	%	n	%	
Sık ÜS YE	-	-	10	22,2	0,098
Otit	1	20	10	22,2	0,384
Pnömoni	-	-	8	17,7	0,148
İYE	2	40	6	13,3	0,653
Jeffrey Model bulguları pozitif	1	20	8	17,7	1,000

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.
İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu.

ÜS YE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu.

M680I mutasyonu taşıyan ve taşımayan AAA hastaları içinde, serum IgA, IgG, IgM, C4 ve MBL değeri yaşına göre -2 SDS'de düşük olan olgular karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$ Bkz. Tablo 4.26).

ASO pozitifliği de ayrıca değerlendirildiğinde, M680I mutasyonunu taşıyan ve taşımayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,238$ Bkz. Tablo 4.26).

Tablo 4.26. M680I mutasyonu ile immün belirteçlerin düşüklüğü ve ASO pozitifliği ile arasındaki ilişki.

Değişken	M680I mutasyonu taşıyanlar (n=9)		M680I mutasyonu taşımayanlar (n=41)		p
	n	%	n	%	
IgA	3	33,3	8	19,5	0,248
IgG	4	44,4	19	46,1	1,000
IgM	2	22,2	12	14,3	0,837
C3	-	-	5	12,1	0,507
C4	-	-	1	2,43	1,000
MBL	2	22,2	8	19,5	0,700
ASO	2	22,2	19	46,1	0,238

*p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

ASO:Antistreptolizin-O

MBL: Mannoza bağlayıcı lektin

M680I mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalar sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, ve Jeffrey Model pozitif için istatistiksel olarak karşılaştırıldı. M680I mutasyonu ile ÜS YE, otit, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel anlamlı ilişki saptanamadı (p>0,05 Bkz. Tablo 4.27).

Tablo 4.27. M680I mutasyonu ile sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitif olanlar arasındaki ilişki.

Değişken	M680I mutasyonu Taşıyanlar (n=5)		M680I mutasyonu Taşımayanlar (n=45)		p
	n	%	n	%	
Sık ÜS YE	1	20	9	20	0,573
Otit	2	40	9	20	0,823
Pnömoni	1	20	7	15,4	0,768
İYE	-	-	8	17,6	0,173
Jeffrey Model bulguları pozitif	1	20	8	17,6	0,662

* p<0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

ÜS YE:Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

İYE:İdrar Yolu Enfeksiyonu.

R202Q mutasyonu taşıyan ve taşımayan AAA hastaları içinde serum IgA, IgG, IgM, C4 ve MBL değeri yaşına göre -2 SDS'de düşük olan olgular karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$ Bkz. Tablo 4.28).

R202Q mutasyonu ve ASO pozitifliği arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,56$ Bkz. Tablo 4.28).

Tablo 4.28. R202Q mutasyonu immün belirteçlerin düşüklüğü ve ASO pozitifliği ile arasındaki ilişki.

Değişken	R202Q mutasyonu taşıyanlar (n=9)		R202Q mutasyonu taşımayanlar (n=41)		p
	n	%	n	%	
IgA	1	11,1	10	24,3	0,479
IgG	2	22,2	21	51,2	0,263
IgM	3	33,3	11	26,7	0,514
C3	1	11,1	4	9,72	0,797
C4	-	-	1	2,43	1,000
MBL	-	-	10	24,3	0,123
ASO	6	66,6	15	36,4	0,056

* $p<0,05$, anlamlı olarak kabul edildi.
MBL: Mannoz bağlayıcı lektin

ASO: Antistreptolizin-O

R202Q mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalar sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel olarak karşılaştırıldı. R202Q mutasyonu ile ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$ Bkz. Tablo 4.29).

Tablo 4.29. R202Q mutasyonu ile sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, Jeffrey Model pozitif olanlar arasındaki ilişki.

Değişken	R202Q mutasyonu Taşıyanlar (n=5)		R202Q mutasyonu Taşımayanlar (n=45)		p
	n	%	n	%	
Sık ÜS YE	2	40	8	17,6	0,700
Otit	3	60	8	17,6	0,248
Pnömoni	1	20	7	15,4	0,768
İYE	2	40	6	13,2	0,409
Jeffrey Model bulguları pozitif	3	60	6	13,2	0,117

* $p<0.05$, anlamlı olarak kabul edildi.

ÜS YE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu.

Hasta ve kontrol grubu hastalarımızda reflü ve alerjik hastalık açısından semptom ve bulgu olmaması nedeniyle bu parametreler ile diğerleri arasında anlamlı ilişki olmayacağı için karşılaştırma yapılmadı.

5. TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi otozomal resesif geçiş gösteren, düzensiz aralıklarla tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, sinovit, plörit ve/veya deri döküntüleri ile karakterize sistemik otoinflatuar bir hastalık olup, yeterli tedavisi yapılmadığında AA tipi amiloidoz gelişimine neden olabilen bir hastalıktır. Kalıtsal periyodik ateşler adı ile anılan otoinflatuar hastalıklar grubunda yer alan hastalıkların en özgün örneği, ülkemizde en yaygın olarak görülen ve en iyi tanımlanmış olan Ailesel Akdeniz Ateşi'dir (1).

AAA hastalığının prevelansının 1/250-1/1000 arasında olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de AAA prevalansı 1/1073 gibi sık olarak görülür (22). Bu durum otozomal resesif bir hastalık için en yüksek oranlardan biridir (21).

Literatürde AAA hastalarının üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığı ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın en önemli bulgusu, AAA hastalarının ÜSYE'yi kontrol grubu olgularına göre daha sık geçirdiğini göstermesidir.

AAA tanılı hastaların klinik izleminde yaşlarına göre daha sık olarak ÜSYE'ye yakalandıklarını düşündüren bulgular vardır. Bununla ilgili olarak Yalçinkaya ve arkadaşları (4) ve Kalyoncu ve arkadaşları (5) yaptıkları çalışmalarda, AAA hastalarının serum ASO düzeyinin kontrol grubu olgularına göre daha yüksek değerlerde olduğunu saptanmıştır. Ayrıca akut romatizmal ateş hastalığının, MEFV mutasyonu taşıyanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu durum AAA hastalarında semptomsuz ya da semptomlu olarak geçirilen A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyon sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda kompleman sisteminin aktivasyonunda, lektin yolunun en önemli bir proteini olan MBL'nin serum düzeyinin genetik polimorfizime göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. MBL'nin serum düzeyinin bireylerde düşük olmasının enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca MBL düzeyinin düşük olmasının, hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtı da etkilediği bildirilmiştir (6,7). MBL eksikliğinin, insanlarda sık rastlanan immün

yetmezlik olması ve özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına eğilimi arttırdığı gösterilmesi nedeniyle ayrı bir önemi vardır (8).

AAA ülkemizde en sık rastlanan otoinflamatuvar hastalıktır. Hastalığın gelişiminde patogenezi net olarak bilinmese de, doğal immün sistemin regülasyonunda bir yetersizlik vardır (67). Bu nedenle Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği, Primer İmmün Yetersizlikleri sınıflandırma komitesi (IUIS-PID clasification committee) tarafından 2014 yılında yayınlanan son sınıflandırmada otoinflamatuvar hastalıklar da bu sınıf içerisinde yer almıştır (68).

AAA hastalarında, doğal immün sistemin regülasyon bozukluğuna eşlik eden başka bir immün yetersizlik olup olmadığı yeterince bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda AAA'lı hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonuna yatkınlık olup olmadığını, buna neden olabilecek immün yetersizliğin ve doğal immün sistemin önemli bir parçası olan MBL ile ilişkisi araştırılmıştır. Literatürde AAA ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, AAA hastalarının ÜSYE sıklığı ve immün sistemlerinin değerlendirilmesi yeterince yapılmamıştır.

Enfeksiyon hastalıkları içerisinde, üst solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Bu enfeksiyonlar hastaneye başvuruların ve yatışların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu durum çocukların sağlığını etkilemekte, aile ve toplum için de ayrıca yüksek bir maliyet oluşturmaktadır. Çalışmamız sonucunda, yineleyen solunum yolu enfeksiyonu için riskli olan çocukların klinisyenler tarafından tanınması, erken dönemde koruyucu önlemlerin alınmasını olanaklı kılacaktır.

Çalışmamızda AAA grubunda 50 hasta, kontrol grubunda ise 20 sağlıklı çocuk bulunmaktaydı. AAA hastalığı genellikle çocukluk çağı hastalığı olmakla birlikte hastaların %50'si ilk 10 yaşta, %90'nı ilk 20 yaş içerisinde tanı almaktadır (21).

Çalışmamıza alınmış olan AAA hastalarının yaş ortalaması $11 \pm 4,6$ idi ve ortalama tanı alma yaşları $7,9 \pm 4,6$ yıldır. Yalçınkaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tanı yaşı $11,9 \pm 9,61$ olarak bulunmuş olup, bu rakam bizim çalışmamızla ve literatürle uyumluydu (21,69). AAA hastalığının erkeklerde kızlardan daha fazla görüldüğünü bildiren yayınlar vardır (21). Hastalarımızın %34'ü kız %66'sı erkekti. (erkek: kız oranı 1.9:1) bu oran literatür ile uyumluydu.

Tipik klinik bulgular değişik toplumlar ve ırklar arasında farklı olabilir. Yahudi ırkında sık görülen bulgular sırasıyla; ateş, karın ağrısı, artrit/artralji ve plörit iken, Ermeni ırkında plörit, artrit daha fazla görülmektedir (70). Türk AAA çalışma grubunun yapmış olduğu çalışmada sıklığına göre sırasıyla görülen bulgular; karın ağrısı, ateş, artrit, plörit ve erizipel benzeri döküntü idi. Çalışmamızda rastlanılan en yaygın bulgu 44 (%88) hastada gözlenen karın ağrısıydı. Türk AAA çalışma grubu da bizim çalışmamızda olduğu gibi en sık semptomu karın ağrısı (%93,7) olarak bildirmiştir (71). Tekrarlayan ateş bulgusu 40 hastada (%80) gözlendi, bu oran Türk AAA çalışma grubunun yapmış olduğu çalışmada %92,5'di. Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çalışmada artrit oranı %47,4 iken çalışmamızda hastalarımızın 23'ünde (%46) artralji ve/veya artrit bulgusu vardı. Bizim çalışmamızda da karın ağrısı, ateş, eklem ve myalji bulgularını benzer şekilde plörit bulgusu izliyordu.

İsrail, Orta Doğu Kökenli Yahudiler (Irak, Suriye), Araplar, Ermeniler ve Türkler birçok benzer mutasyon türlerini taşımaktadırlar. Bunlar M694V, M680I, M694I, V726A ve E148Q mutasyonlarıdır. Orta Doğu bölgesinde AAA'lı hastaların %85'inden fazlasında bu beş mutasyonun olduğu gösterilmiştir (27).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda en sık M694V mutasyonunun görüldüğü bildirilmiştir. Yalçınkaya ve arkadaşları M694V allel taşıyıcılığını %51,8 olarak bildirmişlerdir (69). Tunca ve arkadaşları yaptıkları çalışmada M694V %51,1, M680I %9,2, V726A %2,8, M694I %0,4 ve E148Q %3,5 şeklinde mutasyon oranlarını bildirmişlerdir (71). Balcı ve arkadaşları M694V mutasyon sıklığını %38, M680I'yı %8, V726A'yı %4 ve E148Q'yu %4 olarak bulmuşlardır (72). Akar ve arkadaşları mutasyonları sıklık sırasına göre %44 M694V, %12 M680I, %11 V726A, %3 M694I olduğunu tespit etmişlerdir (73).

Çalışmamızda allel taşıyıcılığı oranına bakıldığında M694V %52, E148Q %18, M680I %16, R202Q %16, V726A %10, E230K %2 ve P110C %2 olarak tespit edildi. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde, hastaların yüksek oranda M694V mutasyonunu taşıdığı görüldü. Serbülent ve arkadaşları R202Q mutasyon sıklığını Türk toplumunda belirlemek için 191 AAA hastası ve 150 kontrol grubun da yaptığı kohort çalışmasında, homozigot R202Q mutasyonu taşıyan hastaların oranını %14,7, poliorfizimini ise %59,6 olarak saptamıştır (74).

Giaglis ve arkadaşları yaptığı çalışmada ise homozigot taşıyıcı oranını %9,2 olarak saptamıştır (75). Çalışmamızda %6 homozigot R202Q mutasyon saptanmış olup, bu çalışmalarla benzer oranda bulunmuştur.

Çalışmamızda özgün bulgu olarak, AAA hastalarının kontrol grubuna göre sık ÜSYE'ye yakalandıkları tespit edilmiştir. Literatürde bu hastalarda ÜSYE'nin sıklığını araştıran çalışma bulunamamıştır. Ancak vaka bazında sık üst solunum yolu geçiren AAA'lı olgular bildirilmiştir (76,77).

Yalçinkaya ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, AAA hastalarının serum ASO ve Anti DNase B düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu olgularının değerlerini karşılaştırmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlardır (4). Bu durumu hastaların streptokokal enfeksiyonları, semptomsuz olarak geçirebildikleri ya da serum ASO düzeyinin persiste ettiği ve normal değerlere dönmesinde gecikme olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Serum ASO düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde, uzun süre kalması da bu hastalarda daha fazla poststreptokokal non-süpratif komplikasyonların (ARA, vb) gelişeceğini düşündürmektedir (4).

Kalyoncu ve arkadaşları 676 AAA hastası çocuğun MEFV gen mutasyonu taşıyan ailesi ile 774 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmış ve MEFV mutasyonu taşıyan olgularda ARA'nın daha sık olduğu görülmüştür (5).

Tekin ve arkadaşları retrospektif olarak 162 AAA hastasında yaptıkları çalışmada, AAA hastalarının post-streptokokal komplikasyonlara daha yatkın olduğunu tespit etmişlerdir (78).

Tutar ve arkadaşları daha önceden AAA öyküsü olmayan akut romatizmal kalp hastası olan 27 kişinin 6'sında MEFV mutasyonunu pozitif saptamışlardır. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda MEFV gen mutasyonu taşıyanlarda ARA'nın daha sık olduğu görülmüştür (79).

Çalışmamızda da hasta grubunun serum ASO ortalama değeri kontrol grubu ortalamasına göre yüksek olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

ASO yüksekliği için 200 IU/ml “cut off” değeri olarak kabul edildi. 200 IU/ml üzeri olan hastalar ASO pozitif, altında olanlar ise ASO negatif olarak değeriendirildi. Hastaların 21’inde (%42) kontrol grubu hastalarının ise 5’inde (%25) ASO pozitif olarak bulundu. Hasta grubunda ASO pozitif olanların sayısı kontrol grubu hastalarına göre fazla olmasına rağmen aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Yalçinkaya ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 44 hastanın 16’sında (%36) ASO pozitif olarak bulunmuş ve kontrol grubu olgularıyla karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (4). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde yüksek oranda hastalarda serum ASO pozitifliği saptandı. Ancak Yalçinkaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada “ASO yüksekliği” için kabul edilen “cut off” değeri çalışmamızdan farklı olarak 181 IU/ml idi. Çalışmamızda ASO pozitif hasta yüzdesinin Yalçinkaya ve arkadaşlarının (4) çalışmasına göre yüksek olmasına rağmen istatistik açıdan anlamlı olmaması, “cut off” değerimizin bu çalışmaya göre yüksek olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda Yalçinkaya ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmadan farklı olarak, sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastaların serum ASO düzeyi ile geçirmeyenlerin serum ASO düzeyleri incelendi. Aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Sık ÜS YE geçiren 10 hastanın 2’sinde (%20) ASO pozitifliği varken, sık ÜS YE geçirmeyen 40 hastanın 19’unda (%47,5) ASO pozitifliği vardı. Serum ASO düzeyi ile ayrıca sık ÜS YE arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Serum ASO düzeyi pozitif olan AAA hastalarının immünolojik parametreler ile ilişkisi değeriendirildiğinde, serum IgG, IgM, C3, C4 ve MBL değerieleri düşükliğü ile arasında bir ilişki saptanamadı.

Serum ASO düzeyi ile serum IgA düşükliğü değeriendirildiğinde, ASO pozitif olan 1 (%4,8) hastada IgA düşükliğü varken ASO negatif olan hastaların 10’unda (%34,5) düşükliğük bulundu. İki grup karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı.

Serum ASO düzeyi ile immünolojik parametreler arasında anlamlı ilişkinin bulunmaması, ayrıca IgA düşüklüğünün ASO negatif olanlarda daha fazla olması, bize bu hastalardaki serum ASO düzeyinde görülen yüksekliğin AAA hastalığında kontrol altına alınamayan immün yanıtın, bu hastalarda geçirilmiş streptokokal enfeksiyon sonrası ASO düzeyinin daha uzun süre yüksek seyrettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının yıllık geçirdikleri ÜSYE ortalamasını karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı farklılık saptadık. Ayrıca çalışmamızda “Sık üst solunum yolu enfeksiyonu” olarak 8 ve üzeri ÜSYE geçiren olgular tanımlandı (61). Hastaların 10’unun (%20) hem retrospektif değerlendirmede hem de prospektif izlemde sık ÜSYE geçirdiği saptandı. Kontrol grubu hastaları içerisinde 8 ve üzeri ÜSYE geçiren hasta yoktu. Sık ÜSYE varlığı açısından karşılaştırdığımızda, istatistiksel açıdan anlamlı farklı olarak bulduk. Bu sonuç bize hastalığın patogenezinde yer alan, doğal immün sistemin regülasyonundaki yetersizliğin ve eşlik edebilecek diğer sistemlerdeki immün yetersizliğin, AAA hastalarında sık enfeksiyona neden olabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların hepsi muayene sırasında remisyondaydı. Sık ÜSYE geçiren AAA hastaları içinde inflamatuvar değerleri (CRP, SAA, sedimantasyon) pozitif olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. İnflamatuvar yanıtını kontrol altına alamamış hastaların immün sistemlerindeki dengesizliğin, vücuda giren mikroorganizmalara karşı yeterli immün yanıt oluşturmamasına bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda kolşisin kullanımının AAA hastalarında sık ÜSYE’ye etkisini değerlendirmek amacıyla hastaları 2 gruba ayırdık. $\leq 0,05$ mg/kg/gün kullanan hastalar düşük doz ilaç alan grup olarak kabul edildi. $>0,05$ mg/kg/gün kullanan hastalar ise yüksek doz ilaç alan grup olarak kabul edildi (80). Sık enfeksiyon geçiren hastalardan 3’ünün (%37,5) yüksek doz ilaç kullandığı, 7’sinin (%22,7) ise düşük doz ilaç kullandığı saptandı. İlaç kullanım dozuna göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanamadı. Yüksek doz ilaç kullanan hastaların 2’ sinde eşlik eden IgG ve IgA düşüklüğü olduğu bir hastada ise herhangi bir immünolojik problem olmadığı saptandı.

Çalışmamızdaki yüksek doz ilaç kullanan 2 hastada, Tsinti ve arkadaşlarının (76) olgu sunumuna benzer şekilde ilaç kullanımına bağlı serum Ig'lerinde düşüklük olabileceği düşünülmüştür. Sık ÜS YE, Ig düşüklüğü ve lökopenisi olan hastaların ilaç dozlarının yeniden gözden geçirilmesi faydalı olacaktır. Ayrıca sık ÜS YE geçiren 10 AAA hastasında 7'sinin düşük doz ilaç aldığı saptanmıştır. Bu nedenle ÜS YE'yi sık geçirmeleri, yalnızca ilacın yüksek doz alınımına bağlı gelişmiş bir yan etkiden kaynaklanan immün yetersizlik olarak düşünülmemelidir. AAA hastalığının patogenezinde yer alan immün regülasyon bozukluğuna eşlik edebilecek başka bir immün sistem yetersizliğini düşündürtebilir. Ayrıca MEFV gen mutasyonu sonucu oluşan, mutant proteinlerin immün sistemin farklı yollarında oluşturabileceği etkilerinin de araştırılmasında düşünülmelidir.

Çalışmamızda hastalarda immün yetmezlik düşündürecek otit, sinüzit, akciğer enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve intravenöz antibiyotik alımı gibi bulgular sorgulandı. AAA hastalarının kontrol grubu olgularına göre daha sık otit ve sinüzit geçirdikleri saptadı. Akciğer enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve intravenöz antibiyotik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı.

Hasta ve kontrol grubu olguları, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan Jeffrey Modell Vakfı tarafından primer immün yetersizlik hastalarını, erken tanımak ve tedavi etmek amaçlı oluşturdukları 10 uyarıcı bulgu açısından sorgulandı. 2 ve üzeri pozitif bulgusu olan olgular olası primer immün yetersizlik açısından tarandı. Çalışmamızda 8 (%16) AAA hastasında 2 ve üzeri pozitif bulgu saptanırken, kontrol grubu olguları içinde 2 ve üzeri pozitiflik saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu olguları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunamadı.

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerini karşılaştırdığımızda hasta grubunun hemoglobin değerlerini, kontrol grubuna olgularına göre anlamlı olarak daha düşük bulduk. Celkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 172 AAA hastası değerlendirilmiştir. Bu olgular yeni tanı almış AAA hastaları, tedavi altında olan AAA hastaları ve sağlıklı kontroller şeklinde üç gruba ayrılmıştır. AAA hastalarının hemoglobin değerlerinin, kontrol grubu olgularına göre daha

düşük değerde olduğu görülmüştür. Ayrıca tedavi almayan yeni tanı almış AAA hastalarında bu oranın daha yüksek olduğu saptanmıştır (81). Bizim tez çalışmamızdaki sonuçlar da, Celkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak bulundu. AAA hastalarındaki aneminin nedenini, kronik hastalık anemisine ve AAA hastalarında devam eden subklinik inflamasyonla ilgili olabileceğini düşündük.

Hastaların lökosit, absolü nötrofil ve absolü lenfosit sayıları değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grupları içinde lökopenisi olan hasta saptanmadı. Hasta grubu içinde 1 (%2) olgunun nötropenisi, yine hasta grubu içinde 1 (%2) olgunun da lenfopenisi olduğu görüldü. Gruplar nötropeni ve lenfopeni açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Bu hastalarımızın da takiplerinde bakılan kontrol hemogramların da nötropeni ve lenfopenilerinin düzeldiği görüldü. Literatüre bakıldığı zaman, AAA hastalarında kolşisin kullanımına bağlı olarak gelişmiş olan lenfopeni ve nötropenisi olan olgu sunumları şeklinde yayınlar bulunmaktadır. Bu hastalarda gelişen nötropeni ve lökopeninin daha çok kullanılan ilaca bağlı geliştiği düşünülmüş ve ilaç dozu azaltıldığında normale döndüğü görülmüştür (82). Aşırı doz kolşisin kullanımının da aynı tabloya yol açtığı olgu sunumu şeklinde gösterilmiştir (83). Yalçinkaya ve arkadaşlarının 62 AAA hastasında etkin tedavi dozunu bulmak için bir yaptıkları çalışmada, hastalarda geçici lökopeni bildirmiştir (80). Çalışmamızda hastaların sık enfeksiyon gelişmesine neden olabilecek nötropeni ve/veya lenfopeniye bağlı immün yetersizlik saptanmadı. AAA hastası olan 1 olguda geçici lenfopeni ve 1 olguda da geçici nötropeni görülmüştür. Çalışmamızda hastaların nötrofillerini ve lenfositlerini tam kan sayımı yaparak niceliksel olarak değerlendirdik. Fakat kolşisinin nötrofillerin fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündüğümüzde sayısal değerlendirmenin yetersizliği açıktır.

Sık enfeksiyon geçiren bir hastanın değerlendirilmesinde, ikinci aşamada serum immünglobulinlerinin düzeylerinin belirlenmesi gelir. Tüm birincil immün yetmezlikler arasında antikor yapım bozukluğu en sık görülen primer immün yetmezlik grubudur. Bu grubun hastalık tablosu geniştir. Tüm immünglobulinlerin düşük olduğu agammaglobulinemi gibi ağır hastalık tablosundan daha hafif klinik seyirli, immünglobulin seviyelerinin hafif düşük olduğu hastaları da

içerebilmektedir (58,59). Çalışmamızda AAA hastaları ve kontrol grubu olgularının serum IgA, IgG, IgM ve IgE düzeylerini değerlendirdik.

AAA hastaların 11'inin (%22), kontrol grubu olgularının 1'inin (%5) serum IgA düzeyi yaşına göre normalin -2 SDS altında olduğu saptandı. İki grup karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanamadı. Ayrıca sık ÜS YE geçiren AAA hastalarından serum IgA düzeyi düşük olan 3 (%30) olgu ile sık ÜS YE geçirmeyen serum IgA'sı düşük 8 (%20) AAA hastası karşılaştırıldığında, iki grup arasında da anlamlı farklılık bulunamadı. Üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığı ile serum IgA düzeyi arasında anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki saptandı.

Genelde serum IgA seviyesinin 7 mg/dl'den düşük olması selektif IgA eksikliği, 7 mg/dl'den büyük ancak yaşa göre -2 SDS'nin altında olması parsiyel IgA eksikliği olarak bilinir (84). Çalışmamızda hiçbir AAA hastasında selektif IgA eksikliği saptanmamıştır. 2 hastada parsiyel IgA eksikliği saptadık. Bunlardan bir tanesinde sık ÜS YE geçirme öyküsü mevcuttu. Ancak diğer olguda sık ÜS YE öyküsü yoktu.

Literatürde sık solunum yolu enfeksiyonu ve serum IgA düzeyi ile ilgili AAA hastalarına yönelik yapılmış çalışma yoktur. Isaacs ve arkadaşları sık tekrar eden solunum yolu enfeksiyonu geçiren 23 okul öncesi çocuk hastanın ve sağlıklı kardeşlerinin serum IgA, IgG ve sekretuar IgA arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma yapmıştır. Sekretuar IgA'sı düşük olan çocukların daha sık ÜS YE olduğu saptanmıştır. Ancak serum IgA, IgG düşüklüğü ile sık ÜS YE arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (85). Çalışmamızda da benzer şekilde serum IgA düşüklüğü ile sık ÜS YE arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu çalışmadan farklı olarak ÜS YE sıklığı ile serum IgA düşüklüğü arasında negatif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı. Sonuç olarak her IgA düşüklüğü olan olgu semptomatik olamayabilir. AAA hastalarının mukozal immüniteden sorumlu, sekretuar IgA düzeylerinin belirlenmesi daha anlamlı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

Hastaların 23'ünde (%46), kontrol grubu olgularının 2'sinde (%10) serum IgG düzeyinin, yaşa göre normalin -2 SDS altında olduğu saptandı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca sık ÜS YE geçiren AAA hastalarından serum IgG düzeyi düşük olan 5 (%50) olgu ile sık ÜS YE geçirmeyen serum IgG'si düşük 18 (%45) AAA hastası karşılaştırıldığında, iki grup arasında da anlamlı farklılık bulunamadı. Üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığı ile serum IgG düzeyi arasında anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki saptandı.

Literatürde sık solunum yolu enfeksiyonu ve serum IgG düzeyi ile ilgili AAA hastalarına yönelik yapılmış çalışma yoktur. Ancak az sayıda olgu sunumu vardır (76,77). Ancak sık tekrar eden solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların serum IgG düzeyini araştıran çalışmalar bulunmaktadır.

İneocenia ve arkadaşlarının bildirdikleri oldukları olgu sunumunda, 20 yaşında sık ÜS YE geçiren AAA tanısı almış olan hasta immünolojik açıdan incelenmiştir. Serum IgG, IgA ve IgM düzeylerinin normal olduğu gözlenmiş ancak daha ileri aşamada yapılan Ig subgrup incelenmesinde IgG3 eksikliği saptanmıştır. Hastaya IVIG tedavisi başlanması sonrasında sık ÜS YE ve hastalık atağında azalma olmuştur (77).

Tsinti ve arkadaşları yapmış olduğu olgu sunumunda ise sık tekrar eden solunum yolu enfeksiyonu geçiren 11 yaşında AAA hastası sunulmuştur. Hastanın yapılan immünolojik değerlendirilmesinde, lenfopenisinin olduğunu saptamışlardır. Serum IgG, IgA ve IgM düzeylerini de yaşına göre düşük bulmuşlardır. İlk önce hastanın kolşisin dozu azaltılmıştır. Buna rağmen hastanın Ig değerlerinde ve lenfopenisinde düzelme olmamıştır ve hastanın ilaçları kesilmiştir. Hastanın takibinde ilaçları kesilmesinden yaklaşık 2 ay sonrasında laboratuvar değerlerinin normal sınırlara ulaştığı görülmüştür. Hastanın tedavisine ise kanakinumab ile devam edilmiştir (76).

Isaacs ve arkadaşlarının okul öncesi sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren 23 çocukta üzerinde yaptıkları çalışmalarda serum IgG düşüklüğü saptamışlardır. Ancak hasta sayısı açısından ve sık enfeksiyon ve serum Ig düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki elde edilememişlerdir (85).

Özkan ve arkadaşları 6 ay- 6 yaş arasındaki 225 (44'ü tekrar eden üst solunum yolu enfeksiyonu, 100'ü tekrar eden akciğer enfeksiyonu ve 81'i eden bronşiolit hastası) sık tekrar eden solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastanın serum IgA, IgG subgruplarını incelemişlerdir. Normal serum Ig'lerine sahip çocuklar ile düşük serum IgA ve IgG subgrup eksikliği olan, sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde görülmüştür (92).

Çalışmamızda AAA hastalarının daha sık solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve bu hasta grubunda IgG düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca solunum yolu enfeksiyon sıklığı ile serum IgG düşüklüğü arasında negatif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır. Literatürde AAA hastalarının sık solunum yolu enfeksiyonuna yönelik çalışma olmasa da, diğer çalışmalara benzer şekilde, sık ÜSYE geçirdiği saptanan AAA hastalarının serum IgG düzeyi düşüklüğü ile kontrol grubu hastalarının serum IgG düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren 10 AAA hastasının 5'inde (%20) serum IgG düzey düşük olarak saptandı. Serum IgG'si düşük olan 18 (%45) AAA hastası ise asemptomatiktir. Sık ÜSYE geçiren ve geçirmeyen AAA hastaları serum IgG düşüklüğü için karşılaştırıldığında diğer çalışmalardan farklı olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bu durum bizim çalışmamızda incelenen vaka sayısının düşük olması ile açıklanabilir. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 11 üzerindiyken, diğer çalışmalardaki hasta yaş ortalamaları 6'nın altındadır. Bu yaş grubunda geçirilmemiş çocukluk çağı viral enfeksiyonlarına maruziyet riskinin fazla olması da açıklayıcı bir başka sebep olabilir. Ayrıca İneocenia ve arkadaşlarının yayınladığı olguya benzer olarak hastalarımızda IgG subgrup eksikliği olabileceği de unutulmamalıdır (77). Bu nedenle çocuklarda en yaygın alt grup eksikliği olan IgG2 eksikliği de düşünülerek (59), AAA hastalarında subgrup eksikliği açısından ileri çalışma yapılmasını önermekteyiz.

Serum IgG düşüklüğü olan 23 AAA hastasının 7' sinin (%30.4) yüksek doz kolşisin kullandığı, 18'nin (%77,4) ise düşük doz kolşisin kullandığı saptandı. Tsinti ve arkadaşlarının (76) bildirdikleri olguya benzer olarak ilaç yan etkisine bağı IgG düşüklüğü olabileceğı düşünölmelidir. Ancak düşük doz ilaç kullanan hastalarda serum IgG düşüklüğünün daha fazla görölmesi, başka immün yetersizliğe neden olacak faktörleri de düşünörmektedir.

Literatüre bakıldığı zaman AAA hastalarında serum IgM düzeyi ile ilgili çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda hastaların 14'ünde (%28), kontrol grubu olgularının 4'sinde (%20) serum IgM düzeyi normalin altında saptandı. İki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. AAA hastası grubu içinde, sık ÜSYE geçiren hastaların serum IgM düzeyi ile sık ÜSYE geçirmeyen AAA hastalarının serum IgM'düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.

Sık enfeksiyon geçiren AAA hastaların serum IgA, IgG, IgM düzeylerini değerlendirdiğimizde. bu hastaların yalnızca 1 tanesinin serum immünglobulin düzeyi normal sınırlarda olduğı saptanmıştır. Hastaların 4'ünün (%40) serum IgG'sinin, 2'sinin (%20) serum IgM'sinin, 2'sinin (%20) serum IgA'sının ve 1'inde de serum IgA + IgG düzeyinin düşük olduğı göröldü. Bu hastaların antikor yanıtını değerlendirmek amaçlı olarak AntiHBS antikor düzeyleri 3 hastanın 10 IU/ml altında iken diğer hastaların ise değerleri normal olarak saptandı. Bu durum bize Ig eksikliği olan hastanın her zaman semptomatik olamayabileceğini düşünörmektedir. Serum Ig düzeyi düşük olmayan sık ÜSYE'li hastada ise daha ileri tetkiklerin yapılması gerekmektedir. AAA hastalarındaki Ig düşüklüğü kullandıkları kolşisine bağı gelişmiş olabilir. Bu nedenle bu hastalarda kullandıkları ilaç dozunda azaltma yapılmalıdır. İlaç dozu azaltılması sonrasında Ig düşüklüklerinin devam etmesi durumunda alta yatan başka ek immünolojik yetersizlik bulunmaması durumunda ilaçları değiştirmek de gerekebilir. Sık enfeksiyon geçiren ve Ig'leri düşük olan hastaların ilaç kullanım dozu, atak sıklığı değerlendirilerek kullandıkları ilaçların doz ayarlaması yapılmalıdır.

Sık ÜSYE geçiren hastaların birinci basamak değerlendirilmesinde yapılması gereken diğer önemli bir parametre kompleman sistemidir. Doğal immün sistemin önemli bir koludur. Kompleman sistemine ait olarak bilinen tüm komponentlerine yönelik olarak akkiz ve kalıtsal defektler bulunmuştur. Kalıtsal defektlerin çoğu otozomal resesif geçişlidir. Genel popülasyonda kalıtsal kompleman eksikliğinin %0.03 olduğu tahmin edilmektedir. Ancak MBL eksikliği %3-5 kadar olmaktadır (86). C1-C4 eksikliğinde otoimmün hastalıklar ve piyojenik enfeksiyonlara eğilim artmıştır. Distal kompleman komponent eksikliklerinde (C5-C9) ise Neisseria enfeksiyonları sıklıkla görülmektedir. C3 eksikliğinde enfeksiyonlar, tekrarlayan pnömoni, menenjit ve peritonit şeklindedir. Bu hastalarda enfeksiyon hastalıklarına ve otoimmün hastalıklara yatkınlık artmaktadır (87).

Kompleman sisteminde bir bozukluk düşünüldüğünde CH50 ilk yapılacak testtir. CH50 kompleman yolağının (C1-C9) bütününün hemolitik aktivitesini gösterir. Genellikle sistemdeki genetik bozukluklarda çok düşük değerlerdedir. Gerektiğinde kompleman sistemi komponentlerinin her birinin serum düzeyleri istenebilir (86). Hastanemizde CH50 değerlendirilmesi yapılmaması nedeniyle kompleman C3 ve C4 düzeyleri değerlendirilmiştir.

Literatürde sık ÜSYE geçiren AAA hastalarında kompleman düzeyini değerlendiren çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda 5 (%10) hastanın serum C3 değerinin normalin altında olup, kontrol grubunda ise herhangi bir düşük değere rastlanılmadı. İki grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Serum C4 düzeylerine bakıldığında 1 (%2) hastanın değerinin düşük olduğu saptandı. Kontrol grubu olgularında düşük değer bulunmadı. İki grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Solunum yolu enfeksiyon sıklığı ve kompleman düzeyi arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ancak çalışmamızda kompleman yolağının tüm hemolitik aktivitesi değerlendirilememiştir. Sık ÜSYE düşünülüp kompleman aktivitesi normal olan hastaların diğer kompleman parametrelerinin de incelenmesi gerekir.

Ayrıca MBL eksikliğinin, insanlarda sık rastlanan immün yetersizlik olması ve özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına eğilimi arttırdığının gösterilmesi nedeniyle (8) hastaların serum MBL hasta ve kontrol grubunun serum MBL düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışmamızda AAA hastaları ile kontrol grubu olgularının MBL düzeyleri ve sık ÜSİYE geçiren AAA hastaları ile geçirmeyenlerin serum MBL'si arasındaki ilişki incelenmiştir. Literatürde çocuklarda sık ÜSİYE ve MBL ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonucunda MBL ve sık ÜSİYE ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. AAA hastalarında böyle bir çalışma yoktur. Ancak Yıldırım'ın yapmış olduğu "AAA'lı hastalarda MBL, IL-2, IL-6, IL-8 ve MEFV gen mutasyonunun inflamasyondaki yeri" konulu uzmanlık tezinde, AAA'lı hastaların serum MBL düzeyi incelenmiştir. Çalışmaya 40 AAA hastası ve 20 sağlıklı kontrol alınmıştır. Bu çalışmada ortalama MBL serum düzeyleri açısından AAA çalışma grubu ile kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır. IL-6 dışında da diğer sitokinler ile aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır (88). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunun serum MBL düzeylerinin median değerleri karşılaştırıldığında bu çalışmaya benzer şekilde istatistiksel açıdan aralarında anlamlı farklılık bulunmadı.

Cedzynski ve arkadaşları vaka kontrol çalışmasında 1-16 yaşlar arası tekrar eden solunum yolu enfeksiyonu olan 335 olguyu immün yetmezliği olmayan, hücrel immün yetmezliği olan, humoral immün yetmezliği olan ve alerjisi olan şeklinde 4 gruba ayırmıştır. İmmün yetmezliği olsun veya olmasın MBL düşüklüğünün tekrar eden solunum yolu enfeksiyonu için risk faktörü olduğunu, özellikle humoral immün yetmezliği olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır (89).

Thorarinsdottir ve arkadaşları yaptıkları kohort çalışmasında 2-4 yaş arası çocuklarda MBL'nin solunum sistemi enfeksiyonları için bağımsız bir risk faktörü olmadığını iddia etmişlerdir. Eşlik eden Ig eksikliklerinin hastalıkları tetiklediği vurgulanmıştır (90).

Aittoinemi ve arkadaşları sık solunum sistemi enfeksiyonu geçiren hastaların serum MBL düzeyi ile kontrol grubu olgularının serum MBL düzeyini karşılaştırdığında, iki grup arasında anlamlı fark saptamamıştır (91).

Literatür incelendiğinde farklı çalışmalarda “MBL eksikliği” için farklı “cut off” değerleri kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda da 600 ng/ml’ yi “cut off” değer olarak kabul ettik. Bu şekilde hasta ve kontrol gruplarını MBL düzeyi < 600 ng/ml olan ve ≥600 ng/ ml olan diye gruplandırdık. Hastaların 10’unda (%20), kontrol grubu olgularının 2’sinde (%10) serum MBL düzeyi düşük olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edilemedi.

Ayrıca sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren AAA’lı hastalar ile serum MBL’si düşük sık ÜSYE geçiren AAA hastaları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı. Serum MBL düzeyi ve solunum yolu enfeksiyon sıklığı arasında da korelasyon bulunamadı. Sonuç olarak hastaların sık solunum yolu enfeksiyonu geçirmeleri, serum MBL düzeyi düşüklüğü ile tek başına açıklanamayacak olup diğer çalışmalarda da vurgulandığı gibi eşlik edebilecek diğer immün sistem eksikliklerinin de araştırılması gerekir.

Hastalar ve kontrol grubu olguları, sık enfeksiyona yatkınlık oluşturabilecek nedenler arasında yer alan allerjik hastalıklar ve gastroözefagal reflü açısından sorgulandı. Hasta ve kontrol grubu olgularımız içinde allerjik rinit, astım, atopisi ve reflüsü olan olgu saptanmadı. AAA hastası ve kontrol grubu olgularının serum IgE değerlerine bakıldı. Hasta ve kontrol grubu olgularında hiçbir allerjik semptom öyküsü olmasa da, hastaların 5’inde (%10) kontrol grubu olgularının 9’unda (%45) +2 SDS üzerinde serum IgE düzeyi saptandı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Herhangi bir semptomu olmadan yüksek bulunan IgE’nin tek başına allerjik hastalığı düşündürmemesi nedeniyle bu sonuçlar anlamlı kabul edilmemiştir.

Serum IgA, IgG, IgM, C3, C4, MBL değerleri yaşına göre -2 SDS’de düşük olan ve ASO pozitifliği olan hastaların taşıdıkları mutasyonlarla (M694V, V726A, R202Q, E148Q, M680I) arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. V726A mutasyonu taşıyanlarda MBL düşüklüğü olan hasta oranı daha yüksekti. E148Q taşıyan hastaların serum C3 düzeyi taşımayanlara göre anlamlı olarak düşük saptandı.

Aynı şekilde hastaların sık ÜSVE, otit, akciğer enfeksiyonu, İVE ve Jeffrey Model pozitif olanların taşıdıkları mutasyonlar ile arasındaki ilişki değerlendirildi. M694V mutasyonu taşımayanlarda Jeffrey Model pozitifliği olan hasta oranı daha yüksekti.

Çalışmamız AAA hastalarının ÜSVE sıklığını ve immünolojik parametrelerini değerlendiren, bu konuyla ilgili yapılmış en kapsamlı çalışmadır. Çalışmamızın en özgün bulgusu, AAA hastalarının ÜSVE'yi kontrol grubu olgularına göre daha sık geçirdiğini göstermesidir. AAA hastalarının daha sık ÜSVE geçirmeleri, hastalığın patogenezinde yer alan immün regülasyon bozukluğuna eşlik edebilecek başka bir immün sistem yetersizliğini düşündürtebilir. Fenotip genotip ilişkisi için elde ettiğimiz bulgular çok değerli olmakla birlikte daha fazla hasta sayıları ile yapılacak çalışmalarla bu bulguların doğrulanması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1) Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet, açısından anlamlı farklılık görülmedi.
- 2) AAA'lı hastaların ortalama tanı yaşı $7,9 \pm 4,6$ yılı. Olguların izlem süresi ortalama $4 \pm 2,2$ yılı.
- 3) AAA hastalarının kullandıkları kolşisin dozu ortalama olarak $0,39 \pm 0,2$ mg/kg idi. Kullandıkları ilaçların dozları değerlendirildiğinde 8 hasta (%16) yüksek doz ilaç kullanırken ($>0,05$ mg/kg/gün), 42 hasta (%84) ise düşük doz ($\leq 0,05$ mg/kg/gün) ilaç kullanmaktaydı.
- 4) Hastalarımız klinik olarak değerlendirildiğinde ilk başvuruda en sık klinik yakınmaları karın ağrısı ($n=44$, %88) ve ateş ($n=40$, %80) olduğu görüldü. Bu semptomları sırasıyla artrit/artralji, myalji ve göğüs ağrısı takip etti.
- 5) Hastalarımızın atak anındaki en sık klinik bulgularının sırası ile ateş ve karına ağrısı olduğu saptandı. Bu bulguları sırasıyla artrit/ artralji, myalji ve göğüs ağrısı takip etti.
- 6) Çalışma grubumuza alınan hastaların toplam allel frekansları göz önüne alındığında, en sık rastlanan 5 allel tespit edildi. Bu alleller sırası ile M694V, M680I, V726A, E148Q ve R202Q idi.
- 7) AAA hastaların ortalama yıllık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı ortalama 4,56 idi. Kontrol grubundaki hastaların, yıllık üst solunum yolu enfeksiyonu ortalaması 1,85 idi. İki grubun yıllık üst solunum yolu enfeksiyon ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$).
- 8) AAA hastalarının 10'unun (%20) sık üst solunum enfeksiyonu yolu geçirdiği saptandı. Kontrol grubu hastalarının içinde sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hasta yoktu. Bu iki grup aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu ($p=0,031$).
- 9) Aktif inflamatuvar yanıtın devam ettiği hastalar ile inflamatuvar değerleri negatif olan AAA'lı hastalar sık ÜS YE açısından karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p=0,045$).

- 10) AAA hastalarının serum ASO Median değeri 187 IU/ml idi. Kontrol grubu olgularının median değeri de 82 IU/ml idi. Hasta ve kontrol grubunun serum ASO düzeylerinin median değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,096$).
- 11) Hasta ve kontrol gruplarının serum ASO düzeyi “200 IU/ml” üzerinde olanlar ASO pozitif olarak kabul edildi. ASO pozitifliği olan hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık bulunamadı ($p=0,184$).
- 12) Hasta ve kontrol gruplarının geçirdikleri otit sıklıkları karşılaştırıldığında, AAA olan hastaların, kontrol grubuna göre daha sık otit geçirdikleri saptandı. ($p=0,022$).
- 13) Hasta ve kontrol gruplarının geçirdikleri akciğer enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu açısından anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla $p=0,057$, $p=0,057$).
- 14) Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar bulgularının ortalama değerleri karşılaştırıldığında, lökosit, absolü nötrofil sayısı, serum IgA, IgG, IgM, C3, C4, MBL ve antiHBs değerlerinin ortalaması hasta grubunda daha düşük olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).
- 15) AAA hastalarının protein/kreatinin oranı, CRP, sedimantasyon, ASO, SAA, düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı ($p>0,05$).
- 16) AAA hastalarının hemoglobin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,025$).
- 17) AAA hastalarının serum IgE değeri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,004$).
- 18) AAA hastalarının 14’ünün (%28), kontrol grubu olgularında ise 3’ünün (%15) anemik olduğu görüldü. İki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p=0,224$).
- 19) AAA hastaları ve kontrol grubu olgular içerisinde lökopenisi olan hasta saptanamadı.

- 20) AAA hastaları içinde 1 (%2) olgunun nötropenisi, yine AAA hastaları içinde 1 (%2) olgunun da lenfopenisi olduğu görüldü. Gruplar nötropeni ve lenfopeni açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı ($p=1,000$).
- 21) AAA hastalarının 11'inde (%22), kontrol grubu olgularının 1'inde (%5) serum IgA düzeyinin normalin altında olduğu saptandı. İki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0,88$).
- 22) AAA hastalarının 23'ünde (%46), kontrol grubu olgularının 2'sinde (%10) serum IgG düzeyi normalin altında saptandı. İki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,005$).
- 23) AAA hastalarının 14'ünde (%28), kontrol grubu olgularının 4'ünde (%20) serum IgM düzeyi normalin altında saptandı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanamadı. ($p=0,489$).
- 24) AAA hastalarının 5'inde (%10), kontrol grubu olgularının 9'unda (%45) serum IgE düzeyi normalin üstünde saptandı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$).
- 25) AAA hastası grubu içinde, sık ÜS YE (≥ 8 ÜS YE) geçiren hastaların serum IgA, IgG, IgM, C3, C4 ve MBL değerleri düşük olarak değerlendirilenlerle, normal olanlar karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).
- 26) Sık ÜS YE geçiren ASO pozitif AAA ile sık ÜS YE geçirmeyen ASO pozitif hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanamadı ($p=0,116$).
- 27) Hastaların solunum yolu enfeksiyon geçirmesi sıklığı ile serum IgA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamsız, negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu ($p=0,177$ rho= -0,163).
- 28) Hastaların ÜS YE sıklığı ile serum IgG düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamsız, negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu ($p=0,850$ rho= -0,246).

- 29) Hastaların serum IgE değeri ile ÜSYE sıklığı arasında negatif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı, zayıf-orta negatif yönlü bir korelasyon bulundu. ($p=0,022$ rho= -0,325).
- 30) Hastaların solunum yolu enfeksiyon geçirmesi sıklığı ile IgM, MBL, C3, C4 ve serum ASO düzeyi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamadı. ($p>0,05$).
- 31) AAA hastası grubu içinde, ASO pozitifliği olan hastaların serum IgG, IgM, C3, C4 ve MBL değerleri düşük olarak değerlendirilenlerle, normal olanlar karşılaştırıldığı zaman aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).
- 32) AAA hastalarının içerisinde, ASO pozitifliği (>200 IU/ml) olup IgA'sı -2 SDS'ye göre düşük olan olgular ile ASO negatif (<200 IU/ml) olup IgA'sı -2 SDS'ye göre düşük olan olgular karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,012$).
- 33) 5 (%10) AAA hastasının serum C3 değeri normalin altında olup, kontrol grubunda ise herhangi bir düşük değere rastlanılmadı. İki grup kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,312$).
- 34) AAA hastalarından 1(%2) olgunun serum C4 düzeyinin düşük olduğu saptandı. Kontrol grubu olgularında düşük değer bulunamadı. İki grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p=1,000$).
- 35) AAA hastalarının serum MBL düzeyinin median değeri 1312 ng/ml idi. Kontrol grubu olgularının serum median değeri 1534 ng/ml idi. AAA hastalarının serum MBL düzeyinin median değeri ile kontrol grubu olgularının serum MBL düzeyinin medain değeri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,790$).
- 36) Çalışmamızda MBL eksikliği için 600 ng/ml "cut off" değer olarak kabul edildi. (81) Bu şekilde hasta ve kontrol gruplarını MBL düzeyi < 600 ng/ml olan ve ≥ 600 ng/ ml olan şeklinde gruplandırdık. Hastaların 10'unda (%20), kontrol grubu olgularının 2'sinde (%10) serum MBL düzeyi düşük

olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edilemedi ($p=0,336$).

- 37) M694V mutasyonu taşıyan hastalar ile taşımayan hastalar aralarında sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE, olanlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. M694V mutasyonu varlığı ile ÜS YE, otit, İYE arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$).
- 38) Serum IgA, IgG, IgM, C3, C4, MBL değerleri yaşa göre -2 SDS'de düşük olarak değerlendirilen, ASO pozitifliği olanlardan M694V mutasyonunu taşıyan ve taşımayan hastalar karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).
- 39) M694V mutasyonu taşıyan AAA hastaları ile taşımayan AAA hastalarının Jeffrey Model pozitifliği karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,024$).
- 40) Serum IgA, IgG, IgM, C3, C4 değerleri yaşa göre -2 SDS'de düşük olarak değerlendirilen ve ASO pozitifliği olanlardan V726A mutasyonunu taşıyan ve taşımayan hastalar karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).
- 41) MBL düzeyi düşük olan, V726A mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalar karşılaştırıldı, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. ($p=0,048$).
- 42) V726A mutasyonu taşıyan hastalar ile taşımayan hastalar sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel olarak karşılaştırıldı. V726A mutasyonu ile ÜS YE, otit, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$).
- 43) Serum IgA, IgG, IgM, C3, C4, MBL değerleri yaşa göre -2 SDS'de düşük olarak değerlendirilen ve ASO pozitifliği olan E148Q mutasyonunu taşıyan hastalar ve taşımayan hastalar karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).
- 44) C3 düzeyi düşüklüğü ile E148Q mutasyonu varlığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı ($p=0,048$).
- 45) E148Q mutasyonu taşıyan hastalar ile taşımayan hastalar aralarında sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE ve Jeffrey Model pozitif olanlar istatistiksel

olarak karşılaştırıldı. E148Q mutasyonu ile ÜS YE, otit, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$).

- 46) Serum IgA, IgG, IgM, C3, C4, MBL değerleri yaşa göre -2 SDS'de düşük olarak değerlendirilen ve ASO pozitifliği olan R608I mutasyonunu taşıyan hastalar ve taşımayan hastalar karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).
- 47) M608I mutasyonu taşıyan hastalar ve taşımayan hastalar aralarında sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel olarak karşılaştırıldı. M608I mutasyonu ile ÜS YE, otit, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$).
- 48) Serum IgA, IgG, IgM, C3, C4, MBL değerleri yaşa göre -2 SDS'de düşük olarak değerlendirilen, ASO pozitifliği olanlardan R202Q mutasyonunu taşıyan ve taşımayan hastalar karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).
- 49) R202Q mutasyonu taşıyan hastalar ve taşımayan hastalar aralarında sık ÜS YE, otit, pnömoni, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği için istatistiksel olarak karşılaştırıldı. R202Q mutasyonu ile ÜS YE, otit, İYE ve Jeffrey Model pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$).
- 50) AAA hastaları ve kontrol grubu hastalarında reflü ve alerjik hastalılarla ilişkili semptomla rastlanılmadı.

7. ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Solunum Yolu Enfeksiyonu Sıklığı, Nedenleri ve MannoZ Bağlayıcı Lektinle İlişkisi

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçiş gösteren, düzensiz aralıklarla akut tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, sinovit, plörit ve/veya deri döküntüleri ile karakterize sistemik otoinflamatuar bir hastalıktır. Literatürde AAA hastalarının üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sıklığı ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. AAA hastalarında solunum yolu enfeksiyon sıklığı ve mannoz bağlayıcı lektin ile ilişkisi ilk kez bu çalışmada araştırılmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim dalında takip edilen, AAA tanısı almış 3-18 yaş aralığındaki 50 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise genel çocuk polikliniğine enfeksiyon dışı nedenler ile başvuran (obezite, kabızlık, hipotroidi vb.), ailede AAA öyküsü ve AAA'yı düşündüren semptomları olmayan, fizik muayene bulguları ve laboratuvar incelemelerinde herhangi bir kronik inflamasyon bulgusu eşlik etmeyen yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 20 sağlıklı çocuk alındı.

Çalışma 2014 yılı Haziran ayı ile 2015 Mayıs ayı arasında yapıldı. Hasta ve kontrol grubu için bilgi formu oluşturuldu. Yaş, cinsiyet, alerji öyküsü, yıllık üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, otit, bronşiolit, idrar yolu enfeksiyonu sıklığı, akut romatizmal ateş öyküsü, alerji öyküsü, gastroözefagal reflü öyküsü, Jeffrey Model Vakfı tarafından oluşturulmuş immün yetmezlik tarama sorgulaması yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun hemogram, ASO, pediatrik IgA, IgM, IgE, IgG, CRP, SAA, MBL düzeylerine, AntiHBs antikoru, C3 ve C4'e bakıldı. İdrar örneklerinde tam idrar, idrar protein ve idrar kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Hasta grubunun 33'ü (%66) erkek, 17'si (%34) kızdı. Kontrol grubunun 7'si erkek (%35) 13'ü (%65) kızdı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması

11,0±4,6 yıldır. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 11,9±4,2 yıldır. Çalışmamızda “Sık üst solunum yolu enfeksiyonu” olarak 8 ve üzeri üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren olgular tanımlandı. AAA hastalarının 10’unun (%20) sık üst solunum yolu geçirdiği saptandı. Kontrol grubu hastalarının içinde sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hasta yoktu. Bu iki grup karşılaştırıldığında AAA’lı hastaların daha sık ÜSYE geçirdiği saptandı.

AAA ve kontrol grubu olgularının serum IgA, IgM, C3, C4, değerleri yaşa göre -2 SDS’den düşük olanlar karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak hasta ve kontrol grubunun serum IgG değerleri yaşa göre -2 SDS altında olan AAA hastası ve kontrol grubu olguları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. AAA hastası grubu içinde, sık üst solunum yolu enfeksiyonu (≥8 ÜSYE) geçiren hastaların serum IgA, IgG, IgM, C3, C4 ve MBL değerleri yaşa göre -2 SDS’ye göre olarak değerlendirilenlerle, sık ÜSYE geçirmeyen hastaların serum IgA, IgG, IgM, C3, C4 ve MBL değerleri -2 SDS’ye göre düşük olanlar karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. AAA hastalarının ÜSYE geçirme sıklığı ile serum IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4, MBL düzeyleri ve serum ASO düzeyi ile arasındaki korelasyon değerlendirildi. Serum IgM, C3, C4, MBL düzeyi ile ÜSYE geçirme sıklığı arasında korelasyon saptanmadı.

AAA hastalarının serum MBL düzeyinin median ile kontrol grubu olgularının serum median değeri karşılaştırıldığı zaman istatistiksel açıdan aralarında anlamlı farklılık bulunamadı. Çalışmamızda MBL eksikliği için 600 ng/ml “cut off” değeri olarak kabul edildi. Bu şekilde hasta ve kontrol gruplarını MBL düzeyi < 600 ng/ml olan ve ≥600 ng/ ml olan şeklinde gruplandırdık. Hastaların 10’unda (%20), kontrol grubu olgularının 2’sinde (%10) serum MBL düzeyi düşük olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edilemedi. ÜSYE sıklığı ile serum IgA düzeyi istatistiksel olarak anlamsız, negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu. Serum IgG düzeyi ile ÜSYE sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamsız, negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu. Serum IgE değeri ile solunum yolu enfeksiyon sıklığı arasında negatif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı, zayıf-orta negatif yönlü bir korelasyon bulundu.

Araştırma sonuçları AAA hastalarının kontrol grubu olgularına göre daha sık ÜS YE geçirdiğini göstermektedir AAA'lı hastaların IgG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük olmasına karşın sık ÜS YE geçiren AAA'lı hastaların ve geçirmeyen AAA'lı hastaların serum IgA, IgG IgM, IgE, C3, C4, MBL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Olgu sayısının çok daha yüksek olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, sık üst solunum yolu enfeksiyonu , mannoz bağlayıcı lektin.

8. ABSTRACT

Frequency and Causes of Respiratory Tract Infections and Its Association with Mannose-binding Lectin in Patients with Familial Mediterranean Fever

Familial Mediterranean fever (FMF) is a systemic, auto-inflammatory disorder with autosomal inheritance which is characterized by irregular relapses and self-limited fever, peritonitis, synovitis, pleuritis and/or skin eruptions. To best of our knowledge, there is no study on frequency of upper respiratory tract infections in patients with FMF in the literature. This frequency of respiratory tract infections and its association to mannose-binding lectin was investigated for the first time in this study.

The study included 50 patients aged 3-18 years who were diagnosed as FMF and followed in Pediatric Nephrology Department of Akdeniz University, Medicine School and age- and sex-matched 20 healthy children, who presented to pediatrics outpatient clinic with reasons other than infection (e.g. obesity, constipation, hypothyroidism) and had no family history of FMF or symptoms suggesting FMF and no finding of chronic inflammation in physical examination and laboratory evaluations, were employed as control group.

The study was conducted between June, 2014 and May, 2014. A data sheet was developed for the patient and control groups. Age, gender, annual incidence of upper respiratory tract infection, annual incidence of pneumonia, otitis media, bronchiolitis and urinary tract infection, history of acute rheumatoid fever, allergy and gastroesophageal reflux and results of immune deficiency screening developed by Jeffrey Model Foundation were recorded. Complete blood count and levels of ASO, pediatric IgA, IgM, IgE and IgG, CRP, SAA, MBL, anti-Hbs antibody, C3 and C4 were studied in both patient and control groups. Urinalysis was performed including urinary protein and creatinine measurements.

There were 33 boys (66%) and 17 girls (34%) in the patient group while 7 boys (35%) and 13 girls (65%) in the control group. Mean age was 11.0 ± 4.6 years

in the patient group while 11.9 ± 4.2 years in the control group. In this study, "frequent upper tract infection" was defined as 8 or more upper respiratory tract infection per year. It was found that 10 of patients with FMF had frequent upper respiratory tract infection while no patient in the control group had frequent upper respiratory tract infection. A significant difference was found between the patient and control groups.

The cases with age-adjusted serum IgA, IgM, C3 and C4 values < -2 SDS in the FMF and control groups were compared and no significant difference was found between groups. However, a significant differences was detected when the cases with age-adjusted serum IgG values < -2 SDS in the FMF and control groups were compared. The FMF patients with age-adjusted serum IgA, IgG, IgM, C3, C4 and MBL values < -2 SDS and frequent upper respiratory infection were compared to those with age-adjusted serum IgA, IgG, IgM, C3, C4 and MBL values < -2 SDS and infrequent upper respiratory tract infection. No significant difference was found between groups. The correlation between frequency of upper respiratory tract infection and serum IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4, MBL and ASO levels were assessed. No significant correlation was detected between serum IgM, C3, C4, MBL levels and frequency of upper respiratory tract.

When median serum MBL levels were compared between FMF patients and controls, no significant difference was found between groups. In our study, cut-off value for MBL deficiency was defined as < 600 ng/ml. The FMF patients and controls were stratified according to this MBL cut-off value: those with $MBL < 600$ ng/ml and those with $MBL \geq 600$ ng/ml. Serum MBL level was found to be low in 10 FMF patients (20%) and in 2 controls (%10). No significant difference was detected when two groups were compared ($p = .336$). A weak negative correlation was detected between frequency of upper respiratory tract infection and serum IgA level which didn't reach statistical significance. A weak-to-moderate negative correlation was detected between frequency of upper respiratory tract infection and serum IgE level which didn't reach statistical significance.

Our results showed that FMF patients had upper respiratory tract infection more frequently than controls. AAA of patients with IgG levels were significantly lower than the control group. However, The FMF patients with low serum IgA, IgG, IgM, C3, C4 and MBL and frequent upper respiratory infection were compared to those with low serum IgA, IgG, IgM, C3, C4 and MBL and infrequent upper respiratory tract infection. No significant difference was found between groups. Further comprehensive studies are needed as number of patients is much higher.

Keywords: Familial Mediterranean fever, frequent upper respiratory tract infection, mannose-binding lectin

9. KAYNAKLAR

1. Gedalia A. Hereditary periodic fever syndromes. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Saunders&Elsevier; 2011:855-857.
2. <http://omim.org/entry/608107>.
3. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Europ. J. Hum. Genetic* 2001;9: 553-555.
4. Yalçinkaya F, Ince E, Uçar T, Ozkaya N, Tekin M, Elhan AH, Tutar E, Güriz DH, Aysev D, Gökdemir R, Doğru U, Tümer N. Antistreptococcal response is exaggerated in children with Familial Mediterranean fever. *Clin. Rheumatol.* 2002;21:378-381.
5. Kalyoncu M, Acar BC, Cakar N, Bakkaloglu A, Ozturk S, Dereli E, Tunca M, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S. Are carriers for MEFV mutations "healthy"? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 2:120-122.
6. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37:1496-1505.
7. Garcia-Laorden MI, Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, Aspa J, Briones ML, Garcia-Saavedra A, Rajas O, Blanquer J, Caballero-Hidalgo A, Marcos-Ramos JA, Hernandez-Lopez J, Rodriguez-Gallego C. Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122: 368-374.
8. Turner, M.W. Mannose-binding lectin (MBL) in health and disease. *Immunobiology.* 1998; 199:239-327.
9. Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, Sestak AL. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3966-3974.

10. Tsutsumi A, Sasaki K, Wakamiya N, Ichikawa K, Atsumi T, Ohtani K, Suzuki Y, Koike T, Sumida T. Genes Immun. Mannose-binding lectin gene: polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. Genes Immun. 2001;2: 99-104.
11. Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, Fischer PB, Dwek RA, Sim RB. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. Nat. Med. 1995;1:237-243.
12. Inanc N, Mumcu G, Birtas E, Elbir Y, Yavuz S, Ergun T, Fresko I, Direskeneli H. Serum mannose-binding lectin levels are decreased in behcet's disease and associated with disease severity. J. Rheumatol. 2005;32(2):287-291.
13. Joost P.H. Drenth, M.D., Ph.D., and Jos W.M. van der Meer, M.D., Ph.D. New England Journal of Medicine December 13, 2001; 345:1748-1757.
14. Jonathan S. Ivona A, Yelizaveta T, Micheal C, Zuoming D, Raman S, Daniel L, Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. Medicine (Baltimore) 1998 Jul;77(4):268-297.
15. 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; 43:227-253.
16. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. New England Journal of Medicine 1972; 287:934-937.
17. Özkan E, Okur Ö, Ekmekci. A new approach to the treatment of periodic fever. Med. Bull. İstanbul 1972; 5: 44-49.
18. Kocabaş H. Ailesel Akdeniz Ateşi Selçuk Tıp Dergisi 2007; 24: 209-216.
19. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause familial Mediterranean fever Cell 1997;90: 797-807.
20. Kuijka L.M., Hoffman M.H, Nevenc B, Frenkeld J. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: Rolando Cimaz and Thomas

- Lehman, editors. Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases 1th edition. The Netherlands: Saunders&Elseiver; 2008:119-120.
21. Yalçinkaya F. Ailevi Akdeniz Ateşi – Amiloidoz. Hasanoğlu E. Prof. Dr, Düşünsel R. Prof. Dr, Bideci A. Prof. Dr editörler. Türk Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri. Güneş Kitap Evi; 2010:1331-1334.
22. Fatos Onen, Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2006; 26: 489–496.
23. Patricia W, Ronald M. L, and David D. S. Familial Mediterranean Fever. Pediatric Rheumatology in Clinical Practice. 1th edition Springer-Verlag London Limited 2007:123-129.
24. Karyl Barron, Balu Athreya, and Daniel Kastner. Familial Mediterranean Fever. Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company, Sixth edition 2011:643-646.
25. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers>.
26. Soriano A. , Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes Review. Autoimmunity Reviews 2012;12:31–37.
27. Eldad Ben-Chetrit, Micha Levy. Familial Mediterranean fever. Lancet. 1998; 351: 659-664.
28. Liepinsh E, Barbals R, Dahl E, Sharipo A, Staub E and Otting G The death-domain fold of the ASC pyrin domain, presenting a basis for pyrin/pyrin recognition. J. Mol. Bio. 2003; 332: 1155–1163.
29. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, and Gumucio D. L. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. J. Biol. Chem. 2001; 276: 3320–3329.
30. Özgür Kasapçopur, Nil Arısoy. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 9- 17.
31. Veli Çobankara, Ayşe Balkarlı. Ailesel Akdeniz Ateşi. Pamukkale Tıp Dergisi. 2011; 4(2):86-98.
32. Mordechai S. and Halpern J.G. Familial Mediterranean fever review. Genetics IN Medicine June 2011;13(6);487-491.

33. Moskovitz B, Bolkier M, Native O. Acute orchitis in recurrent polyserositis *Journal of Pediatric Surgery* 1995;30(10): 1517-1518.
34. Soylu A, Kasap B, Türkmen M, Saylam GS, Kavukçu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J. Clin. Rheumatol.* 2006;12:93–96.
35. Bhat A, Stanley M. Naguwa, And M. Eric Gershwin. Genetics and New Treatment Modalities for Familial Mediterranean Fever. New York Academy of Sciences. 2007;1110:201–208.
36. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine:1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 48-59.
37. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto Abeles M, Livneh A, familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J. Clin. Rheumatol.* 2007;13:38-40.
38. Ureten K, Calguneri M, Onat MA, Ozcakar L, ErtenliI, Interferon alfa in protracted arthritis of familial Mediterranean fever: a robust alternative for synovectomy. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1527.
39. Abbas K. A, Lichtman A. H, Pillai S, editors. Cellular And Molecular Immunology. 4th edition. Saunders&Elseiver; 2014:1-22.
40. Levinson M, MD, PhD, editors. Medical Microbiology and Immunology. Lange medical books, eight edition. 2006:439-450.
41. Abbas K. A, Lichtman A. H, Pillai S, Cellular And Molecular Immunology. 4th edition. Saunders&Elseiver; 2014:27-47.
42. Abbas K. A, Lichtman A. H, Pillai S, Cellular And Molecular Immunology. 4th edition. Saunders&Elseiver; 2014:151-170.
43. Levinson M. MD. PhD, editors. Medical Microbiology and Immunology. Lange medical books, eight edition. 2006:498-501.
44. Wild J, Robinson D, Winchester B. Isolation of mannose-binding proteins from human and rat liver. *Biochem J* 1983;210(1):167-74.
45. Miller ME, Seals J, Kaye R, Levitsky LC. A familial, plasma associated defect of phagocytosis: new cause of recurrent bacterial infection. *Lancet* 1968;292(7559):60-63.

46. Güneşçar R. Dr, Taştemir D. Dr, Yıldırım A. Dr, Eryılmaz N. Dr. MannoZ Bağlayıcı Lektinin Yapısı, Fonksiyonu, Moleküler Genetiği, Hastalık İlişkisi ve Terapötik Potansiyeli Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(5):1250-1261.
47. Garred P, Larsen F, Madsen HO, Koch C. Mannose-binding lectin deficiency revisited. Mol. Immunol 2003;40(2-4):73-84.
48. Kilpatrick DC. Mannan binding lectin and its role in innate immunity. Transfus Med. 2002; 12(6):335-352.
49. Eddie W. K, Ezekowitz R. A, Takahashi K, Stuart L. M. Mannose-binding lectin and innate immunity Immunological Reviews 2009;230: 9–21.
50. Erken E. MannoZ Bağlayıcı Lektin Eksikliği ve Klinik Bulgular. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi . 2013; 22(4):565-574.
51. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Levin M. Association of variants of the gene for mannose binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Meningococcal Research Group. Lancet 1999;353:1049-1053.
52. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after Chemotherapy. Lancet 2001; 358: 637-638.
53. Bouwman LH, Roep B. O, Roos A. Mannose binding lectin clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. Human Immunology 2006;67:247–256.
54. Garred P, J Strøm J, Quist L, Taaning E, Madsen HO. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome. Journal of Infection Disease. 2003; 188:1394-1403.
55. Levinson M, MD, PhD, editors. Humoral immunity Medical Microbiology and Immunology. Lange medical books, eighth edition. 2006:486-488.
56. Abbas K. A, Lichtman A. H, Pillai S, editors . Humoral immunity Cellular And Molecular Immunology. 4th edition. Saunders&Elsevier; 2014:131-150.

57. Erten G. İmmün Sisteme Giriş. Hasanoğlu E. Prof. Dr, Düşünsel R. Prof. Dr, Bideci A. Prof. Dr editörler. Türk Milli Pediatri Derneği, Temel Pediatri. Güneş Kitap Evi; 2010:1339-1345.
58. Bukcley H. R. Disorders Of The Primary Antibody Production. In:Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF,editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Saunders&Elseiver; 2011:722-738.
59. Eroğlu F. K, Batu E. D, Sanal Ö. Primer Antikor Eksiklikleri. Editör Kale G. Katkı Pediatri Dergisi 2011; 33(2):115-144.
60. Raif. S. Geha, M.D., Luigi. D. Notarangelo, M.D. [Co-chairs], Jean-Laurent Casanova, M.D.,Helen Chapel, M.D., Mary Ellen Conley, M.D., Alain Fischer, M.D., Lennart Hammarström, M.D., Shigeaki Nonoyama, M.D., Hans D. Ochs, M.D., Jennifer Puck, M.D., Chaim Roifman, M.D., Reinhard Seger, M.D., and Josiah Wedgwood, M.D. The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiency Diseases (PID) Classification Committee. Journal of Allergy Clinic Immunology. 2007;120(4): 776–794.
61. Camcıoğlu Y. Prof. Dr, Barlan I. Prof. Dr. Sık Hastalanan Çocuk: İmmün Yetersizlik Mi ? Türkiye Milli Pediatri Derneği, Türk İmmünoloji Derneği Ortak Kılavuzu, Primer İmmün Yetersizlik Alt Grubu. Aralık 2014: 1-12.
62. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>.
63. Turul T, Dr. Tezcan İ. Dr. Primer İmmün Yetmezlik Hastalıklarına Yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi. 2012; 12(7): 254-257.
64. Hanımeli Ö. A, Yılmaz Ö, Yüksel H. Primer İmmün Yetmezlikli Çocuğa Yaklaşım. Dicle Tıp Dergisi 2010; 37(3):307-313.
65. Aydoğmuş Ç, Şiraneci R. İmmün Yetersizlikte Tanısal Yaklaşım. Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Dergisi. 2010; 2(2):52-54.
66. Tezcan İ, Berkel İ.A, Ersoy F, Sanal Ö. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde türbidimetrik yöntemle bakılan serum immünglobülin düzeyleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi. 1996;39:649-656.

67. Daniel L. Kastner, Susannah Brydges, And Keith M. Hullhans D. Periodic Fever Syndromes Ochs, MD C. I. Edvard Smith, MD, PhD Jennifer M. Puck, MD, editors Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach, Second Edition Oxford University. 2007;367-389.
68. Al-Herz1 W, Bousfiha A, Casanova J.L, Chatila T, Conley M, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco J.L, Gaspar H, Holland S. M, Klein C, Nonoyama S, Ochs D, Oksenhendler E, Picard C, Puck J. M, Sullivan K and Tang M. L. K. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. Classification published Front Immunol. 2014;5-162.
69. Yalçinkaya F, Çakar N, Mısıroğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Taştan H, Koçak H, Özkaya N, Elhan H. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial Mediterranean Fever. Rheumatology 2000;39:67-72.
70. Duşunsel R , Dursun İ, Gündüz Z, Poyrazoğlu H. M, Gürgöze M. K and Dundar M. Genotype– phenotype correlation in children with familialMediterranean fever in a Turkish population. Pediatrics International 2008;50: 208–212.
71. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey Results of a Nationwide Multicenter Study. Medicine 2005;84,1–11.
72. Balci1 B, Tinaztepe K, Yilmaz E, Gucer Ş, Ozen S, Topaloglu R, Besbas N, Ozguc M, and Bakkaloglu A. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. Nephrol Dial Transplant. 2002;17: 1921–1923.
73. Akar N, Mısıroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, Akcakus M, Tastan H, and Matzner Y. MEFV Mutations in Turkish Patients Suffering from Familial Mediterranean Fever. Wiley-Liss 1999:1-5.

74. Serbulent Y, Karakus N, Tasliyurt T, Uzun Kaya S, BozkurtN, Kisacik B. Significance of MEFV Gene R202Q Polymorphism İn Turkish Familial Mediterranean Fever Patients. *Gene* 2012; 506: 43–45.
75. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S, Kartalis G, Speletas M, MEFV Alterations And Population Genetics Analysis İn A Large Cohort Of Greek Patients With Familial Mediterranean Fever *Clin Genet* 2007;1: 458–467.
76. Tsinti M, Tsitami E. Indications and efficacy of canakinumab in Familial Mediterranean Fever: Report of three cases. *Pediatric Rheumatology* 2014;12:75.
77. Inocencio J.M., Carneiro A.L.M, Cascardo C, Tutuncuoglu O, Wallerstedt D, Ryscavage P, Bellanti J.A. Familial Mediterranean Fever (FMF) and IgG 3 Subclass Deficiency. *Pediatric Research* (1999) 45:771–771.
78. M. Tekin, F. Yalcinkaya, Tumer N, Akar N.C and H. Kocçak. Familial Mediterranean Fever and Acute Rheumatic Fever: A Pathogenetic Relationship *Clin Rheumatol* (1999) 18:446–449.
79. Tutar E, Akar N, Atalay S, Yılmaz E, Akar E, Yalçinkaya F. Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in patients with rheumatic heart disease. *Heart* 2002;87:568–569.
80. Özkaya N, Yalcinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 314–317.
81. Celkan T and Celik M. The Anemia of Familial Mediterranean Fever Disease. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2005;22:657–665.
82. Ben-Chetrit Navon E.P. Colchicine-induced leukopenia in a patient with familial Mediterranean fever: The cause and a possible approach. *Clinical And Experimental Rheumatology* 2003;30:38-40.
83. Dixon A.J.and Wall. G.C. Probable Colchicine-Induced Neutropenia Not Related to Intentional Overdose. *Ann Pharmacother* 2001;35:192-195.
84. Yel L. Selective IgA Deficiency *J. Clin. Immunol.* 2010; 30:10–16.
85. Isaacs D, Webster A. D. B. and Valman H. B. Immunoglobulin levels and function in pre-school children with recurrent respiratory infections. *Clin. Exp. Immunol.* 1984 ;58: 335-340.

86. Ayvaz Ç.A, Batu E. D, Sanal Ö. Kompleman sistemi eksiklikleri. Editör Kale G. Katkı Pediatri Dergisi 2011; 33(2): 177-186.
87. Yılmaz M. Kompleman Sistemi Ekliliği. Hasanoğlu E. Prof. Dr, Düşünsel R. Prof. Dr Bideci A. Prof. Dr editörler. Türk Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri. Güneş Kitap Evi; 2010 : 1392-1394.
88. Yıldırım G.O. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında İL-2, İL-6, İL-8 VE MBL düzeylerinin MEFV gen mutasyonu ile ilişkisi ve patogenezinin etkisi. Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim hastanesi, İç Hastalıkları Şefliği, İstanbul, 2006.
89. Cedzynski M, Szemrat J, Swierzko S, Bak-romaniszyn I, Banasik K. Zeman D. Kilpatrick C. Mannan-binding lectin insufficiency in children with recurrent infections of the respiratory system. Clin. Exp. Immunol. 2004;136:304–311.
90. Thorarinsdottir H. K. , Ludviksson B. R., Vikingsdottir T., Leopoldsdottir M. O., Ardaly B, Jonsson T, Valdimarsson H and Arason G. J. Childhood Levels of Immunoglobulins and Mannan- Binding Lectin in Relation to Infections and Allergy. Journal of Immunology 2005; 61, 466–474.
91. Aittoniemi M, Baer M, Soppi E, Vesikari T, Miettinen A. Mannan binding lectin deficiency and concomitant immunodefects. Arch. Dis. Child 1998;78:245–248.
92. Ozkan H, F. Atlihan, F. Genel, S. Targan1, T. Gunvar. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. Invest Allergol Clin Immunol 2005; 15: 69-74.

