



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HLA-B27 ANTİJEN POZİTİFLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA İMMÜNOLOJİK BULGULAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra SUCU

Samsun

Nisan – 2018



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HLA-B27 ANTİJEN POZİTİFLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA İMMÜNOLOJİK BULGULAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra SUCU

Danışman
Prof. Dr. Alişan YILDIRAN

Samsun
Nisan – 2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımda ve bu çalışmanın planlanıp tamamlanmasına kadar geçen süreçte, bilgi ve tecrübesini paylaşan hocam Prof. Dr. Alişan Yıldırım'a,

Desteğini ve ilgisini esirgemedен yanımda olan Sinan Saymaz'a,

Tüm hayatım boyunca desteklerini hissettiren, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme,

Değerli hocalarıma ve kıymetli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

HLA-B27 ANTİJEN POZİTİFLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA

İMMÜNOLOJİK BULGULAR

Amaç: HLA-B27 antijen pozitifliğinin bazı otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin nasıl ortaya çıktığı henüz iyi bilinmemektedir. HLA-B27 pozitifliği olan çocuklarda immünolojik bulguların incelenerek patojenite ile ilişkisinin gösterilmesi tezimizde temel amaçtır. Elde edilecek bulgular ile, ileride HLA-B27 alt gruplarının belirlenmesi ve bunların endoplazmik retikulum stres cevabı ile ilişkisinin sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması için kullanılması planlanmıştır.

Materyal ve Metot: Polikliniğimize başvurmuş hasta ya da sağlıklı 19 vakanın demografik verileri, gelişim ölçütleri, hastaların ilk başvuru şikâyetleri, mevcut şikâyetleri, doğum öyküleri, ebeveynlerde akraba evliliği, aşılanma durumları, muayene bulguları, laboratuvar kayıtlarından hemogram ve kan biyokimyası, immünoglobulin A, G, E, M değerleri, CRP, ESR, ASO, ANA, anti HBs, direkt Coombs, C3, C4, polio antikor, anti A ve anti B, CMV, EBV, HSV PCR, anti ds-DNA, anti gliadin ve endomisyal antikor miktarları, AlaTOP, CD19+ B, CD20+ B, CD3+ T, CD4+ T, CD8+ T hücre değerleri retrospektif olarak elde edildi.

Bulgular: 19 vakanın ikisi hariç hepsinde ağır klinik tablo ve/veya laboratuvar bulgularının bulunması, HLA-B27 açısından değerlendirmenin önemini göstermektedir. Bu vakalardan 11'inin IVIG tedavisine ihtiyaç duyması, HLA-B27 pozitifliğinin immün mekanizmalar üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Vakalarda gözlenen ağır klinik tablo ve IVIG ihtiyacı, immün olaylar ya da immün yetersizlik durumları ile HLA-B27 pozitifliğinin ortak bir mekanizmaya bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: HLA-B27; İmmün yetersizlik; Lenfosit Alt Tipleri; Otoimmün; Otoinflamatuvar

Dr. Zehra SUCU, Uzmanlık Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi – Samsun, Mart – 2018

ABSTRACT

IMMUNOLOGICAL FINDINGS IN THE HLA-B27 POSITIVE CHILDREN

Aim: In childhood, the histocompatibility antigen HLA-B27 is associated with some of the autoimmune and autoinflammatory diseases. It is not clearly defined how HLA-B27 related with those diseases. We aim to investigate possible immunological findings in the children with the HLA-B27 antigen in this article to get data about hypotheses as pviously described. Our end results can be useful to determine HLA-B27 subgroups and relation with endoplasmic reticulum stress response in healthy children.

Material and Method: We retrospectively reviewed the healthy or sick children admitted to our clinic. Nineteen of them whom found to be HLA-B27 positive were evaluated for demographic data, growth chart data, initial complaint, current complaints, birth history, consanguineous marriage in parents, vaccination history, clinical examination findings, complete blood count and serum biochemistry panel, immunoglobulin A, E, G, M levels, CRP, ESR, ASO, anti HBs, direct Coombs, C3, C4, polio antibody, isohemagglutinins, CMV, EBV, HSV PCR, anti ds-DNA, anti gliadin & endomysial antibody levels, AlaTOP, and CD19+ B, CD20+ B, CD3+ T, CD4+ T, CD8+ T subtypes.

Results: 17 of 19 case with a critical illness or/and serious laboratory values some of them need IVIG for treatment suggest to us that HLA-B27 testing has a valuable role for figuring out immune mechanism.

Conclusion: Critical illness and IVIG using give us a clue about the relationship between HLA-B27 and immunocompromisation.

Keywords: HLA-B27; immunocompromisation; Lymphocyte Subsets; Autoimmune, Autoinflammatory.

Zehra SUCU, MD, Thesis

Ondokuz Mayıs University – Samsun, April – 2018

KISALTMALAR DİZİNİ

- ADA** : Adenozin Deaminaz
- AlaTOP** : Siemens Immulite cihazı ile lisanslı, kandan inhaler antijen ölçüm sistemi
- AFAS** : Antifosfolipid Antikor Sendromu
- ALPS** : Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome; Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom
- ANA** : Anti Nükleer Antikor
- APC** : Antigen Presenting Cell; Antijen Sunucu Hücre
- APLAID** : Autoinflammation and PLCG2 Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation
- APS** : Autoimmune Polyglandular Syndrome; Otoimmün Poliglandüler Sendrom
- ark.** : Arkadaşları
- AS** : Ankilozan Spondilit
- ASO** : Anti Streptolizin O
- BASDAI** : Bath AS Disease Activity Index
- BCR** : B Cell Receptor; B Hücre Reseptörü
- CANDLE** : Chronic Atypical Neutrophilic Dermatositis with Lipodystrophy and Elevated Temperature
- CAPS** : Cryopyrin Associated Periodic Syndrome; Kriyopyrin İlişkili Periyodik Ateş Sendromları
- CD** : Cluster of Differentiation

CMV	: Cytomegalovirus
CRMO	: Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis; Kronik Tekrarlayıcı Multifokal Osteomiyelit
CRP	: C Reaktif Protein
DAMP	: Damage Associated Molecular Pattern; Hasar İlişkili Moleküler Patern
DHR	: Dihidrorodamin
DIRA	: Deficiency of Interleukin 1 Receptor Antagonist; İnterlökin-1 Reseptör Antagonist Eksikliği
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
ER	: Endoplazmik Retikulum
ERAD	: Endoplasmic Reticulum Associated Protein Degradation; Endoplazmik Retikulum İlişkili Protein Yıkımı
ESR	: Erythrocyte Sedimentation Rate; Alyuvar Çökelme Hızı
FAS	: First Apoptosis Signal Receptor
FCAS	: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; Ailevi Soğuk Otoinflatuvar Sendromu
FMF	: Familial Mediterrian Fever; Ailevi Akdeniz Ateşi
HBs	: Hepatitis B Surface Antibody; Hepatit B Yüzey Antijeni
HIDS	: Hiper İmmünglobulin D Sendromu (MVD)
HIV	: Human Immunodeficiency Virus; İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HLA	: Human Leukocyte Antigen; İnsan Lökosit Antijeni
HR	: Hazard Ratio; Riziko Oranı
HSP	: Heat Shock Protein; Isı Şok Proteini

HSV	: Herpes Simplex Virus
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
IPEX	: Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked; X Geçişli İmmün Disregülasyon, Poliendokrinopati ve Enteropati
IQ	: Intelligence Quotient
IVIG	: Intravenous Immunoglobulin
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
JIA	: Jüvenil İdiopatik Artrit
JMP	: Joint Contractures, Muscle Atrophy, Microcytic Anemia and Panniculitis Induced Lipodystrophy
JRA	: Jüvenil Romatoid Artrit
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
kDA	: Kilodalton
KIR	: Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor; Katil Hücre İmmünoglobulin Benzeri Reseptör
KPC	: Katlanmamış Protein Cevabı
LPS	: Lipopolisakkarit
MCTD	: Mixed Connective Tissue Disease; Karışık Konnektif Bağ Doku Hastalığı
MEFV	: Mediterranean Fever; Akdeniz Ateşi
MHC	: Major Histocompatibility Complex; Majör Doku-uygunluğu Bileşeni
MR	: Mental Retardasyon

MS	: Multiple Sklerosis
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
MVD	: Mevalonate Kinase Deficiency; Mevalonat Kinaz Eksikliği
MVK	: Mevalonat Kinaz
MWS	: Muckle-Wells Syndrome
NBT	: Nitroblue Tetrazolium
NK	: Natural Killer; Doğal Katil Hücre
NF-kB	: Nükleer Faktör-Kappa B
NOMID	: Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; Yenidoğan Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık
PAMP	: Pathogen Associated Molecular Pattern; Patojen İlişkili Moleküler Patern
PAPA	: Piyojenik artrit, Pyoderma Gangrenosum ve Akne
PCR	: Polymerase Chain Reaction; Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PFAPA	: Periodic Fevers with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis; Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farinjit ve Adenit
PHA	: Phytohaemagglutinin; Fitohemaglütinin
PPD	: Purified Protein Derivative; Tüberkülin Cilt Testi
PsA	: Psöriatik Artrit
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RR	: Risk Ratio; Risk Oranı
SAVI	: STING (Stimulator of Interferon Genes) Associated Vasculopathy With Onset in Infancy

- SCID** : Severe Combined Immunodeficiency; Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
- SLE** : Sistemik Lupus Eritematozus
- SpA** : Spondiloartrit
- SS** : Standart Sapma
- TCR** : T Cell Receptor; T Hücre Reseptörü
- TGF** : Transforming Growth Factor; Transforme Edici Büyüme Faktörü
- Th** : T Helper; Yardımcı T Hücre
- TLR** : Toll Like Receptor; Toll Benzeri Reseptör
- TNF** : Tumor Necrosis Factor; Tümör Nekroz Faktörü
- TRAPS** : TNF Receptor Associated Periodic Syndrome; TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom
- TREC** : T Cell Receptor Excision Circle
- UCTD** : Undifferentiated Connective Tissue Disease; Andiferansiye Konnektif Bağ Doku Hastalığı
- ÜK** : Ülseratif Kolit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HLA Gen Kompleksi	4
Şekil 2. HLA B-27'nin Moleküler Yapısı	5
Şekil 3. HLA-B27'nin SpA'lardaki Rolü	7
Şekil 4. İnate ve Adaptif İmmünite	12
Şekil 5. Tehlike Hipotezi	13
Şekil 6. Otoinflamatuvar ve Otoimmün Hastalıkların Patojenite Yolakları	15
Şekil 7. Otoinflamatuvar ve Otoimmün Hastalıklar İçin Dağılım Spektrumu	17
Şekil 8. Aşı Bileşenlerinin Otoimmüniteyi Uyarısında Olası Mekanizmalar	19
Şekil 9. Otoinflamatuvar ve Otoimmün Hastalıkların Genetik Sınıflaması	26

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Cinsiyet Gruplarının Yaş Dağılımı	34
Tablo 2. Cinsiyet Gruplarına Göre Takip Süreleri	35
Tablo 3. Vakaların Polikliniğimize Başvuru Şikâyetleri	35
Tablo 4. Vakaların Mevcut Şikâyetlerinin Sıklık Sırası	36
Tablo 5. Vakaların Klinik Öykülerinden Bazıları	36
Tablo 6. Hemogram ile İlişkili Özellikler	38
Tablo 7. Vakaların Lenfosit Alt Grupları	38
Tablo 8. İmmünoglobulin Seviyeleri	39
Tablo 9. Kompleman C3 ve C4 Ölçümleri	39
Tablo 10. Bazı Serolojik ve Biyokimyasal Ölçümler	40
Tablo 11. Genetik Analiz Sonuçları	41
Tablo 12. Vakalarla İlişkili Özellikler	42

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
İÇİNDEKİLER.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MHC Gen Ailesi	3
2.2. HLA-B27	4
2.3. HLA-B27'nin Patojenite Mekanizmaları.....	6
2.4. HLA-B27 Pozitifliği Prevalansı.....	8
2.5. Çocuklarda HLA-B27 Pozitif Hastalıklar Ve Bu Hastalıklardaki İmmünolojik Bulgular	8
2.6. İmmün Sistemin Temel Fizyolojisi.....	11
2.7. Katlanmamış Protein Cevabı	15
2.8. Otoinflamatuar Ve Otoimmün Süreçler.....	17
2.9. Otoinflamatuar Ve Otoimmün Süreçlerde Biyokimyasal Belirteçler	20
2.10. Primer İmmün Yetmezlikler	20
3. MATERYAL VE METOT.....	30
3.1. Verilerin Toplanması	30
3.2. Anamnez Özellikleri	31
3.3. Muayene Özellikleri	32
3.4. Laboratuvar Bulguları.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	71

1. GİRİŞ

İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen – HLA) B27, Temel Doku-uygunluğu Bileşeni (Major Histocompatibility Complex – MHC) gen ailesinin bir parçası olarak, 6. kromozomun B lokusunda kodlanan ve T hücreler tarafından kişinin kendisine ait hücrelerle, yabancı hücrelerin ayırımında kullanılan, bir dizi antijenik protein sınıfının genel adıdır.

HLA-B27 antijen pozitifliği insidansı çeşitli ırklar arasında farklılık göstermekle birlikte, güncel tıbbi bilgiler, bu antijen pozitifliğinin ankilozan spondilit gibi bir dizi spondiloartropatiler (omurga eklemlerini tutan hastalıklar), psöriazis, inflamatuvar barsak hastalıkları ve Reiter sendromu gibi otoimmün (vücudun kendi hücrelerine karşı yıkıcı savunma cevabı) ve otoinflamatuvar (mikrobiyal bir kaynak olmadan, vücudun kendiliğinden oluşturduğu iltihabi cevap) hastalıklarla yakın ilişkili olduğunu göstermiştir.

HLA-B27 pozitifliği olan kişilerde neden bu hastalıkların görüldüğü ile ilgili bazı teoriler mevcuttur. Bunlardan biri, HLA-B27 proteininin bazı mikroorganizmalardan gelen antijenleri de üzerinde bağlaması sayesinde CD8+ T hücreleri uyarıp, bu hücrelerin aracılığı ile insanın kendi sağlıklı hücrelerinin yıkımı ile giden bir süreçten bahseden, **“antijen ilişkili teori”**dir. Diğeri ise HLA-B27 üretimi sırasında yanlış katlanan bir β 2-mikroglobulin isimli protein grubunun hücrelerde birikmesiyle sürecin ilerlediğini savunan **“antijen ilişkisiz teori”**dir. Bu iki teorinin bir arada ortaya çıkması ve immünolojik süreçlerde birlikte etki göstermeleri de muhtemeldir.

Bu araştırma ile, HLA-B27 pozitifliği olan hastalarda immünolojik bulguların incelenerek, literatür verileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, HLA-B27 pozitifliği ile birlikteliği saptanan immün işaretler ve bulgular, ileride HLA-B27 alt

gruplanın belirlenmesi ve bunların patojenite mekanizmaları içinde sayılan endoplazmik retikulum stres cevabı ile ilişkisinin sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması için kullanılabilir.



2. GENEL BİLGİLER

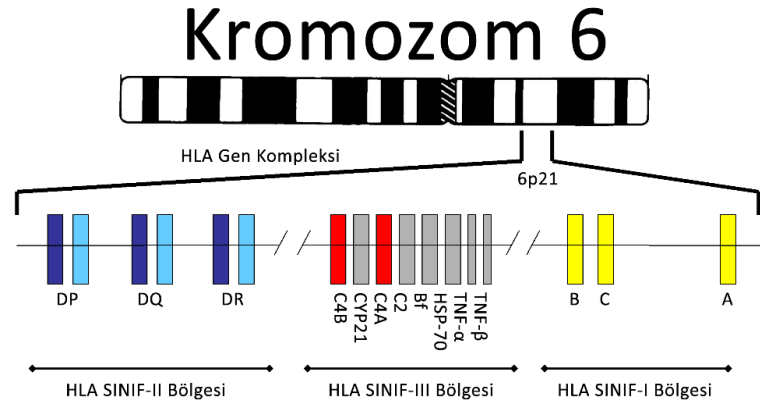
2.1. MHC Gen Ailesi

İnsandaki tüm çekirdekli hücrelerde birtakım yüzey proteinlerinin, hücrelere kimlik veren özel bir yapıda olduğu belirlenmiştir. Bu yüzey molekülleri ilk kez 1979 yılında monoklonal antikorlarla gösterilmiştir. Artık laboratuvarlar, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile tek amino asit farklılığını dahi saptayarak HLA tiplemesini yapmaktadır. Major doku uyumluluğu (histokompatibilite) antijenlerini kodlayan genler insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunmaktadır. Bunlara majör histokompatibilite kompleksi (MHC) de denilmektedir. İnsanda MHC genleri miktar olarak 3000'de bir oranında olup birkaç yüz genden oluşur. MHC; yapı ve fonksiyonları farklı, sentromerlerden başlayarak Sınıf-II, Sınıf-III, Sınıf-I olmak üzere 3 gen bölgesinden oluşmaktadır. Sınıf-I; B, C, A lokuslarından, Sınıf-II; DP, DO, DR lokuslarından oluşur. Sınıf-I ve II genleri hücre yüzeyinde yer alan glikoprotein yapıdaki HLA antijenlerini (MHC yüzey moleküllerini) kodlarlar. Her iki molekülde de peptit bağlayan bölge, immünoglobuline benzer bölge, transmembran bölge ve sitoplazmik bölge olarak adlandırılan 4 bölge bulunur [4]. Temelde α ve β olarak iki alt üiteden oluşan MHC molekülleri arasındaki farklılıklar, α zincirden kaynaklıdır [5]. MHC kompleksinde yaklaşık 3,5 milyon baz çifti bulunmaktadır [6]. Sınıf-III ise başlıca kompleman sisteminin C2, C4, faktör B elemanlarını, TNF- α , TNF- β ve HSP proteinlerini kodlar [4].

MHC Sınıf-I yüzey molekülleri birbirlerine kısa ve uzun zincirlerle bağlıdır. Bu zincirler ise birbirine nonkovalan bağlarla tutunmuştur. Kısa zincirde bulunan β -2 mikroglobulin; CD8+ T hücrelerine antijen sunumu için gerekli MHC molekülünü T

hücre yüzeyine taşır. Sınıf-I yüzey antijenleri çekirdekli hücrelerin çoğunda bulunmaktadır [4].

MHC Sınıf-II, birbirine peptit bağı ile bağlı α ve β zincirinden oluşan yüzey moleküllerine sahiptir. β zincirin β -2 kısmında CD4 bağlanma bölgesi bulunur. MHC Sınıf-II molekülü dendritik hücreler, antijen sunan hücreler (APC), B ve aktive T lenfositler üzerinde bulunur. Bazı patolojik durumlarda; örnek olarak tiroidit ve tip 1 diyabet gibi hastalıklarda, olmaması gereken hücre yüzeylerinde bulunabilirler [4].



Şekil 1. HLA Gen Kompleksi [7]

2.2. HLA-B27

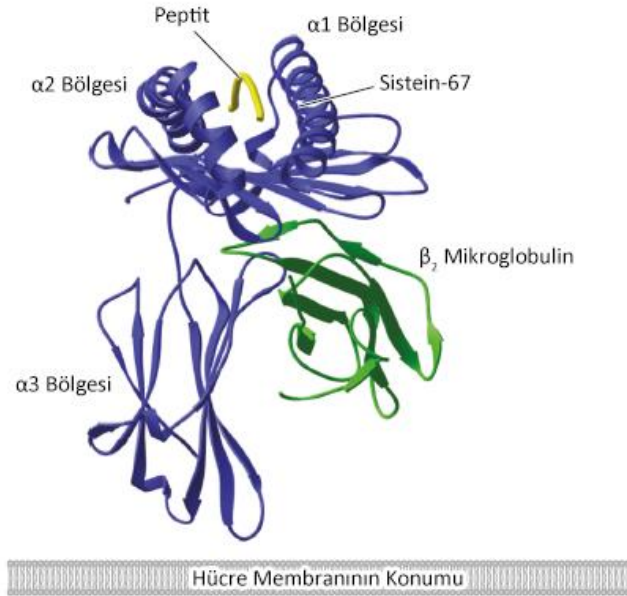
B lokusu tarafından kodlanan antijenlerin biri olan B27 ekspresyonunun birtakım hastalıklarla ilişkili [8] olduğunun gösterilmiş olması, bu sınıf proteini özel kılmaktadır [6]. HLA-B27 allelleri yüzden fazladır. Bu alt tipler, üretildikleri DNA sekansına göre HLA B*2701 ile HLA B*27106 arasında isimlendirilmiştir [1]. B*2705 beyaz ırktaki en yaygın tiptir ve tarihsel olarak en eski alt tip olduğuna inanılır. Alleller arasındaki fark, başlangıç aminoasitleri ile ilişkilidir; temel yapısal, antijenik ve peptit bağlayıcı özellikler aynıdır. Bahsedilen bu polimorfizmin, farklı enfektif patojenleri

tanıyabilmek için gerekli bir çeşitlilik olduğu düşünülmektedir [1]. HLA-B27 molekülünün ikinci pozisyonunda bulunan bağlayıcı bölgenin, arjinin aminoasitine yüksek bağlanma kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir [1].

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, Avrupa toplumunda en yaygın alt tipin B*2705 ve B*2702 olduğunu göstermiştir. B*2704 ankilozan spondilit ile kesinlikle ilişkili iken, B*2706 çok zayıf ilişkili ya da ilişkisizdir; koruyucu olduğunu öngören çalışmalar da vardır [1].

HLA-B27'nin esas fonksiyonu, viral kökenli de olabilen bir takım endojen peptitleri T hücelere (özellikle sitotoksik T hücrelerin TCR reseptörlerine) sunmaktır [1].

HLA-B27 ağır zincirleri endoplazmik retikulumda (ER) sentezlenmektedir. Bu ağır zincirler daha sonra β 2-mikroglobulin ve hücre içi peptitlerle heterotrimerik kompleksler oluşturmaktadır.



Şekil 2. HLA B-27'nin Moleküler Yapısı [1]

HLA-B27 ile ilişkili ilk çalışmalar, bu molekülün virüslerle enfekte olan hücrelerden sitotoksik T hücelere olan viral antijen sunumundaki rolü ile ilişkilidir.

HLA-B27 ilişkili sitotoksik T hücre cevabı güçlü şekilde hedef odaklıdır. HIV enfeksiyonunda, sitotoksik T hücre tanınmasını bozan viral mutasyonlar, hastalığın ilerlemesi ile güçlü şekilde ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar, HLA-B27 pozitif hastaların, HIV ve hepatit C virüsüyle enfekte bireylerde, yüksek oranda viral antijen sunumu nedeniyle; bu virüslere karşı sitotoksik T hücre cevabının arttığı ve bu sayede HLA-B27 pozitif kişilerin HIV ve hepatit C enfeksiyonlarına karşı prognostik olarak avantajlı olduğunu ortaya koymuştur. Bu yönden bakıldığında bir yandan anti viral cevabı artırması, bir yandan spondiloartritlere yol açması nedeniyle, HLA-B27 çift yönü keskin bir kılıç gibi görülebilir [1].

Doğal öldürücü (NK) hücreler, HLA moleküllerini tanımak için KIR (katil hücre immünoglobulin benzeri reseptör) gibi bir takım özelleşmiş reseptörleri kullanır. Araştırmalar, bu reseptörün bir alt tipi olan KIR3DL1'in, belli antijenler bağlanmış HLA-B27 moleküllerini tanıyabildiğini göstermiştir. LILRB1 ve LILRB2 isimli iki reseptör daha, NK hücrelerinde HLA-B27/peptit bileşimlerini tanıyabilmektedir [1].

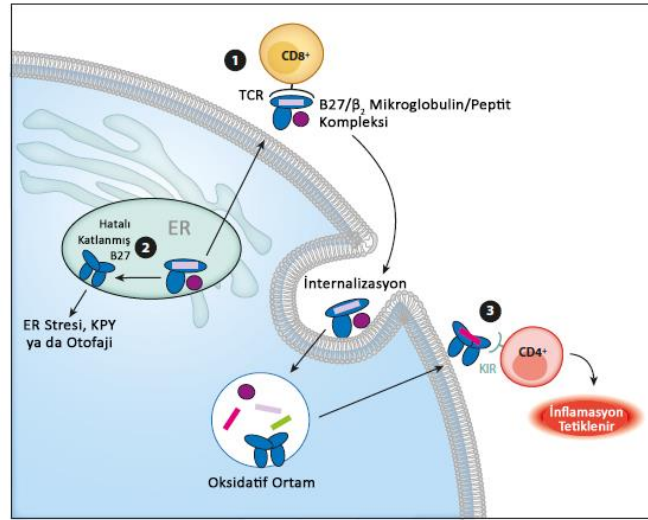
2.3. HLA-B27'nin Patojenite Mekanizmaları

HLA-B27'nin patojenite mekanizmaları henüz iyi aydınlatılmış bir konu değildir. Bu mekanizmalarla ilgili güncel üç popüler hipotez mevcuttur [1].

İlk hipotez, artritjenik proteinlerin sunumu ile ilişkilidir. Bu hipoteze göre, bir mikroorganizmanın antijenik peptitlerinin HLA-B27 aracılığı ile sitotoksik T hücrelere sunumu bu hücreleri duyarlandırıp, normalde tolerans göstermesi gereken HLA-B27/konağın doğal proteinleri kombinasyonlarına cevap vermesini sağlıyor olabilir. Bu moleküler benzeşim teorisini destekleyen birtakım bulgular mevcuttur. Örneğin, *Salmonella* ya da *Chlamydia* için HLA-B27 aracılı sitotoksik T hücre cevabı, reaktif artritlerden sorumlu tutulmaktadır. Spondiloartritli hastalarda, Epstein-Barr virüsü (EBV)

antijenleri ve bir takım doğal proteinlere birlikte duyarlı olan sitotoksik T hücreleri tespit edilmiştir. Ancak yine de EBV şu an için spondiloartritler için bir tetikleyici konumunda değildir. Spondiloartritlerin intestinal mikroflora ile ilişkisi de bu hipotez için destekleyici bir veridir [1].

Patojenite mekanizmaları için üretilen ikinci hipotez, “katlanmamış protein cevabı” (KPC) ve endoplazmik retikulum stres cevabı üzerinedir. Özellikle hayvan modellerinde yapılan çalışmalar bu mekanizma sayesinde artmış (interlökin) IL-23 üzerinden otoinflamatuar süreçlerin tetiklendiğini göstermiştir [1]. Bu hipotez immün sistemin temel fizyolojisinin anlatıldığı bölümde daha ayrıntılı bir şekilde paylaşılmıştır.



Şekil 3. HLA-B27'nin SpA'lardaki Rolü [1]

Konu ile ilişkili üçüncü hipotez ise, HLA-B27 ağır zincirlerin hücre yüzeyinde sunumu ve bunların NK ailesinden immünoresptörler tarafından tanınması ile ilgilidir. HLA-B27'nin serbest hafif zinciri, endozomlar aracılığı ile hücre yüzeyine sunulabilmektedir. Bu moleküller T hücreler, NK hücreler ve myeloid hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanabilmektedir. Bu reseptörler insanda NK ailesinden olan (katil hücre

immünoglobulin benzeri reseptör) KIR3DL1, KIR3DL2 ve LILIRB2 olarak belirlenmiştir. HLA-B27'nin heterotrimerik yapısı bu bağlanmanın gücünü belirler. Oluşan KIR3DL2/B27 kompleksi ise NK ve T hücreler üzerinde proinflamatuvar süreçleri tetiklemektedir [1].

2.4. HLA-B27 Pozitifliği Prevalansı

HLA-B27 prevalansı genel popülasyonda değişiklik gösterir. Örneğin, Kafkas ırkları için %8, Kuzey Afrika için %4, Çin'de %2-9, Japonya'da ise %0.1-0.5 olarak ölçülmüştür [9]. Birleşik Krallık için bu oran %9 olarak belirlenmiştir [1]. 1978 ve 2012 yılları arasında yapılmış 27 çalışmanın dahil edildiği ve 2017'de yayımlanmış oldukça güncel bir metaanalizin verilerine göre Türkiye için bu oran %2.8-%6.8 arasında değişmektedir [10].

2.5. Çocuklarda HLA-B27 Pozitif Hastalıklar Ve Bu Hastalıklardaki İmmünolojik Bulgular

Çocuklarda HLA-B27 pozitifliği ile seyreden birtakım hastalıklar mevcuttur [8]. Çeşitli kaynaklarda juvenil ankilozan spondilit (AS), Reiter's sendromu, juvenil psöriatik artrit (PsA), juvenil romatoid/idopatik artrit (JIA), üveit, inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gibi bir kısmı otoimmün, bir kısmı otoinflamatuvar spektruma daha yakın bazı hastalıklar [8, 11, 12] bu grup içerisinde sayılmıştır. Çalışmamız HLA-B27 pozitifliği gösteren hastalıkları, özellikle immünolojik bulgular yönünden incelemektedir. Bu nedenle öncelikle HLB27 pozitifliği ile seyreden hastalıkları tanımanın faydalı olabilir.

2.5.1. Juvenil Spondiloartritler Ve Ankilozan Spondilit

Spondiloartritler (SpA), birbiri içine geçmiş bir grup özellikleri olan, diğer inflamatuvar artritlerden genetik yatkınlık, patogenez, hastalığın seyri ve neticesi

bakımından ayrılan bir dizi immün ilişkili hastalığı tanımlar. Bu hastalık grubunun prototipi sayılan ankilozan spondilit (AS), radyolojik olarak dökümente edilen bir dizi aksiyel iskelet patolojisi ile birlikte tanımlanmıştır. Sakroileit ve omurga çevresindeki eklemlerin radyolojik tutulumu ve klinik bulgu ve semptomların bir arada bulunması, hastalığın temel özelliklerindedir. [13]. SpA genellikle aksiyel iskeleti tutup geliştirdiği ankiloz ile birlikte ciddi ortopedik engellere yol açar. SpA sıklıkla andiferansiye bir hastalık olarak başlar ve juvenil formu spinal tutulumun daha az olması, kalça eklemının daha sık tutulması ve daha sık entesit görülmesi yönü ile yetişkin formdan ayrılır [13]. Best Practice & Research Clinical Rheumatology dergisinde 2002 yılında yayımlanan bir makaleye göre juvenil başlangıçlı ankilozan spondilit prevalansı pediatrik popülasyonda %0.01 ile %0.09 arasında değişmektedir [14]. HLA-B27 pozitifliği ile seyreden bu hastalık grubunda gözlemlenen bir takım genetik ve immünolojik işaretler mevcuttur.

2.5.2. Reiter's Sendromu

İlk defa 1915 yılında Hans Reiter tarafından artrit, uretrit ve konkonktivite triadı şeklinde tanımlanan ve 1942 yılında Bayer ve Engelman tarafından Reiter's sendromu adı ile literatüre geçirilen sendrom, ekstra-artiküler bakteriyel bir enfeksiyon (sıklıkla *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ve *Yersinia* türleri ile) sonrası ortaya çıkan aseptik artrit olarak tanımlanmıştır [15, 16]. Reiter's sendromu ya da diğer adıyla reaktif artritte çocukluk çağında genetik ilişkilerle ilgili literatür taramalarında data bulunmamıştır; ancak, tıpkı SpA'lı hastalarda olduğu gibi hastalıkla koinsidans gösteren immün işaretler ile ilgili literatürde veriler mevcuttur.

2.5.3. Jüvenil Romatoid/İdiopatik Artrit

HLA-B27 pozitifliği ile seyreden başka bir hastalık grubu olan jüvenil idiyopatik artritler (JIA) çocukluk çağının en yaygın kronik inflamatuvar romatizmal hastalığıdır. Kuzey Amerika ve Avrupa'daki beyaz ırkta JIA'ların yıllık insidansı yaklaşık olarak 100 binde 1 olarak hesaplanmıştır. Türkiye'deki prevalansı ile 100 binde 32-64 arasında değişmektedir [17]. Eklemlerdeki inflamasyona bağlı olarak gelişen kronik ağrı ve tutukluk hastalığın karakteristik semptomudur. Bazen kalıcı eklem hasarı, büyüme geriliği ve fonksiyonel kayıplarla sonuçlanan bu hastalık, sıklıkla T hücre cevabı ile ilişkilendirilmiştir [18].

2.5.4. Jüvenil Psöriatik Artrit

Literatürde psöriazis ilişkili artritlerden ilk defa 1956 yılında Wright tarafından yayımlanan bir makalede [19] bahsedilmiştir. 1973 yılında ise Moll ve Wright'ın birlikte yayınladığı bir çalışmada [20] psöriatik artrit (PsA)'ın asimetrik artrit, entesit, daktilit ve turnak tutulumu ile ilgili klinik fenotipleri yayınlanmıştır. Ancak hastalığın etyopatonegezi ve genetik/immün altyapısı, günümüzde ayrıntılı olarak incelenebilmektedir. Güncel yayınlarda iki alt tipi tanımlanan PsA'nın oligoartiküler karakterde olan ilk tipi kız cinsiyette baskındır ve sıklıkla 1-2 yaşlar arasında ortaya çıkmaktadır. HLA-B27 ile ilişkili olan ikinci tip ise sıklıkla 6-12 yaşlar arasında ortaya çıkmakta, tutulan eklem sayısı tek ya da çoklu olabilmekte ve ilk tipin aksine genellikle ANA ölçümleri negatif bulunmaktadır [21].

2.5.5. Üveit

Üveitlerde de immünolojik belirteçler araştırmacıların dikkatini çeken konular arasındadır. Akut, kronik ya da rekürren formlarda ortaya çıkabilen ön üveit, intraoküler

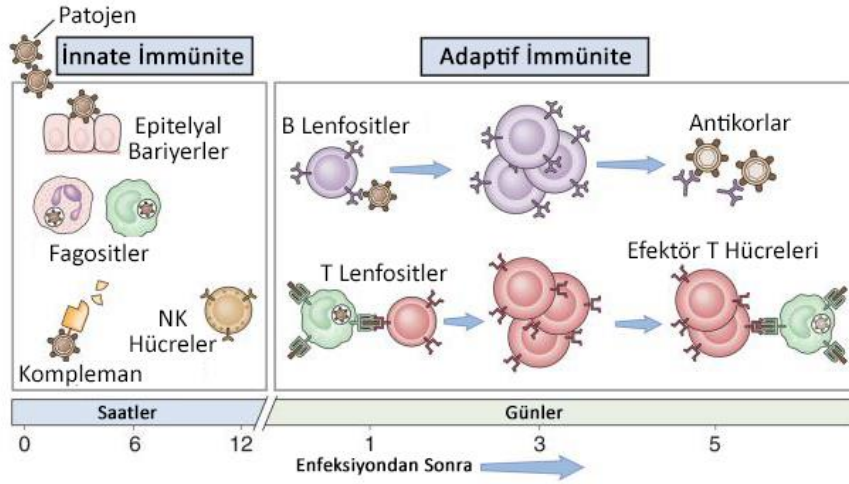
inflamasyonların en sık tipidir. Sıklıkla tek taraflı ağrı, fotofobi, kızarıklık ve yanma şikâyetleri ile ortaya çıkan bu hastalık da, HLA-B27 pozitif hastalıklar içerisinde bulunmaktadır. Üveit hastalarında immünolojik bulguların incelendiği çalışmalar günümüzde daha çok lenfosit alt tiplerine odaklanmış olmakla birlikte, geçmişte üveit hastalarındaki immünoglobulin düzeyleri birkaç çalışmada [22-24] incelenmeye değer bulunmuştur. Yine eski tarihli olmakla birlikte üveitlerde kompleman sistemi konusunun da araştırmacıların dikkatini çektiği bazı yayınlarda [25] görülmektedir.

2.5.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) da HLA-B27 pozitifliği ile seyredilen hastalıklar içerisinde yer almaktadır [8]. Gastrointestinal sistemin kronik, tekrarlayan inflamasyonu ile karakterize bu hastalığın ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı olarak iki ana alt tipi bulunmaktadır. Bu hastalıkların patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik, immünolojik, mikrobiyolojik ve çevresel etkileşimlerin birleşik sonlanımının hastalığı tetiklediği düşünülmektedir [26]. Bu hastalıklara eşlik eden immünolojik bulgular da araştırmacıların sıklıkla dikkatini çeken konular arasındadır.

2.6. İmmün Sistemin Temel Fizyolojisi

Otoinflamatuvar hastalıkların altında yatan mekanizmaları anlamak için, öncelikle immün sistemi anlamak gereklidir. Mikroplara karşı savunma, öncelikle innate immün sistemin erken reaksiyonları, ardından adaptif immün sistem tarafından oluşturulan cevap sayesinde sağlanır [2].

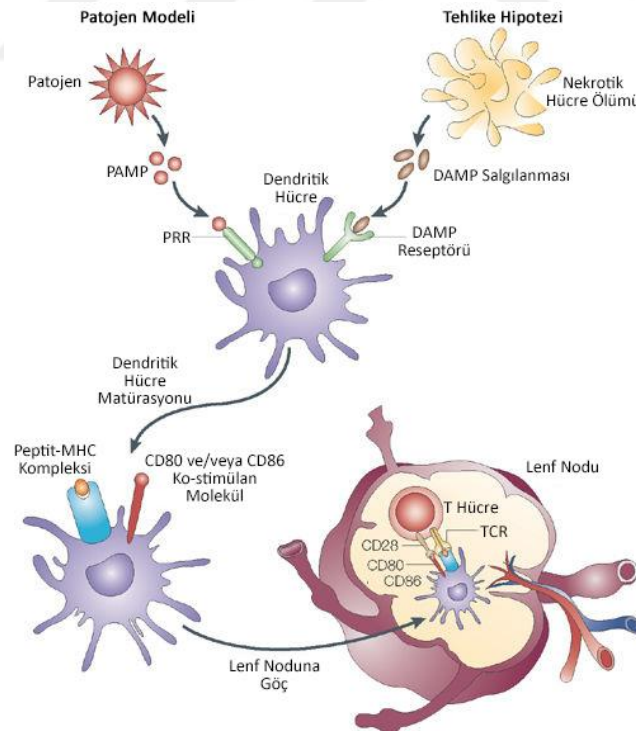


Şekil 4. Innate ve Adaptif İmmünite [27]

Dolaşımdaki tüm hücreler, kemik iliğinde pluripotent kök hücre olarak adlandırılan öncü hücrelerden oluşur. Bu hücreler tek tiptir ve bölünerek çoğalırlar. Bazı faktörlerin etkileriyle özel hücre serilerine farklılaşırlar. Kök hücrelerin büyüme ve çoğalmaları, büyüme uyarıcı proteinler tarafından kontrol edilir. Aynı zamanda farklılaşmayı sağlayan birtakım proteinler tarafından da farklılaşma sağlanır. Pluripotent kök hücreler, çeşitli aşamalardan geçerek; eritrosit, trombosit ve lökositleri meydana getiriler [28].

Lenfoid doku lenfositleri, B ve T lenfositler olarak iki ana gruba ayrılır. T lenfositleri aktif lenfosit oluşumuna neden olarak hücre aracılı bağışıklığı sağlar. B lenfositleri ise humoral bağışıklığı sağlayacak antikor üretiminden sorumludurlar. Lenfoid dokudaki lenfositlerden T lenfositlerini oluşturacak olanlar timüse göç edip burada işlenirler. Timüste işlendikten sonra lenfoid dokulara göç ederler. Aynı zamanda timüsü terk eden T lenfositler; vücudun kendi dokularındaki protein ve antijenlere karşı cevap vermeme özelliğini de kazanmış olur. Milyarlarca farklı özgül T ve B lenfositleri lenfoid dokularda depolanırlar. Özgül antijen ile çeşitli yollarla aktiflenen B veya T

lenfositleri; çoğalarak lenf klonu oluştururlar. Antijenik yapı çoğu zaman T ve B lenfositlerini aynı zamanda uyarır. Özgül antijenle karşılaşmayan B lenfositleri lenfoid dokuda sessiz olarak bekler. Özgül antijenin ortaya çıkması veya vücuda girmesiyle lenfoid dokudaki makrofaj, antijeni fagosite edip, komşu B lenfositine sunar. Bu antijen aynı zamanda T hücrelerine de sunulur. Böylece yardımcı T hücreleri de uyarılarak B lenfositlerinin aktivasyonu artırılır. Uyarılan B lenfositler olgunlaşarak lenfoblastlara dönüşürler. Bu lenfositin lenfoblasttan sonraki evresi de plazma hücresidir. Oluşan plazma hücresi gamaglobulin yapısında antikor üretimi sağlar. Antikorlar lenfatik dolaşım, sistemik dolaşıma geçerler. Uyarılan B lenfositlerin bir kısmı ise plazma hücresine dönüşmezler. Yapısal değişikliğe uğrayarak, bellek hücre oluştururlar ve lenfoid dokuda konaklarlar. Vücut aynı antijenle karşılaşınca bu hücreler hızlı ve güçlü bir immünolojik cevap verirler [28].

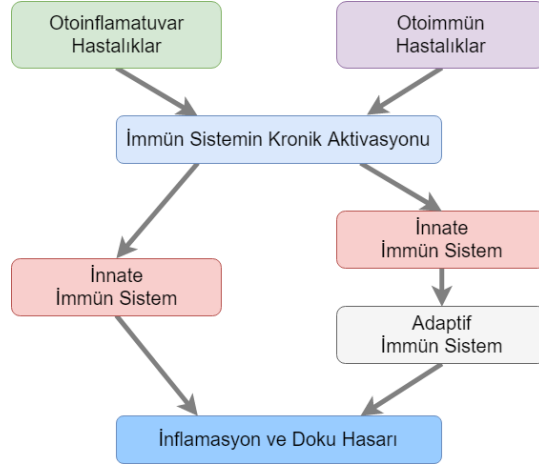


Şekil 5. Tehlike Hipotezi [29]

T hücre yüzeyindeki reseptörler (TCR) ve B hücre yüzeyindeki IgD ve M, milyarlarca antijenik yapıyı tanıma özelliğine sahiptirler. Otoantijenleri hedef alan T ve B lenfositleri timüs ve kemik iliğinde ayıklanarak, vücudun hasar görmesi engellenir [30].

İnsanlarda doku ve organlara zarar verebilecek her türlü hadiseye karşı direnç gösterme yeteneğinin olması özelliğine immünite (bağışıklık) adı verilmektedir [28].

Bağışıklık, innate (doğal) ve adaptif (edinsel) bağışıklık olarak ikiye ayrılmaktadır [28]. Innate immün sistem patojenler için her zaman hazır durumda bekler. Bunun aksine adaptif immün sistem enfeksiyöz ajanlara temas ile uyarılır ve belli bir mikroba her maruziyet sonrası immün sistemin defansif kabiliyetini artırır [2]. Aslında immün sistem sadece mikroorganizmalara ya da patojenlere değil, vücuda yabancı sayılabilecek her moleküle cevap verebilecek kabiliyettedir [31]. 1989 yılında Janeway immün sistemin tüm yabancı antijenlere değil, potansiyel olarak patojenlerle ilişkili olan antijenlere cevap verdiğini ileri sürmüştür. Patojen ilişkili moleküler patern (PAMP) olarak tanımlanan moleküllerin bu cevabın oluşumunda anahtar rol oynadığı varsayılmıştır. Ancak bu teori, transplantasyon reddi, bazı tümörlere karşı verilen immün cevap ya da otoimmün hastalıkları açıklayamamaktaydı. Bunun üzerine 1994 yılında Matzinger tarafından geliştirilen “tehlike hipotezi” immün sistemin sadece enfeksiyonlara değil, fizyolojik olmayan hücre ölümü, hasar ya da stresine de cevap verdiğini varsaymış ve hasar ilişkili moleküler patern (DAMP) olarak tanımlanan moleküler bileşiklerden bahsetmiştir [31]. Hatalı katlanmış proteinlerin hücre içinde ya da dışında birikimi de, yine bu hipotezde anlatıldığı gibi bir takım inflamatuvar yolları ve IL-1 β gibi bir takım inflamatuvar sitokinleri tetikleyerek otoimmün cevaba neden olabilmektedir [32].



Şekil 6. Otoinflamatuvar ve Otoimmün Hastalıkların Patojenite Yolakları [3]

Pek çok çalışma ve vaka kayıtları, aşılarda antikor oluşumunu tetiklediğini ve en sık olarak artrit, vaskülit, ensefalit, nöropati, demiyelinizasyon olmak üzere otoimmün fenomenlerin aşılama sonrası yan etki olarak ortaya çıktığını ortaya koymuştur. Ancak ne yazık ki nedensellik kriterleri iyi tanımlanmış değildir [33].

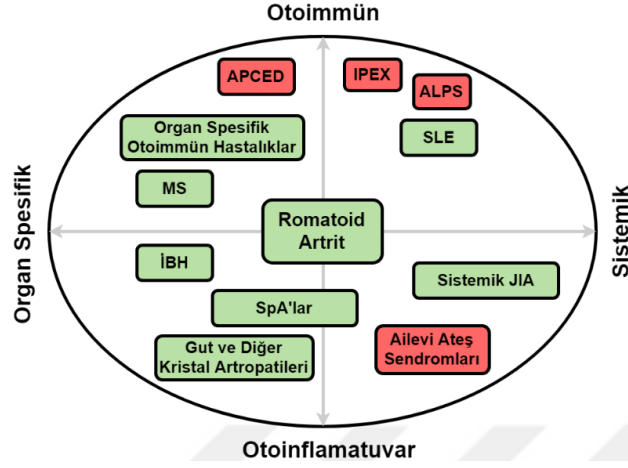
Organizmalar, toksinler kendine özgü protein veya polisakkarit yapıda bileşikler taşırlar. Bu bileşiklere antijen adı verilir. Bir molekülün antijenik olabilmesi için yüzeyinde düzenli tekrarlanan, epitop adı verilen molekül gruplarını içermesi ve yüksek molekül ağırlıklı olması gerekmektedir [28].

2.7. Katlanmamış Protein Cevabı

Literatürde “katlanmamış protein cevabı” (KPC) olarak belirtilen bir olgu mevcuttur. Endoplazmik retikulum, hücrede transmembran ve sekretuar proteinlerin üretilip salgılandığı yerdir. Endoplazmik retikulum bu işlemi yaparken salgılanacak proteinleri bir kontrolden geçirir ve hatalı katlanmış proteinleri endoplazmik retikulum ilişkili yıkım (ERAD) ya da otofaji yolu ile yok eder. Fizyolojik ve çevresel talebe karşılık

olarak endoplazmik retikulumda üretilen protein miktarı çok hızlı bir cevap ile ayarlanabilir. Talebe bağlı üretilmek için katlanma sırasına giren, kapasiteyi aşacak kadar çok miktarda proteinin oluşturduğu yük, endoplazmik retikulum üzerinde bir stres oluşturur. Bu stres çeşitli mekanizmalar tarafından tespit edilir ve katlanmamış protein cevabı tetiklenir. Bu tetiklenme ile birlikte, hücrede protein translasyonu azaltılır, katlama kapasitesi artırılır, ERAD artırılır ve eğer stres ile baş edilemez ise, otofaji tetiklenir. Katlanmamış protein cevabında çevresel ya da genetik nedenlere bağlı olarak gelişecek bir defekt, inflamatuvar süreçleri spontan olarak tetikler [32]. Örneğin PSMB8 eksikliğinde biriken hatalı katlanmış proteinler çok miktarda interferon (IFN) β üretimi ile sonuçlanır. TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom'da (TRAPS) ise oluşan TNFRF1 mutasyonu endoplazmik retikulum üzerinde mutant reseptörlerin birikimi ile sonuçlanır ve bu durum TNF ya da Lipopolisakkarit (LPS) sinyal yolağı ile tetiklenen inflamatuvar cevapta aşırı bir artışa yol açar. CAPS'ta ise NLRP3 mutasyonu, benzer bir mekanizma ile hastalığa yol açar. Ve tezimizin konusu olan HLA-B27 pozitifliğinde bu molekülün birikimi, endoplazmik retikulumda gelişen katlanma bozuklukları ile birlikte, tip 1 interferon ve IL-23 üretimi ile sonuçlanan bir çeşit endoplazmik retikulum stres cevabını tetikler [32]. Sadece HLA-B27 pozitif hastalarda saptanan endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) ile ankilozan spondilit arasındaki güçlü ilişki, bu proteinin antijen üretim ve sunum yolağı üzerinden HLA-B27'nin fonksiyonlarını doğrudan etkilediğini düşündürmektedir [1].

2.8. Otoinflamatuvar Ve Otoimmün Süreçler



Şekil 7. Otoinflamatuvar ve Otoimmün Hastalıklar İçin Dağılım Spektrumu [2]: Poligenik Hastalıklar Yeşil, Mendelian Geçişli Olanlar ise Kırmızı İşaretli

Otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, her ne kadar yeni antiteler olsalar da, artık immünoloji dünyası içinde iyi bilinen iki tanımı oluşturmaktadırlar. Bakıldığında, otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıkların bir takım ortak karakteristik özellikler taşıdığı görülür. Öncelikle her ikisi de, vücudun “kendine” olan bir reaksiyonunu temsil etmek üzere “oto” ön eki ile başlar. Bu iki hastalık grubu da sistemik özelliktedir ve sıklıkla iskelet-kas sistemini tutan tek (monogenik) ya da çoklu genle (poligenik) ilişkili hastalıklardır. Her ikisi de immün sistemin kronik aktivasyonu ile ilişkilidir ve genetik olarak yatkın kişilerde bu aktivasyon, dokuda inflamasyon ile sonuçlanmaktadır. Bu iki hastalık grubu arasındaki fark ise şudur: Otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, her ikisi de immün sistemin bozukluğu ile ilgili olmakla birlikte, otoinflamatuvar süreçler daha çok innate (doğal) bağışıklıkla ilgiliyken, otoimmün hastalıklar ise hem innate hem adaptif (edinsel) bağışıklıkla ilgili olarak ortaya çıkmaktadır [3].

Otoimmün hastalıkların temel mekanizması öze tepkisizliğin kaybolmasıdır. Buna neden olan faktörler; moleküler taklit (yabancı antijene benzeme), immün sistemden korunmuş alanlardan çeşitli nedenlerle antijen salınımı, immün sistem düzenlenmesinde oluşan bozukluklar, yaşlılık, T ve B hücrelerinin uyarı yollarında bozukluklarının olması şeklinde sayılabilir. Örneğin *Klebsiella* pnömonisinde bu bakterinin antijenlerinin HLA-B27 molekülleriyle benzeştiği ve bunlara karşı oluşan cevabın ankilozan spondilite yol açtığı ileri sürülmüştür. Kompleman sistemi apoptotik hücre kalıntılarını ortamdan temizlemeye çalışmaktadır [34]. Fare deneylerinde C1q ve C4 eksikliğinde apoptotik hücrelerin uzaklaştırılmasında bozuklukla tespit edilmiştir [35].

Otoimmün sistemde patogeneze sorumlu elemanlar; T hücreler, dendritik hücreler, antijen sunan hücreler, düzenleyici T hücreler, B hücreler, kompleman sistemi, doğal öldürücü hücreler ve Toll benzeri reseptörlerdir (TLR) [36].

İnfeksiyöz ajanlar otoimmünite için en yaygın tetikleyiciler olarak varsayılır. Bu bağlamda, infeksiyöz ajanlardan elde edilen antijenleri içeren aşılarda, moleküler benzerlik, epitop yayılımı, seyirci/komşu T hücre aktivasyonu ve poliklonal aktivasyon olarak tanımlanan benzer mekanizmalarla otoimmüniteyi uyarabilir [33]. Aşılardaki adjuvanlar da bu cevabın daha güçlü olmasına neden olabilir [33].



Şekil 8. Aşı Bileşenlerinin Otoimmüniteyi Uyarmasında Olası Mekanizmalar [2]

Otoinflamatuar hastalıklarda makrofaj ve nötrofillerden oluşan innate bağışıklık cevabı hücreleri, hedef dokuda inflamasyona yol açan süreci tetikler. Otoimmün hastalıklarda ise innate ve adaptif bağışıklık sisteminin elemanları, vücudun doğal antijenlerine karşı toleransı bozmakta ve doku hasarına giden inflamatuvar süreci başlatmaktadır. Her ne kadar otoinflamatuar ve otoimmün hastalıklar iki ayrı grup olarak tanımlansa da, bu hastalıkların benzerlikleri nedeniyle, bir uçta otoinflamatuar, diğer uçta ise otoimmün grubun tanımlı olduğu geniş bir hastalık spektrumu olarak tek bir grup olarak ele alınması da yanlış olmayacaktır [3].

İnflamasyon, adaptif bağışıklık cevabın aktivasyonu için köprü rolü oynayan, nonspesifik bir cevabı tanımlar. Bununla birlikte, artık günümüzde inflamasyon kazanılmış bağışıklıkla çok yakından ilgili olan innate bağışıklığın bir ürünü olarak da sayılmaktadır. İnflamasyonun ana mediyatörleri sitokinlerdir. Bu inflamatuvar sitokinlerin otoimmün hastalıkların patogeneğinde anahtar rol oynuyor olması, romatoid artrit (RA), JIA ve IBH gibi hastalıklarda anti-sitokin tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır [37].

Otoimmün ve romatoid hastalıklar sıklıkla hedef dokuya göre sınıflandırılırlar. Örneğin, tip 1 diyabet, pankreas islet β hücrelerini tutan organ spesifik bir hastalıktır. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ise sistemik otoimmün hastalıkların prototipidir ve hastalıkla ilişkili çok sayıda antijen, tutulan pek çok organ bir arada bulunmaktadır [38].

2.9. Otoinflamatuvar Ve Otoimmün Süreçlerde Biyokimyasal Belirteçler

Bir takım biyokimyasal belirteçler otoinflamatuvar ve otoimmün süreçlerde tanısal amaçlı kullanılmaktadır [3].

Tüm otoinflamatuvar hastalıklar C reaktif protein (CRP) artışı ile karakterizedir. Hastalığın aktif döneminde ölçülen bir negatif CRP değeri, hastalığın ekartasyonu açısından anlamlı olabilir. Alyuvar çökme hızı (ESR) ve CRP artışı RA, SLE ve sistemik skleroz gibi bazı otoimmün hastalıklarda da görülebilir ancak tanısal tutarlılığı otoinflamatuvar hastalıklardaki kadar güçlü değildir. Yüksek immünoglobulin serum seviyeleri HIDS, FMF, SLE ve sistemik sklerozda saptanabilir. Spesifik olarak IgD artışı, HIDS tanısında bir belirteç olarak kullanılabilir. Poliklonal IgG hipergamaglobulinemisi, B hücre aktivitesinin bir göstergesi olması nedeniyle, SLE ve sistemik sklerozda artmış olarak gözlenebilir ve aynı zamanda hastalık aktivitesinin de bir göstergesidir [3].

2.10. Primer İmmün Yetmezlikler

İmmün sistem; tüm vücutta var olan özel organize edilmiş bir sistemdir. Temelde immün sistem, innate (doğal) ve adaptif (özellik, edinsel, kazanılmış) olarak ikiye ayrılır. Adaptif immün sistemde antijenleri tanıyan özel sistemler (TCR, BCR), hafıza hücreleri bulunur. Normal bir immün sistem, otoantijenle antijeni ayırma kapasitesine sahiptir [39].

Primer immün yetmezlikte; immün sistem hücrelerinin gelişim, oluşum ve farklılaşmasında, işlev görmesinde, sonuç olarak immün cevap oluşumunda defekt

oluşmaktadır. Oluşan bu aksaklık kritik moleküllere ait genlerde oluşan mutasyon sonucu ortaya çıkar. Genellikle monogenik hastalıklar söz konusudur. Yaklaşık olarak, monogenik olarak tanımlanan primer immün yetmezlik sayısı 300'e yaklaşmıştır. Bu hastalıklar daha çok otozomal resesif olarak aktarılmaktadır. Primer immün yetmezlikler çok farklı tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Bunlar enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, lenfoproliferasyon, maligniteler, alerjiler ve inflamasyondur [39].

Primer immün yetmezlikler sınıflandırıldığında; kombine immün yetmezlikler, sendromik özellikleri olan immün yetmezlikler, antikor eksikliklerinin neden olduğu immün yetmezlikler, immün disregülasyonla seyreden primer immün yetmezlikler, fagositik hücrelerin sayı ve işlev bozukluğu ile seyreden primer immün yetmezlikler, özgül olmayan immün sisteme ait eksiklikler, kompleman eksiklikleri, primer immün yetmezliklerin fenokopileri ve otoinflamatuvar hastalıklar olarak 9 gruba ayırmıştır [39]. Burada dikkat çekici bir şekilde, otoinflamatuvar hastalıkların da primer immün yetmezlikler içerisinde sayılmış olduğu görülmektedir [39].

Primer immün yetmezliklerin prevalansı ülkemizde bilinmemektedir. Ağır kombine immün yetmezlik (SCID) ABD'de 1/50000 sıklığında görülürken, Konya da yapılan pilot çalışmada 1/10000 olarak saptanmıştır. Ülkemizde bir çalışmada selektif IgA prevalansı ise 1/188 oranında saptanmıştır [39].

2.10.1. Primer İmmün Sistem Hastalıklarına Yaklaşım

İmmün sistem immün cevap sırasında, vücudun kendi hücrelerine zarar vermez; yani immün tolerans gösterir. Eğer immün tolerans bozulur ise; enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmünite, inflamatuvar hastalıklar, lenfoproliferasyon ve malignite sıklığında artış gibi birtakım olaylar görülür [39].

Primer immün yetmezlikler genelde erken yaşlarda belirti vermektedir [39].

Jeffery Model Vakfı Tıbbi Danışma Kurulunca hazırlanan primer immün yetmezlik tanısında uyarıcı özellikler şu şekilde sıralanmıştır [39]:

- Bir yıl içinde dört veya daha fazla kulak enfeksiyonu geçirme
- Bir yıl içinde iki veya daha fazla ağır sinüs enfeksiyonu geçirme
- Bir yıl içinde iki ya da daha fazla pnömoni geçirme
- 2 ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonun düzelmemesi
- Kilo alamama, büyüme geriliği
- Tekrarlayan cilt ve organ abseleri
- Ağızda persiste eden pamukçuk veya ciltte mantar enfeksiyonu
- Enfeksiyon tedavisi için intravenöz antibiyotik gereksinimi
- Septisemi dahil iki veya daha fazla derin yerleşimli enfeksiyon
- Ailede primer immün yetmezlik olması

Bu uyarıcı bulgular primer immün yetmezlik tanısı koymada %63 duyarlılık, %23 özgüllüğe sahiptir [39].

2.10.2. İmmün Sistem Regülasyon Bozukluğuna Bağlı Hastalıklar

Normal bireyler kendi antijenlerine cevapsızdırlar. İmmün tolerans çeşitli mekanizmalarla oluşan karmaşık ve özel bir olaydır. İnsan vücudunda santral ve periferal tolerans mekanizmaları mevcuttur. Santral tolerans, T hücreleri için timüste, B hücreleri için kemik iliği ve dalakta gelişir. Santral toleranstan sonraki aşama periferal tolerans gelişim aşamalarıdır. Bu işlemde T regülatör hücreler önemli rol oynarlar. T regülatör hücreler IL-2 kontrolündedirler. Bu yolaktaki eksiklikler, immün regülasyon bozukluklarına yol açar ve bu hastalıkların, familyal hemofagositik sendrom,

lenfoproliferatif sendrom, regülatör T hücre genetik defekti, lenfoproliferasyon olmaksızın otoimmünite ile seyreden hastalıklar, otoimmün lenfoproliferatif sendrom, kolitle seyreden immün regülasyon bozuklukları, tip 1 interferonopatiler olarak 7 alt grubu bulunmaktadır [39].

Bu hastalıkların bir kısmının lenfosit alt tipleri ve sitokinlerle ilişkisi iyi incelenmiş konular arasındadır.

Lenfoproliferasyon olmaksızın otoimmünite ile seyreden hastalıklar grubu, tezimiz için önemli hastalıkları içermektedir. Bu hastalıklardan prototip sayılabilecek birkaç hastalık aşağıda özetlenmiştir.

Sistemik lupus eritematozus (SLE); nedeni tam bilinmeyen, birçok doku ve organda iltihapla seyreden, immünolojik kökenli, kronik bir hastalıktır. IL-6 ve anti-DNA hastalık seviyesi ile korelasyon göstermektedir [40]. Fare modellerinde IL-6 antagonistlerinin kullanımı tedavi için gündeme gelmiştir [41]. SLE de ayrıca IL-10, IL-17 ve IL-23 düzeyleri artmış bulunmuştur [42].

Romatoid artrit; eklemlerde inflamasyon ve IL-6, IL-15, IL-17, IL-1b sekresyonu görülen kronik otoimmün bir hastalıktır. Son zamanlardaki hayvan deneylerinde INF- γ 'nın koruyucu rolleri ön plana çıkarılmıştır. TNF- α inhibitörleri ve IL-6 blokajı tedavide gündeme gelmektedir [43].

Multiple skleroz (MS), CD4 hücreleri tarafından gerçekleştirilen aksonal lezyon ve tekrarlayan demiyelinizan periyodlarıyla kendini gösteren otoimmün bir hastalıktır. Patogenezinde IL-17, IL-6, IL-22, IL-23 ve TNF- α rol oynamaktadır.[44] Th 17 hücreleri CD146 ile santral sinir sistemi endoteline tutunup yüksek oranda ifade ettikleri CCR6 ve CD6 yoluyla T hücre infiltrasyonunu artırır [45]. MS plaklarında

bulunan yüksek IL-17 düzeyi Th 17 hücrelerinin hastalıkta rolü olabileceğini düşündürmektedir [46, 47].

Proinflamatuvar kabul edilen diğer bir sitokin olan IL-15'in de, kronik ilerleyici MS de artışı gösterilmiştir [48].

MS de CD4+ CD25+ FoxP3+ T düzenleyici hücrelerin baskılayıcı kapasitesi bozulmuş olarak bulunmuştur [49].

Tip 1 diyabet, tip 1 β hücrelerinde yıkımla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Bu yıkım apoptozis ile karakterizedir ve IL-1 β , TNF- α ve INF- γ bu yıkım mekanizmasından sorumlu tutulur. Bu sitokinler hücre yüzeyine tutununca MAP kinaz, STAT-1 ve NF-kB yolları aktiflenir ve apoptozis gerçekleşir [50]. Fare deneylerinde IL-1 reseptör yokluğunda diyabet gelişiminin geciktiği gösterilmiştir.[51] İnsanda IL-1 β , INF- γ ile birlikte insülin oluşum basamaklarında eksikliğe neden olur [52]. Sitokinler diyabet oluşumunda sinerjist etki gösterirler [53].

Psöriazis; multifaktöriyel etmenler nedeniyle oluşan otoimmün bir hastalıktır. Epidermal hiperplazi, dilatasyon ve dermal vazodilatasyon görülür. İnflamatuvar hücreler dermişe göç eder. Patogeneizde birçok immün sistem hücresi rol alır. TNF- α , IL-17 ve IL-23 patogeneizde özellikle rol almaktadır [54]. Th 17 sitokinleri (IL-22 ve IL-17) ana inflamatuvar tetikleyicileri artırır [55]. IL-12, TNF- α ve IFN- γ 'nın yüksek olması, psöriaziste Th 1 hücrelerinin sorumlu olduğunu göstermektedir [56].

2.10.3. Otoinflamatuvar Hastalıklar

Otoinflamasyon tanımı ilk olarak 1999 yılında, Cell dergisinde, otoimmüniteden farklı bir tanımlama olarak ortaya koyulmuştur [2]. Önceki metinlerde de paylaşıldığı üzere, otoinflamatuvar hastalıklar innate bağışıklık sistemini ilgilendiren bir dizi hastalığı tanımlar [39]. 2016 yılında Türkiye Klinikleri Journal Of Pediatrics'te yayımlanan,

otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinin genetik ve klinik yönlerine odaklanan bir derlemeye [2] göre otoinflamatuvar hastalıklar, otoantikörlerin ya da otoreaktif T hücrelerin rol oynamadığı, görünüşe göre kendiliğinden başlayan bir şekilde, innate immün sistemin patolojik bir aktivasyonu olarak tanımlanmıştır. Güncel çalışmalar [38] otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde, hatalı katlanma ve oligomerizasyon nedeniyle ortaya çıkan mutant proteinlerin inflamatuvar yolakları etkilemesini bir neden olarak sunmuştur.

Tarihsel gelişimine bakıldığında otoinflamatuvar hastalıklar ilk olarak döküntü, serözit, lenfadenopati ve kas iskelet tutulumu ile birlikte seyreden, tekrarlayan ateş ataklarının olduğu bir dizi hastalığı tanımlamak için kullanılmıştır [57]. İlk önceleri FMF ve TRAPS gibi herediter rekürren ateş sendromlarını tanımlamak için kullanılan otoinflamatuvar hastalık teriminin kapsamı zamanla genişlemiş, periyodik ateş ile seyreden hiperimmünoglobulin D sendromu (HIDS), kriopyrin ilişkili periyodik sendrom (CAPS)'u da içeren hastalıklar da bu gruba dahil edilmiştir [57]. Geçen zaman içinde Blau sendromu, Majeed sendromu, interlökin-1 reseptör antagonist eksikliği (DIRA), piyojenik artrit, pyoderma gangrenosum ve akne (PAPA) sendromu, periyodik ateş, aftöz stomatit, farinjit ve adenit (PFAPA) sendromu, Behçet, Still, Crohn hastalıkları ve Schnitzler sendromu gibi kazanılmış otoinflamatuvar hastalıklar da bu spektrum içine dahil edilmiştir [57].

Çoğunlukla monogenik olan bu hastalıklar içerisinde nadiren poligenik karakterde ortaya çıkan tipler de mevcuttur. Poligenik olanlar içinde en bilindik sendrom olan PFAPA (Aft, Farenjit, Adenit ile birlikte olan Periyodik Ateş) sendromuna konunun sonunda değinilecektir. Monogenik otoinflamatuvar hastalıklar, 6 grup içinde tanımlanabilirler [39].

Periyodik Ateş Sendromları

Bu grup içerisinde tanımlı olan hastalıklardan bazıları immünolojik özellikleri açısından değerlidir. Bu hastalıklar aşağıda ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Otoinflamatuvar Hastalıklar		Otoimmün Hastalıklar	
Monogenik Hastalıklar	Poligenik Hastalıklar	Monogenik Hastalıklar	Poligenik Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">• FMF• TRAPS• CAPS; FCAS, MWS, NOMID• HIDS• Blau Sendromu• PAPA• CRMO• DIRA• Majeed Sendromu• IL-10 Eksikliği	<ul style="list-style-type: none">• Still Hastalığı• Crohn Hastalığı• Behçet Hastalığı• Gut• Sistemik JIA	<ul style="list-style-type: none">• APS Tip 1• IPEX• ALPS• C1q Eksikliği	<ul style="list-style-type: none">• RA• SLE• Sistemik Skleroz• Polimiyozit• Dermatomiyozit• Sjögren Sendromu• UCTD• MCTD• Üst Üste Binen Sendromlar

Şekil 9. Otoinflamatuvar ve Otoimmün Hastalıkların Genetik Sınıflaması [3]

Ailevi Akdeniz Ateşi: Tekrarlayan ateş ve serözit atakları olan, sınırlayıcı, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Genellikle 5 yaş altında ve sıklıkla Akdeniz kökenli toplumlarda görülür. 16. kromozomun kısa kolunda MEFV geninde oluşan bir mutasyon sonucu görülür. Bu gen pyrin molekülünü kodlar. Pyrin'in görevi IL-1 β üretimini sağlamaktır. Mutant formlar ile kontrolsüz IL-1 β üretimi ortaya çıkmakta ve bu da hastalığın kliniği ile ilişkili durumları ortaya çıkarmaktadır. En sık görülen mutasyonlar M694V, V726A, M608I ve M694I olarak tanımlanmıştır. E148Q de sık

görülür ancak önemi bilinmeyen varyantlardandır. Ataklar düzensiz aralıklarla olur, genelde 12 saat-3 gün arası sürer. Hastalarda peritonit, plörit, akut batını taklit eder tablo, kabızlık, ishal görülebilmektedir. Hastaların %25'inde atak sırasında eklem tutulumu görülür. Myalji eşlik edebilir. Erizipel benzeri döküntü görülebilir. Hastalığın 3 fenotipi vardır. Birinci tipte; tekrarlayan inflamatuvar ataklar, İkinci tipte amiloidoz, Üçüncü tipte ise klinik vermeyen bir tablo mevcuttur. FMF'de ataklar arasında devam eden kronik enfeksiyon vardır, bundan dolayı; anemi, akut faz reaktan yüksekliği, splenomegali, depresyon, kemik mineral yoğunluğunun azalması bu hastalarda görülebilir. Hastalığın tanısı klinik olarak koyulur. Tanı kriterleri; ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, aile öyküsü, yılda 3 veya daha fazla, 6-72 saat süreli atakların bulunması olarak sayılabilir. Bu beş kriterden ikisinin varlığı ile tanı koyulabilir. Genetik analiz ise sadece destekleyici kanıt sağlamaktadır. Atak sırasında lökositoz, akut faz reaktan artışı, CRP artışı, serum amiloid A artışı görülebilir. Tedavide komplikasyonları önlemek ana hedeftir. En etkin tedavi kolşisinidir ancak kolşisin akut atağı baskılamaz. Eğer kolşisin direnci mevcutsa hastaya anti-IL-1 tedavisi verilir [39].

TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS): Uzamış ateş, karın ağrısı, myalji, artralji, serözit, peritibial ödem, döküntü ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Başlangıç yaşı değişkendir. Bu hastalarda 12p13 kromozomunda yer alan ve tip 1 TNF reseptörünü kodlayan TNFRSF1A geninde heterozigot mutasyon mevcuttur. Söz konusu gen TNF reseptör ailesindedir. TNF, reseptör aktivasyonundan sonra normalde hücre dışı kısmı enzimatik süreçler sonunda atılan ve böylece inaktive edilen bir moleküldür. Bu aks bozulduğu için bu hastalarda inflamasyon sınırlandırılmaz. Ateş atakları 1-2 hafta kadar sürebilir. Bu hastalarda yılda 2-6 atak

görülebılır. Yaşla birlikte genellikle sıklık azalır. Karın ağrısı çoğu hastaya eşlik eder. Myalji çok sık görülür. Konjunktivit, peritibial ödem olabilir. Artralji, artrit görülebilir. Kesin tanı genetik çalışma ile gösterilir. Atak sırasında akut faz reaktanı artışı, trombositoz, lökositoz görülebilir. Tedavisi standart değildir. Bu hastalara non steroid anti inflamatuvar ilaçlar ya da steroid verilebilir [39].

Mevalonat Kinaz Eksikliği: Bu hastalık mevalonat kinaz (MVK) gen mutasyonu sonucu görülür. Otozomal resesiftir. Hiperimmünoglobulin D sendromu (HIDS) olarak da bilinir. 1 yaşa kadar klinik bulgu verir. Bu hastalardaki en sık mutasyon V377I'dır. Bu hastalarda 3-4 haftada bir 4-7 gün kadar sürebilen ateş atakları olur. Karın ağrısı, lenfadenopati, artralji, ishal, cilt lezyonları eşlik edebilir. Splenomegali atak sırasında görülebilir. Poliartralji ve artrit eşlik edebilir. Çok çeşitli deri döküntüleri görülebilir. Nörolojik açıdan belirtiler de bu hastalarda görülür. Beş yaş öncesinde başlayıp altı aydan uzun süren ve tekrarlayıcı vasıfta ateş varlığının yanında; MVD öyküsü olan kardeş varlığı olması, IgD düzeyinin yüksekliği, ilk atağın aşı sonrası olması ve yukarıda saydığımız bulgu ve semptomların olması durumunda genetik çalışma düşünölmelidir. Atak sırasında IgD düzeyi ve idrarda mevalonik asit düzeyi artar. Standart bir tedavisi yoktur [39].

Kriopyrin İlişkili Periyodik Sendrom (CAPS): Bu hastalarda kriopyrini kodlayan NLRP3 geninde mutasyon bulunmaktadır. Nadir görülür. Kromozom 1q44 lokalize NLRP 3 geninde mutasyon vardır. Ateş, döküntü ve halsizlik görülebilir. Başlangıç ilk 6 ayda görülebilir. Ataklar soğuk ile tetiklenir. Bazı olgulara işitme kaybı

da tabloya eklenir. Ağır formunda santral sinir sistemi tutulumu görülür. Kemik anomalileri görülebilir. Tedavide IL-1 inhibitörleri kullanılmaktadır [39].

PFAPA

Diğer periyodik ateş sendromlarından farklı olarak poligenik sınıfta yer alan periyodik ateş, aftöz stomatit, farinjit ve adenit (PFAPA) sendrom FMF'in yaygın olmadığı bölgelerde en sık rastlanan otoinflamatuvar sendromdur. Bu hastalık da diğer periyodik ateş sendromlarına benzer şekilde tekrarlayan ateş atakları ve sistemik/lokalize inflamasyon ile karakterizedir. Patojenite mekanizmaları büyük ölçüde aydınlatılmamış olmakla birlikte, özellikle innate immün sistemdeki kusurların bu hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerde artış, nötrofili, kortikosteroid cevabı, antibiyotiklere cevapsızlık, IL-1 blokajına cevap alınması bu hastalıkların özellikleri arasındadır [58].

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamıza hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji-Alerji polikliniğine FMF, bir takım immün yetmezlik sendromları ve otoimmün hastalıkları nedeniyle ya da sadece kendisi hasta olmayan ancak aile öyküsü olması nedeniyle 16/01/2008 ve 13/09/2017 tarihleri arasında başvuran ve HLA-B27 pozitifliği belirlenen 19 vaka alındı.

Bu vakalarda immüno globulin alt grupları artışı/azalışı, FMF gen analizleri, ANA, viral seroloji incelemesi, kan sayımı, lenfosit alt grupları incelemesi, tiroit fonksiyon testleri ve otoantikörleri, periferik yayma gibi çeşitli immünolojik ve biyokimyasal laboratuvar verileri; deri, AlaTOP, PPD testi gibi daha önceden uygulanmış immünolojik test sonuçları ya da tekrarlayan enfeksiyon, atipik enfeksiyon, gelişim geriliği, ağız içi yaralar, fırsatçı enfeksiyonlar, deri döküntüleri, muayene sonucu saptanmış tonsiller hipertrofi, splenomegali gibi klinik bulgularla ilişkili verileri, hasta dosyaları ve laboratuvar kayıtlarına başvurmak suretiyle retrospektif (geçmişe dönük) olarak incelendi. Polikliniğimizde yılda 6500 kadar tekil hasta müracaatı yapılmaktadır.

Amacımız HLA-B27 pozitifliği olan hastaların immünolojik bulgularını inceleyerek, bu hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırmaktır. Ayrıca çalışmamızda HLA-B27 pozitifliği ile birlikteliği saptanan immünolojik işaretler ve bulgular ile ileride yapılması planlanan HLA-B27 alt grubu, başka primer immün yetmezlik bulunup bulunmadığı ve endoplazmik retikulum stresi ile alakasının gösterilmesi gibi çalışmalara altyapı oluşturulması amaçlandı.

3.1. Verilerin Toplanması

Toplam 19 çocuğun verilerini incelendi. Laboratuvarımızda 2012-2018 yılları arasında 18 yaş altında toplam 246 HLA-B27 incelemesi yapıldı, 19 vakada pozitiflik

saptandı (%7.7). Poliklinik sayımızla oranlandığında yıllık hasta sayısı yaklaşık olarak %0.003'tü. Örneklem büyüklüğü geniş bir evreni temsil etmek için yeterli olmadığından ve örneklem geniş bir evreni temsil edecek şekilde homojenize edilerek seçilmediğinden, çalışmamızda HLA-B27 pozitifliği prevalansı ortaya konulamadı.

Çalışmamız boyunca tüm veriler geçmiş kayıtlardan incelendi, hastalar ek bir tetkik için tekrar çağrılmadı. Hastaların kendisine ya da hastaneye maddi yük getirecek özellikli bir test planlanmadı. Çalışma için bir kontrol grubu kullanılmadı, hastalara ilaç ya da plasebo benzeri bir madde verilmedi.

3.2. Anamnez Özellikleri

Vakaların takip süresi için hastanemize ilk başvuru tarihleri medikal kayıtlardan incelendi ve yıl cinsinden hesaplandı. Vakaların ikâmet yerleri, cinsiyetleri, polikliniğimize ilk başvuru tarihleri veri setimize eklendi.

Boy, kilo ve baş çevresi pörsantil değerleri için ilk başvurudaki ölçümler referans alındı. Boy, kilo ve baş çevresi pörsantil değerlerinin en az birinde 3. pörsantilden fazla geri kalmışlık gelişim geriliği olarak kabul edildi.

Hastaların hikâyelerinden ilk başvuru şikâyetleri belirlendi. Yılda 3'ten daha fazla herhangi bir hastalık sebebiyle, kontrol muayenesi dışında hastane başvurusu olması ya da ailenin çocuk için yıllık 8'ten fazla üst solunum yolu enfeksiyonu düşündürecek şikâyetler yaşadığını belirtmesi, sık enfeksiyon kriteri olarak kabul edildi. Ailenin çocukları için herhangi bir zamanda evdeki ölçüm ile 38 Santigrat dereceyi geçen vücut ısısı artışı tariflemesi, ateş olarak kabul edildi. Çocuğun doğumundan itibaren ağzında ya da genital bölgesinde yaralar çıkıp çıkmadığı sorgusu yine kayıtlarımız arasına alındı. Çocuklarda doğumdan itibaren hiç döküntü gelişip gelişmediği, çocuğun eklem ağrıları, şişliği; ya da karın ağrıları tarifleyip tariflemediği soruldu.

Yaşamın ilk ayları için günlük 10'a kadar dışkılama normal kabul edilirken, ileri aylar için günlük 5-6 kez, 1 yaşın üstü için ise günlük 3'ten fazla olan sulu dışkılama sıklığı ishal olarak kabul edildi. Çocuklarda tekrarlayan kusma şikayetlerinin olup olmadığı da ayrıca verilerimiz arasına alındı. Abse gelişip gelişmediği ve epileptik nöbet düşündürecek ataklar yaşayıp yaşamadıkları da ailelere soruldu.

Vakaların eski epikriz ya da hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından ve dosyalarından daha önce akciğer enfeksiyonu veya fırsatçı enfeksiyon geçirip geçirmediği, ek hastalıklarının bulunup bulunmadığı ayrıca araştırıldı.

Vakaların erken veya vaktinde doğumu, sezaryen ya da normal yolla doğumu, doğum ağırlığı, üçten fazla hastanede yatış öyküsü, kullandığı ilaçlar, canlı kardeş ölümü, annede abortus hikâyesi, aile bireylerinde kronik hastalık bulunup bulunmaması, cerrahi operasyon geçirme öyküsü ve aşıları sorgulandı.

Birinci ve ikinci derece akrabaları ve ikinci derece akrabaların çocuklarını da kapsayan küme içindeki evlilikler akraba evliliği olarak kaydedildi.

3.3. Muayene Özellikleri

Muayenede; ağız muayenesinde tonsil dokusu varlığı, hepatomegali, splenomegali, BCG skarı varlığı, dismorfik görünüm, kantitatif testlerle yapılan ölçümlerle (IQ puanının 70'in altında olması) belirlenen mental retardasyon (MR), patolojik boyutlarda lenf nodu varlığı (epitroklear nodlar için 0.5 cm'den büyük olması, inguinal nodların 1.5 cm'den büyük olması, diğer bölgeler için 1 cm'den büyük olması) araştırılmıştı; bu veriler kaydedildi. Toraksı içeren direkt grafi görüntülemesinde timüs gölgesinin varlığı da hastaların radyoloji kayıtları incelenerek araştırıldı ve kaydedildi.

Göz muayenesi bulguları verilerimiz arasına alındı.

3.4. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar kayıtlarından vakaların hemoglobin, hematokrit, lökosit (beyaz küre), nötrofil, lenfosit, eozinofil, platelet, albümin, total protein, immünoglobulin A, immünoglobulin D, immünoglobulin G, immünoglobulin E, immünoglobulin M, CRP, ESR, ASO, ANA, anti HBs, direkt Coombs, C3, C4, polio antikor, anti A, anti B, CMV immünoglobulin M, CMV immünoglobulin G, CMV PCR, EBV immünoglobulin M, EBV immünoglobulin G, EBV PCR, HSV1 ve HSV2 immünoglobulin M, HSV1 ve HSV2 immünoglobulin G, HSV PCR, anti ds-DNA, anti gliadin ve anti endomisyal antikor miktarları, AlaTOP, CD19+ B, CD20+ B, CD3+ T, CD4+ T, CD8+ T hücre değerleri elde edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 16/01/2008 ve 13/09/2017 tarihleri arasında polikliniğimize başvurmuş ve HLA-B27 pozitifliği saptanmış 10'u kız, 9'u erkek toplam 19 vakanın verileri incelendi. Çalışmanın başlatıldığı 25/09/2017 tarihi itibarıyla, vakaların yaş dağılımı 1 yıl 3 ay ile 17 yıl 11 ay arasında değişmekteydi.

Tablo 1. Cinsiyet Gruplarının Yaş Dağılımı

<i>Cinsiyet</i>	<i>En Küçük Yaş</i>	<i>En Büyük Yaş</i>	<i>Ortalama Yaş</i>	<i>Ortanca Yaş</i>
	(Ay)	(Ay)	(Ay)	(Ay)
Kız (n=10) (%53)	45	215	139±57	148.5
Erkek (n=9) (%47)	15	130	82±44	98.0
Toplam (n=19) (%100)	15	215	112±58	122.0

Cinsiyet grupları ayrı ayrı incelendiğinde, örneklem sayıları küçük olduğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmış ve her iki grubun da normal dağılıma uyduğu gözlemlendi (Kızlar için $p=0.56$, Ortalama=139.1, SS=57.5; Erkekler için $p=0.21$, Ortalama=82.3, SS=44.2).

Vakaların takip süreleri incelendiğinde, kızlar için ortalama 5.4 yıl, erkekler için ortalama 4.0 yıl takip altında buldukları saptanmış, değerler bağımsız gruplar arasındaki T testi ile incelenmiş ve ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.37$).

Tablo 2. Cinsiyet Gruplarına Göre Takip Süreleri

	<i>Genel</i>	<i>Kız</i>	<i>Erkek</i>	<i>p</i>
Ortalama Takip Süresi (Yıl)	4.74	5.40	4.00	0.37
En Kısa Takip Süresi (Yıl)	1	1	1	
En Uzun Takip Süresi (Yıl)	10	10	9	
Standart Sapma	3.31	3.68	2.87	

Vakaların polikliniğimize başvuru şikâyetlerine baktığımızda, aşağıdaki tabloda sunduğumuz verileri elde ettik. Cinsiyet grupları arasında farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 3. Vakaların Polikliniğimize Başvuru Şikâyetleri

<i>Başvuru Şikâyeti</i>	<i>Genel</i> <i>n (%)</i>	<i>Kız</i> <i>n (%)</i>	<i>Erkek</i> <i>n (%)</i>	<i>p</i>
Sık Enfeksiyon Geçirme	10 (53)	4 (40)	6 (67)	0.37
Ateş	3 (16)	3 (30)	0	0.21
Ağız Yarası	1 (5)	1 (10)	0	1.00
Döküntü	1 (5)	0	1 (11)	0.47
Nefes Darlığı	1 (5)	0	1 (11)	0.47
Nöbet Geçirme	1 (5)	1 (10)	0	1.00
Şikâyet Yok	2 (11)	1 (10)	1 (11)	1.00
Toplam	19 (100)	10 (100)	9 (100)	

Vakaların polikliniğe en sık başvuru sebebi sık enfeksiyon geçirme şikâyetiydi (%53). Bu şikâyet aynı zamanda tüm vakaların %73.7'sinde; kızların %80'inde, erkekleri ise %66.7'sinde mevcuttu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.63$).

Tablo 4. Vakaların Mevcut Şikâyetlerinin Sıklık Sırası

<i>Şikâyetler</i>	<i>Genel</i> <i>n (%)</i>	<i>Kız</i> <i>n (%)</i>	<i>Erkek</i> <i>n (%)</i>	<i>p</i>
Sık Enfeksiyon Geçirme	14 (74)	8 (80)	6 (64)	0.62
Ateş	12 (63)	7 (70)	5 (56)	0.65
Ağzında Yaralar	10 (53)	6 (60)	4 (44)	0.66
Tekrarlayan İshal	8 (42)	4 (40)	4 (44)	1.00
Döküntü	7 (37)	2 (20)	5 (56)	0.17
Eklem Ağrısı	6 (31)	5 (50)	1 (11)	0.14
Karın Ağrısı	5 (26)	5 (40)	1 (11)	0.30
Kusma	3 (16)	2 (20)	1 (11)	1.00
Eklem Şişliği	2 (11)	0	2 (22)	0.21
Genital Ülser	1 (5)	1 (10)	0	1.00
Abse	1 (5)	1 (10)	0	1.00
Prematüre Doğum	1 (5)	1 (10)	0	1.00

Tablo 5. Vakaların Klinik Öykülerinden Bazıları

<i>Geçmiş Klinik Öykü</i>	<i>Genel</i> <i>n (%)</i>	<i>Kız</i> <i>n (%)</i>	<i>Erkek</i> <i>n (%)</i>	<i>p</i>
Gelişim Geriliği	5 (26)	2 (40)	3 (33)	0.62
Fırsatçı Enfeksiyon	3 (16)	2 (20)	1 (11)	1.00

Mevcut hastalıklar yönünden yaptığımız incelemede, 3 vakada epilepsi, 1 vakada FMF, 1 vakada eozinofilik kolit, 1 vakada kronik hepatit, 1 vakada migren, 1 vakada Hashimoto tiroiditi, 1 vakada santral hipotiroidi, 1 vakada mitral yetersizlik, 1

vakada astım, 1 vakada kronik böbrek yetersizliği (KBY) ve renal transplantasyon öyküsü, 1 vakada ise T hücreli lenfositik lenfoma vardı.

Vakaların geçmişte hastanede üçten fazla yatış varlığı incelendiğinde, genel popülasyonun %78.9'unda (n=15) hastanede yatış öyküsü vardı.

Vakaların almakta olduğu ilaçlar incelendiğinde intravenöz immünoglobulin (IVIG) alan 11, kolşisin alan 5, herhangi bir immünsüpresif ajan alan 1, canakinumab alan 1 hasta bulunmaktaydı.

Vakaların %42.1'inde (n=8) anne – baba arasında akrabalık mevcuttu.

Vakalar aşılama durumları açısından incelendiğinde, genel popülasyonun %89.5'inin (n=17) mevcut yaşına göre aşılarının tam yapılmış olduğu görüldü.

Vakalarda kardeş ölümü hikâyesi %15.8 (n=3) olarak gözlemlendi.

Vakaların ebeveynlerinde bulunan mevcut hastalık sorgulamasında 5 vakanın anne ya da babasından birinde ankilozan spondilit, birer vakada ise Behçet hastalığı, FMF, anjiyoödem, romatoid artrit, psöriazis, toksik guatr, ürolitiazis, testiküler kanser, renal agenezi, hepatit B taşıyıcılığı tanıları mevcuttu; 7 vakanın ebeveynlerinde tanı bilinen bir hastalık yoktu.

Mental retardasyon sıklığı %10.5'ti (n=2).

Tonsil dokusu tüm vakaların %47.4'ünde (n=9) mevcuttu.

Patolojik boyutta lenfadenopati vakalarda %31.6 sıklık (n=6) gözlemlendi.

Dismorfik görünüm %26.3 oranda (n=5) gözlemlendi.

Hepatomegali %26.3 (n=5), splenomegali %15.8 (n=3) olarak belirlendi.

Hemogram parametrelerinden elde edilen veriler aşağıdaki grafikte sunuldu.

Tablo 6. Hemogram ile İlişkili Özellikler [59]

Hemogram	Genel	Kız	Erkek	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Anemi	8 (42)	4 (40)	4 (44)	1.00
Nötropeni	2 (11)	2 (20)	0	0.47
Lenfopeni	2 (11)	1 (10)	1 (11)	1.00
Eozinofili	2 (11)	2 (20)	0	0.47
Trombositopeni	1 (5)	0	1 (10)	0.47

Tablo 7. Vakaların Lenfosit Alt Grupları [60-62]

Alt Tip	Ölçüm Yapılan	Düşük	Normal	Yüksek	p
	Vaka Sayısı (n)	n (%)	n (%)	n (%)	
CD3+ T	(n=13)	2 (15)	11 (85)	0	0.46
CD4+ T	(n=13)	0	12 (92)	1 (8)	0.46
CD8+ T	(n=13)	0	11 (85)	2 (15)	1.00
CD19+ B	(n=13)	1 (8)	12 (92)	0	0.46
CD20+ B	(n=9)	2 (22)	7 (78)	0	0.17
CD45RA+ T	(n=13)	6 (46)	7 (54)	0	0.28
CD45RO+ T	(n=13)	6 (46)	7 (54)	0	1.00
HLA-DR+ T	(n=13)	2 (16)	9 (68)	2 (16)	ÖY
CD19+ CD27+ B	(n=13)	1 (8)	11 (84)	1 (8)	ÖY
CD19+ CD27+ B IgD- Swicthed	(n=13)	5 (36)	7 (56)	1 (8)	ÖY

* ÖY: 6 gözlü Ki-Kare hesabı için örneklem sayısı yetersizdir.

Vakaların serum örneklerinde toplam protein miktarı genel popülasyonun (n=10) %30.0'ında yaşa göre düşüktü.

Vakaların yaşa göre immünoglobulin değerleri incelendiğinde, aşağıdaki tabloda sunulan verileri elde ettik.

Tablo 8. İmmünoglobulin Seviyeleri [63]

<i>İmmünoglobulin</i>	<i>Ölçüm Yapılan Vaka Sayısı (n)</i>	<i>Düşük n (%)</i>	<i>p</i>
Ig A	(n=17)	7 (41)	1.00
Ig E	(n=18)	0	-
Ig G	(n=17)	7 (41)	0.63
Ig M	(n=17)	3 (18)	0.57

Vakaların CRP ve sedimentasyon (ESR) değerleri yaş grubunun normal referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde, toplam popülasyonda %42.1 olarak gözlenen CRP yüksekliği kızların %50, erkeklerin %33.3'ünde mevcuttu ($p=0.65$). Sedimentasyon için ise genel popülasyonda yükseklik %21.4 olarak ölçülürken, değer kızlarda %33.3 olarak bulundu; erkeklerin tamamında ise sedimentasyon değerleri normaldi ($p=0.26$).

Vakaların C3 ve C4 ölçümlerinden elde edilen veriler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 9. Kompleman C3 ve C4 Ölçümleri [59]

<i>Kompleman</i>	<i>Ölçüm Yapılan Vaka Sayısı (n)</i>	<i>Düşük n (%)</i>	<i>p</i>
C3	(n=12)	2 (17)	1.00
C4	(n=12)	5 (42)	0.57

ANA negatif olan grupta (n=10) sık enfeksiyon geçirme şikâyeti %90 (n=9) oranında gözlenirken ANA pozitifliği olan grupta (n=7) bu şikâyet %71 (n=5) seviyesindeydi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.54$).

Tablo 10. Bazı Serolojik ve Biyokimyasal Ölçümler [59]

<i>Parametre</i>	<i>Ölçüm Yapılan Vaka Sayısı (n)</i>	<i>Pozitif/Yüksek n (%)</i>	<i>p</i>
ASO	(n=15)	1 (7)	1.00
Anti ds-DNA	(n=8)	0	-
AlaTOP	(n=13)	1 (8)	0.39
Anti Gliadin & Endomisyal Antikor	(n=9)	0	-
Anti HBs	(n=12)	8 (80)	1.00
Direkt Coombs	(n=11)	3 (27)	0.15
Anti A	(n=11)	1 (9)	1.00
Anti B	(n=12)	1 (8)	0.42
CMV PCR	(n=5)	0	-
EBV PCR	(n=3)	0	-
HSV PCR	(n=1)	1 (100)	-

Vakaların BCG aşısı skarları incelendiğinde, çocukların %57.9'unda (n=11) skar mevcuttu. Kızlar için bu oran %70.0 (n=7), erkekler için %44.4 (n=4) seviyesindeydi ($p=0.37$).

Vakaların 9 tanesinde göz muayenesi yapılmıştı (kızlar için n=5, erkekler için n=4) ve tamamında muayene bulguları normaldi.

MTHFR açısından mutasyon taranan 8 vakanın 7'sinde FMF gen mutasyonları da araştırılmıştı. Bunların üçünde (%43) eş zamanlı FMF gen mutasyonu pozitifliği (R202Q) de mevcuttu.

Tüm vakaların genetik profilleri incelendiğinde ise aşağıdaki tabloda sunulan veriler elde edildi.

Tablo 11. Genetik Analiz Sonuçları

<i>Değerlendirilen Hasta (n)</i>	<i>Mutasyon</i>	<i>Sayı n (%)</i>
FMF (n=13)	R202Q Heterozigot	3 (23)
	E148Q Heterozigot	1 (8)
	E167D Heterozigot	1 (8)
	M694V Heterozigot + 2202Q Heterozigot	1 (8)
	E148Q Heterozigot + R202Q Heterozigot	1 (8)
	Doğal Fenotip	6 (45)
	Toplam	13 (100)
TRAPS (n=9)	Doğal Fenotip	9 (100)
CAPS (NLRP3) (n=9)	A242A Heterozigot	6 (67)
	A242A Homozigot	3 (33)
	Toplam	9 (100)
MVK (n=7)	D170D Homozigot	1 (14)
	D170D Heterozigot	1 (14)
	S52N Varyant Heterozigot	1 (14)
	Doğal Fenotip	4 (58)
	Toplam	7 (100)
MTHFR (n=8)	C677T Heterozigot + A1298C Heterozigot	1 (12.5)
	PAI-1 Heterozigot + A1298C Heterozigot + C677T Heterozigot	1 (12.5)
	C677T Heterozigot	1 (12.5)
	C677T Heterozigot + PAI-1 Heterozigot	1 (12.5)
	PAI-1 Homozigot + A1298C Heterozigot	1 (12.5)
	Faktör 2 Protrombin G20210A Heterozigot + C677T Heterozigot + PAI-1 Heterozigot	1 (12.5)
	A1298C Homozigot	1 (12.5)
	PAI-1 Heterozigot + A1298C Heterozigot	1 (12.5)
	Toplam	8 (100)

Tablo 12. Vakalarla İlişkili Özellikler

Protokol No	Vaka	Cins.	Yaş (Ay)	Başvuru Yaşı (Ay)	Gelişim Geriliği	Akraba Evliliği	ANA	Sık Enf.	FMF	MTHFR	Klinik Bulgular	IVIG
1221573	1	E	76	9	+	+	-	+	E148Qh		Marfanoid görünüm, OIH	+
1589958	2	K	111	64	-	+	-	+	R202QH		FMF kliniği ve kolşisin cevabı var	-
1913848	3	E	15	8	-	-	+	-	E148Qh, R202Qh	C677T h	Aşıya bağlı leaky gut, Alopesi	-
1580376	4	K	52	13	-	-	-	+	DF	C677T h, A1298C h	PID, OIH, Aşıya bağlı leaky gut	+
1893757	5	K	45	37	-	-	-	-	R202Qh		Aşıya bağlı leaky gut	-
1405637	6	K	162	131	-	-	+	+	DF	PAI-1 H, A1298C h	PID, Otoimmün ensefalit	+
996926	7	K	127	70	+	+	-	+	DF	PAI-1 h, C677T h, A1298C H	PID, Disleksi, İnme	+
1031170	8	E	126	10	-	-	-	-			Babada AS, 9 ile kardeş	-
1229862	9	K	164	133	-	-	-	-			Babada AS, Ellerde sigiller, 8 ile kardeş	-
392564	10	K	192	131	-	+	+	+	DF		ALPS (PID)	+
1820644	11	E	22	5	+	+	+	+	E148Qh		Aşıya bağlı ensefalit, PID	+
1063084	12	K	183	75	-	-	-	+			PID, OIH	+
1021975	13	E	130	15	+	+	-	+	DF	PAI-1 h, C677T h	PID	+
1582367	14	E	50	18	-	-	-	+	E167Dh		Aşıya bağlı ensefalit, Gingiva hipertrofisi	+
1047768	15	K	135	21	-	-	+	+		PAI-1 h, C677T h, G20210A h	FMF kliniği var	-
286056	16	K	220	71	+	+	+	+	R202Qh	A1298C H	Sakral agenezi, KBY, Sendromik	+
1383640	17	E	98	26	-	+	-	+	DF	PAI-1 h, A1298C h	Q703K h, HPV enfeksiyonu, PID	+
1197264	18	E	102	98	-	-	-	+	M694V h, R202Q h		Anne ve babada psöriazis	-
1861421	19	E	122	121	-	-	+	-			Otoimmünite	-

*DF: Doğal Fenotip, Enf.: Enfeksiyon, H: Homozigot, h: Heterozigot, OIH: Otoimmün Hastalık, PID: Primer İmmün Hastalık, ALPS: Otoimmün Lenfoproliferatif

5. TARTIŞMA

Canlılık, hayatta kalmak için, tüm olumsuz dış etkenlerle mücadeleyi gerektirir. Homeostazis, canlının iç dinamiklerinin korunması, ancak dış etkenlerin bertaraf edilmesi ile mümkündür. Bu yüzden basit ya da kompleks olsun tüm canlılar, bu dış etkenlerle savaşacak çeşitli mekanizmalara sahiptir. Tüm organizmalar içinde büyük olasılıkla en karmaşık biyolojik yapıya sahip olan İnsanda, bu savunma mekanizmaları da aynı şekilde girift ve özelleşmiş yapıdadır. Tarih boyunca araştırmacılar karmaşık yapıların anlaşılmasını sağlayacak ipuçlarının peşinde koşmuştur. İmmün sistem, bu anlaşılması güç; karmaşık ve binlerce ayrı elemanın bir harmoni ile çalışarak işlev gördüğü devasa yapı, biz araştırmacılar için çok sayıda soru işareti ile doludur. Bazen küçük işaretler, büyük bulmacaların çözümü için ilk ve en önemli anahtar olabilir. Günümüzde immünoloji için elde edilen devasa bilgi havuzunu araştırmak için motivasyon kaynağımız bu inanç olmuştur.

İnsanın karmaşık antijenik yapısının temel taşlarından biri olan HLA gen ailesi, çözülmeyi bekleyen çok sayıda soru ile karşımızda durmaktadır. Yapılan araştırmalar bu molekülün birtakım hastalıklarla olan ilişkisini açık bir şekilde ortaya koymuştur, ancak; bu ilişkinin oluşmasını sağlayan mekanizmalar henüz tam anlamıyla ortaya koyulabilmiş değildir. Olaya biraz tersinden bakmak, bu hastalıkları ve hasta grubunu immün işaretler yönünden incelemek, HLA ile hastalıkların kesiştiği immünoloji sahasını aydınlatmak adına, immünopatogenezi çözmek adına bizlere değerli bilgiler verecektir.

Yaşları 15 ay ile 17 yıl 11 ay arasında değişen, 10 tanesi kız, 9 tanesi erkek toplam 19 HLA-B27 pozitifliği bulunan vakayı immünolojik bulgular yönünden incelediğimiz çalışmamızda gözümüze çarpan ilk veri, vakaların polikliniğimize başvuru şikâyetleri olmuştur. Sonuçlarımıza baktığımızda, çocukların aileleri tarafından en çok ve

baskın bir şekilde “sık enfeksiyon geçirme” şikâyeti ile polikliniğimize getirildiği görülmektedir. Başvuru şikâyeti gereği olasılıkla immün yetmezlik durumları yönünden araştırılacak bu çocuklarda, en kısa takip süresi 1 yıl, ortalama takip süresi 4.74 yıl olmasına rağmen primer immün yetmezlik tanısı almış bir hasta yoktu. 8 vakada hiç hastalık bulunmazken, ağır immün baskılanma yapabilecek T hücreli lenfositik lenfoma tanılı 1 vaka mevcuttu. Bu bulgu bize, HLA-B27 pozitifliğinin, olasılıkla tetiklediği otoimmün veya otoinflamatuvar süreçler nedeniyle, başlı başına bir enfeksiyonlara yatkınlık nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Sık enfeksiyonu takip eden ikinci en sık şikâyetin ateş olması da bu anlamda destekleyici bir bulgudur. Bunun yanında başvuru şikâyeti sık enfeksiyon olan tüm çocukların geçmişlerinde üçten fazla hastanede yatış öyküsünün olması da dikkat çekicidir. Literatürdeki çalışmalar sıklıkla HLA-B27 pozitifliği ile birlikte görülen hücresel, biyokimyasal ya da genetik belirteçlere odaklanmıştır. Ancak bu pozitifliğin direkt vakaların başvuru şikâyeti ile karşılaştırılması, sık araştırılmış bir konu değildir. Bulgumuzun bu anlamda değerli olduğu görüşünderiz.

Tezimizde klinik olarak ağır hastalığı olanları ayrı bir grup olarak yeniden değerlendirdiğimizde, tüm vakalar için %42 olan akraba evliliği oranı %54'e çıkmaktaydı. Sık enfeksiyon geçirmede ölçülen %74'lük oran ise, ağır hastalık taşıyan grupta %85'e kadar yükselmekteydi. Ig A, Ig E, Ig G ve Ig M düşüklüğü için ölçülen sırasıyla %41, %0, %41, %18'lik oranlar ise, yeni değerlendirme ile %54, 0, %54 ve %15 olarak gözlemlendi. Tüm vakalarda %26 oranında gözlenen gelişim geriliğinin sıklığı ağır hastalıklı grupta %39'a, %16 olarak gözlenen fırsatçı enfeksiyon sıklığı ise %23'e çıkmaktaydı. Vakalarda gözlenen sık enfeksiyon geçirme (%74), ateş (%63), ağızda yaralar (%53) ve tekrarlayan ishal (%42) şikâyetleri ağır hastalıklı grupta

değerlendirildiğinde, oranların sırasıyla %85, %70, %70 ve %54'e yükseldiği görüldü. Bu grupta en sık rastlanan genetik mutasyon ise CAPS ilişkili A242A heterozigot mutasyonu olarak gözlemlendi. Ağır hastalıklı olan bu grupta enfeksiyona yatkınlık düşündürülecek pek çok bulgudaki eş zamanlı artış yukarıda bahsettiğimiz öngörümüzü doğrular niteliktedir.

Başvuru şikâyeti yanında eşlik eden ek şikâyetler yönünden hastalar incelendiğinde, %42.1 sıklıkla ishalin ilk sırada olduğu görülmektedir. Türkiye'den 78 FMF hastası çocuğun incelendiği 2013 tarihli bir makale [64] İBH sıklığının FMF hastalarında arttığını ortaya koymuş; vakaların tamamında MEFV, M694V, üçünde M680I, üçünde K695R ve birinde E148Q mutasyonu olduğu görülmüş, genel popülasyon ile kıyaslandığında İBH hastalık sıklığının FMF hastalarında arttığı sonucuna ulaşılmıştır. 2010 tarihli başka bir çalışma [65] ise İBH tanılı 33 hastayı (16 ÜK, 14 Crohn hastalığı, 3 indeterminate kolit) FMF mutasyonları yönünden incelemiş ve hastaların %21.2'inde FMF hastalığı saptanmıştır. Bu hasta grubunun tamamı incelendiğinde en sık mutasyonun M694V (% 10.6) olduğu görülmüş, bu genetik mutasyonun aynı zamanda FMF tanısı alan hastalar içinde de en sık rastlanan (%43.7) mutasyon olduğu saptanmıştır. Bizim vakalarımızda her ne kadar klinik olarak FMF tanılı sadece 1 hasta olsa da, FMF gen analizi yapılan 13 hasta mevcuttu ve bu hastaların 7'sinde çeşitli mutasyonlar saptanmıştı. Bu 7 vakadan ishal şikâyeti olanlardan biri FMF mutasyonları açısından doğal tipteydi, ancak; klinik olarak FMF tanılıydı. 3 vakada ise E148Q ve R202Q heterozigot mutasyonları mevcuttu. İshal şikâyeti olan bir vaka ise halihazırda eozinofilik kolit tanılıydı. 2005 tarihli, 209 Crohn hastasının incelendiği başka bir çalışma [66] ise E148Q mutasyon sıklığı ile FMF arasında anlamlı ilişki bulmuştu. Günümüzde HLA-B27 pozitifliği ile İBH arasındaki ilişki artık ortaya koyulmuş, bilinen bir antidedir. HLA-B27

pozitifliği ile değerlendirdiğimiz vakalarımız için, açıklayacak klinik bir teşhis olmamasına rağmen vakaların neredeyse yarısında ishal şikâyetinin bulunması, bu hastalarda henüz teşhis edilmemiş İBH varlığını düşündürülebilir. Dahası, yukarıda bahsettiğimiz FMF gen mutasyonları ile İBH arasında ilişkinin çeşitli çalışmalarda doğrulanmış olması, vakalarımızda da eşlik eden FMF gen mutasyonlarının İBH açısından predispozan faktör gibi davranmasının sonucu olabilir. Çalışmamızda C3 ve C4 yüksekliği saptanan tek vakanın da ishal şikâyeti mevcuttur. Bu bulgu 1990 yılında The New England Journal of Medicine’da yayımlanan ve Crohn hastalarında intestinal mukozada C3 ve C4 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren makalede [67] elde edilen bulgularla benzeşim göstermektedir.

Bu bağlamda düşünüldüğünde, HLA-B27 pozitifliği saptanmış bir kişi için İBH açısından uyanık olmak, bizce tavsiye edilebilir bir öneri olarak görülmektedir.

Çalışmamız kapsamında yer alan genetik belirteçlerin İBH ile beraberliği incelendiğinde, 2013 tarihinde Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition dergisinde yayımlanmış bir makale mevcuttur. Bu makalede [64], 78 FMF hastası incelenmiş ve 12 hastaya eş zamanlı İBH tanısı koyulmuştur. Bu hastaların detaylı incelenmesinde ise tamamında MEFV, beşinde M694V, üçünde M680I, üçünde K695R ve birinde E148Q mutasyonu olduğu görülmüş, genel popülasyon ile kıyaslandığında İBH hastalık sıklığının FMF hastalarında arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Tezimizde ise ishal varlığı bulunan 8 çocuktan 7’sinde FMF yönünden inceleme mevcuttu ve 1 çocukta R202Q heterozigot, 1 çocukta E148Q heterozigot ve bir çocukta ise bu iki mutasyon birlikte bulunmaktaydı. 2010 tarihli başka bir çalışma [65] ise İBH tanılı 33 hastayı (16 ülseratif kolit [ÜK], 14 Crohn hastalığı, 3 indetermine kolit) FMF mutasyonları yönünden incelemiş ve hastaların %21.2’inde FMF hastalığı saptanmıştır. Bu hasta grubunun

tamamı incelendiğinde en sık mutasyonun M694V (%10.6) olduğu görülmüş, bu genetik mutasyonun aynı zamanda FMF tanısı alan hastalar içinde de en sık rastlanan (%43.7) mutasyon olduğu saptanmıştır. FMF'i olmayan grupta ise en sık rastlanan mutasyon %25 ile E148Q olarak saptanmıştır. 2005 tarihli, 209 Crohn hastasının incelendiği başka bir çalışma [66] ise, özellikle perianal tutulumu olanlarda E148Q mutasyon sıklığının arttığını göstermiştir. 2010 tarihli bir vaka bildirimini ise kistik fibrozis gen mutasyonu taşıyan bir çocukta eş zamanlı Crohn hastalığı saptamıştır. İBH ile FMF mutasyonları arasındaki birlikteliğin birleştirici noktalarından biri, HLA-B27 mutasyonları olabilir.

İBH olan çocuklarda immün hücreler ve immünmediyatörlerle ilgili literatür incelendiğinde ise, bu konunun çok yoğun bir şekilde araştırıldığını görmekteyiz. Örneğin, 2017 yılında yayımlanan, 296 pediatrik başlangıçlı İBH tanılı hastanın incelendiği bir çalışma [68], IgG ağırlıklı hiperimmünoglobulineminin İBH'nin ekstraintestinal manifestasyonları ile anlamlı derecede ilişkili olduğu göstermiştir. 2016 tarihli 136 hastanın incelendiği başka bir çalışma ise [69], düşük IgG/G1 düzeyleri ile İBH hastalarının hastaneye yatış ve cerrahi müdahale sonuçlarının birlikteliğini incelemiş ve anlamlı sonuçlara ulaşmıştır. Yine 2016 tarihli, serum IgG, IgA ve IgM değerleri ile B lenfosit alt tiplerinin ülseratif kolit ile ilişkisinin incelendiği bir çalışma [70] mevcuttur. 23 aktif ÜK hastası ile 14 sağlıklı kontrolün kıyaslandığı bu çalışmada, IgG değerleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda ayrıca, IgG+ IgD- CD27+ CD19+ hafıza B hücre alt tipinin anlamlı derecede düşük, CD20- CD19+ plazmablast alt tipin ise anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. CD138+ CD38+ CD20- CD19+ ve IgG+ CD38+ CD20- CD19+ plazmablast hücre sayımının IgG+ IgD- CD27+ CD19+ hafıza B hücre sayısı ile ters korele olduğu da elde edilen sonuçlar arasındadır. Mesalazin ile tedavi sonrası bu oranların ters yönde değiştiği de bu çalışmada

dayanak olarak kullanılan kanıtlar arasındadır. Çalışmamızda yukarıda bahsettiğimiz şekilde, İBH şüphesi taşıyabilecek 8 çocuk için, yalnızca 1 vakada CD27+ CD19+ hafıza B hücre yüksekliği mevcuttu.

İBH hastalarının lenfosit alt tipleri ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma daha mevcuttur. B hücre odaklı çalışmalardan birinde [71], 53 İBH hastası ile 46 sağlıklı kontrol CD5+ B hücre alt tipi yönünden kıyaslanmış ve kortikosteroid tedavisi sonrası azalan CD5+ B hücre popülasyonu, bu alt tipin İBH gelişimi ile ilgili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Yine B lenfosit alt tiplerine odaklanan 2016 tarihli başka bir çalışmada [72] ise, ÜK hastalarında CD24+ CD38+ ve CD5+ B hücre alt tiplerinin sağlıklı kontrollere göre daha az üretildiği gösterilmiştir. Literatür tarandığında T hücre alt tipi odaklı çalışmaların, B alt tiplerine kıyasla oldukça fazla miktarda araştırmacıların ilgisini çektiği görülmektedir. Örneğin bunlardan biri, 2014 tarihinde yayımlanmış [73] ve ÜK hastalarında CD4+ T hücre alt tiplerini incelemiştir. Bu çalışmaya göre, Th 1 ilişkili transkripsiyon faktörleri ve sitokinler arasında sağlıklı grup ile kıyaslamada fark bulunmaz iken, Th 2 hücrelerin (özellikle hastalığın aktif döneminde) ve Th 17 hücrelerin sayısının hastalıklı grupta anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir. 2010 tarihli başka bir çalışma [74], intestinal ve periferik dokuda CD4+ T hücre popülasyonunun FoxP3+ (düzenleyici) alt tipini incelemiş ve İBH hastalarında bu hücre sayısının dokuda ve periferik dolaşımda anlamlı olarak arttığını ve doku popülasyonunun tedavi ile azaldığını ortaya koymuştur. 2014 tarihli, 20 ÜK, 20 Crohn ve 20 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışma [26] ise, aktif hastalığı olanların intestinal mukoza dokularında Th 17 hücre ve Th 17 ilişkili sitokinlerin (IL-17, IL-21 ve IL-22) miktarını incelemiş ve aktif hastalık grubunda bu miktarların anlamlı olarak yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Periferik dolaşımdaki Th 1 ve Th 17 hücrelerin incelendiği, 2013

tarıhli başka bir çalışma [75] da, İBH hastalarında bu hücrelerin dolaşımdaki sayısının anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bunun da hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. 2010 tarihli, hiç tedavi almamış ya da relaps halindeki Crohn hastalarını inceleyen başka bir çalışma [76] ise, bu hastalarda Th 1 hücre miktarının düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bizim alışmamızda da 8 kişilik İBH şüpheli grup içinde 1 vakada CD4+ T hücre yüksekliği mevcuttu.

Kompleman sisteminin İBH ile ilişkisi de yine araştırmacıların dikkatini çeken konular arasındadır. Örneğin, 1990 yılında The New England Journal of Medicine’da yayımlanan bir makale [67], Crohn hastalarında intestinal mukozada C3 ve C4 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Kompleman C4’ün gen kopya sayısı varyasyonlarını inceleyen başka bir çalışma [77] ise, öncelikle C4 kodlayan genlerin kromozom 6p21’deki MHC bölgesi üzerinde olduğunu açıklamış ve ardından Crohn hastalarında C4L varyantının anlamlı derecede düşük, C4S varyantının ise anlamlı derecede yüksek gen kopya sayısı varyasyonuna sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. 2016 tarihli başka bir alışma [78], HLA-A03, HLA-B07, 1 C4A geni, 1 C4B geni ve HLA-DRB115 grubunu içeren MHC haplotipinin pediatrik başlangıçlı ÜK ve Crohn hastalarında anlamlı derecede daha yaygın bulunduğunu ortaya koymuştur. Bizim alışmamızda ise 8 kişilik ishal şikayeti ile takipli grup içinde 6 vakada C3 ve C4 ölçümü yapılmıştı ve 1 vakada C3 ve C4 birlikte yüksek olarak saptanmıştı.

2016 tarihli, Immunology and Cell Biology dergisinde yayımlanan bir çalışmada [79] bir grup araştırmacı, ankilozan spondilit ve Crohn hastalarının ortak intestinal immün işaretler taşıyor olabileceği hipotezine dayanarak bir metot dizayn etmiş ve gerçekten de sağlıklı kontrollere göre bu hasta popülasyonunda belli T hücre alt tiplerinin artmış olduğunu ortaya koymuştur.

2014 tarihli European Journal of Pediatrics'te yayımlanmış ve Fransa'da yapılan bir çalışma [80], İBH hastası çocukların aşılama durumlarını incelemiş ve bu hastalarda aşılama oranlarının daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. 2013 yılında aynı konu üzerine Kanada'da yapılmış başka bir çalışma [81] da yine benzer sonuçlar ortaya koymuştur.

Literatürde İBH ile birlikte seyreden immünoglobulin yüksekliklerine sıklıkla değinilmiştir. Çalışmamızda ishali olan çocukların immünoglobulin değerlerinde anlamlı yükseklik ya da düşüklük mevcut değildi. Sadece yaşa göre IgE yüksekliği mevcut bir vaka bulunmaktaydı. Lenfosit alt tipleri incelendiğinde ise, CD4+ T, CD19+ CD27+ B, CD19+ CD27+ B IgD- Switched yüksekliği olan sadece bir vaka bulunmuş bu vakaların her üçünde de ishal saptanmıştır; ancak, bunlar bir çıkarımda bulunmak ya da literatür verileri ile kıyaslamak adına yeterli veriler değildir. Bu açıdan çalışmamızda immünoglobulin düzeyleri ve lenfosit alt tipleri açısından literatürü destekleyici bir veri yoktur.

Tıpkı ishal gibi döküntünün de %36.8'lik bir oranla sık karşılaşılan şikâyetler arasında olduğunu gördük. Hasta olan vakalarımızın tanımlı hastalıklarına ya da ilaç kullanımlarına baktığımızda, nadir manifestasyonlar ve yan etkiler dışında, asıl özellikleri bakımından döküntü ile ortaya çıkan bir hastalık ya da ilaç kullanımı yoktu. Literatür incelememizde HLA-B27'nin neden olduğu neonatal alloimmün trombositopeni'ye eşlik eden döküntüyü anlatan bir vaka [82] dışında döküntü ile HLA-B27 birlikteliğini sunan bir veri mevcut değildi. Bilindiği üzere, HLA-B27 ağır zincirleri endoplazmik retikulumda (ER) sentezlenmekte ve bu ağır zincirler daha sonra β 2-mikroglobulin ve hücre içi peptitlerle heterotrimerik kompleksler oluşturmaktadır. Heterotrimerik kompleksler daha sonra hücre yüzeyine çıkmakta, özellikle CD8+ T hücreler, CD4+

hücreler ve NK tarafından tanınmaktadır [1]. HLA-B27 pozitifliğinde inflamatuvar ve otoimmün yolakların nasıl tetiklendiğini açıklayan bu mekanizmalar, ya da daha önce değinilen katlanmamış protein cevabı olgusu, bu döküntülerin bir sebebi olabilir. Oluşan heterotrimerik immün kompleksler, bu vakalarda tetiklenen döküntü olarak karşımıza çıkıyor olabilir. Açıklayacak özellikler olmaksızın HLA-B27 ile birlikte görülen döküntü, bizce incelenmeye değer bir konudur.

Çalışmamızda vakaların %31.6'sında eklem ağrısı şikâyeti mevcuttu. Vakalar incelendiğinde, hiçbirinde eklem tutulumu ile giden tanıli hastalık yoktu. Dikkat edilirse HLA-B27 pozitifliği ile seyreden 6 hastalığın 4 tanesi, direkt eklem tutulumu ile giden hastalıklardan oluşmaktadır. Vakalarımızda juvenil SpA, AS, Reiter's sendromu, JIA ya da juvenil PsA tanıli herhangi bir çocuk yoktu. Buna rağmen eklem ağrısının çocuklarda sıklıkla görülmesi, HLA-B27'nin tetiklediği ancak klinik olarak tam oturmamış inflamatuvar/otoimmün eklem tutulumlu hastalıklarla ilişkili olabilir. Ağır bir klinik olarak ortaya çıkmasa da, HLA-B27 kendi başına inflamatuvar ya da otoimmün yolakları tetikleyerek eklem ağrısına yol açıyor olabilir.

Genetik yönden incelendiğinde, FMF hastalarında M694V ve SpA ilişkisi Clinical Rheumatology'de 2009 yılında yayımlanan bir makalede incelenmiş ve sakroileiti olan FMF hastalarında M694V mutasyonu sıklığı %93.7 olarak gözlenmişken, sakroileiti olmayan grupta bu sıklık homozigot mutasyon için %26.0 ve heterozigot mutasyon için %18.5 olarak [83] gözlenmiştir. Ancak benzer konu aynı dergide 2013 yılında yayımlanan bir makalede daha [84] incelenmiştir ve anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır. Yiğit ve ark. tarafından hazırlanan bir makalede [85] ise MTHFR geni ekspresyonunda ankilozan spondilit (AS) grubu ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Çocukluk çağındaki SpA'lar diğer immün işaretler yönünden

incelendiğinde literatürde bu birlikteliği gösteren birtakım yayınlar mevcuttur. Örneğin, Modern Rheumatology dergisinde 2015 yılında yayımlanan bir makalede [86] juvenil ankilozan spondilitli çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre dolaşımdaki CD4+ T yardımcı hücre, IgA ve IgM miktarlarının anlamlı olarak arttığı ortaya koyulmuştur. Yine The Journal of International Medical Research dergisinde 2011 yılınca yayımlanan bir makalede [87] yeni başlangıçlı AS ile CD4+, CD25+, CD127+ T hücrelerin miktarı ve IgA düzeyleri ile BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) (AS hastalığı için aktivite indeksi) arasında ters yönlü korelasyon araştırmaya değer bulunmuştur ancak anlamlı ters korelasyon bulunamamıştır. Chinese Medical Journal'de 2009 yılında yayımlanan bir makale [88] ise AS hastalarındaki B hücre alt tipleri üzerine odaklanmış ve CD19+ B hücre alt tipinin aktif ya da eklem tutulumu olan AS hastalarında, inaktif ya da aksiyel tutulumu olan hastalara göre anlamlı derecede daha fazla üretildiğini bulunmuştur. 1992 yılında Annals of The Rheumatic Diseases'te yapılan başka bir araştırma [89] ise juvenil çağdaki kronik artritler ile ANA ilişkisini incelemiş ve özellikle üveiti olan grupta artmış ANA pozitifliği tespit etmiştir. Ayrıca literatür taramalarında çeşitli spesifik antijenlere karşı üretilen immünoglobulin alt tiplerinin, SpA'lı hastalarda sıklıkla incelendiği de karşımıza çıkmıştır. Tüm bu bulgular ve araştırmacıların dikkatini çeken immünolojik fenomenler, SpA'lı hastalarda immün mekanizmaların etkinliği açısından bize fikir vermektedir

2015 yılında Microbes and Infection dergisinde yayımlanan bir makale [90] *Chlamydia trachomatis*'e sekonder gelişen reaktif artrit olgularında, sekretuar ve dolaşımda IgA taranmış ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Annals of the Rheumatic Diseases'de 1994'te yayımlanan başka bir makale [91] ise psöriazis, psöriatik artrit, reaktif artrit ve ankilozan spondilitli hastalarda sitokeratinlere

karşı üretilen IgA, IgG ve IgM düzeylerine bakılmış, üretilen IgA düzeylerinin psöriazis ve psöriatik artritli hastalarda anlamı derecede arttığını göstermiştir.

Genetik açıdan incelendiğinde, JIA ile ilişkili literatürde birtakım veriler mevcuttur. Örneğin 2008 yılında JIA tanılı 950 vaka ve 728 kontrol grubu üzerinde yapılan ve otoinflamatuvar ailevi periyodik ateş sendromları ile ilişkili NLRP3, NOD2, MEFV ve PSTPIP1 isimli 4 gendeki mutasyonların incelendiği bir araştırma [92] mevcuttur. 2013 yılında European Journal of Pediatrics'te yayınlanan başka bir çalışma [93] ise JIA tanılı 96 Türkiyeli çocukta MEFV gen mutasyonu sıklığını incelemiştir. Benzer klinik manifestasyonlar nedeniyle JIA ve FMF ayırıcı tanıya girmektedir. Örneğin bu konu 1989 tarihli bir makalede [94] incelenmiş ve FMF; rekkürren ateş epizotları, serözit, artrit, deri değişiklikleri, eşlik edebilen amiloidoz ve %30-60 oranında çocukluk çağında başlaması nedeniyle, sistemik jüvenil romatoid artrit (JRA) açısından en önemli ayırıcı tanıya giren hastalık olduğu vurgusu yapılmıştır. 2017 yılında Çin'de yayınlanan bir vaka sunumu [95] ise JIA tanısı ile takip edilen 3 çocuğu incelemiş, bu çocuklarda MEFV ile ilişkili kompleks heterozigot mutasyonlar saptamış ve kolşisin tedavisine karşı elde edilen güçlü klinik cevap ile bu çocuklarda asıl tanının FMF olduğu, JIA tanısının hatalı tanı olabileceği sonucuna varmıştır. Türkiye'den bir grup araştırmacının 2009 yılında yaptığı ve Rheumatology (Oxford, England)'da yayınlanan bir makalede de [96], sistemik başlangıçlı JIA tanısı olan 25 çocuk FMF ve kriyopyrin ilişkili periyodik ateş sendromları (CAPS) ilişkili MEFV mutasyonları yönünden taranmış, mutasyon sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Aynı araştırmacı grubunun 2003 yılında yayınlanan bir makalesinde [97] ise MEFV gen mutasyonunun inflamatuvar cevabı tetikleyip tetikleyemeyeceği akut faz reaktanları cevabı üzerinden incelenmiş ve anlamlı sonuçlara ulaşıldığı görülmüştür.

JIA'lar ile kriyopyrin ilişkili periyodik sendromların (CAPS) biyobelirteçlerinin karşılıklı incelendiği 2014 tarihli bir çalışma [98] mevcuttur. Bu çalışmaya göre, IL-18 gibi birtakım belirteçlerde her iki grupta da paralel değişimler olduğu görülmüştür.

Birer kronik inflamasyon belirteci olarak kabul edilen CD21 ve CD23 işaretli lökositlerin incelendiği 2012 tarihli bir çalışma[18] ise, CD21 alt tiplerinin tüm juvenil artritlerde anlamlı olarak azaldığını, CD23 alt tiplerinin ise sistemik ve oligoartriküler juvenil artritlerde anlamlı olarak azaldığını ortaya çıkarmıştır. Benzer konunun araştırıldığı aynı tarihli başka bir çalışmada [99] ise, JIA hastalarında CD4+ CD25+ hücrelerin PHA (fitohemaglutinin, hücre kültürleri için kullanılan bir mitojen ajan) stimülasyonuna duyarsız olduğu, bunun yanında CD4+ CD25- hücrelerin hızlı bir proliferasyon gösterdiği, aynı zamanda JIA hastalarında CD4+ CD25+ hücrelerin CD4+ CD25- hücrelerin proliferasyonun engellemedeki rolünün yetersiz kaldığı gösterilmiştir.

2010 tarihli bir çalışma [100] ise bu kez sinoviyal sıvıda CD4:CD8 oranını incelemiş ve bu oranın azaldığı JIA'lı hastaların hastalıklarının daha agresif ilerlediğini göstermiştir.

2009 tarihli, The Journal Of Rheumatology'de yayımlanmış ve JIA hastalarında PPD cevabını incelemiş bir yayın [101] mevcuttur. Aşılınmış 115 hasta ile eşleştirilmiş 45 sağlıklı grubun kıyaslandığı bu çalışmaya göre PPD cevabı JIA'lı hastalarda anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Yine 2009 tarihli, T hücre alt tiplerinin incelendiği ve Clinical Rheumatology'de yayımlanmış başka bir çalışma [102] ise 17 JIA hastası ile eşleştirilmiş 32 sağlıklı gönüllüyü kıyaslamış ve JIA'lı hastalarda CD3+ CD8+ T hücre oranının azaldığını, dahası CD8+ CD28+ ve CD8+ CD28+ CD45RA+ hücrelerin oranının ise hastanın yaşı ile ters korele olarak azaldığını göstermiştir. 1992 yılında farklı iki dergide yayımlanan [103, 104] iki makale ise CD5+ B lenfositlerin JIA'da artışı ile

ilgili anlamlı veriler ortaya koymuştur. Literatürde B ve T lenfosit alt tiplerinin bu hastalıktaki rolünü inceleyen daha pek çok yayın mevcuttur.

JRA'ların immünolojik yönden incelendiği 1980 tarihli çok eski bir çalışma [105] ise, 46 hastada IgG, IgM, IgA ve C3 seviyelerini incelemiş ve anlamlı yükseklikler saptamıştır. 2013 yılında Expert Reviews in Molecular Medicine'de yayımlanan uzman görüşü seviyesinde bir yayın [106], 2016 tarihli Autoimmunity Reviews'de yayımlanmış bir makale [107] ve yine aynı yıl Arthritis & Rheumatology'de yayımlanmış başka bir makale [108] daha, juvenil artritlerde T hücre alt tiplerini, bunların hastalıktaki ve tedavi hedeflerindeki rolünü detaylı bir şekilde paylaşmıştır. Tartışmamızda bu konuya ayrıca değinilecektir. Bu hastalıklarda üretimi artan antikorlar gibi, belli kompleman eksikliklerinin ve immünoglobulin yetersizliklerinin de çocukluk çağındaki romatolojik hastalıklarla ilgili olabileceği düşünülmüş ve 2015 yılında Pediatric Rheumatology dergisinde konu ile ilgili bir makale [109] yayımlanmış; özellikle hastalık ciddiyeti ile bu immün yetmezlik durumlarının ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.

2011 tarihli bir makale [110] JIA hastalarında C1q, C4, C3, C3d ve membran atak kompleks (MAC) seviyelerini sağlıklı bireylerle kıyaslamış ve anlamlı yükseklikler bulmuş, bu durumu JIA'ların etyopatogenezinde kompleman sisteminin de etkili olabileceği şeklinde yorumlamıştır. 2007 tarihli, Journal of Clinical Rheumatology'de yayımlanmış bir başka yazı [111] ise 5 JIA hastasında parsiyel C4 eksikliği tespit etmiştir ve bu durumu JIA hastalığının gelişiminin ve seyrinin kompleman C4 ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamıştır. Kompleman sisteminin JIA'daki rolü de tıpkı lenfosit alt tipleri gibi literatürde sıklıkla incelenmiş ve araştırmacıların dikkatini çekmiş bir konudur.

2015 yılında Rheumatic Disease Clinics of North America’da yayımlanan bir makale [112] psöriatik artrit ve HLA-B27 ilişkisi ile ilgili ayrıntılı ve değerli pek çok bilgi sunmuştur. Bu çalışma üzerinden verilen bir referansa göre 2013 yılında yayımlanmış bir makale [113] PsA hastalarında aksiyel tutulumun şiddetinin HLA-B27 pozitifliği ile ilgili olduğu ortaya koyulmuştur. Yine aynı çalışmada CD4+/CD8+ T hücrelerin PsA gelişimindeki immün mekanizmalarda olan önemi de tartışılmıştır. Yine literatürde juvenil PsA’ya eşlik eden FMF gen mutasyonunun bildirildiği 2007 tarihli bir olgu sunumu [114] mevcuttur. JIA başlığında da değindiğimiz 2008 tarihli, inflamatuvar ailesel periyodik ateş sendromları ile JIA ilişkisini inceleyen bir makalede [92] ise, juvenil artritler içerisinde özellikle PsA’nın 2 MEFV grup gen ekspresyonu ile anlamlı ilişkisi ortaya koyulmuştur. 2001 yılında yapılan bir araştırma [115] ise IgG tipinde anti keratin antikoları psöriatik artritli hastalarda incelemeye değer bulmuştur.

Vakalarda en sık görülen 4. şikâyet olan karın ağrısı (%26.3) de bizce incelenmeye değer bir konudur. FMF, TRAPS ya da CAPS gibi periyodik ateş sendromları HLA-B27 pozitifliği ile ilişkilendirilmiş değildir. Ancak yukarıda da değinildiği gibi, FMF mutasyonları ile HLA-B27 pozitifliği birlikteliğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Her ne kadar çalışmamızda klinik olarak FMF tanılı sadece 1 vaka olsa da, tıpkı eklem ağrısı açısından tartışıldığı gibi, HLA-B27 oluşturduğu heterotrimerik kompleksler sayesinde inflamatuvar yolakları tetikleyerek FMF benzeri bir tablo ortaya çıkarıyor olabilir.

Vakaların klinik özelliklerini incelediğimizde karşımıza çıkan dikkat çekici özellik gelişim geriliği üzerinedir. %26.3 sıklıkta görülen gelişim geriliği grubuna dahil olan vakalar ayrı ayrı incelendiğinde, bu 5 vakanın çoğunun ağır hastalıklarla mücadele etmekte olduğunu gördük. Bir vaka santral hipotiroidi ve epilepsi, bir vaka kronik hepatit

ve migren, bir vaka T hücreli lenfositik lenfoma, bir vaka KBY (renal transplant öyküsü mevcut) ve bir vaka da mitral kapak prolapsusu teşhisliydi. Belki yukarıda bahsedilen olası immün baskılanma durumu bazı hastalıkların gelişimini kolaylaştırmakta, belki sadece rastlantısal olarak bu ağır hastalıklar çocuklarda bulunmaktaydı. Bu açıdan bakıldığında, HLA-B27 pozitifliğinin tek başına gelişim performansını etkilemediği düşünülebilir.

Vakaların dikkat çekici özelliklerinden biri, toplam popülasyonun %78.9'unda (n=15) hayatlarında 3'ten fazla sayıda hastanede yatış öyküsünün bulunmasıydı. Üstelik bu vakaların 3'ünde teşhis edilmiş herhangi bir hastalık yoktu. Bu durum HLA-B27 pozitifliğinin belki yukarıda önerilen immün baskılanma durumu ve hastalıklara yatkınlık, belki de ortaya koyduğu döküntü ve eklem ağrıları gibi ek manifestasyonlar yüzünden, hastaneye yatış sıklığını artırdığı düşünülebilir. Bizce bu veri oldukça dikkat çekici özelliكتedir.

Ebeveynlerinde yukarıda bahsettiğimiz kriterlere uygun yakınlıkta akrabalık bağı olan çocukların oranı çalışmamızda %42.1 sıklığında bulunmuştu. Literatür taramamızda HLA-B27 kalıtımının ne şekilde aktarıldığı ile ilgili ayrıntılı bir veriye ulaşamadık. Ancak aynı genetik havuzu paylaşan bireylerin olumlu ya da olumsuz özellikteki genetik mirası sonraki nesle aktaracağı bilinen bir retordür. Akraba evliliği ile ilgili dikkat çekici diğer bir yön ise sık enfeksiyon geçirme, ağır hastalıklar taşıma gibi pek çok olumsuz durumun bu grupta toplanmış olmasıydı. Aynı zamanda ailesinde kardeş ölümü olan 3 vakanın 2 tanesi de bu gruba dahildi. Bu durum akrabalığın getirdiği genetik yük, HLA-B27 pozitifliğinin kalıtımı, ya da akraba evliliğinin düşük sosyoekonomik durumun göstergesi olması ve buna ikincil gelişen çevresel faktörlerle ilişkili olabilir.

HLA-B27 pozitifliği olan çocukların anne ve babalarının hastalık durumları incelendiğinde, 5 vakanın ebeveynlerinin birinde AS, birer vakanın ebeveynlerinde ise RA, psöriazis, FMF, Behçet hastalığı ve anjiyoödem tanıları mevcuttu. HLA-B27 pozitif hastalıklardan AS ve psöriazisin, ya da referans literatürde tespit ettiğimiz üzere FMF'in ailede teşhis edilmiş olması, HLA-B27'nin genetik aktarımı konusunda bizlere ipuçları verebilir. Henüz teşhis edilmiş bir genetik hastalıkları olmamasına rağmen dismorfik görünümün %26.3 sıklığında gözlenmesi, belki eşlik eden genetik anomaliler yönünden vakaların araştırılmasını gerekli kılıyor olabilir. Bu genetik incelemeler, HLA-B27'nin genetik sendromlarla ilişkisi açısından değerli veriler sunabilir.

Pek çok çalışma ve vaka kayıtları, aşuların antikor oluşumunu tetiklediğini ve en sık olarak artrit, vaskülit, ensefalit, nöropati, demiyelinizasyon olmak üzere otoimmün fenomenlerin aşılama sonrası yan etki olarak ortaya çıktığını ortaya koymuştur. Aynı zamanda aşuların moleküler benzerlik, epitop yayılımı, seyirci/komşu T hücre aktivasyonu ve poliklonal aktivasyon olarak tanımlanan benzer mekanizmalarla ya da sadece içindeki adjuvanlar nedeniyle otoimmüniteyi uyarabildiği çeşitli araştırmalarda tartışılmıştır [33]. İncelediğimiz vakalar için tüm aşularını tamamlanmış grubun genel popülasyona oranı %89.5 olarak bulunmuştu. Aşuların HLA-B27'yi pozitifleştirme ihtimali olup olmadığını araştırmak için elimizde yeterli veri yoktu. Ancak aşuların tıpkı HLA-B27'nin patojenite mekanizmalarında bahsedilenlere benzer immün mekanizmaları kullanması, bu iki konunun bir kesişim kümesine sahip olduğu fikrini akla getirebilir. Bu kesişim kümesi otoinflamatuar ya da otoimmün süreçlerin tetiğini çeken temel mekanizma olabilir. JIA hastalarında PPD cevabının değerlendirildiği bir çalışmada [101] hasta grubunda skar yüzdesi anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu veriler bizim vakalarımızda BCG aşı skarının %57.9 gibi bir yüzde ile görülmesi ile benzeşiyor olabilir.

Bu durum yukarıda da tartışıldığı üzere, HLA-B27 pozitifliği olan çocukların immün baskılanma durumu ile ilişkili olabilir.

2012 yılında Balıkesir için yapılan bir araştırmanın [116] sonuçları, buradaki anemi sıklığını %20.8 olarak belirlemiştir. Bizim vaka grubumuz için ise bu sıklık %42.1 olarak karşımıza çıkmıştır. Anemi sıklığındaki bu yükseklik, HLA-B27'nin direkt tetiklediği otoinflamatuar/otoimmün yıkım süreçleri ya da üretim süreçlerindeki baskılanma ile ilgili olabileceği gibi, HLA-B27 pozitif grupta artmış hastalık sıklığının sonucu da olabilir. Anemisi olan çocuklar ayrıntılı incelendiğinde bu çocuklarda eozinofilik kolit, kronik hepatit, migren, mitral yetersizlik, Hashimoto tiroiditi, santral hipotiroidi, epilepsi, T hücreli lenfositik lenfoma, KBY (renal transplant öykülü) teşhislerinin mevcut olması, ikinci teorimizi destekler niteliktedir.

Birtakım çalışmalar HLA-B27 pozitif hastalıklar grubundan juvenil AS hastalarında CD4+ hücre miktarlarının arttığını ortaya koymuştur [86, 87]. Bunun yanında JIA hastalarında CD8+ T hücrelerde olan artış ve CD45RA+ T hücrelerde olan azalıştan bahseden veriler mevcuttur [102]. Ayrıca İBH hastalarında CD19+ CD27+ B IgD- hücre miktarının azaldığı da bir çalışmada [70] gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise CD4+ hücre için %7.7 oranda yükseklik mevcutken, değerleri düşük olan bir grup yoktu. CD8+ T hücre için de aynı durum mevcuttu; ancak, bu sefer yükseklik oranı %15.4 seviyesindeydi. Tıpkı referans verdiğimiz çalışmada olduğu gibi bizim vaka grubumuzda da CD45RA+ T hücre oranlarında düşüklük olan grup mevcutken (%46.2), artış gözlenen bir vaka yoktu. Yine verilerimizde CD19+ CD27+ B IgD- Swicthed grupta olan %38.5 seviyesinde olan düşüklük, mevcut çalışmaları destekler nitelikteydi. Her ne kadar örneklem yetersizliğinden dolayı bu hücre sayımlarındaki düşüklüğün normal sayımlı gruba göre anlamlı olup olmadığı belirlenememiş olsa da, verilerin referans çalışmaları

tamamen doğruluyor olması dikkat çekici özelliğindedir. CD3+ T, CD19+ B, CD20+ B, CD45RO+ T hücrelerde görülen düşük yüzdeler ve HLA-DR+ T ve CD19+ CD27+ B hücreleri için yapılan ölçümler ise literatür için yeni verilerdir.

İmmünoglobulin değerlerini incelediğimizde karşımıza çelişkili veriler çıkmaktadır. Jüvenil AS hastalarında IgA ve IgM miktarlarının arttığını gösteren çalışmalar [86] mevcuttur. Benzer şekilde Reiter's sendromu ve JRA tanısı olan çocuklarda Ig A, IgG ve IgM miktarlarının arttığı bazı yayınlarda [90, 91, 105] gösterilmiştir. ÜK hastalarının incelendiği 2016 tarihli bir çalışma [70] ise, bu hastalarda IgG miktarlarının artışını ortaya koymuştur. Kendi çalışma verilerimize baktığımızda ise immünoglobulin değerleri için yükseklikten çok düşük değerler gözümüze çarpmaktadır. Bu durum bizim vaka grubumuzun HLA-B27 pozitif hastalıklar yönünden henüz oturmuş bir kliniğe sahip olmamaları ile ilişkili olabilir. HLA-B27'nin bir hastalığı tetiklemeden önceki immün sistem üzerine olan etkileri ile hastalık kliniği ortaya çıktıktan sonraki manifestasyonları farklı olabilir. Ancak örneklem büyüklüğümüz, bu ihtimalleri net ve doğru cümlelerle tartışmak adına yeterli değildir ve anlamlı *p* değerleri ortaya koyamamıştır.

CRP ve ESR değerleri için literatür incelememizde karşılaştığımız veriler, inflamatuvar hastalıkların doğal seyrine uygun bir biçimde değerlerde yükselme olarak gözlenmiştir. Çocuklarda HLA-B27 Pozitif Hastalıklar başlığında ayrıntılı olarak sunduğumuz literatür verilerini destekler biçimde çalışmamızda da CRP için %42.1, ESR için %21.4 yükseklik gözlenmiştir. Bu veriler şaşırtıcı değildir, hastalıkların tanı kriterlerine uygundur. Bu konu ile ilgili dikkat çekici olan taraf ise, çalışma grubumuzda bu hastalıklar teşhis edilmemiş olmasına rağmen vakalarda CRP ve ESR yüksekliğinin bulunuşudur.

Vaka grubumuzda C3 düşüklüğü %16.7, C4 düşüklüğü ise %41.7 seviyesinde gözlenmişti. Yapılan çalışmalardan bir kısmı JIA hastalarında C3 ve C4 yükseklikleri sunsa da, bu hasta grubunda parsiyel C4 eksikliğini göstermiş yayınlar [111] da mevcuttur. İBH hastalarının incelendiği yayınlar yine sıklıkla C3 ve C4 yükseklikleri ortaya koymuştur. Bu durum olasılıkla, C4A ve C4B komponentlerini kodlayan genlerin HLA Sınıf-III gen bölgesi üzerinde olması ile ilişkilidir. Çalışmamızda birkaç vakada yükseklik saptanmışsa da, düşük ya da yüksek olma yüzdeleri için yapılan istatistiksel analizler, örneklem yetersizliği nedeniyle bir çıkarım yapmak için yetersizdir.

HLA-B27 pozitifliği saptanan popülasyon için AlaTOP ölçümü, anti ds-DNA, anti gliadin ve anti endomisyal antikorlar için yapılan ölçümler daha önce çalışılmamış konulardır. AlaTOP %7.7 oranında pozitif saptanırken; anti ds-DNA, anti gliadin ve anti endomisyal antikorlar tüm vakalarda negatifti. Anlamlılık sınırına ulaşmayan bu veriler, fikir verici olması açısından değerli olabilir.

Vakaların anti A, anti B, direkt Coombs ve viral seroloji PCR ölçümleri biri birtakım sonuçları için elde edilen verileri tartışmak adına yeterli literatür bilgisi yoktur. Bu veriler de yazımızı okuyacak araştırmacılara fikir verici bilgi sunabileceği düşüncesiyle bulgular kısmında paylaşılmıştır.

HLA-B27 pozitif hastalıklara sahip çocukların genetik profilleri ise araştırmacılar tarafından sıklıkla çalışılmış bir konudur. Örneğin SpA hastalarında FMF ilişkisi 2009 yılında yayımlanan bir makalede incelenmiş ve sakroileiti olan FMF hastalarında M694V mutasyonu sıklığı %93.7 olarak gözlenmişken, sakroileiti olmayan grupta bu sıklık homozigot mutasyon için %26.0 ve heterozigot mutasyon için %18.5 olarak [83] gözlenmiştir. M694V mutasyon sıklığının İBH hastalarında incelendiği iki çalışma [64, 65] ise bu mutasyonun eş zamanlı FMF tanısı alan çocuklarda en sık

gözlenen mutasyon olduğunu ortaya çıkarmıştır. MTHFR mutasyonunun AS grubu hastalarda sıklığının arttığını gösteren bir makale [85] mevcuttur. Yine NLRP3'ün ve MEFV'nin JIA ile, MEFV ve FMF grubundan E148Q'un ise İBH grubu hastalıklar ile ilişkisi genel bilgiler kısmında bulunabilir. Bizler de çalışmamızda adı geçen mutasyonların ve daha önce HLA-B27 pozitifliği olan grup için ayrıca çalışılmamış mutasyonların sıklığını çalışmamızda sunduk. Bu veriler de konuya ilgi duyan araştırmacılar için küçük çaplı bir fikir sağlayıcı veri olacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Ondokuz HLA-B27 pozitifliği bulunan vakanın iki kardeş hariç tamamında ağır klinik ve /veya laboratuvar bulguları vardır.
2. Ondokuz hastanın 11'inin (%58) klinik bulguları ancak IVIG tedavisi ile kontrol edilebildi.
3. En sık gözlenen üç şikâyet sık enfeksiyon geçirme (%74), ateş (%63) ve ağızda yaralar bulunması (%53) olarak gözlemlendi.
4. Hastaların %79'unda hastaneye üçten fazla yatış hikâyesi vardı.
5. Dokuz hastada (%47) kombine immün yetmezlik bulguları belirlendi.
6. Geçirgen barsak üç (%16) hastada görüldü.
7. Aşıya bağlı otoimmün ensefalit üç (%16) hastada belirlendi.
8. Hastaların immünsüpresif ve/veya immünmodülatör tedaviye cevabı, endoplazmik retikulum stresi ile değerlendirilmeli ve takip edilmelidir.
9. Ağır hastalıklı olgularda primer immün yetmezlik genetik paneli incelenmelidir.
10. Mevcut bulgularımız yeni çalışmalarda HLA-B27 alt gruplarının da değerlendirilmesinin faydalı olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bowness, P., *HLA-B27*. *Annu Rev Immunol*, 2015. **33**: p. 29-48.
2. Yıldırım, A., *Autoinflammatory Diseases and Their Genetic Markers*. *Türkiye Klinikleri Journal Of Pediatrics*, 2017. **12**(4): p. 16-28.
3. Doria, A., et al., *Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide*. *Autoimmun Rev*, 2012. **12**(1): p. 22-30.
4. Kamanlı, A. and O. Ardiçoğlu, *Spondiloartropatili Hastalarda HLA-B27 Allelleri ve Hastalık Parametreleri İle İlişkisinin Değerlendirilmesi*, in *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı*. 2004, Fırat Üniversitesi: Elazığ, Türkiye.
5. Erdem, H., *Ankilozan Spondilit Hastalarında HLA-G Polimorfizmi Ve Önemi*, in *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*. 2014, Ankara Üniversitesi: Ankara.
6. Taş, M.N., *Major Histokompatibilite Antijen Bölgesini Temsil Ettiği Düşünülen (Tag) Single Nükleotid Polimorfizmlerinin HLA-B27' i Tanımlamadaki Geçerliliğinin Değerlendirilmesi*, in *Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı*. 2013, Dokuz Eylül Üniversitesi: İzmir.
7. Eyiol, M.A., *Romatizmal Kalp Kapak Hastalıkları İle Serum Hla-B27 Ve TNF-A Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi*, in *Cardiology*. 2013, Gazi University: Ankara.
8. Petty, R.E., *HLA-B27 and rheumatic diseases of childhood*. *J Rheumatol Suppl*, 1990. **26**: p. 7-10.
9. Khan, M.A., *HLA and spondyloarthropathies*. *The HLA Complex in Biology & Medicine: A Resource Book*, ed. K.M. Narinder. 2010, HLA and spondyloarthropathies: Jaypee Brothers Medical Publishers.
10. Ziade, N.R., *HLA B27 antigen in Middle Eastern and Arab countries: systematic review of the strength of association with axial spondyloarthritis and methodological gaps*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017. **18**(1): p. 280.
11. Razumova, I.Y., et al., *[Uveitis in spondyloarthritis patients and its association with HLA-B27 histocompatibility antigen: prospective study]*. *Vestn Oftalmol*, 2016. **132**(4): p. 4-9.
12. Srivastava, R., et al., *HLA B27 typing in 511 children with juvenile idiopathic arthritis from India*. *Rheumatol Int*, 2016. **36**(10): p. 1407-11.
13. Colbert, R.A., *Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond*. *Nat Rev Rheumatol*, 2010. **6**(8): p. 477-85.
14. Hofer, M. and T.R. Southwood, *Classification of childhood arthritis*. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. **16**(3): p. 379-396.
15. Ertuğrul, E., Turgay, M., *Reaktif Artrit*. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol*, 2004. **4**: p. 38-43.
16. Taşçı, G., Gürer, G., *Reaktif Artrit Tedavisi*. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, 2014. **7**: p. 68-74.
17. Minden, K., *Classification and epidemiology of juvenile idiopathic arthritis*, in *Rheumatology*. 2015. p. 826-832.

18. Singh, A., et al., *Decreased levels of sCD21 and sCD23 in blood of patients with systemic-juvenile arthritis, polyarticular-juvenile arthritis, and pauciarticular-juvenile arthritis*. *Rheumatol Int*, 2012. **32**(6): p. 1581-7.
19. Wright, V., *Psoriasis and arthritis*. *Br J Dermatol*, 1957. **69**(1): p. 1-10.
20. Moll, J.M. and V. Wright, *Psoriatic arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 1973. **3**(1): p. 55-78.
21. Ritchlin, C.T., R.A. Colbert, and D.D. Gladman, *Psoriatic Arthritis*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **376**(10): p. 957-970.
22. Norn, M.S., *Immunoglobulins in endogenous uveitis*. *Br J Ophthalmol*, 1976. **60**(4): p. 299-301.
23. McCoy, R., et al., *Serum immunoglobulins in acute anterior uveitis*. *Br J Ophthalmol*, 1984. **68**(11): p. 807-10.
24. Sen, D.K., et al., *Serum immunoglobulin levels in endogenous uveitis: before and after therapy*. *Indian J Ophthalmol*, 1985. **33**(3): p. 167-70.
25. Vergani, S., et al., *Complement activation in uveitis*. *Br J Ophthalmol*, 1986. **70**(1): p. 60-3.
26. Jiang, W., et al., *Elevated levels of Th17 cells and Th17-related cytokines are associated with disease activity in patients with inflammatory bowel disease*. *Inflamm Res*, 2014. **63**(11): p. 943-50.
27. Abbas, A., Lichtman, A. H., *Basic Immunology Updated Edition*. 3rd ed. 2008.
28. Hall, J.E., *Guyton Tıbbi Fizyoloji (Türkçe Çeviri)*. 13 ed. 2017: Elsevier Limited (Turkey).
29. Kono, H. and K.L. Rock, *How dying cells alert the immune system to danger*. *Nature Reviews Immunology*, 2008. **8**: p. 279.
30. Burnet, F.M., *Immunological recognition of self*. *Science*, 1961. **133**(3449): p. 307-11.
31. Kono, H. and K.L. Rock, *How dying cells alert the immune system to danger*. *Nat Rev Immunol*, 2008. **8**(4): p. 279-89.
32. Janssens, S., B. Pulendran, and B.N. Lambrecht, *Emerging functions of the unfolded protein response in immunity*. *Nat Immunol*, 2014. **15**(10): p. 910-9.
33. Agmon-Levin, N., et al., *Vaccines and autoimmunity*. *Nat Rev Rheumatol*, 2009. **5**(11): p. 648-52.
34. Casciola-Rosen, L.A., G. Anhalt, and A. Rosen, *Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes*. *J Exp Med*, 1994. **179**(4): p. 1317-30.
35. Botto, M., et al., *Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies*. *Nat Genet*, 1998. **19**(1): p. 56-9.
36. Bulut, V., *Otoimmün Hastalıkların Patojenezi*. *Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Rheumatology - Special Topics*, 2011. **4**.
37. Yokota, S., et al., *Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome"*. *Mod Rheumatol*, 2015. **25**(1): p. 1-10.
38. Park, H., et al., *Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases*. *Nat Rev Immunol*, 2012. **12**(8): p. 570-80.
39. Yurdakök, M., *Yurdakök Pediatri*. 2017: Güneş Tıp Kitabevleri.

40. Grondal, G., et al., *Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus*. Clin Exp Rheumatol, 2000. **18**(5): p. 565-70.
41. Illei, G.G., et al., *Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(2): p. 542-52.
42. Mok, M.Y., et al., *The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2010. **37**(10): p. 2046-52.
43. Kageyama, Y., et al., *Reduced susceptibility to collagen-induced arthritis in mice deficient in IFN-gamma receptor*. J Immunol, 1998. **161**(3): p. 1542-8.
44. Jadidi-Niaragh, F. and A. Mirshafiey, *Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis*. Scand J Immunol, 2011. **74**(1): p. 1-13.
45. Brucklacher-Waldert, V., et al., *Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis*. Brain, 2009. **132**(Pt 12): p. 3329-41.
46. Hedegaard, C.J., et al., *T helper cell type 1 (Th1), Th2 and Th17 responses to myelin basic protein and disease activity in multiple sclerosis*. Immunology, 2008. **125**(2): p. 161-9.
47. Matuszewicz, D., et al., *Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis*. Mult Scler, 1999. **5**(2): p. 101-4.
48. Baslund, B., et al., *Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(9): p. 2686-92.
49. Venken, K., et al., *Compromised CD4+ CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level*. Immunology, 2008. **123**(1): p. 79-89.
50. Pirot, P., A.K. Cardozo, and D.L. Eizirik, *Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2008. **52**(2): p. 156-65.
51. Thomas, H.E., et al., *IL-1 receptor deficiency slows progression to diabetes in the NOD mouse*. Diabetes, 2004. **53**(1): p. 113-21.
52. Hostens, K., et al., *Exposure of human islets to cytokines can result in disproportionately elevated proinsulin release*. J Clin Invest, 1999. **104**(1): p. 67-72.
53. Cardozo, A.K., et al., *Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca²⁺ ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca²⁺, leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells*. Diabetes, 2005. **54**(2): p. 452-61.
54. Loffredo, S., et al., *Immunopathogenesis of psoriasis and pharmacological perspectives*. J Rheumatol Suppl, 2009. **83**: p. 9-11.
55. Liang, S.C., et al., *Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides*. J Exp Med, 2006. **203**(10): p. 2271-9.
56. Lew, W., A.M. Bowcock, and J.G. Krueger, *Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression*. Trends Immunol, 2004. **25**(6): p. 295-305.
57. Ciccarelli, F., M. De Martinis, and L. Ginaldi, *An update on autoinflammatory diseases*. Curr Med Chem, 2014. **21**(3): p. 261-9.
58. Wekell, P., et al., *Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome*. Acta Paediatr, 2016. **105**(10): p. 1140-51.

59. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Available from: www.clsi.org.
60. Duchamp, M., et al., *B-cell subpopulations in children: National reference values*. Immun Inflamm Dis, 2014. **2**(3): p. 131-40.
61. Azarsiz, E., et al., *Reference values for B-cell surface markers and co-receptors associated with primary immune deficiencies in healthy Turkish children*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2017. **30**(2): p. 194-200.
62. Ikinçiogullari, A., et al., *Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children*. Turk J Pediatr, 2004. **46**(2): p. 125-30.
63. Tezcan IBA, E.F., Sanal O., *Sağlıklı Türk Çocukları ve Erişkinlerde Turbidimetrik Yöntemle Bakılan Serum İmmunoglobulin Düzeyleri*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1996. **39**(56): p. 649.
64. Beser, O.F., et al., *Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **56**(5): p. 498-502.
65. Uslu, N., et al., *The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children*. Dig Dis Sci, 2010. **55**(12): p. 3488-94.
66. Karban, A., et al., *Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in patients with Crohn's disease*. Genes Immun, 2005. **6**(2): p. 134-9.
67. Ahrenstedt, O., et al., *Enhanced local production of complement components in the small intestines of patients with Crohn's disease*. N Engl J Med, 1990. **322**(19): p. 1345-9.
68. Matar, M., et al., *Hypergammaglobulinemia is a marker of extraintestinal manifestations in pediatric inflammatory bowel disease*. Turk J Gastroenterol, 2017. **28**(2): p. 131-134.
69. Horton, N., et al., *Impact of Low Immunoglobulin G Levels on Disease Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases*. Dig Dis Sci, 2016. **61**(11): p. 3270-3277.
70. Wang, X., et al., *Circulating memory B cells and plasmablasts are associated with the levels of serum immunoglobulin in patients with ulcerative colitis*. J Cell Mol Med, 2016. **20**(5): p. 804-14.
71. Mishima, Y., et al., *Alterations of peripheral blood CD5+ B cells in inflammatory bowel disease*. Scand J Gastroenterol, 2009. **44**(2): p. 172-9.
72. Wang, X., et al., *Ulcerative Colitis Is Characterized by a Decrease in Regulatory B Cells*. J Crohns Colitis, 2016. **10**(10): p. 1212-23.
73. Chao, K., et al., *[Imbalance of CD4(+) T cell subgroups in ulcerative colitis]*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011. **91**(23): p. 1605-8.
74. La Scaleia, R., et al., *Peripheral and intestinal CD4+ T cells with a regulatory phenotype in pediatric patients with inflammatory bowel disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. **51**(5): p. 563-72.
75. Dai, J., et al., *[The expression of peripheral Th1 and Th17 cells in inflammatory bowel disease and its potential clinical value]*. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2013. **52**(5): p. 375-8.
76. Cseh, A., et al., *Immune phenotype in children with therapy-naive remitted and relapsed Crohn's disease*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(47): p. 6001-9.
77. Cleynen, I., et al., *Genome-Wide Copy Number Variation Scan Identifies Complement Component C4 as Novel Susceptibility Gene for Crohn's Disease*. Inflamm Bowel Dis, 2016. **22**(3): p. 505-15.

78. Kolho, K.L., et al., *Novel Associations Between Major Histocompatibility Complex and Pediatric-onset Inflammatory Bowel Disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. **62**(4): p. 567-72.
79. Dunn, E.T., et al., *Distinct immune signatures in the colon of Crohn's disease and ankylosing spondylitis patients in the absence of inflammation*. Immunol Cell Biol, 2016. **94**(5): p. 421-9.
80. Longuet, R., et al., *Immunization status in children with inflammatory bowel disease*. Eur J Pediatr, 2014. **173**(5): p. 603-8.
81. Soon, I.S., J.C. deBruyn, and I. Wrobel, *Immunization history of children with inflammatory bowel disease*. Can J Gastroenterol, 2013. **27**(4): p. 213-6.
82. Thude, H., et al., *Neonatal alloimmune thrombocytopenia caused by human leucocyte antigen-B27 antibody*. Transfus Med, 2006. **16**(2): p. 143-9.
83. Kasifoglu, T., et al., *The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(1): p. 41-6.
84. Yilmaz, O., et al., *Does enthesopathy relate to M694V gene mutation in patients with Familial Mediterranean fever?* Clinical Rheumatology, 2013. **32**(11): p. 1593-8.
85. Yigit, S., et al., *The effect of IL-4 and MTHFR gene variants in ankylosing spondylitis*. Z Rheumatol, 2015. **74**(1): p. 60-6.
86. Wu, S., et al., *Increased frequency of circulating follicular helper T cells in patients with ankylosing spondylitis*. Mod Rheumatol, 2015. **25**(1): p. 110-5.
87. Zhao, S.S., et al., *Inverse correlation between CD4+ CD25high CD127low/- regulatory T-cells and serum immunoglobulin A in patients with new-onset ankylosing spondylitis*. J Int Med Res, 2011. **39**(5): p. 1968-74.
88. Lin, Q., et al., *Value of the peripheral blood B-cells subsets in patients with ankylosing spondylitis*. Chin Med J (Engl), 2009. **122**(15): p. 1784-9.
89. Malleson, P.N., et al., *Autoantibodies in chronic arthritis of childhood: relations with each other and with histocompatibility antigens*. Ann Rheum Dis, 1992. **51**(12): p. 1301-6.
90. Kumar, P., D.S. Bhakuni, and S. Rastogi, *Do IgA antibodies to Chlamydia trachomatis have protective role in humoral immunity: a study in reactive arthritis patients*. Microbes Infect, 2015. **17**(11-12): p. 806-10.
91. Borg, A.A., et al., *Increased IgA antibodies to cytokeratins in the spondyloarthropathies*. Ann Rheum Dis, 1994. **53**(6): p. 391-5.
92. Day, T.G., et al., *Autoinflammatory genes and susceptibility to psoriatic juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(7): p. 2142-6.
93. Comak, E., et al., *MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis*. Eur J Pediatr, 2013. **172**(8): p. 1061-7.
94. Michels, H., R. Hafner, and P. Vogel, *[Familial Mediterranean fever--an important differential diagnosis in systemic juvenile chronic arthritis]*. Z Rheumatol, 1989. **48**(3): p. 143-6.
95. Li, J., et al., *[Three cases with familial Mediterranean fever misdiagnosed as juvenile idiopathic arthritis]*. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2017. **55**(5): p. 383-387.
96. Ayaz, N.A., et al., *MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(1): p. 23-5.

97. Ozen, S., et al., *Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation?* J Rheumatol, 2003. **30**(9): p. 2014-8.
98. Nirmala, N., A. Grom, and H. Gram, *Biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparison with biomarkers in cryopyrin-associated periodic syndromes.* Curr Opin Rheumatol, 2014. **26**(5): p. 543-52.
99. Stelmaszczyk-Emmel, A., et al., *Identification, frequency, activation and function of CD4+ CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells in children with juvenile idiopathic arthritis.* Rheumatol Int, 2012. **32**(5): p. 1147-54.
100. Hunter, P.J., et al., *Biologic predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis as determined from synovial fluid cellular composition and gene expression.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(3): p. 896-907.
101. Kiray, E., et al., *Purified protein derivative response in juvenile idiopathic arthritis.* J Rheumatol, 2009. **36**(9): p. 2029-32.
102. Prelog, M., et al., *Quantitative alterations of CD8+ T cells in juvenile idiopathic arthritis patients in remission.* Clin Rheumatol, 2009. **28**(4): p. 385-9.
103. Ambrogi, F., et al., *CD5+ B lymphocytes and T-cell subsets in a case of juvenile rheumatoid arthritis.* Ann N Y Acad Sci, 1992. **651**: p. 564-9.
104. Jarvis, J.N., J. Kaplan, and N. Fine, *Increase in CD5+ B cells in juvenile rheumatoid arthritis. Relationship to IgM rheumatoid factor expression and disease activity.* Arthritis Rheum, 1992. **35**(2): p. 204-7.
105. Balogh, Z., et al., *Serological abnormalities in juvenile chronic arthritis: a review of 46 cases.* Ann Rheum Dis, 1980. **39**(2): p. 129-34.
106. Pesenacker, A.M. and L.R. Wedderburn, *T regulatory cells in childhood arthritis--novel insights.* Expert Rev Mol Med, 2013. **15**: p. e13.
107. Maggi, L., et al., *T cell subpopulations in juvenile idiopathic arthritis and their modifications after biotherapies.* Autoimmun Rev, 2016. **15**(12): p. 1141-1144.
108. Henderson, L.A., et al., *Next-Generation Sequencing Reveals Restriction and Clonotypic Expansion of Treg Cells in Juvenile Idiopathic Arthritis.* Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(7): p. 1758-68.
109. Sparchez, M., et al., *Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: a prospective study at two centers.* Pediatr Rheumatol Online J, 2015. **13**: p. 51.
110. Gilliam, B.E., et al., *Significance of complement components C1q and C4 bound to circulating immune complexes in juvenile idiopathic arthritis: support for classical complement pathway activation.* Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(6): p. 1049-56.
111. Gilliam, B.E., A.E. Wolff, and T.L. Moore, *Partial C4 deficiency in juvenile idiopathic arthritis patients.* J Clin Rheumatol, 2007. **13**(5): p. 256-60.
112. Barnas, J.L. and C.T. Ritchlin, *Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis.* Rheum Dis Clin North Am, 2015. **41**(4): p. 643-63.
113. Castillo-Gallego, C., et al., *Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA-B27.* Arthritis Rheum, 2013. **65**(9): p. 2274-8.
114. Yeniay, B.S., et al., *Juvenile psoriatic arthritis carrying familial Mediterranean fever gene mutations in a 14-year-old Turkish girl.* J Dermatol, 2007. **34**(5): p. 344-8.
115. Hromadnikova, I., et al., *Anti-keratin antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis.* Clin Exp Rheumatol, 2001. **19**(4): p. 470-3.

116. Yazici, S., Celik T., Seyrek, K., *Prevalance of anemia among children*. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi, 2012.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Zehra SUCU

Doğum Yeri: Kumru, ORDU

Doğum Tarihi: 05/04/1988

Medeni Hali: Bekâr

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu; 2002,

Feza Anadolu Lisesi; 2005,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı; Halen devam ediyor

E-posta: zehra_sucu88@hotmail.com

