

6PUBS

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

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE
HUMORAL VE HÜCRESEL İMMÜNİTE

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN

Dr. Ercan SİVASLI
(UZMANLIK TEZİ)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİSTON MERKEZİ

GAZİANTEP 1998

İÇİNDEKİLER

KONU	SAYFA
1) TABLO-ŞEKİL LİSTESİ	2
2) TEŞEKKÜR YAZISI	4
3) KISALTMALAR	5
4) a. GİRİŞ VE AMAÇ	6
b. GENEL BİLGİLER	
1- İMMÜN SİSTEM	8
1.1- İmmün Sistemin Ontojenik Gelişimi	9
1.2- Hücresel İmmünite	11
1.2.1- T Hücre Gelişimi ve Farklılaşması	11
1.2.2- T Lenfosit Subpopulasyonları	16
1.2.3- İmmün Hücre Etkileşimi	19
1.3- Natural Killer Hücreler	24
1.3.1- NK Hücre Gelişimi ve Farklılaşması	24
1.3.2- NK Lenfosit Fonksiyonu	24
1.4 Humoral İmmünite	25
1.4.1- B Hücre Gelişimi ve Farklılaşması	25
1.4.2- İmmünglobulinler	32
1.4.2.1- İmmünglobulin Tipleri	32
2- AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ	37
2.1- Tarihçe	37
2.2- Etnik Köken	38
2.3- Kalıtım	38
2.4- Klinik Bulgular	40
2.5- Patoloji	42
2.6- Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidozis	43
2.7- Patogenez	44
2.8- Tanı	46
2.9- Tedavi	47
c. GEREÇ VE YÖNTEM	49
d. BULGULAR	51
e. TARTIŞMA	74
f. SONUÇ	79
5) TÜRKÇE ÖZET	82
6) YABANCI DİLDE ÖZET	83
7) KAYNAKLAR	84

Tablo:

1) Bazı Lenfosit Yüzey Moleküllerinin Sınıflandırılması	15
2) Başlıca insan immünglobulin sınıflarının fizik özellikleri	31
3) IgG alt sınıflarının özellikleri	33
4) Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımı	52
5) Sağlıklı Türk çocuklarının serum immünglobulinlerinin yaşa göre normal değerleri	54
6) FMF 'li hastaların ataksız ve ataklı dönemlerindeki serum Ig değerlerinin yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması	55
7) Kolşisin kullanan ve kolşisin kullanmayan hastaların serum Ig değerlerinin yaşlara göre normal değerler ile karşılaştırılması	55
8) FMF 'li hastaların ataklı ve ataksız dönemdeki serum IgA, IgM ve IgG değerleri	56
9) FMF atağı geçiren 11 hastanın atak dönemi ve ataksız dönemdeki Ig değerleri	57
10) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgA değerleri	58
11) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgM değerleri	59
12) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgG değerleri	60
13) Kolşisin kullanmayan ve kullanan hastaların serum IgA, IgM, ve IgG değerleri	61
14) FMF 'li hastaların ataksız ve ataklı dönemlerindeki T lenfosit subgruplarının yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması	63
15) Kolşisin kullanan ve kolşisin kullanmayan hastaların T lenfosit subgruplarının yaşlara göre normal değerler ile karşılaştırılması	63
16) FMF 'li hastaların ataksız ve ataklı dönemler arasındaki T lenfosit subgrup değerleri	64
17) FMF atağı geçiren 11 hastanın atak dönemi ile ataksız dönemde tespit edilen T lenfosit subgrup değerleri	65
18) Kanda lenfosit subpopulasyonlarının relatif (%) normal değerleri	66
19) Kanda lenfosit subpopulasyonlarının absolüt normal değerleri	67
20) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki total B lenfosit değerlerinin karşılaştırılması	68
21) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki total T lenfosit değerlerinin karşılaştırılması	69
22) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki T helper lenfosit değerlerinin karşılaştırılması	70
23) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki T Supresör/Sitotoksik lenfosit değerlerinin karşılaştırılması	71
24) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki Natural Killer lenfosit değerlerinin karşılaştırılması	72
25) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak T Helper / T Supresör oranının karşılaştırılması	73
26) Kolşisin kullanan ve kullanmayan hastaların T lenfosit subgrupları değerlerinin karşılaştırılması	76

Sekiller

	Sayfa
1) Normal insan lenfositinin elektron mikroskopik görüntüsü	9
2) Hematolenfoid gelişim	10
3) T Lenfosit Reseptörü (TCR)	12
4) APC tarafında antijenin işlem ve prezantasyonu	13
5) Klas I ve klas II MHC moleküllerini içeren HLA moleküllerinin hücre içi antijen transport ve toplanması	20
6) Şematize bir immün cevap	23
7) Antijene bağımlı olmayan B hücre gelişimi	26
8) B lenfositlerinin ontojenik gelişimi	27
9) IgG molekülünün şematik yapısı	30
10) IgG subgruplarının şematik yapısı	33
11) Serum IgA ve sekretuar IgA'nın şematik yapısı	34
12) IgM'in şematik yapısı	35
13) Hastaların cinsiyet dağılımı	51
14) Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı	52
15) FMF'de semptom ve laboratuvar bulguları	53
16) FMF 'li hastaların ataklı ve ataksız dönemdeki serum IgA, IgM ve IgG değerlerinin karşılaştırılması	56
17) FMF atağı geçiren 11 hastanın atak dönemi ve ataksız dönemdeki Ig değerlerinin karşılaştırılması	57
18) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgA değerlerinin karşılaştırılması	58
19) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgA değerlerinin karşılaştırılması	59
20) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgG değerlerinin karşılaştırılması	60
21) Kolşisin kullanmayan ve kullanan hastaların serum immünglobulin değerlerinin karşılaştırılması	62
22) FMF 'li hastaların ataksız ve ataklı dönemler arasındaki T lenfosit subgrup değerlerinin karşılaştırılması	64
23) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki total B lenfosit değerleri	65
24) FMF atağı geçiren 11 hastanın atak dönemi ile ataksız dönemde tespit edilen T lenfosit subgrup değerlerinin karşılaştırılması	68
25) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki total T lenfosit değerleri	69
26) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki T helper lenfosit değerleri	70
27) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki T Supresör/Sitotoksik lenfosit değerleri	71
28) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki Natural Killer lenfosit değerleri	72
29) FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki T Helper / T Supresör oranı değerleri	73
30) Kolşisin kullanan ve kullanmayan hastaların T lenfosit subgrupları değerleri	74

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince yetişmemde emeği geçen hocalarım sayın Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN ve Yrd. Doç. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU 'na, tezimin hazırlanmasında yardımlarından dolayı Pediatrik Hematoloji çalışanları Gülper KOYUNCU ve Hasan GÖKMEN'e, katkılarını esirgemeyen mesai arkadaşlarıma, büyük desteklerini gördüğüm Biyokimya laboratuvarından Dr. Şahin KILINÇER ve Dr. Esin KARA başta olmak üzere tüm çalışanlarına ve özel yardımlarından dolayı Gaziantep İstatistik Bölge Müdürü sayın Ökkeş KULAKOĞLU 'na içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Ercan SIVASLI

KISALTMALAR:

AA	: "Amyloid associate chain", Amiloidle birlikte olan zincir
AL	: "Amyloid light chain", Amiloid hafif zinciri
APC	: "Antigen presenting cell", Antijen takdim eden hücre
ARA	: Akut romatizmal ateş
CD	: Clusters of differentiation
Con-A	: Concovalin A
FAB	: "Fragment of antigen binding", Antijen bağlayan fragman
FC	: "Fragment of cristallizable", Kristalize olabilen fragman
FMF	: "Familial mediterranean fever"
ICAM	: "Intracellular adhesion molecule"
IFN	: Interferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
MHC	: "Major histocompatibility complex"
NK	: Natural killer
PHA	: "Phytohemagglutinin"
Tc	: Sitotoksik T lenfosit
TCR	: T Cell Reseptor
Th	: Helper T Lenfosit
TNF	: "Tumor necrosing factor", Tümör nekroz faktör
Ts	: Supresör T Lenfosit

GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyona neden olan ajanlara karşı vücudun çeşitli savunma mekanizmaları vardır. Bu ajanlara karşı savunma mukozal membranlar, mukoza tabakaları, silialı epitel hücrelerini içeren fiziksel bariyerleri ile birlikte hücreyel immünite (T hücre bağımlı), humoral immünite (B hücre bağımlı), fagositer sistem ve kompleman sisteminden oluşan immün sistemin uyumlu koordinasyonu ile sağlanır. İmmün sistemi oluşturan 4 ana sistem birbirinden bağımsız olarak değil, devamlı birbirleri ile ilişki içinde çalışırlar. Hücreyel immünite primer olarak T lenfositler ve makrofajlar aracılığı ile, humoral immünite B lenfositler aracılığı ile, fagositer sistem polimorfonükleer hücreler, monositler ve makrofajlar aracılığı ile ve kompleman sistemi çeşitli proteinler ve kompleman komponentleri ile sağlanmaktadır(1,2,3).

Enfeksiyonlara karşı savunmanın yanı sıra, İmmün sistem, birçok hastalığın etyopatogenezinde de önemli rol oynamaktadır.

Ailevi akdeniz ateşi (AAA), familial mediterranean fever, recurrent polyserositis, recurrent hereditary polyserositis, maladie periodique adlarıyla da anılan ve temel niteliği, periton, synovyum ve plevranın periyodik 12-96 saat süren, kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile karakterize bir hastalıktır (4). FMF kalıtsal özellik gösterip karakteristik olarak inflamasyon dönemlerinde ateşle birlikte olan ama henüz etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır(5). Ailevi akdeniz ateşi hemen hemen yalnız Akdeniz ve Orta Doğu kökenli insanlarda görülür ve otozomal resesif geçiş gösterir. Iraki musevilerinde İki ailede otozomal dominant geçiş gösterilmiş (6). Hastalığın korkulan en önemli komplikasyonları renal ve intestinal amiloidozistir (5). Melamed ve arkadaşları 1988 yılında yaptıkları bir çalışmada ailevi akdeniz ateşi olan hastaların bağışıklık sisteminde bozukluklar olduğunu göstermiştir (7). Melamed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ailevi akdeniz ateşli hastalarda total T ve B hücrelerinin sayısında bir değişiklik yoktur. Fakat suppresör T hücreleri ve helper T hücreleri belirgin olarak azalmış fakat natural killer hücrelerde belirgin bir artış gözlenmiştir (7). Yapılan bir çalışmada ailevi akdeniz ateşli hastaların akut inflamatuvar reaksiyon cevabında değişiklikler, suppresör T hücre aktivitesinde azalma,

kompleman düzeyi değişiklikleri, "coldreacting" lenfositotoksinlerin ve dolaşan immün komplekslerin varlığı, serum immünglobulin ve siklik AMP düzeylerinde artışlar gösterilmiştir (4). Başka bir çalışmada ise ailevi akdeniz ateşli hastaların immünregülatuar mekanizmalarında dengesizlik, suppresör T hücrelerinin aktivitelerinde ve kemotaksis fonksiyonunda azalma tespit edilmiştir(8). Ailevi akdeniz ateşli hastaların kan kompleman düzeylerinde, özellikle C4 düzeyinde de belirgin artış vardır(9)..

Biz bu çalışmada, ülkemizde belirgin olarak da Akdeniz bölgesi ve yöremizde oldukça sık görülen, etyolojisi bilinmeyen ve tedavi edilmezse kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen ailevi akdeniz ateşi hastalığı olan kişilerin immün sisteminin özellikle de bazı hücresel ve humoral sisteme ilişkin parametreler açısından nasıl etkilendiğini tespit etmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. İMMÜN SİSTEM

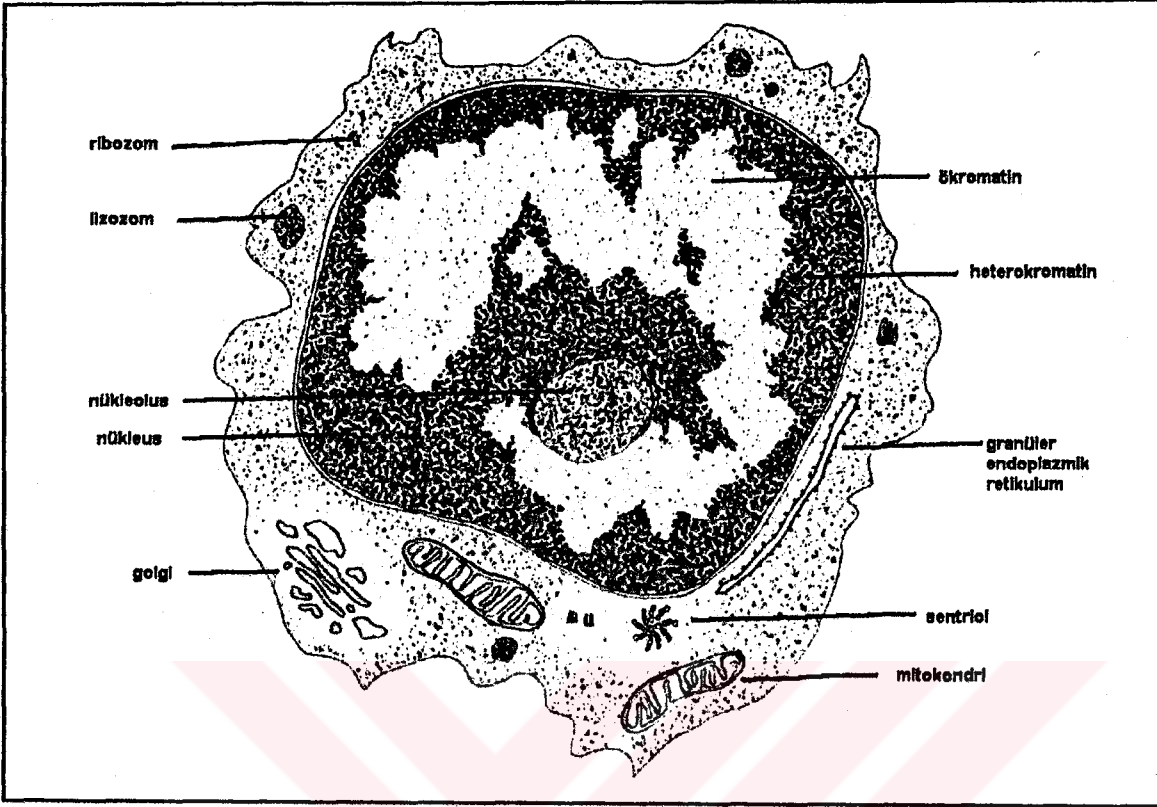
İnfeksiyöz ajanlara karşı vücudun savunması deri, mukozal membranlar, mukoza tabakaları, silialı epitel hücrelerini içeren fiziksel bariyerler ve değişik immün sistem komponentlerinin uyumlu koordinasyonu ile sağlanır. İmmün mekanizmayı sağlayan 4 ana sistem vardır. Bunlar:

- 1- Hücresel immünite (T hücre bağımlı)
- 2- Humoral immünite (B hücre bağımlı)
- 3- Fagositer sistem
- 4- Kompleman sistemidir.

Bu 4 ana sistem her biri kendi başına bağımsız olmayıp, birbirleri ile devamlı ilişki içerisinde. Hücresel immünite primer olarak T lenfositler ve makrofajlar aracılığı ile, humoral immünite B lenfositler aracılığı ile, fagositer sistem polimorfonükleer hücreler, monositler ve makrofajlar aracılığı ile ve kompleman sistemi kompleman komponentleri ile sağlanmaktadır(1,2).

Normal yetişkin vücudu 10^{12} lenfosit içerir. Bu hücrelerin çoğu morfolojik olarak birbirlerine benzerler. Tipik lenfosit, küçük yuvarlak şekilde olup 5-12 mikrometre çapında kabaca küresel, çekirdekleri sıkıca paketlenmiş nükleer kromatin ve sitoplazma içeren, ışık mikroskopunda dağınık gözüken bir yapıdadır. Sitoplazmasında mitokondriler ve serbest ribozomlar dağınık şekilde dizilmiş olup belirgin organelleri yoktur. Bu tek tip görünüme rağmen lenfositlerin bir çok değişik tipleri vardır. Bu tipler fonksiyonel özellikleri ve ürettikleri özel proteinlerle belirginleşir. Bu hücrelerin en basit sınıflaması T (Timustan gelen) ve B (kemik iliğinden gelen) hücreler olmak üzere iki tiptir(3,10).

Şekil 1: Normal insan lenfositinin elektron mikroskopik görüntüsü

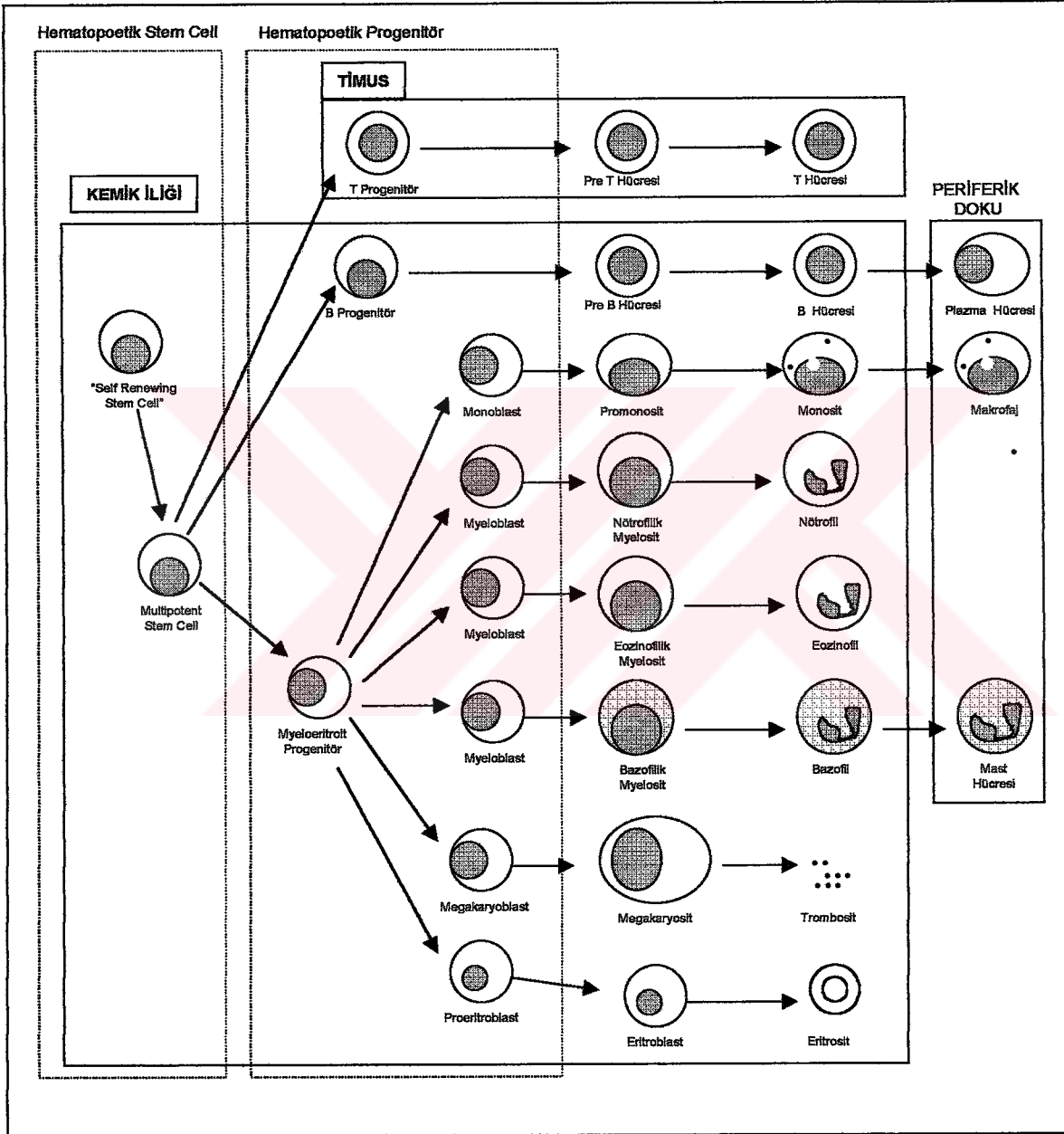


1.1. İmmün Sistemin Ontojenik Gelişimi

T ve B hücrelerinin oranları periferik kanda sırasıyla %75 ve %10 oranında değişir. Kalan %15 oranındaki lenfosit grubu NK(Natural Killer) hücreleri denen diğer lenfositlerden bir çok yönden değişik özelliklerle ayrılan hücrelerce oluşturulur(3). İnsan immün sistemi embriyoda "gut-associated" dokulardan oluşur. "Pluripotent hematopoetik stem cell" ilk önce 2.5-3. gestasyonel haftada yolk kesesinde ortaya çıkar. Daha sonra kemik iliğine yerleşirler ve hayat boyunca orada kalırlar. Bu "stem cell" den kökenini alan lenfoid serinin öncü hücrelerinin bir kısmı timik dokuda T lenfositlere, bir kısmı da kemik iliğinde B lenfositlere ve NK hücrelerine farklılaşırlar. Primer lenfoid organlar (timus, kemik iliği) gestasyonun ilk trimestrından itibaren gelişmeye başlarlar. Sekonder lenfoid organlar (dalak, lenf düğümleri, tonsiller, peyer plakları, lamina propria) hemen takiben gelişirler. Bu organlar hayat boyunca ana hücrelerden B, T, NK hücreleri farklılaşma bölgeleri gibi işlev görür. Bu hücre farklılaşması özellikle bu hücrelerin yüzeylerinde bulundurdıkları moleküllerde olur. Hücre yüzey moleküllerinin sayısı ve

karmaşıklığı bu hücrelerin kendilerine özgü antijenlerinin uluslararası bir sınıflandırma ve adlandırılmasına neden olmuştur. Bunlara CD (clusters of differentiation) adı verilir(1,11,12).

Şekil 2: Hematolenfoid gelişim (11).



1.2. Hücresel İmmünite

1.2.1 T Hücre Gelişimi ve Farklılaşması

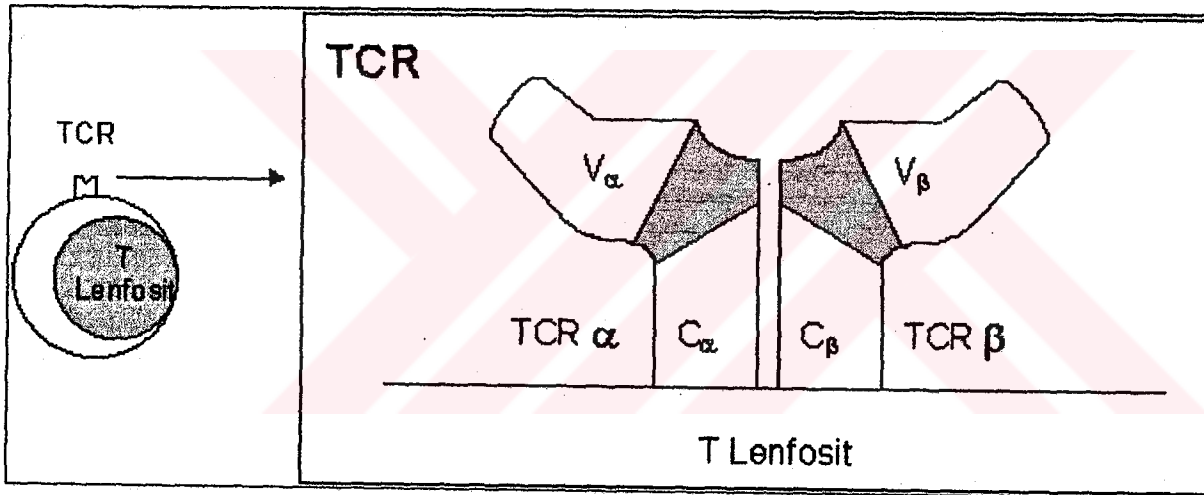
Primitif timik doku 4 gestasyon haftasında üçüncü brankial yarıktan ektodermden ve üçüncü brankial keseden endodermden şekillenmeye başlar. 7-8. gestasyon haftasında ise sağ ve sol rudimente timus ortaya doğru hareket eder ve birleşir. Fetal karaciğerde oluşan T hücre prekürsörleri 8. gestasyon haftasında peritimik mezenşimde kolonize olur. Bu prekürsörler (pro T) CD7, CD34 gibi yüzey proteinleriyle işaretlenerek belirlenir. 8-8.5 gestasyon haftasında timusta CD7+ hücreler bulunur.

T lenfositleri T hücre reseptörleri (TCR) olarak adlandırılan hücre yüzey proteinleri aracılığıyla yabancı hücrelerin varlığını saptarlar. T hücre reseptörleri evrimi bakımından immünglobulinlere çok benzerler ve onlarla birlikte benzer bazı yapısal ve fonksiyonel özellikler içerir. Bu fonksiyon, spesifik küçük moleküller bağlamak, yani antijeni tanımadır. Immünglobulinlerin tersine T hücre reseptör proteinleri (TCR) hiç bir zaman salgılanmazlar. T hücreleri bu özellikleri nedeniyle uzaktaki bir hedefi bulamazlar. Bunun yerine koruyucu etkilerini, hedefe direkt kontak veya diğer immün hücrelerin aktivitesini etkileyerek yaparlar(3). Olgun TCR iki heterodimer zincirden oluşur (α ve β veya γ ve δ). TCR geni birbirine bitişik olmayan geniş DNA bloklarının bir araya gelmesi ile ortaya çıkar. Bu segmentler her birinin değişik varyantları olan V (değişkenlik "variable"), D (çeşitlilik "diversity"), J (birleşme "joining") özellikleri vardır. VDJ segmentleri α geninin sabit bölgesinde birleşirler. VJ segmentleri de β genine, polipeptit gen reseptörlerine bağlanırlar. Bu segmentlerin rasgele kombinasyonları insanlarda milyonlarca farklı antijen tanıyabilen oldukça fazla ve çeşitli TCR oluşmasına neden olur. TCR geninin ortaya çıkması RAG-1 ve RAG-2 diye bilinen "recombinant activating genes" in varlığına ihtiyaç duyar. Bunlar şiddetli kombine immün yetmezliği olan maymunlarda ve bu hastalığı olan bazı insanlarda hatalıdır. TCR genlerinin oluşması pro-T hücrelerinin T hücreleri olmasını belirler, yani pre-T hücreleri gelişir. TCR geni timusun "stem cell" ile kolonizasyonundan kısa süre sonra oluşmaya başlar, yani T hücre topluluğunun sağlanması 8-10. gestasyon haftasında başlar. 9.5-10. gestasyon haftasında timositlerin %95'inden fazlası

CD7+, CD2+, CD4+, CD8+, CD3+'dır. Yaklaşık %30 kortikal timosit CD1 antijen içerir. 10 haftada timositleri % 25'i $\alpha\beta$ TCR taşırlar. TCR $\alpha\beta$ + hücreler embriyonik hayat boyunca oldukça artarlar ve postnatal timositlerin %95'inden daha fazlasında vardır(1,3,10,11,12).

Fetal kortikal timusta bulunan lenfositler vücudun en hızlı çoğalan hücreleridir. Stem cell 'den kaynak alan lenfoid serinin öncü hücrelerinin bir kısmının timusa girmesinden sonra iki hafta içinde sayıları 100.000 kat artar. Hücrelerin ömrü tek antijen içeren (örn. CD4+ veya CD8+ hücreler) medullaya göç ederler ve ömürleri çift antijen içeren hücrelere (hem CD4+, hem de CD8+ hücreler) göre daha uzundur.

Şekil 3: T Lenfosit Reseptörü (TCR)

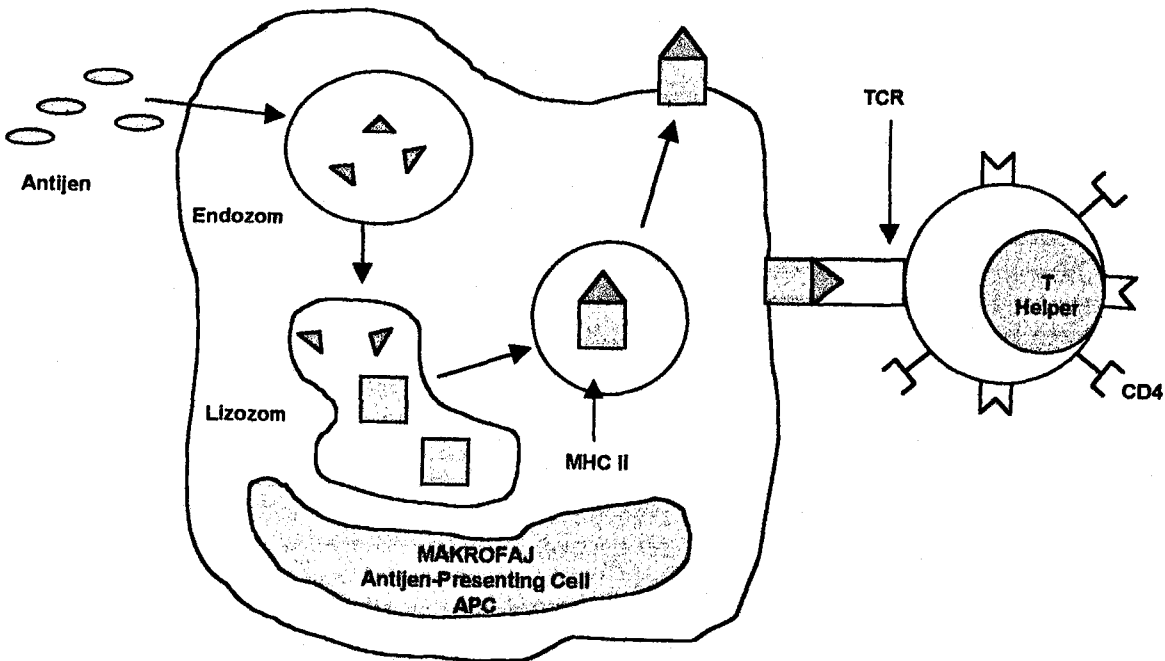


T hücreler, fonksiyonlarını tek antijen içeren timositlerin gelişimi ile aynı anda kazanırlar fakat timustan göç edene kadar tam olarak gelişmezler. Yaklaşık bir stem cell 'den 3.000 olgun medüller timosit oluşur. Bu medüller olgun hücreler kortikosteroidlerin litik etkilerine dirençlidir. T hücreleri embriyonik hayatın 11-12. haftalarında timustan dalak, lenf nodları ve apendikse, 14-15. haftalarında ise tonsillere göç etmeye başlar. Timustan hematojen yolla ayrılırlar ve vücuda dağılırlar. Büyük kısmı lenf nodlarının parakortikal, dalağın periarteriolar bölgelerine ve torasik lenf kanalına giderler. Lenfositlerin yerleştiği periferik lenfoid organlarda lenfosit yüzey adhezyon molekülü, L-selectin ile yüksek endotelial venüller denen, lenfoid organ kan damarlarının özel bir bölgesindeki karbonhidrat

kısmı ile etkileşirler. 12. gestasyon haftasında, T hücreleri fitohemaglütinin, concocovalin A ve allojenik hücrelere cevap verme, aktive olma özeliği kazanırlar. Antijene bağlanabilen T hücreleri 20. gestasyon haftasında görülebilir. 16-18. haftalarda timik medullada ilk görülenler hassal cisimcikleridir (medüller epitelyal hücrelerin terminal farklılaşması).

Makrofajlar ile birlikte T hücreleri "cell mediated immünite" (hücreyel immünite) adı verilen immün cevabı oluştururlar. B hücrelerinin tersine T hücreleri yabancı cisimlerin bir kaç özel şekilde tanır. Özellikle T lenfositleri yabancı bir proteini tanıyabilmesi için , bu proteinlerin küçük peptitlere ayrılıp bir hücre tarafından T lenfositlere sunulması gerekir. Bu hücreye "antigen presenting" hücre (APC) denir. Bu hücrelerin neredeyse bütün tipleri antijenleri gösterme yetisine sahip olup bazıları bu amaç için özellikle adapte olmuştur ve T hücre aktivitesinin kontrolünde önemli rol oynarlar. Bunların en önemlileri makrofajlar ve B lenfositleridir. Bu hücreler yabancı peptitleri hücre yüzeylerinde bulundurdıkları ve MHC (Major Histocompatibility Complex) denen özel protein yapısında reseptörler aracılığıyla T lenfositlerine sunarlar. Yabancı peptit MHC proteinine non kovalent olarak bağlanır ve bunlar T hücre reseptörü tarafından kolayca tanınır. Böylece T lenfositleri direkt olarak diğer hücrelerin yüzeyine yapışarak antijeni tanıyıp immünolojik etkilerini çoğunu bu şekilde gerçekleştirirler.

Şekil 4: APC tarafında antijenin işlem ve prezantasyonu



Olgun fonksiyonel T lenfositleri T hücre reseptörlerine ek olarak bir çok karakteristik yüzey proteinleri de bulundurlar. Bu proteinler CD (Cluster of Differentiation) diye adlandırılır. Bunlar numaralandırma sistemi ile tanımlanırlar. Bu numaralama sistemi özellikle membran proteininin veya protein komplekslerinin fizik özelliklerini (moleküler ağırlık) veya diğer spesifik antikorlarla iletişimlerini tanımak için geliştirilmiştir. Fakat bunların biyolojik fonksiyonları henüz tam olarak açıklanamamıştır. Sıklıkla bu CD numaralandırılması lenfosit ve diğer hematopoetik hücrelerin yüzeyindeki proteinler için kullanılır. Fakat bu CD sınıflamasını taşıyan proteinler birden fazla non-hematopoetik hücre tiplerinde de bulunabilir. Örneğin yüzey T hücre reseptörleri her zaman beş tane CD3 kompleks diye bilinen diğer transmembran yüzey polipeptitleriyle birlikte gözlemlenir. Bu CD3 proteinleri fiziksel olarak non kovalent bağlarla T hücre reseptörlerine bağlı olup sinyalleri reseptörlerden sitoplazmaya ve içerden dışarı hücre yüzeyine taşımak için görev yaparlar. CD3 proteinlerinin büyük çoğunluğu T serisi hücrelerinden gelişir, saptanmasının daha kolay oluşu nedeniyle, diğer reseptörlerden yapısal olarak daha az karmaşık oluşu sayesinde, ekstratimik dokularda T lenfositlerinin varlığını göstermek için kullanılır. Her nasılsa reseptör CD3 komplekslerinin T hücre yüzeylerinde oluşumu biraz daha geçtir. CD2 ve CD7 T hücresi oluşumu sırasında CD3'den daha erken gözükteğü için bütün T hücrelerinde bulunması ve T hücreleri hariç diğer hücrelerin hiç birinde bulunmaması T hücrelerinin saptanmasında genel marker olarak çok kullanışlıdır.

Tablo 1: Bazı Lenfosit Yüzey Moleküllerinin Sınıflandırılması.

CD Numarası	Diğer İsmi	Doku/Hücre	Fonksiyon
CD1	T6	Kortikal timosit, langerhans hücreleri	TCR g/d hücrelerine antijen sunumu
CD2	SRBC reseptör	T ve NK hücreleri	LFA-3 (CD38) bağlanması, T-hücre aktivasyonuna alternatif yol
CD3	T3, Leu 4	T Hücreleri	TCR sinyallerini iletme
CD4	T4, Leu3a	Helper T-Hücre	HLA sınıf II antijenleri için reseptör, p56 lck tirozin kinaz ile birlikte
CD7	3A1, Leu9	T ve NK hücreleri ve diğer prekürsörler	
CD8	T8, Leu2a	Sitotoksik T hücreleri, aynı zamanda NK hücrelerinin %10'unda	HLA I. Sınıf antijenleri için reseptör, p56 lck tirozin kinaz ile birlikte
CD10	CALLA	B-hücre progenitoru	peptit ayrılması
CD11a	LFA-1a a zincir	T, B, NK hücreleri	CD18 ile ICAM 1,2,3 için bağlantı
CD11b, c	MMAC-1, CR3, CR4	NK hücreleri	CD18 ile C3bi için reseptör
CD16	FcR gIII	NK hücreleri	IgG için FcR
CD19	B4	B hücreleri	B hücre aktivasyonunu düzenleme
CD20	B1	B hücreleri	B hücre aktivasyonuna aracılık
CD21	B2	B hücreleri	C3d/EBV reseptörü, CR2
CD34	My10	Prekürsör hücreler	Tirozin fosfataz, lenfosit aktivasyonunu düzenler
CD45	Lökosit Common antijen, T200	Bütün lökositler	CD45RO hafıza T hücrelerinde, CD45RA yeni T hücrelerinde
CD56	N-CAM, NKH-I	NK hücreleri	

1.2.2. T Lenfosit Subpopulasyonları

Periferik kandaki bütün T hücrelerinde ve sekonder lenfoid dokularda ki T hücrelerinde CD2, CD3 ve CD7 pozitifdir. CD2+, CD3+ ve CD7+ T lenfositlerinin belirgin subpopulasyonları vardır. Bu subpopulasyonların her birinin çok değişik immünolojik fonksiyonları olup kendilerine özgü belirleyici yüzey marker 'ları vardır. Bu subpopulasyonlar sıklıkla T hücre subsetleri diye adlandırılır. T lenfositlerin İki önemli subsetleri CD4 ve CD8 diye bilinen ek yüzey proteinleriyle karakterizedir. Olgun fonksiyonel T lenfositleri her zaman bu iki proteininin sadece bir tanesine sahiptir. Bu hücre fonksiyonları arasındaki fark açısından çok önemlidir. T lenfositleri CD8 yüzey antijenine sahipse sitotoksik aktivitededir. Bu hücreler yabancı makromolekülleri öldürme yeteneğine sahiptirler. Sitotoksik T lenfositleri (Tc hücreleri veya CTL) viral enfeksiyonlara karşı vücudun defansında çok önemlidirler. Virüsle enfekte olmuş konak hücreleri, yüzeylerindeki viral peptitlerin varlığıyla tanınarak öldürülürler. CD4 proteini taşıyan diğer T lenfositler ise genellikle sitotoksik değildir, fakat bunun yerine çoğalma, olgunlaşma ve diğer hücre immünolojik fonksiyonlarını düzenleyen yardımcı T hücreleridir ve T helper olarak bilinirler. Örneğin, helper T hücreleri tarafından salgılanan özel lenfokinler B hücreleri ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitelerini kontrol etmede çok önemlidirler. Kan ve sekonder lenfoid dokularda T hücrelerinin %70'i CD4+ CD8- olup %25'de CD4- CD8+ hücreleridir. Sadece CD4 veya CD8 pozitif hücrelere "single" pozitif hücreler denir. Timusun dışındaki T hücrelerinin %4'ünde CD4- CD8- 'dir. Bunlara "double negative lenfositler" denir. Bunların büyük çoğunluğu gama ve epsilon'dan oluşan diğer reseptörler üretirler. Kalan %1'i de "double pozitifdir" yani CD4+ CD8+ dir. Bunların fonksiyonları bilinmemektedir. T helper (CD4) ve T sitotoksik (CD8) hücrelerin aralarındaki korelasyon çok yüksektir. Bir kısım CD8 hücreleri helper aktivitesi gösterirken bazı CD4 hücreleri de sitotoksik aktivite gösterebilir.

Bakire ve hafıza T lenfositleri genellikle dinlenme fazında olup helper veya sitotoksik özellik yönünden farklılaşmamış olup belirgin aktivite göstermezler. Aktive edildikleri zaman birkaç defa mitotik bölünmeden geçerek çoğalırlar. Bu çoğalan hücrelerin bir kısmı direkt olarak tekrar dinlenme fazına geçerek hafıza hücreleri, diğerleri de helper veya sitotoksik aktiviteye sahip efektör hücre şekline gelirler. Bu yeni oluşan hücreler ebeveynlerine benzerler. Yani CD4'den oluşan

hücreler sadece CD4, CD8'den oluşan hücrelerde sadece CD8 olur. Bu T serisinden oluşan yeni efektör hücreler biraz fazla sitoplazma ve daha dağınık kromatine sahip olma ile diğerlerinden ayırt edilir, fakat ışık mikroskopunda güvenilir saptama zordur. CD4 veya CD8 hücrelerin dinlenme hücrelerinden farklı olarak CD25, CD29, transferrin reseptörleri ve Klas II MHC molekülleri diye bilinen bir grup MHC dibi değişik yüzey proteinleri vardır. Bunlar dinlenme fazındaki T hücrelerinde bulunmayıp, bu hücrelerin ayırt edilmesinde kullanılır. Ne zamanki bunları aktive eden stimulus çekildiğinde bir kaç günlük periyotta efektör hücrelerin ölmesi veya tekrar dinlenme fazına geçmesiyle sitotoksik ve helper aktivitesi yavaş yavaş kaybolur(1,3,13).

Helper T Lenfosit: Kandaki lenfositlerin %35-60 kadarını, heterojen bir gruba sahip olan Th subset hücreleri oluşturur(14). Helper T lenfosit bu ismin verilmesinin nedeni, hücrel immün yanıtın gelişmesi için gereken uyarıyı oluşturması ve B lenfositlerinin immünglobulin salgılayan hücrelere farklılaşmasını sağlamasıdır. Aktive oldukları zaman, helper T lenfositler solubl lenfokinler üretirler, bu lenfokinler T hücreleri, B hücreleri, monositler ve diğer immün sistem hücrelerinin aktivitesini regüle ederler. B hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan T hücreleri aynı zamanda B hücreleri ile direkt teması da sağlayan T lenfositlerdir. Bu hücreden hücreye etkileşimi B lenfositlerin üzerinde bulunan CD40'ın direkt stimülasyonu sağlar, aynı zamanda B lenfositin yüksek konsantrasyonda lokal lenfokinlere maruz kalması da aynı etkiyi oluşturur. Burada belirtilmesi gereken bir nokta da CD4 antijeni taşıyan helper lenfositlerin ancak klas II molekülü ile kompleks yapmış antijen taşıyan APC 'ye cevap vermeleridir.

Helper T lenfositler TH0, TH1, TH2 olarak üç kategoriye ayrılırlar. TH1 grubu IL-2, ve gama interferon salgırlar (IFN γ) fakat IL-4 ve IL-5 salgılamazlar. TH2 grubu, IL-4 ve IL-5 salgırlar buna karşılık IL-2 ve IFN γ salgılamazlar. TH0 grubu ise TH1 ve TH2 grubunun salgıladıklarının hepsini salgırlar. TH1 lenfositler tarafından salgılanan lenfokinler, hücrel immünitenin devam etmesini, B lenfositlerden IgG2 ve IgM sentezini ve makrofajların aktivasyonunu ve böylece makrofajların fagositoz ve mikrop öldürme yeteneklerini güçlendirerek enfeksiyona karşı savunmayı güçlendirmeyi sağlar. TH2 kaynaklı lenfokinler ise, IgG1 ve IgE sentezini uyarırlar ve lokal ve/veya dolaşımdaki eosinofillerin miktarını artırılırlar. Akut ve kronik inflamasyonu ve geç tip hipersensitiviteyi inhibe ederler (14).

Sitotoksik T Lenfositler: Sitotoksik T lenfositler (TC lenfosit) yabancı antijen taşıyan hücrelerin lizisi sonucu antijeni tanır. TC lenfosit CD8 yüzey antijeni taşır, bu antijenin ve klas I MHC ile kompleks yapmış yabancı antijenleri tanıma özelliği vardır. TC lenfosit ile hedef hücre arasındaki ilk kontak hücrelerin yüzeyindeki adhezyon molekülleri aracılığı ile olur. TC lenfosit hedef hücreyi en az iki farklı mekanizmadan birisini kullanarak öldürür. Bu mekanizmalardan birisi, TC lenfositin sentez edip salgıladığı sitotoksik proteinler aracılığı ile olan mekanizmadır. Bu toksik proteinler "perforin" (daha önce sitolizin olarak isimlendirilmişti) ve "granzimes"dir. Bu proteinler hedef hücre membranında 10-20 nm çapında porlar açarak, hedef hücrenin ozmotik lizisle ölmesine neden olmaktadır. Diğer ikinci mekanizma ise, sitotoksik hücreler hedef hücreyi henüz anlaşılamayan bir sebeple uyararak, apoptosis yani programlanmış hücre ölümüne neden olurlar. Öldürdükten sonra aktive TC lenfositler hedefinden ayrılır fakat inaktif hale geçmezler, tekrar öldürebilirler.

TC lenfositler virüsler ve diğer intrasellüler parazitlerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı hostun immün cevabında belirgin rol oynarlar. TC lenfositler "allograft rejection"da ve bazı otoimmün hastalıkların patogeneğinde de önemli rol oynarlar. TC lenfositlerin kanser hücrelerini lizise uğratma kabiliyetleri vardır. Bu yetenekteki hücreler yüzeylerinde tümör-spesifik antijen taşırlar.

Supresör T Lenfositler: Bu lenfositler immün cevabı sonlandırır, baskırlar. Bu lenfositlerin belirgin bir yüzey markeri, supresyon için belirgin bir hücrel ve moleküler temel tespit edilebilmiş değildir. Burada vurgulanması gereken bir durum vardır, o da helper T lenfositlerin bazı tiplerinin neden olduğu olayların supresör T lenfositlerine isnat edilebileceğini göstermektedir. Örneğin TH1 hücreler hücrel immünite içindeki yardım rolüne ek olarak önemli oranda IFN γ üretir ve salgırlar. IFN γ TH2 hücrelerini inhibe eder ve IgG1 cevabını engeller. Bu yüzden TH1 hücreleri supresör yönde etkide bulunmuş olurlar.

γ/δ T Hücreleri: Olgun T lenfositlerinin küçük bir grubu (<5%) yüzeylerinde α/β TCR taşımazlar. Bu hücreler TCR 'ın bir başka formu olan ve CD3 ile birlikte γ ve δ polipeptitlerinin oluşturduğu bir dimer bulundurlar.

Bu γ/δ T Hücrelerinin fizyolojik rolleri tam belli değildir. Bu hücreler hem CD4-CD8- hem de CD4-CD8+ olabilirler. Çoğu doku ve lenfoid organlarda $\alpha\beta$ T hücrelerinin bulunduğu yerde bulunurlar. Bu hücreler nonklasik MHC klas-I (klas-

lb) molekülleri ve bu moleküllere sunulan nonpeptid fosforile ligandları tanıyabilirler. Sitotoksik aktiviteleri vardır ve sitokin üretebilirler. Bazı epitelyal dokularda, deri gibi predominant T hücreleri olarak görülürler(1,3,10,14).

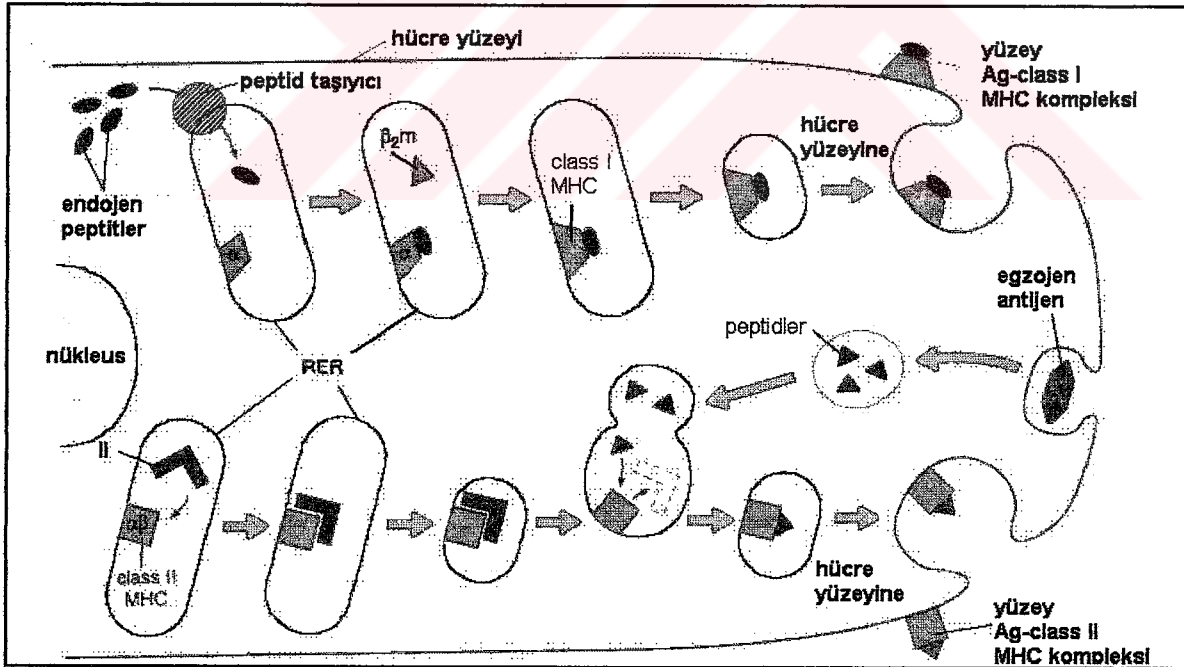
1.2.3. Immün Hücre Etkileşimi

Immün hücre etkileşimi adaptif immün cevabın bütün fazlarında oldukça önemlidir. B hücre antijenine benzemeyen (Ig), "native antijen" olarak tanımlayabileceğimiz, TCR, "antigen-presenting" hücrelerinde (APC) bulunan HLA-A, -B, -C antijenleri (HLA klas I) ve HLA-DR, -DP, -DQ antijenleri (HLA klas II) gibi MHC moleküllerinin oluşturduğu antijenik peptitleri tanıyabilir. MHC, peptitlerinin oluşturduğu protein yapısının içinde bir oluğa sahiptir. Klas I MHC molekülleri vücuttaki bir çok nükleuslu hücrelerde bulunur. Klas II MHC molekülleri B hücreleri ve makrofajlarda da bulunur. Klas I HLA moleküllerindeki olukta bulunan proteinler, hücrelerde normal olarak yapılır ve oluğa girerler. Eğer hücreler virüslerle enfekte ise peptitler viral peptitleri de içerirler. Klas II HLA moleküllerinin oluklarında bulunan peptitler aşı ve bakteriyel proteinler gibi egzojenöz antijenlerden kaynaklanırlar. Bu proteinler APC (makrofaj ve B hücreleri) tarafından alınır ve klas II HLA moleküllerin oluklarına yerleştirilir. TCR peptit taşıyan HLA molekülü ile etkileşime girer. "signal transducing molecules" ün CD3 kompleksi ile fiziksel ve fonksiyonel bağlantı kurar, T hücrelerine sitokin salgılaması için uyarı gönderir, sonuç olarak T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu sağlanmış olur.

T hücrelerinin başlıca iki ana fonksiyonu vardır. Birincisi B hücre yüzey moleküllerine bağlanabilen membran molekülleri ve sitokinler aracılığı ile B hücrelerinin antikör yapımını uyarmak. İkincisi, tümör hücreleri ve virüslerle enfekte hücreleri öldürmektir. T hücrelerinin bu fonksiyonları yapmak için ilk önce hedef hücre veya APC 'ye bağlanır. T hücreleri hedef hücre ve APC 'ye oldukça yüksek afiniteyle bağlanır. T hücrelerinde TCR' dan başka çok farklı moleküller vardır, bunlar APC ve hedef hücrelere bağlanan moleküllerdir. Örneğin CD4 molekülü bulunduran helper T hücreleri direkt olarak APC' deki klas II MHC moleküllerine bağlanır. CD8 bulunduran "killer" T hücreleri hedef hücredeki klas I MHC molekülüne bağlanır. CD4 ve CD8 moleküllerinin her ikisinin fonksiyonları, T

hücre aktivasyonu ve p56-lck protein kinaza intrasellüler fiziksel bağlanmayı içerir. CD45'in sitoplazmik uzantısı olan tirozin fosfataz T hücrelerinin uyarı düzenleme kapasitesini regüle eder ve p56-lck CD45 fosfataz aktivitesi için substrat özelliği gösterir. CD45 izoformları T lenfositlerde bulunur (CD45RO memory T lenfositlerde, CD45RA saf supresör T lenfositlerde). T lenfositler üzerindeki LFA-1 ICAM-1 (intrasellüler adhezyon molekülü) denen proteine bağlanır, yeni düzenlemeyle CD54 APC 'lerde. T lenfositlerdeki CD2 APC 'lerdeki LFA-3'e (CD58) bağlanır. Antijen bulunan hücrelere T lenfositlerin adhezyonuyla helper T lenfositler stimüle olur ve CD40 ligand ve gp39 gibi hücre yüzey molekülleri ve interlökinler yapılır, bunlar B lenfositler için yardım sağlar ve sitotoksik T lenfositler hedeflerine doğru stimüle olurlar.

Şekil 5: Klas I ve klas II MHC moleküllerini içeren HLA moleküllerinin hücre içi antijen transport ve toplanması. KER: Kaba endoplazmik retikulum, li: "invariant chain", β_2m ; β_2 -mikroglobulin.



Helper T lenfosit (TH) immün cevapta orkestra Őefi görevi görür.       immün cevapta rol alan diĒer iki efektör hücrenin (sitotoksik T lenfosit ve immünglobulin salgılayan plazma hücresi) aktivasyonu için Th 'e ihtiyaç vardır. TH aktivasyonu immün cevapta erken ortaya çıkar ve en az iki uyarıya ihtiya ı vardır. İlk uyarıyı antijen-MHC kompleksine baĒlanan TCR yapar. İkinci "costimulatory" uyarı da APC ile kontak gerektirir ve T lenfosit yüzeyindeki farklı bir "signal-transmitting" proteinin APC 'de ki spesifik ligandına baĒlanmasıyla ortaya çıkar. Bu iki uyarı TH lenfositten İnterlökin-2 (IL-2) diye bilinen bir sitokin salgılanmasına neden olur ve aynı zamanda kendi yüzeyinde IL-2 reseptörlerin oluŐmasını saĒlar. IL-2 T lenfositler için oldukça yüksek mitojenik etkiye sahiptir ve aktive T lenfositlerin proliferasyonu için temel ihtiyaçtır. IL-2 proteininin yarılanma ömrü çok kısadır. Bu nedenle etkisini oldukça kısa sürede gösterir. IL-2 etkisini sekrete edildiĒi hücre yüzeyinde, sekrete eden hücreyi aktive ederek gösterir. Bu etkisine "otokrin etki" denir. Aynı zamanda hemen civarına da etki gösterebilir . Bu etkisine de "parakrin etki" denir. Bu etki özellikle sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonu için çok önemlidir. Ek olarak aktive TH lenfositler "promote the growth" adlı , B lenfosit, makrofaj ve diĒer tip hücrelerin fonksiyonlarını farklılaŐtırıcı, başka sitokinler de salgırlar.

TH lenfosit ile APC kontaĒı, APC 'de interlökin-1 (IL-1) salgılanmasına neden olur. IL-1 ilk olarak otokrin etki ile APC yüzeyindeki MHC proteinleri ve deĒiŐik adhezyon moleküllerinin miktarını artırmaya başlar. APC 'nin yüzeyindeki klas II MHC yerleşimi artar. IL-1 aynı zamanda parakrin fonksiyonu sayesinde TH lenfositlerden IL-2 salgılanmasını ve yüzey IL-2 reseptörlerinin artışını saĒlar. Makrofajlar büyük miktarda IL-1 salgırlarken, aynı zamanda "tumor necrosis factor" (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) adlı sitokinlerde salgırlar. Bu sitokinlerde IL-1'e benzer ve sinerjik etki yaparlar.

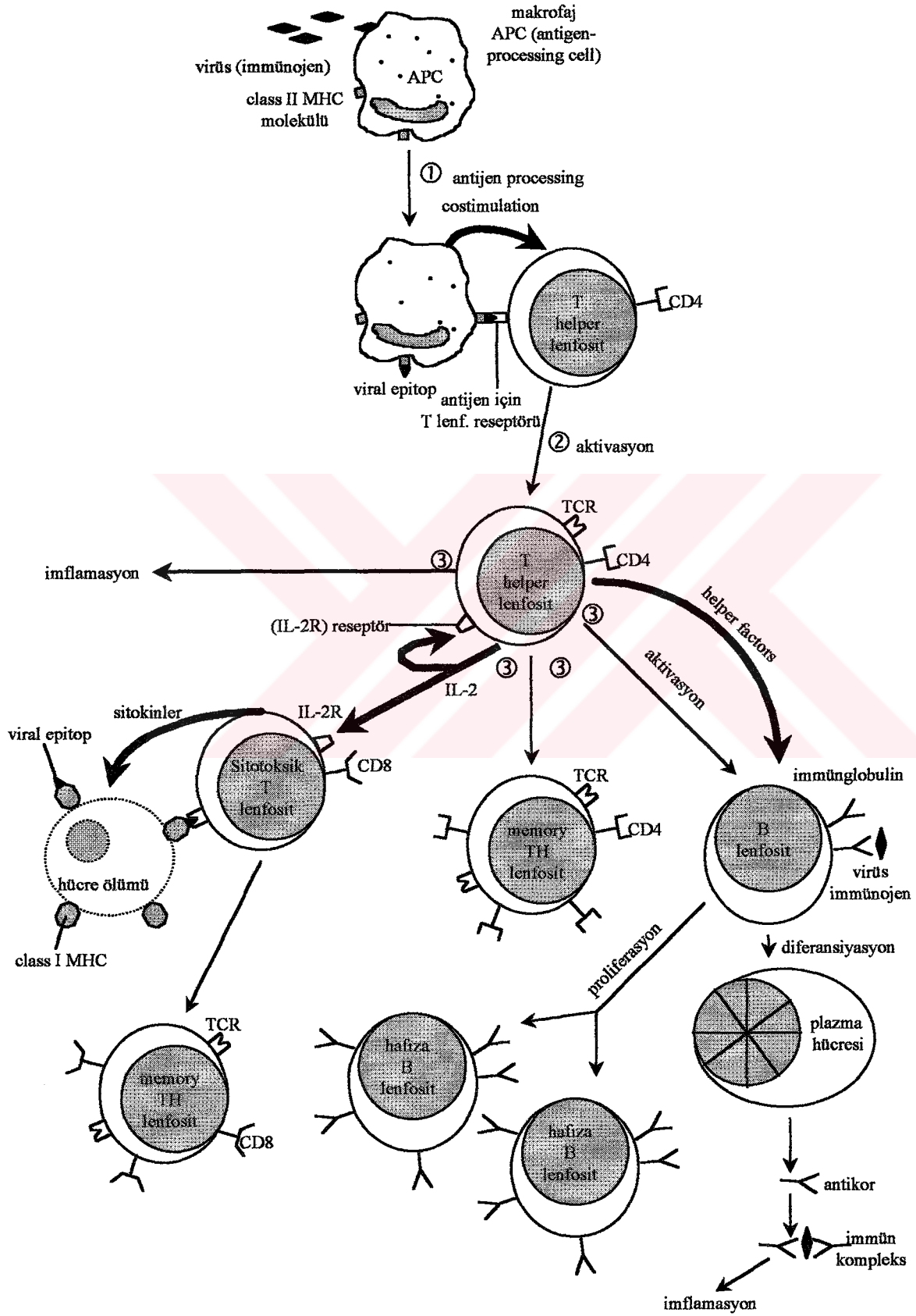
TH lenfositlerinin salgıladıkları IL-2, IL-4 ve IL-6 çok küçük bir çevrede B lenfositlerini uyararak antijene karşı aktive olmalarını ve spesifik antikor salgılamalarını saĒlar.

Sitotoksik T lenfositlerinin fonksiyonu ise yüzeylerinde yabancı antijen bulunduran hücreleri eradike etmektir ( rneĒin virüsle enfekte olmuş host hücresi). Tc lenfositler CD4' n aksine yüzeylerinde CD8 proteini bulundururlar, bu nedenle klas II MHC proteinlerinin aksine klas I MHC proteinleriyle baĒlanmış

antijenleri tanır. TC lenfositlerinin aktivasyonu içinde iki uyarıya ihtiyaç vardır. İlkin TC lenfositlerinin yüzeyindeki yüksek afiniteli IL-2 reseptörlerinin uyarılması oluşturur. İkinci uyarıyı ise komşu aktive olmuş TH lenfositlerinin salgıladıkları IL-2 sitokinleri oluşturur. Bu iki uyarını TC lenfositin aktive olması ve sitotoksik özellik kazanmasına neden olur, böylece bağlandığı hücreyi öldürür. Bazı durumlarda TC lenfosit salgıladığı spesifik toksinleri ile hedef hücreyi öldürür. Aktive TC lenfosit bu özelliğinin yanı sıra proliferasyona da uğrar. Prolifere olan TC lenfositler aynı antijen spesifitesi gösterirler(3).

Her ne kadar kord kanında CD3+ hücreler adult ve çocuklara nazaran daha az ise de gerçekte bütün normal infantlarda T lenfositler yüksek miktarlarda bulunurlar. Ek olarak CD4, CD8 oranı (3.5-4:1) kord kanında çocuk ve adulrlara göre (1.5-2:1) genellikle daha yüksektir. Gerçekte kord kanındaki bütün T lenfositler CD45RA (saf) isoformunu taşır ve hayatın ilk 2-3 yılında CD45RO+ lenfositlere göre biraz daha fazla dominans gösterir. Daha sonra her iki isoformu taşıyan hücrelerin miktarları eşitlenir. T-helper hücreler aktive oldukları zaman salgıladıkları sitokinlere göre subgruplara ayrılırlar. TH1 hücreleri IL-2 ve INF-g salgılar, o suretle de sitotoksik T lenfositlerin gelişiminde ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında rol oynar. TH2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 üretir, alerjik duyarlılaşma ve B lenfosit cevabını sağlar. Kord kanı T lenfositleri normalde fitohemaglütinin (PHA) ve concanavalin-A (Con-A) gibi T lenfosit mitojenlerine karşı cevap yeteneğine sahiptirler. Ayrıca bunlar normal miks lökosit cevabını artırma kabiliyetleri de vardır. Bu yüzden kord kanı T lenfositlerinin testlerinde bu cevapların olmaması primer T lenfosit disfonksiyonunu gösterir. Normal yenidoğan infant doğumda antijene spesifik T lenfosit cevabı geliştirme yeteneğine sahiptir. Hayatın ilk gününde yapılan BCG aşısından birkaç hafta sonra bakılan PPD reaksiyonunda kuvvetli pozitiflik bunun bir kanıtıdır. Tanı konmamış şiddetli T lenfosit defektli infantlarda T hücre fonksiyon seviyeleri düşebilir o nedenle artık bir çok hastanede küçük infantlara rutin olarak irradie kan ürünleri kullanmaktadır.

Şekil 6: Şematize bir immün cevap



1.3. Natural Killer (NK) Hücreler

Natural killer hücreler T ve B lenfositlerden farklı bir lenfosit grubunu oluştururlar. NK hücreleri geniş hücrelerdir, sitoplazmik granüller içerirler ve tümör hücreleri ve virüsle enfekte hücreleri öldürme kabiliyetindedirler. NK hücreler aynı zamanda bazı sitokinler üretilip çeşitli hücreleri ve immün olayları stimüle edebilme kabiliyetine de sahiptirler(3).

1.3.1. NK (Natural Killer) Hücre Gelişimi ve Farklılaşması

NK hücre aktivitesi 8-11. gestasyon haftasında fetal karaciğerde bulunmuştur. NK hücreleri kemik iliği prekürsörlerinden köken alırlar. NK hücrelerinin gelişimi için, her ne kadar timusta NK hücreleri bulunsun da timusa gerek yoktur. T ve B hücrelerine benzemez, gelişimi sırasında antijen reseptör oluşumu göstermez. Gerçekte bütün NK hücreleri CD16 ve CD56 yüzey molekülleri taşırlar. CD57 (%30-40), CD7, CD2 (%70-90) ve CD8 (%30-40) gibi diğer antijenler de bulunur. NK hücrelerinin gelişimi için gerekli olan bazı şartlar T ve B hücrelerinden çok farklıdır. Bu nedenle T ve B hücre eksikliği olan insanlarda bol NK hücresi bulunur veya NK hücresi olmayan insanlarda da normal T ve B hücresi olabilir. Kemik iliğinden ayrılan NK hücresi dolaşıma girer ve dalağa göç eder. Dolaşımdaki lenfositlerin %15 kadarını NK hücreleri oluşturur, splenik lenfositlerin ise %3-4 kadarı NK hücreleridir. NK hücreleri aynı zamanda belirli bir düzeyde akciğer interstisiumunda, intestinal mukozada ve karaciğerde de bulunur. Timus ve lenf nodüllerinde nadirdir ve torasik duktusta genellikle bulunmaz. NK hücreleri spesifik olarak normal allojenik antijenleri tanır. Bu paterni kontrol eden genetik lokus her ne kadar 6. kromozomda Klas 1 MHC geninde haritalanmış olsa da geleneksel MHC alloantijenik lokustan farklıdır, (1,3,10,11).

1.3.2. NK Lenfosit Fonksiyonu

NK hücrelerinin farklı bazı özellikleri sitolitik fonksiyonunu antijen-spesifik sitolitik T hücrelerinden ayırır. Tümör hedef hücrenin NK tarafından lizisi için hedef hücrenin yüzeyinde MHC molekülü taşımasına gerek yoktur. NK hücrelerinin

tümör hedef hücrelerine karşı aktiviteleri spontandır, hedef hücre ile daha önce karşılaşması gerekmemektedir. Sitolitik T hücrelerinde ise bu hücre ile daha önce karşılaşması ve onu tanımış olması gerekmektedir(3).

NK hücre yüzeyinde tümör hedef hücrelerini tanıyıp cevap verecek yüzey reseptörleri henüz iyi tanımlanabilmiş değildir. NK hücrelerinin malignansilere karşı hostun defansında anahtar rol oynadığı kabul edilebilir fakat bunun deneysel gösterilmesi oldukça zordur. Bazı lenfokinler, özellikle IL-2 NK hücrelerini malign hücrelere karşı aktive ederler. Bu aktive olmuş NK hücreleri "lymphokine-activated killer" (LAK) hücreler olarak adlandırılırlar. Bu nedenle IL-2 antineoplastik tedavide potansiyel bir ajan olarak öne çıkmaktadır.

Aynı zamanda IL-2 tarafından sitolitik T hücreleri de aktive olarak LAK aktivitesi kazanırlar. NK hücreleri yüzeylerinde CD16 ve CD56 molekülleri bulundururlar. CD3, CD16, CD56 tayini ile NK hücreleri diğer lenfositlerden ayrılabilir. NK hücreleri CD3 -, CD16+CD56+'dırler.

NK hücreleri yüzeyi antikorla kaplanmış hücreleri de öldürebilirler. Buna antikora bağlı hücrel sitotoksiste özelliği denir.

İnsanlarda, tekrarlayan viral enfeksiyonlar, özellikle de varicella-zoster virüs, sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonları selektif NK hücre eksikliğinin klinik manifestasyonudur. Bu durum bize NK hücrelerinin viral enfeksiyonlarda büyük rol oynadığını göstermektedir. NK hücreleri aynı zamanda bazı parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlarda da olaya katılmaktadır(3).

1.4.Humoral İmmünite.

1.4.1.B Hücre Gelişimi ve Farklılaşması

B hücre gelişimi intrauterin 7. haftada başlar. Fetal karaciğerde bulunan CD3+ stem cell, intrauterin 8. Haftada klavikula, 10. Haftada uzun kemiklerin kemik iliğinde görülmüştür. Pro-B hücresi stem cell 'den sonra gelen hücredir ve yüzeyinde CD34 ve CD10'un her ikisi de bulunur. Bir sonraki dönem pre-pre-B hücre dönemi, bu dönemde immünglobulin genleri oluşur fakat sitoplazmik μ ağır zincirleri veya IgM görülmez. Bu hücrelerde daha sonra membran CD34, CD10,

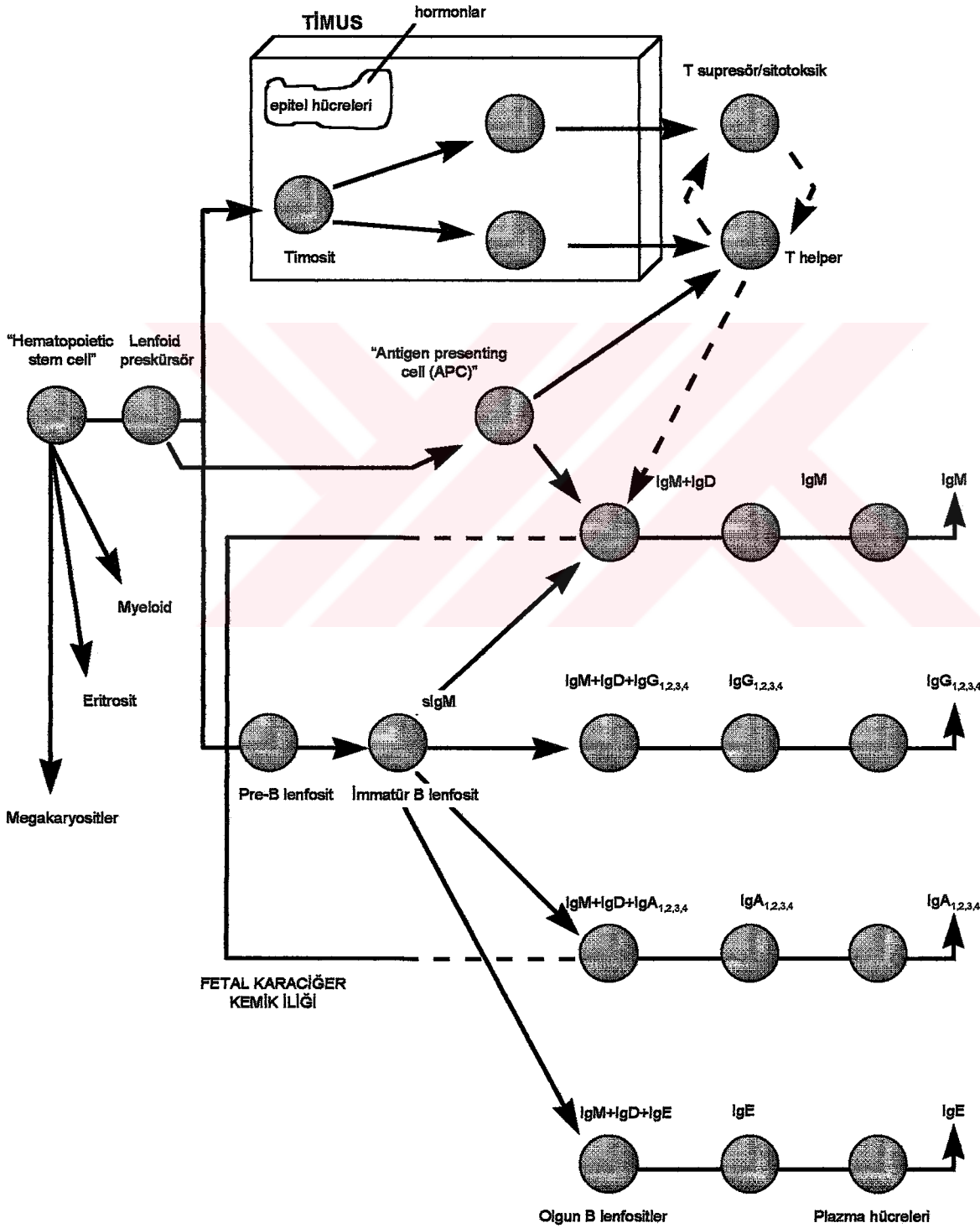
CD19 ve CD40 proteinleri ve daha sonra CD73, CD22, CD24, CD38 eklenir. Daha sonra pre-B hücresi dönemi, bu hücreler sitoplazmik μ ağır zinciri vasıtasıyla ayrılırlar fakat slgM görülmez çünkü henüz immünglobulin hafif zincirleri üretilmemiştir. Bu hücrelerde pre-pre-B hücre dönemindeki CD34, CD10 antijenleri kaybolup diğer bütün CD antijenlerini taşımaya devam ederler. Ek olarak CD21 eklenir. Bir ileriki dönem olan immatür-B hücre döneminde hücrelerde artık slgM görülmeye başlamıştır (çünkü hafif zincir genleri düzenlenmiştir artık) fakat slgD hala yoktur. CD38 kaybolur, fakat diğer bütün pre-B-hücre antijenleri kalır. Antijene bağımsız B-hücre gelişimin son evresi matür veya virgin-B hücre dönemi, hem slgM hem de slgD 'yi taşır, CD23 bu dönemde kazanılır ve immatür-B hücre dönemindeki tüm yüzey antijenlerini taşır. Pre-B hücreleri intrauterin 7. haftada. slgM+ ve slgD+ hücreler 7-11, haftada ve slgD+ ve slgA+ B hücreler 12-13. Haftada fetal karaciğerde bulunabilir. Embriyonik hayatın 14. Haftasında dolaşımda slgM ve slgD taşıyan lenfositlerin yüzdesi, cord kanı ile aynı iken adult kanından hafifçe yüksektir(1,10,11,15).

Şekil 7: Antijene bağımlı olmayan B hücre gelişimi.

	Stem Cell	Pro-B	Pre-Pre-B	Pre-Pre-B	Pre-B	İmmatür-B	Matür B
							
CD34	+	+	+	+	-	-	-
CD10	-	+	+	+	-	-	-
CD19	-	-	+	+	+	+	+
CD40	-	-	+	+	+	+	+
CD73	-	-	-	+	+	+	+
CD22	-	-	-	+	+	+	+
CD24	-	-	-	+	+	+	+
CD38	-	-	-	+	+	-	-
CD21	-	-	-	-	-	+	+
CD23	-	-	-	-	-	-	+
IL-7 Reseptör	-	+	+	-	-	-	-
IL-3 Reseptör	-	+	+	+	+	-	-
IL-4 Reseptör	-	-	-	-	+	+	+
Ig gen oluşması	-	-	+	+	+	+	+
IgM Ekspresyon	-	-	-	-	Sitoplazma	Yüzey	Yüzey
IgD Ekspresyon	-	-	-	-	-	-	Yüzey

Antijene bağımlı B-hücre gelişimi, direkt olarak antijenlerin matür veya virgin B hücrelerini yüzeylerindeki slg 'ini uyarmasıyla başlar. Sonuç B hücrelerinin farklılaşmalarıdır, bunlar antijene spesifik immünglobulin sentez ve sekrete edebilen slg+ memory B hücreleri ve plazma hücreleridir.

Şekil 8: B lenfositlerinin ontojenik gelişimi



Bir B hücresi aktive edildiği zaman bu lenfosit çoğalarak bazı klonları hafıza B hücreleri diğerleri de matür plazma hücrelerine dönüşürler. Plazma hücreleri oval veya yumurta şeklinde olup geniş aksentrik nükleuslu çok sitoplazmalı hücrelerdir. Koyu boyanan kromatin grupları plazma hücresinin içindeki nükleer membranın iç yüzeyine dağılmış bir şekilde gözlemlenip ışık mikroskopunda saat yüzü denen karakteristik bir görünüm oluştururlar. Protein sekresyonu yapan organeller para nükleer golgi aparatusu ve bir çok endoplazmik retikulumlarıyla birlikte iyi bir şekilde gözlemlenirler. İmmünglobulinler plazma hücre yüzeyinde genellikle görünmeyip bunlar sitoplazmada sentezlendikten sonra ekstrasellüler alana salgılanırlar. Plazma hücrelerinin yaşam süresi (bir kaç hafta) relatif olarak kısadır. Yeni plazma hücreleri devamlı olarak sentezlenmediği sürece hazır bulunanlar ölür ve immünglobulinler daha fazla sentezlenmez. Böylece B hücrelerinin aktivasyonu tipik olarak geçici bir proliferasyon dalgasına yol açıp antikor sekresyonunda bir sekresyona ve daha sonra birkaç gün veya hafta sonra yavaş yavaş azalmasına yol açar(3,15).

B serisi hücrelerinin ana fonksiyonu kana ve diğer vücut sıvılarına antikor salgılayarak bu bölgelerde yabancı işgalcilerin yaşamalarını zorlaştırmaktır. Humoral immünite de rol oynayan ana hücrelerdir. Yani etkileri doku sıvıları içerisinde gösterir. B hücreleri aynı zamanda immün sistemde diğer iki fonksiyonu da yerine getirirler. Bu fonksiyonlardan ilki yabancı cisimlerin T lenfositlerce tanınmasını sağlamak, ikincisi ise aktive olmuş B hücrelerinin farklı çok sayıda lenfokinler ve faktörler salgılayarak immün sistemde önemli rolleri olan diğer hücrelerin aktivite olması ve çoğalmasını sağlamaktır(3).

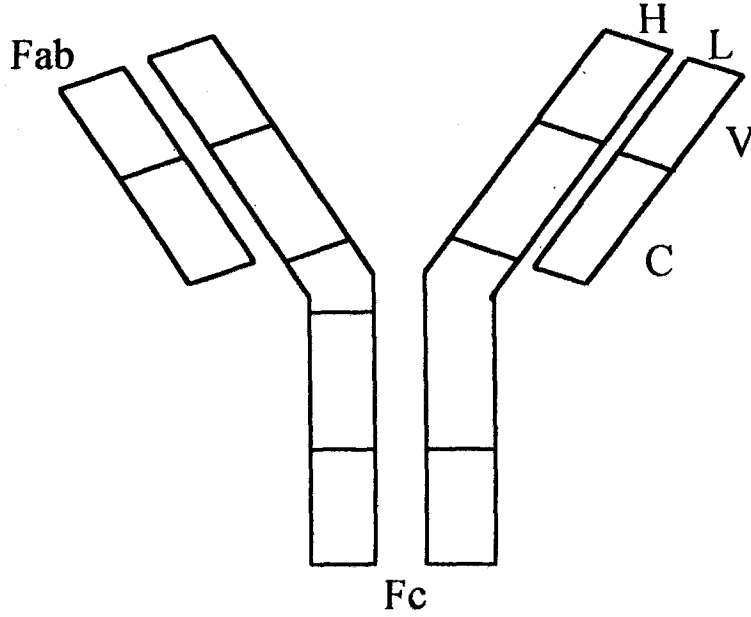
1.4.2. İMMÜNGLOBULİNLER

İmmünglobulinler antikor aktivitesine sahip proteinlerdir ve humoral immünitinin mediatörleri olarak kan akımında, dokularda ve ekzokrin sekresyonlarda serbest moleküller olarak bulunur. Serbest Ig 'lerin antijen bağlama dışındaki fonksiyonları; B lenfosit yüzeyinde membran bütünlüğünü korumak, B lenfosit yüzeyindeki antijeni tanıma, fagositozun kolaylaştırılması, transplasental geçiş, kompleman fiksasyonu, opsonizasyon, nötralizasyon, sekresyonlar içine transport, immün kompleks yapımıdır.

İmmünglobulinlerin genel yapısal özellikleri: İmmünglobulinler %82-96 polipeptit ve %4-18 karbonhidratlardan oluşan glikoproteinleridir. Serum proteinleri elektroforez ile fraksiyone edildiği zaman, immünglobulinler ayrı bir bant oluştururlar. Bu banda gamma globulin bandı adı verilir. Her immünglobulin molekülü iki farklı tip polipeptitten meydana gelmiştir. Bunlardan daha büyüğüne, ağır zincir (H) "heavy chain", daha küçüğüne ise hafif zincir (L) "light chain" adı verilir. Her immünglobulinler molekülü eşit miktarda hafif ve ağır zincir polipeptitleri içerir yani immünglobulin iki hafif ve iki ağır zincirin birleşmesi ile meydana gelmiş dört zincirli bir yapıdır. Bunlara H_2L_2 şeklinde genel bir formülasyon yapılabilir. Hafif zincir kappa (κ) veya lambda (λ) tipinde olup, sırasıyla 2 ve 22. Kromozomlarda kodlanan genetik kontrol altındadır. IgM, IgD, IgG, IgE ve IgA 'nın ağır zincirleri sırayla mu (μ), delta (δ), gamma (γ), epsilon (ϵ) ve alfa (α) olarak isimlendirilmişlerdir. Bu zincirler nonkovalent bağlarla bir arada tutulur, aynı zamanda zincirler arasında bilateral simetrik yapıyı korumak için kovalent yapıda bisülfid köprüleri bulunmaktadır. Hafif veya ağır zincirlerin N-terminal bölgelerine "variable region" değişken bölge (V) adı verilir. Diğer kısma ise "constant region" sabit bölge (C) adı verilir. Değişken bölgelerdeki aminoasit dizilimleri farklı olabilmektedir. Sabit bölgedeki aminoasitler ise hep aynıdır. Değişken bölgelerde antikor birleşme kısımları vardır, sabit bölgeler ise immünglobulinlere ilişkin spesifik özellikler taşırlar. Değişken bölgeler dışında immünglobulinlerin aminoasitlerinin çevresinde yer alan bükülebilir alanlar sayesinde immünglobulinler kendi etraflarında kıvrılarak spiral şeklini alır ve yumaklaşırlar. Bu sebeple fazla sayıda antijeni spesifik olarak bağlayabilirler. Bağladıkları antijenin yapısına göre bu spiraller farklı açılımlar gösterir(1,2,3).

İmmünglobulinler iki komponentden oluşur. FAB (Antijen Bağlayan Fragman) adı verilen, birbirine eş molekül ağırlığında ve antijen bağlama yeteneğinde olan bir çift parçadan oluşur. FC (kristalize olabilen fragman) ise kolayca kristalize olma özelliğinde olan komponenttir. Fc parçasının molekül ağırlığı 48000 dalton, FAB parçasının molekül ağırlığı ise 52000 daltondur. FC parçasının; kompleman fiksasyonu, transplasenter geçiş ve mast hücrelerine bağlanma fonksiyonları vardır, immünglobulinin vücuttaki çeşitli hücrelere bağlanma ve dağılımını tayin eder.

Şekil 9. IgG molekülünün şematik yapısı



Beş immünglobulin izotipi vardır. Her birinin ağır zinciri kendisine özgüdür. IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. IgG ve IgM sadece kompleman fikse edici izotiplerdir ve kanda ve diğer vücut sıvılarında infeksiyöz ajanlara karşı korunmada en önemli immünglobulinlerdir. Fetal B lenfositlerin plazma hücrelerine, immünglobulin sentez ve sekrete eden hücrelere farklılaşma kapasitesi olmasına rağmen yaklaşık intrauterin 20. haftaya kadar fetal lenfoid dokuda genellikle bulunmazlar. Peyer plakları beşinci gestasyon ayında belirgin miktarda görülür ve plazma hücreleri 25. gestasyon haftasında lamina propriada görülür. Doğumda lenf nodüllerinde primer foliküller olabilir fakat sekonder foliküller görülmezler. İnsan fetüsü intrauterin 12. Hafta civarında maternal IgG almaya başlar ve doğuma kadar miktarı giderek artar. Kord kanında normalde az miktarda IgM (adult miktarın %10'u) ve eser miktarda IgA, IgD, IgE bulunur. Bu immünglobulinlerden hiç birisi plasentayı geçemez, bunların fetal orijinli olduğu sanılmaktadır. Bu görüş noninfekte fetüslerde muhtemelen bazı antijenik stimulusların plasentayı geçtiklerini ve immün cevabı provake ettiklerini göstermektedir. Daha önce antijen alımı hikayesi olmayan infantlarda bazen antijenlere karşı reaginik antikorlar saptanmıştır (örn. yumurta beyazı), bu durum antijene karşı IgE antikor sentezini prenatal anneden gelen antijenlerin oluşturduğunu düşündürmektedir.

Yenidoğan infantlar gram negatif mikroorganizmalar ile enfeksiyona oldukça hassastırlar. Bunun sebebi yenidoğanda anneden IgM geçmemesi sebebi ile IgM düzeyleri, "heat-stable" opsoninlerin ve C3b'nin miktarları yenidoğanlarda adultlara göre daha düşüktür. Bu faktörler, muhtemelen yenidoğanın polimorfonükleer lökositlerinin bazı mikroorganizmaları fagosit etme yeteneğinde ki azalmadan sorumludur. Maternal geçen IgG antikorlar gram pozitif mikroorganizmalar için "heat-stable" opsoninler gibi davranır aynı zamanda IgG antikorları virüslere karşı da uygun bir koruma oluştururlar. IgG2 subgrup relatif eksikliği durumunda da kapsüler polisakkarit antijenlere karşı antikor cevabında eksiklik meydana gelebilir. Prematüre infant term infanta göre daha az maternal IgG alır bu nedenle de mikroorganizmaların bütün tiplerine karşı serum opsonik aktiviteleri düşüktür.

Tablo 2. Başlıca insan immünglobulin sınıflarının fizik özellikleri

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Sedim. Katsayısı	6 - 7	7	19	7 - 8	8
Mol. Ağırlığı	150.000	60.000	900.000	80.000 400.000	190.000
Kompl. Fiksasyon	+	0	++++	0	0
Serum Konst.	1000	200	120	3	0.05
Temel 4 Peptit ünitelerinin sayısı	1	1.2	5	1	1
Ağır Zincirler	Gamma (γ)	alpha (α)	mu (μ)	delta (δ)	epsilon (ϵ)
Serum Yarılanma Zamanı (Gün)	23	6	5	3	2
Plasental Transfer	+	0	0	0	0
Reaginic Aktivite	?	0	0	0	++++
Antibakteriyel Lizis	+	+	+++	?	?
Antiviral aktivite	+	+++	+	?	?

1.4.2.1. Immünglobulin Tipleri:

Immünglobulin G (IgG)

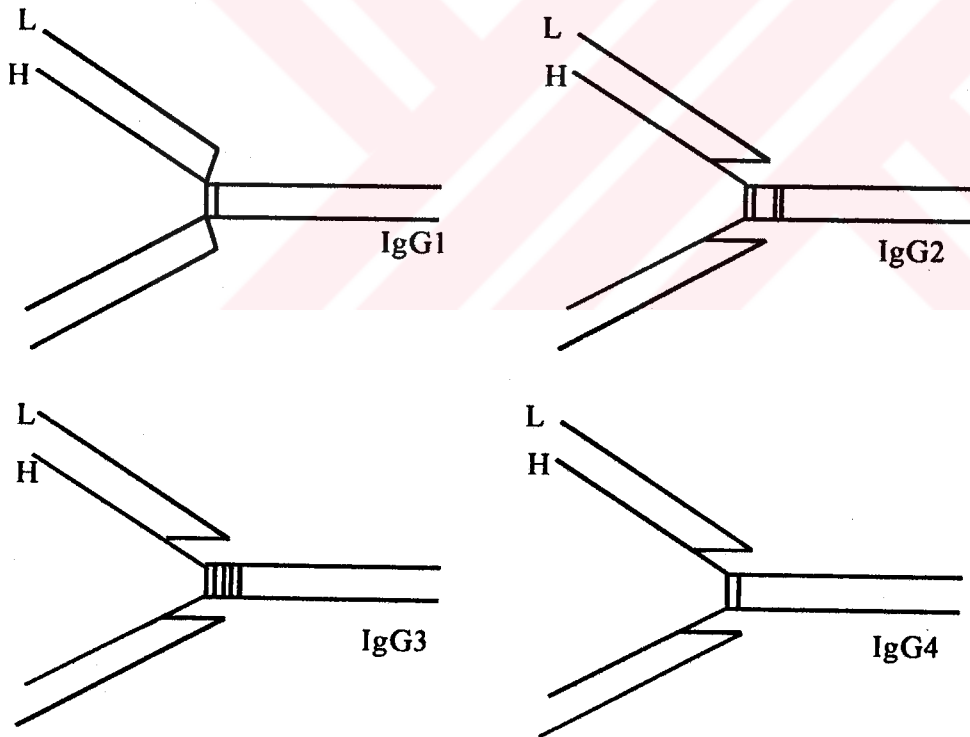
Normal adultlarda serumdaki total immünglobulinlerin yaklaşık %75'ini IgG oluşturur ve sekonder humoral immün yanıt boyunca en fazla üretilen antikordur. Elektron mikroskopu ile bakıldığı zaman Y şeklinde olduğu görülür, Y 'nin iki kolunun 180 dereceye kadar açılabilirdiği görülür (2). Molekül ağırlığı 150.000 daltondur. IgG 'nin 4 subgrubu vardır, bunlar yaklaşık olarak: IgG1,%60-70; IgG2, %14-20; IgG3, %4-8; IgG4, %2-6 civarındadır. Bu değerler kişilere göre bir dereceye kadar değişiklik gösterir. IgG insan plasentasından geçebilen tek immünglobulin tipidir, bu nedenle yenidoğanı hayatının ilk ayında enfeksiyonlara karşı korur. Plasentadan geçme özelliği subgruplarda eşit değildir, IgG2 diğerlerine nazaran daha az geçer. Antijen ile birleşmiş IgG 'nin kompleman bağlama yeteneği vardır, bu yetenekte subgruplarda eşit değildir (IgG3 > IgG1 > IgG2 > IgG4). IgG4'ün klasik yoldan kompleman fiksasyon fonksiyonu yoktur, fakat komplemanı alterne yoldan aktive edebilir. Makrofaj ve bazı diğer hücre tipleri IgG 'nin FC parçasını bağlamak için yüzey reseptörleri bulundurlar. Bu reseptörlere IgG1 ve IgG3'ün afiniteleri diğer subgruplara göre daha fazladır (3,10,15,16,17).

Maternal geçen IgG 6-8 aylığa kadar tedrici olarak azalarak kaybolur. Aynı anda infant IgG sentezi (IgG1 ve IgG3, IgG2 ve IgG4 den ilk 1 yaş içinde daha hızlı) adult total IgG düzeyini yakalayınca kadar artar ve 7-8 yaşında sabit düzeye gelir. IgG1 ve IgG4 ilk olarak adult düzeyini yakalar, takiben IgG3 10 yaş civarında ve IgG2 12 yaş civarında yakalar. Infantta total immünglobulin seviyeleri postnatal 4-5. ayda yükselmeye başlar. IgE gelişimi genellikle IgA 'yı takiben başlar. Doğumda protein yapısındaki antijenlere karşı antikor yapım kapasitesi tamdır. Fakat yenidoğan 2 yaş sonrasına kadar polisakkarit yapısındaki antijenlere karşı antikor üretmez, taki polisakkarit bir protein taşıyıcısı ile birleşmedikçe (tip B hemofilus influenza aşısı gibi) (1).

Tablo 3 IgG alt sınıflarının özellikleri

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Total IgG 'nin %	70	20	6	4
Serum Yarılanma Zamanı (Gün)	31 - 35	37 - 40	22 - 24	33 - 36
Plasental Geçiş	+++	+	+++	+++
Kompl. Fiksasyon	++	+	+++	-
Fc Reseptörlerine Bağlanma	+++	+	+++	-

Şekil 10. IgG subgruplarının şematik yapısı.

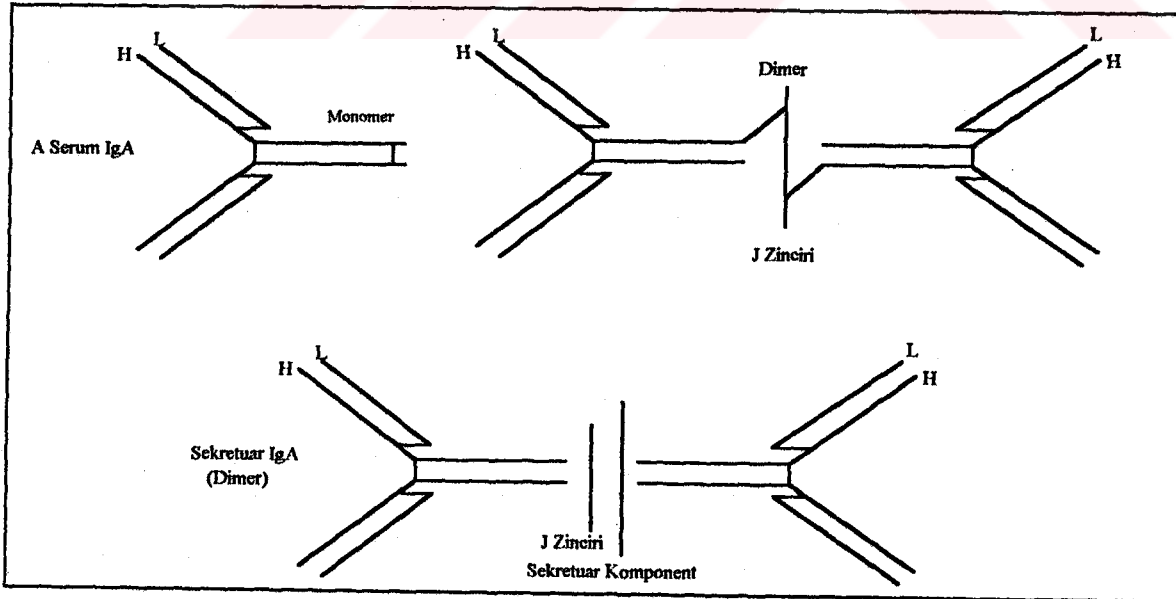


İmmünglobulin A (IgA):

IgA, peyer plakları, tonsiller ve diğer submukozal lenfoid dokudaki B lenfositler tarafından salgılanan başlıca immünglobulindir. Bu nedenle, her ne kadar serumdaki total immünglobulinlerin sadece %10-15'ini oluştursa da, süt, prostatik sıvı, bronşial sekresyon, intestinal mukus, ter, tükürük ve diğer vücut sekresyonlarında bulunan en fazla immünglobulin tipidir. B hücre yüzeyinde IgA, 4 zincirden oluşmuş molekül ağırlığı 160.000 dalton olan monomer şeklinde bulunur. Kanda ve sekresyonlarda ise birbirine "J" zinciri ile bağlanmış multimerik şekilde bulunur, en sık dimerik veya trimerik olarak bulunur. IgA'nın iki sub grubu vardır. IgA1 ve IgA2, bunlar sırasıyla 5:1 oranında kanda ve diğer bölgelerde bulunurlar. IgA için spesifik FC reseptörleri bildirilmiştir fakat çok iyi karakterize edilememiştir.

Kord kanı genellikle tespit edilecek düzeyde IgA içermez. Serum IgA normalde 13. gün civarında ilk olarak saptanır. Tedrici olarak erken çocukluk dönemlerine kadar seviyeleri gittikçe artar ve adult seviyelerini yakalar(3,10,18,19).

Şekil 11. Serum IgA ve sekretuar IgA'nın şematik yapısı.

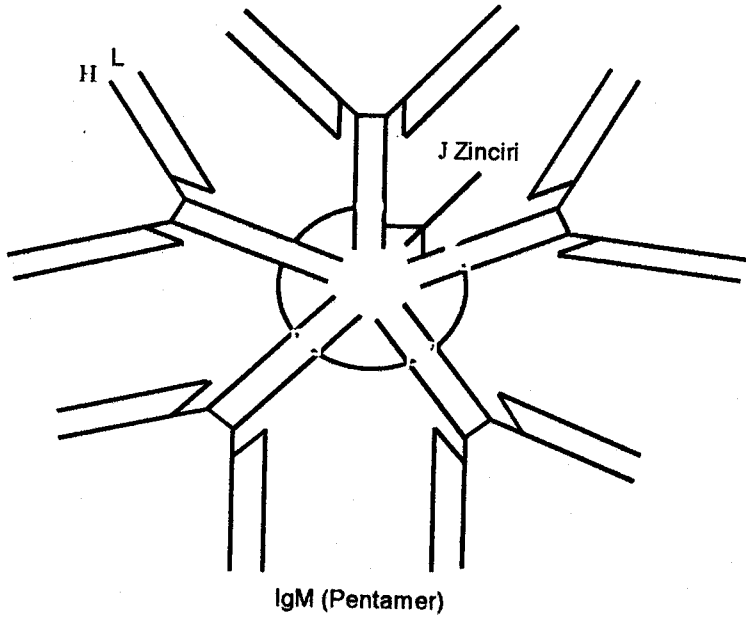


İmmünglobulin M (IgM):

IgM, total serum immünglobulinlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur, molekül ağırlığı 900.000 dalton olan ve "J" zinciri ile birbirine bağlı pentamer yapısında bulunurlar. IgM, antijenlerin büyük bir kısmına karşı oluşan erken primer immün yanıtın başlıca antikorudur. Kan gruplarını belirleyen antijenlere karşı oluşan doğal antikorlarda IgM yapısındadır. IgM (sıklıkla IgD ile beraber) B hücre yüzeyinde en fazla taşınan immünglobulindir, özellikle bakire B lenfositlerin. IgM aynı zamanda en etkili kompleman fikse edici immünglobulindir. Bir molekül antijenle birleşmiş IgM kompleman kaskadını başlatabilme yeteneğine sahiptir. IgM antikoruna spesifik FC reseptörü vardır fakat henüz iyi karakterize edilememiştir.

Neonatal infant IgM sınıfından antikor sentezine başlar ve bebeğin yeni çevresinin büyük antijenik uyarısına cevap olarak, doğumdan kısa süre sonra sentez hızı artar. Prematüre infant da full term infant gibi antikor cevabı gösterme yeteneğine sahiptir. Yaklaşık doğumdan altı gün sonra serum IgM konsantrasyonu aniden yükselir. Bu yükselme 1 yaşından adult düzeylerine ulaşincaya kadar sürer(1,3,10).

Şekil 12. IgM 'in şematik yapısı.



İmmünglobulin D (IgD):

IgD molekül ağırlığı 180.000 dalton olan 4 zincirden oluşmuş monomerik yapıdadır. IgD B lenfositlerinin yüzeyinde oldukça sık bulunmaktadır. IgD nadiren sekrete edilir, normalde kanda eser miktarda bulunur. Hücre yüzeylerinde IgD, IgM ile birlikte bulunur. IgD antijen ile birleşince, hücre içine uyarı iletir, böylece antijene karşı IgM sentezini artırır. IgD 'nin fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir. IgD proteolitik enzimlere veya ısıya relatif olarak dayanıksızdır. İnsülin, penisilin, tiroid antijenleri, nükleer komponentler, süt proteinleri ve difteri toksoidine karşı antikor aktivitesi gösteren IgD bildirilmiştir(3). IgD 'nin B lenfosit farklılaşması ve toleransında henüz açıklanamayan bir rolü olduğu düşünülmektedir(3,10).

İmmünglobulin E (IgE):

Serum total immünglobulinlerinin küçük bir parçasını oluştursa da (%0.004) IgE, alerjik bozukluklarda temel olarak en önemli rolü üstlenmektedir. IgE 'nin molekül ağırlığı 190.000 daltondur. İki önemli imflamatuar hücre tipi olan mast hücreleri ve bazofiller, yüzeylerinde tek tip, yüksek afiniteli spesifik IgE Fc reseptörleri bulundururlar. Bu hücrelerin yüzeyinde IgE devamlı sabit şekilde bulunur, bu nedenle vücut sıvılarında IgE çok düşük seviyelerde bulunmaktadır, IgE molekülleri antijen ile kontak kurduğu zaman, mast hücreleri ve bazofillerden alerjik olayların bir çok belirtilerine neden olan imflamatuar mediatörler salınır. Serum IgE seviyelerinde yükselme, helmint enfeksiyonları ve diğer bazı multisellüler parazit enfeksiyonlarında olur. IgG ve IgD gibi IgE molükülü de monomerik yapıda bulunur (3,10).

2- AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

"Familial mediterranean fever", "recurrent polyserositis", "recurrent hereditery polyserositis", "maladie periodique" adlarıyla da anılan ve temel niteliği, periton, synovyum ve plevranın 12-96 saat süren, kendi kendine iyileşen akut imflamasyon atakları ile karakterize bir hastalıktır. Nadir olmakla birlikte perikard tutulması da söz konusudur. Ateş çoğu kez ataklara eşlik eder, bazen de hastalığın tek belirtisi olarak ortaya çıkar. Ataklar belirsiz aralıklarla tekrarlar ve hastalık yaşam boyu sürer (20,21).

2.1. Tarihçe

Hastalığın tam olmamakla birlikte ilk kez Janeway ve Mosenthal tarafından tekrarlayan karın ağrısı ve kusma ile karakterize "unusual syndrome" olarak tarif edildiği kabul edilmektedir (4,22,23). Daha sonra 1930 yılında Alt ve Barker ve 1937 yılında Althausen 'de bu hastalığı tanımlamıştır. Kesin bir klinik tablo olarak tanımlanması 1945 yılında Siegal tarafından yapılmıştır (4). Siegal ateşli, akut abdominal ve göğüs ağrılı 11 hasta bildirmiştir. Peritoneal ve plevral imflamasyonuna sekonder gelişen karın ve göğüs ağrılarını "benign paroksismal peritonitis" olarak adlandırmıştır (22). 1948'de Reinmann birbirinden farklı klinik antiteleri içeren "benign paroksismal peritonitis" olarak adlandırılan hastaları toplamış ve bunlara "periyodik hastalık" terimini kullanmıştır. 1951'de Cattani ve Mamou hastalığın ailevi özelliğine dikkati çekmişler ve bu dönemden sonra hastalık "ailevi periyodik hastalık" olarak anılmaya başlamıştır. Aynı araştırmacılar hastalığın amiloidozisle ilişkisini de göstermişlerdir 1958'de Heller ve arkadaşları hastalığın Akdeniz kökenli kişileri tuttuğunu saptayarak "familial mediterranean fever" adını ortaya atmışlardır. Bugün bu isim sık olarak kullanılmakla birlikte, hastalığın periyodik ve serozal niteliklerini tanımlamadığı için tüm dünyada kabul edilmemekte ve "recurrent polyserositis", "periodic peritonitis", "recurrent hereditary polyserositis"i içeren diğer isimler de halen literatürde yer almaktadır (4,22).

2.2. Etnik Köken

Hastalık en sık olarak Museviler, Ermeniler, Türkler ve Araplarda görülür. Sıklık bu etnik grupların alt gruplarına göre farklılık gösterir. 15. yüzyılda İspanya'dan Doğu Akdeniz'e göç etmiş olan ve "sefardik" adıyla anılan Museviler hastalığın en sık rastlandığı gruptur, "İraki" olarak isimlendirilen Babil kökenli Museviler ikinci sırayı almakta, buna karşın Avrupa, Avustralya, Güney Afrika kökenli Musevileri kapsayan "Aşkenazi" lerde hastalık seyrek olarak görülmektedir (4). Araplarda her ne kadar diğer bölgelerden de bildirilmişse de özellikle Fas, Tunus, Cezayir, Lübnan, Filistin, Libya, Mısır, Suriye, Irak'taki ailelerde sık bildirilmektedir. Hastalığın özellikle açık tenli Arapları etkilediği görülmüştür. Arap yarımadasın da (Suudi Arabistan, Yemen, Katar, Birleşik Arap Emirlikleri, Bahreyn, Yemen)ve Sudan'da ailevi akdeniz ateşi hastalığı bildirilmemiştir (22). Türkler ve Ermeniler için alt gruplar söz konusu edilmemiştir. Bununla birlikte hastalığa Japonya dahil her yerde çok nadir de olsa rastlanmaktadır (4,24).

2.3. Kalıtım

Ailevi akdeniz ateşinin kalıtsal bir hastalık olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda ailevi geçiş %20-40 olarak verilmektedir. Reinmann 1951 yılında yaptığı bir çalışmada hastalığı bir ermeni ailesinde 5 jenerasyonda göstermiş ve geçişin dominant nitelikli olduğunu belirtmiştir(4). 1961 yılında Sohar ve arkadaşları 350 vakalık 229 ailenin pedigrilerini analiz etmiş ve kalıtımın otozomal resesif olduğunu ileri sürmüşlerdir(6). Khachadurian ve Armenian 150 hastanın bilgilerini değerlendirmişler ve resesif geçişin beklenenden az olduğunu saptamışlar. Naffah ve arkadaşları hastalığın otozomal dominant geçiş gösterdiğini, fakat aile fertlerinin büyük kısmında penetransın inkomplet olduğunu vurgulamışlardır(4). Armenianın 150 olguyu kapsayan serisinde hastalığın ya poligenik özellik taşıdığı veya dış faktörlere bağımlı penetrans gösteren otozomal geçişli olduğu belirtilmektedir(4). En çok kabul edilen görüş hastalığın otozomal resesif geçiş gösterdiği yönündedir (25,26,27,28,60).

Son birkaç yıl içinde başta İsrail olmak üzere değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda hastalığın otozomal resesif geçiş özelliği gösterdiği aile fertleri, belirli bir gen bölgesi için benzerlik veya dis-equilibrium yönünden taranmış ve 16 nolu kromozomun p bölgesinde ailevi akdeniz ateşli hastalar tarafından paylaşılan homolog bir bölgenin varlığı saptanmıştır(29,30,31,27). Bu bölge immünglobulin genleri ile de ilişkili olan bölgedir. Daha sonra bu bölgenin değişik problemlerle taranması ailevi akdeniz ateşi geninin D16595 ile D16580 arasında bulunduğunu göstermiştir. Ancak bu bölge Fas kökenli ailevi akdeniz ateşli 25 hastanın 18'inde homozigot iken, Fas kökenli olmayan ailevi akdeniz ateşli 26 hastanın sadece 6'sında homozigottur. Ailevi akdeniz ateşli olmayan 28 kontrolün ise hiçbirine homozigot değildir (32).

Ayrıca hastalar arasında ve irksal kökenlerine bağlı olarak farklılıklar olabileceği anlaşılmaktadır. Bu genlerin immünglobulin genleri ile ilişkisi, ailevi akdeniz ateşli hastalarda eksikliği gösterilmiş olan C_{5a} inhibitör proteaz geni ile ilişkisi vardır.

Hastalığın seyrinin değişik etnik gruplarda küçük farklılıklar gösterdiği, atakların sıklığının mevsimlerle ilişkili olabileceği ve yüksek miktarda hayvansal yağ içeren diyet, tüberkülin enjeksiyonu, stres, depresyon ve uzun süreli egzersiz gibi bazı etkenlerin krizleri başlatabileceği belirtilmiştir(4).

Ailevi akdeniz ateşi 1962 yılında Blum ve arkadaşları tarafından iki fenotipe ayrılmıştır. Bu ayrım günümüzde de pek çok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (4,22,33). Fenotip 1'de önce , çocukluk veya adölesan çağında başlayan tekrarlayan ateş ve kendi kendini sınırlayabilen serözit ataklarıyla karakterize tipik ailevi akdeniz ateşi atakları görülmekte, ileriki dönemlerde bu hastalarda %26.5 sıklıkla amiloidozis ortaya çıkabilmektedir. Bu tip çoğunluğu oluşturur. Fenotip 2'de ise amiloidozis ilk, bazen de tek bulgudur. (4,22,34).

Hastalığın sık rastlandığı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda HLA ile ilişki saptanamamıştır(4,28).

Hastalığın cinsiyete göre dağılımı ile ilgili yapılmış bir çok çalışmada değişik oranlar verilmiştir. Sohar ve arkadaşlarının 470 olguyu kapsayan bir çalışmasında hastalığın erkeklerde 3/2 fazla görüldüğü bildirilmiştir(4). Barakat ve arkadaşlarının 175 olguyu kapsayan çalışmalarında bu oran 2/1 erkek üstünlüğü şeklindedir(22). Arısoy ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları 41 olguyu kapsayan çalışmalarında

ise bu oran kızlar lehine 2/1 olarak bildirilmiştir. Gedelia ve arkadaşlarının 34 olguluk serilerinde de kızlar çoğunluktadır. Genelde kabul edilen yaygın görüş erkek/kadın oranının 1.7/1 şeklinde olduğudur(4,22).

Hastalığın ilk ortaya çıkma yaşı ile ilgili bir çok araştırma yapılmıştır. Sohar ev arkadaşları hastalığın %60'ının ilk 10 yaş içinde ortaya çıktığı, %90'ının ise ilk 20 yaş içinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Başak bir seride de olguların %75'inin ilk 20 yaş içinde ortaya çıktığı gösterilmiş. Nil Arısoy ve arkadaşlarının serisinde 6 aylık vaka bildirilmiştir(4). O nedenle hastalığın nadiren de olsa süt çocukluğu döneminde de görülebileceği akılda tutulmalıdır.

2.4. Klinik Bulgular

Semptomların dağılımı, hastanın yaşı ve hastalığın süresi ile ilgilidir. Çocukluk yaş grubunda artrit ile ilgili belirtiler daha sık ortaya çıkarken , ileri yaşlarda peritoneaplevral belirti ve bulgular daha sık görülür.

Peritonit çok sık görülür ve çoğu defa hastalığın ilk belirtisidir. Değişik çalışmalarda sıklık %90-98 arasında bildirilmektedir(22). Ateşle beraber aniden ortaya çıkan, bir kadranda başlayıp bütün batına yayılan ağrı yakınması vardır. Fizik muayenede karında distansiyon ve hassasiyet saptanır. Barsak peristaltizmi duyulmaz. Bazen batında tahta sertliği gelişir. Ayakta çekilen direkt batın grafisinde çok sayıda büyük hava sıvı seviyeleri görülür ve tablo tam bir akut batın olayını düşündürür. Özellikle akut apandisit ile karışan bu belirtiler yüzünden hastaların yaklaşık 2/3'ü apendektomi ameliyatı yapılmaktadır(35). Bu dönemde bulantı, kusma, lökositoz vardır ve konstipasyon kaidedir. Belirti ve bulgular 6-12 saat sonra geriler ve genellikle 24-48 saat sonunda kriz geçer ve hasta kendini tamamen iyi hisseder. Bazen krizler "karında hafif bir rahatsızlık duygusu" diye tanımlanabilecek abortif ataklar tarzında da olabilir. Akut atak döneminde batın açılırsa parlaklığını yitirmiş ve hiperemik olarak görülür. Bir kaç mililitre, fibrin ve lökosit zengin bulanık bir eksuda saptanır. Bu olay kriz sonunda tamamen geçer. Ancak bazı olgularda fibröz yapışıklıklar ortaya çıkabilir. Bir seride bu yapışıklıklara bağlı 4 volvulus ve strangulasyon gözlenmiştir(4,22).

Artrit sıklığı çeşitli seriler göre %24-85 arasında değişmektedir. Barakat ve arkadaşlarının artritli olgularının hepsi 12 yaşın altındadır(22). Arısoy ve

arkadaşlarının serisinde artrit sıklığı %61 olarak belirtilmiştir(4). Başka bir seride ise bu sıklık %85 olarak verilmektedir.

Artrit hastalığının ilk ve başlangıçtaki tek belirtisi olabilir. Bu nedenle ailevi akdeniz ateşi, özellikle çocuklarda akut romatizmal ateş ve juvenil romatoid artrit ile karışabilir. Ailevi akdeniz ateşinin artriti genellikle büyük eklemleri tutar, mono veya oligoartiküler tipte olabilir. Eklemlerin tutulma sıklığı sırasıyla dizler, ayak bilekleri, kalça, omuzlar, ayak baş parmakları ve el bilekleri şeklindedir. Artrit diğer bulgulardan daha uzun sürer, genellikle 6-7 gün içinde kaybolur, fakat 2-3 haftaya kadar uzadığı da gözlenebilir. Ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı mutlak bulgulardır. Bazı araştırmacılar ısı artışı ve kızarıklıktan söz ediyorlarsa da, bazıları da bu bulgulara rastlanılmadığını belirtmektedirler. Çocuklarda ağrı, şişlik, hassasiyetle seyreden, intermittan, asimetrik, beraberinde kızarıklık ısı artışı olmayan monoartritler, başka bulgu olmasa da ailevi akdeniz ateşini düşündürmelidir(4). Atak geçince eklem çoğu defa tamamen düzelir. Uzun süren artritlerde özellikle kalça ve dizlerde eklem aralığı daralması ve proliferatif marjinal kemik değişiklikleri ve kas atrofisi ortaya çıkabilir, fakat genellikle kalıcı deformite yoktur. Yaş ilerledikçe artritlik ataklar azalır, peritoneaplevral ataklar artar (4,36).

Plörit üçüncü sıklıkla görülen semptomdur. Tek başına olabileceği gibi peritoneaplevral ataklar tarzında da rastlanabilir. Hastaların bir kısmı abdominal belirtileri ön planda hissedip, göğüs ağrısını algılamayabilirler. Klinik tek taraflı, akut, febril bir plörit gibidir, soluk alma ağrılıdır. Ağrı aynı tarafta omuzda da hissedilir. Solunum sesleri azalmıştır. Radyografide tutulan tarafta az miktarda sıvı görülür. Plörit genellikle 48 saat içinde sekel bırakmadan geçer. Nadiren beraberinde perikardit de ortaya çıkabilir.

Ateş hemen bütün hastalarda krizlerin bir döneminde mevcuttur. Olguların %25'inde titremeye yükselir. Nöbet öncesinde veya nöbetle birlikte görülebilir. Ateş 38-41°C arasında değişebilir. Bir kaç saatten 4 güne kadar yüksek kalabilir, fakat genellikle 24 saatte düşer.

Erizipel benzeri deri lezyonu bir diğer bulgudur. Değişik serilerde %10-46 arasında bildirilmiştir(4). Geniş bir alanı (15-50 cm) kaplayan, kenarları kesin, kırmızı, erizipele benzeyen bir lezyondur; sıcak, hassas ve şiştir. En sık olarak tibia üzerinde, ayak bileğinde ve ayak sırtında görülür.

Ailevi akdeniz ateşinde görülebilen diğer lezyonlar ürtiker, anjionörotik ödem, nonspesifik purupura, subkutan nodüller, nonspesifik pannikülit, derin subkutan vaskülit, flushing, dermatografizm, ekimoz, peteşi ve mukoza ülserleridir(4,28,37).

Ailevi akdeniz ateşinin seyri sırasında Henoch-Schönlein purpurası görülebilir. Sohar ve arkadaşlarının (4) serisinde 15 olguda ve tekrarlayan nitelikte görülmüş, başka bir seride ise bir olguda görülmüştür. Arısoy ve arkadaşlarının (4)serisinde ise bir olguda bildirilmiştir. Bazı yazarlar bu iki hastalığın ortak bir patogenezinin olabileceğini varsayımını öne sürmektedirler(33,37,38).

Ailevi akdeniz ateşi ile beraber tekrarlayan aseptik menenjit, pseudotümör serebri, farenjit, poliarteritis nodoza, kütanöz vaskülit, immun kompleks nefriti, myalji, episklerit, optik nörit, baş ağrısı ve konvülsiyon, over ve testis ağrısı ve hassasiyeti, lenfadenomegali, göz dibinde kolloid cisimler görülebilir (4,33,39,40,41,42,43,44,45). Bunların arasında özellikle tekrarlayan aseptik menenjitin ailevi akdeniz ateşinin tek bulgusu olabileceği ifade edilmiştir.

Çocuklarda ailevi akdeniz ateşi her kronik hastalıkta olduğu gibi büyüme bozukluğuna yol açar.

2.5. Patoloji

Ailevi akdeniz ateşinde seröz zarların, tekrarlayan, nonspesifik ve bakteriyel olmayan akut inflamasyonu söz konusudur. Mikroskopik olarak hiperemi ile birlikte nötrofil, lenfosit, monosit, bazen de plazma hücresi ve eozinofil içeren hücre infiltrasyonu görülür. İnflamatuar eksuda daha çok venül ve arterioller çevresinde yer alır. Ataklar arasında seröz zarlar genellikle normale döner. Nadiren periton yapışıklıkları ve synoviada pannus formasyonu oluşabilir.

2.6. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidozis

Amiloidozis, ailevi akdeniz ateşi dışında, kronik inflamatuvar hastalıklar, juvenil romatoid artrit, kistik fibrozis, inflamatuvar barsak hastalığı, tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlarda da görülebilen, kongo kırmızısı boyası ile homojenöz eozinofilik görünümlü bir materyalin değişik vücut dokularında birikmesidir. Amiloid maddesini kimyasal olarak heterojen, en az 15 farklı tipte protein karışımından oluşan mikrofibriller meydana getirir. Değişik hastalıklarda değişik amiloid tipleri birikir. Amiloidin iki önemli kimyasal şekli vardır. AL: İmmünglobulin hafif zincirlerinden oluşmuştur (Amyloid Light Chain). AA: İmmünglobulin olmayan bir proteinden oluşmuştur (Amyloid Associated). Ailevi akdeniz ateşinde AA tipi amiloid birikir.

Amiloidozis ailevi akdeniz ateşinin bulgularından biri olarak saymak yerine hastalığın özel bir komplikasyonu olarak ele almak daha doğrudur. Ailevi akdeniz ateşi ile birlikte amiloidoza değişik etnik gruplarda farklı sıklıkta rastlanmaktadır. Araplarda çok nadir, Ermenilerde %8, "Aşkenazilerde" %2-12, "Sefardik" Musevilerde %37 oranında bildirilmiştir(4,22,33,34,46,47,48). Ülkemizde yayınlanmış büyük seriler daha çok nefroloji ünitelerine aittir. Muhtemelen bu nedenle amiloidozis oranı çok yüksektir. Arısoy ve arkadaşlarının 44 olguyu kapsayan araştırmalarında bu oran %10 olarak bildirilmiştir(4). Çok sayıda merkezde ve değişik ünitelerde yürütülecek, erişkin ve çocukları kapsayacak çalışmalarda Türkler için de daha sağlıklı amiloidozis sıklığı saptamak mümkün olacaktır.

Ailevi akdeniz ateşinde gelişen amiloidozis, orta boy arteriollerin intima ve media tabakasını, orta boy venüllerin subendotelyal tabakasını, dalak ve renal glomerülleri tutmaktadır. Karakteristik parankim yerleşimi gösteren amiloidozis, ailevi akdeniz ateşinde sık olarak gastrointestinal sistem, adrenal bezler ve böbreği tutmaktadır. Karaciğer ve kalp daha seyrek tutulur (49,50).

Amiloidozisin ortaya çıkması ile ailevi akdeniz ateşinin başlama yaşı, süresi, atakların sıklığı ve şiddeti arasında ilişki yoktur(4,22). Serum amiloid A maddesi krizler sırasında büyük hastalarda artmakta, ancak amiloidoz bazılarında gelişmektedir. Amiloidoz gelişen hastalarda aile insidansı yüksek, eklem tutulması ve cilt lezyonları daha sıktır. Amiloidoz her yaşta ortaya çıkabilir.

Amiloidoz klinikte, başlangıçta böbrek tutulmasına ait belirtiler verir. Önce intermittant, daha sonra devamlı proteinüri şeklinde kendini gösterir. Proteinüri dönemi 3-4 yıl sürdükten sonra nefrotik sendrom tablosu gelişir. Nefrotik sendromlu olguların %60-80'inde 1-2 yıl içinde böbrek yetersizliği ortaya çıkar. Hastalığın seyri sırasında renal ven trombozu sıktır. FMF 'de hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve IgA nefropatisi görülebilmektedir (51,52,53).

Üst gastrointestinal sistemin, özellikle de duodenumun endoskopik ve biyopsi teknikleri ile incelenmesi çok önemlidir. FMF 'li hastalarda sistemik amiloidozun teşhisi için kemik iliği biyopsisi hem kolay, hem de çabuk ve güvenilir bir yöntem olarak önerilmektedir (54,55).

Renal amiloidozlu hastalar hemodiyaliz ve transplantasyon ile yaşatılabilirse karaciğer, dalak, tiroit ve sürrenal bezler gibi diğer organların amiloidozuna ait klinik belirtiler gözlenebilir. Transplasenter böbreklerde 3-4 yıl içinde amiloid birikebilir. Hemodiyalizin nefrotik sendromu düzelttiği ayrıca atakların sıklık ve şiddetini azalttığına dair yayınlar da mevcuttur(4,22,34,56,57,58,59,60,61)

2.7. Patogenez

Hastalığın patogenezi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Dış allerjenler, doğuştan metabolizma bozuklukları, over veya adrenal kaynaklı hormonların anormal sekresyonu üzerinde durulmuştur. Bir süre, kanda pirojenik hormon "nonkonjuge etiokolon" un yükselmesi ailevi akdeniz ateşi ataklarının nedeni olarak düşünülmüştür. Ancak bu maddenin diğer febril ve nonfebril hastalıklarda ve ailevi akdeniz ateşinde nöbet aralarında da yüksek olarak saptanması ile bu düşünceden vazgeçilmiştir.

1991 yılında yapılan bir çalışmada FMF 'de yağ asit metabolizmasında bir bozukluk olduğu ve bu nedenle alterne yollarla bu bozukluğun kompanse edilmeye çalışıldığı, bu olay sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitleri ve oksidanların hücre membranlarında hasara neden olduğu, tüm bu olayların atak sırasında ortaya çıkan poliserözitin nedeni olabileceği belirtilmiş (62).

1970'li yıllarda hastalığın patogenezi ile ilgili olarak immünolojik araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. Bu çalışmalarda akut inflamatuvar reaksiyon cevabında değişiklikler, supresör T hücrelerinin oranında ve aktivitesinde azalma, kompleman

düzeyi değişiklikleri, "cold-reacting" lenfositotoksinlerin ve dolaşan immün komplekslerin varlığı, serum immünglobulin ve siklik AMP düzeylerinde artışlar gösterilmiştir. Melamed ve arkadaşları supresör T hücre aktivitesinin genel olarak ailevi akdeniz ateşinde azaldığını, hastada amiloid geliştiğinde bu aktivitenin normale geldiğini bildirmişlerdir(7). Ancak bugün kabul edilen görüş ailevi akdeniz ateşinde lenfosit subpopulasyonları bakımından önemli bir bozukluk olmadığı şeklindedir(4,8,63,64,65,66,67,68,69,70,71).

Kolşisinin tedaviye girmesinden sonra, bu ilacın lökositlerin fonksiyonunu bozduğu bilindiği için, araştırmalar nötrofil fonksiyonları ve inflamasyon mediatörlerine yönelmiştir. Ailevi akdeniz ateşli hastalarda nötrofil fonksiyonların normal bulunmasının yanı sıra nötrofillerden açığa çıkan lizozimlerde artış, kemotaksis değişiklikleri, lipooksijenaz ürünlerinde artış ve C_{5a} inhibitör eksikliği saptanmıştır(4,72,73,74,75). 1984 yılında Matzner ve arkadaşları(76) ailevi akdeniz ateşli hastaların eklem ve peritoneal sıvılarında C5a inhibitör eksikliğini göstermişler ve tipik serozal atakların gelişiminde önemli rolü olabileceğini bildirmişlerdir. Matzner ve arkadaşlarının (77) 1997 yılında yaptıkları araştırma sonucu FMF geninin üretiminden sorumlu olduğu "pyrin" veya "marenostrin" isimli maddelerin, özellikle serozal zarlarda bulunan kemotaktik faktör inaktivatör enziminin aktivasyonundan muhtemel sorumlu ürünler olduğunu ve bu ürünlerin eksikliğinin de kemotaktik faktör inaktivatör enziminin, subklinik bir hasarda dahi salınan kemotaktik faktörün (muhtemelen C5a) inaktivasyonunda yetersiz kaldığını ve FMF 'in akut ataklarına sebep olduğunu belirtmişlerdir (77).

Dilşen ve arkadaşlarının da içinde bulunduğu bir araştırma grubu ailevi akdeniz ateşli 10 hastada C4, C5, CS düzeylerinin kontrollerle aynı olduğunu bildirmişlerdir(78). Benzer şekilde inflamasyon proteinlerinden haptoglobulin ve orosomukoid düzeyleri de normale benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada Behçet hastalığı ile kıyaslandığında ailevi akdeniz ateşli hastaların stimüle edilmemiş monositleri daha düşük düzeyde TNF- α üretmektedir. IL-1, IL-6 ve IL-8 üretimi de benzer şekilde ailevi akdeniz ateşli hastalarda Behçet hastalarına göre daha düşüktür (79). Başka bir çalışmada ise FMF atağı sırasında TNF- α üretiminde artış olduğu ve serozal inflamasyondan sorumlu olabileceği bildirilmiştir (80).

Hastalıkta nötrofil yoğun inflamasyon varlığına rağmen nötrofil yüzey yapışma molekülleri alanında yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mege ve arkadaşlarının çalışmasında CDI 1B düzeyi Behçet ve ailevi akdeniz ateşli hastalarda normale göre çok düşük bulunmuştur(78). Dirskeneli ve arkadaşları ise serumda solubl ICAM-1 düzeyini ölçerek hücre yüzeyinde artmış olan ICAM-1 molekülünün ve dolayısı ile artmış İnflamatuvar yanıtın bir belirtisi olan bu mediatörü ailevi akdeniz ateşli hastalarda hem ataklar sırasında, hem de ataklar arası dönemde yüksek bulmuşlardır. Bu iki adhezyon molekülü dışında inflamasyonda önemli rolü olduğu bilinen diğer moleküller konusunda henüz bilgi bulunmamaktadır(81). Burada sadece ANCA (anti nötrofil sitoplazmik antikor) ile yapılmış bir çalışma mevcut, bu çalışmada özellikle İnflamatuvar hastalıklarda artan ANCA 'nın FMF 'de değişmediği bildirilmiştir (82).

Bu arada akılda tutulması gereken bir nokta da hemodiyalize alınan hastalarda akut atakların kaybolmasıdır. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamıştır(4).

2.8. Tanı

Ailevi akdeniz ateşi, tanısı klinik bulgulara dayanarak konan bir hastalıktır. Henüz spesifik tanı koydurucu bir test bulunamamıştır. Ailevi akdeniz ateşi tanısı için üç kriterin gerektiği düşünülmektedir. Bu kriterler şöyle sıralanabilir.

1- 24-72 saat süren, ateşli, bazen artritle birlikte olan peritonit veya plörit veya her ikisini de içeren en az dört atak.

2- Ataklar arasında herhangi bir belirti veya bulgunun olmayışı.

3- Bu klinik tabloyu açıklayacak başka bir etyolojik faktör veya patolojik bulgunun olmayışı(4,22,83).

Barakat 1984 yılında metaraminol testini tanı yöntemleri arasına sokmuştur(84), daha sonra yapılan çalışmalarda da metaraminol testinin ailevi akdeniz ateşinde tanıda oldukça faydalı olduğu bildirilmiştir(85,86). Bunun yanında bu testin artık önemini yitirdiği görüşünü paylaşan araştırmacılar da bulunmaktadır(4). Ataklar sırasında akut faz reaktanlarında özellikle de eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen düzeyi ve beyaz küre sayısında yükselme olması

tanıda yardımcı unsurlardır. Barakat 1988 yılında yüksek dopamin beta-hidroksilaz düzeyini önemli bir tanı kriteri olarak bildirmiştir(83,87).

2.9. Tedavi

Hastalığın tedavisinde kolşisiniden önce pek çok ilaç denenmiş, ancak hiçbirisi başarılı olmamıştır. Kolşisin ailevi akdeniz ateşinde önce gut hastalığında olduğu gibi ataklar sırasında kullanılmış ve iyi sonuç alınamamıştır. Kolşisinin devamlı kullanılmasının atakları önleyeceği fikri ilk defa 1972'de Golgfinger tarafından ortaya atılmış ve 1974'de Goldstein ve arkadaşları(4) bunu kanıtlamışlardır. Bugün, devamlı kullanılan kolşisinin krizleri önlediği ve en azından sayılarını azaltıp, sürelerini kısalttığını biliyoruz. İlaç 1974'den beri ülkemizde de kullanılmaktadır. Kolşisin hastalığı kontrol altında tuttuğu için çocuklarda büyümeyi de iyi yönde etkilemektedir (88,89).

Kolşisinin en önemli etkisi amiloidozu engellemesidir. Ayrıca amiloidoz oluşmuş hastalarda nefrotik sendrom tablosunun, hatta renal fonksiyonların kısmen düzeldiği bildirilmiştir(4,47,72).

Kolşisin "colchicum"dan elde edilen bir fenantren derivesidir. Hücre bölünmesini metafazda durdurur, polimorflarla olan fagositozu engeller ve olgunlaşmamış lenfositlerin dolaşıma geçmesini önler. Bu nitelikleriyle inflamasyon siklusunu kırarak semptomların ortaya çıkmasını engelliyor olabilir, ancak ilacın ailevi akdeniz ateşindeki kesin etki mekanizması bilinmemektedir(83). Azalmış supresör hücre aktivite eksikliğini düzelttiği ve lökosit kemotaksisini azalttığı öne sürülmüştür(8).

Kolşisinin dozu, başlangıç için 1.2-1.8 mg/gün (çocuklarda 1-1.2 mg/m²/gün) olup, ataklar kontrol altına alındıktan sonra 0.6 mg/gün 'e indirilebilir. İlacın maksimal dozu 2 mg/gün 'dür. Olguların %95'inde kolşisine cevap alınır. Cevap alınamıyorsa, ilacın yeterli emilemediği, hepatik yıkımın veya safra ve böbrek yoluyla atılımın artmış olabileceği veya hastalardaki genetik farklılık düşünülmelidir(4).

Ailevi akdeniz ateşinde kolşisini yaşam boyu kullanmaları gerekmektedir. Terapötik dozda kullanıldığında ilaç, kramp, hiperperistaltizm, abdominal ağrı, diare ve kusmaya neden olabilir. Yüksek doz alınan kolşisin ise, "Cholera like

sendrom", dehidratasyon, şok, malabsorbsiyon ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Kolşisinin toksik dozu ise geçici alopesi, kemik iliği supresyonu, hepatosellüler yetmezlik, dissemine intravasküler koagulasyon, epileptik nöbet ve koma sonucu ölüme neden olmaktadır. Böbrek ve karaciğer hastalığı olan kişilerde bu risk daha yüksektir. Kolşisin intoksikasyonu kullanımı halihazırda oldukça sınırlı olan anti-kolşisin antikolar ile tedavi edilmezse, genellikle fatal seyirlidir.(4,47,88,90,91). Zemer ve arkadaşlarının (88) serisinde kolşisin kullanan gebe kadınların hiçbirinin bebeklerinde teratojen etkiye rastlanmadığını, gebeliğin ortalama süresinin ve ortalama doğum ağırlığının tamamen normal sınırlar içinde bulunduğunu bildirmişlerdir. Yine de başka bir seride uzun süre kolşisin kullanan annelerin takibi sonucu, 91 gebenin ikisinde trizomi 21 rastlanması nedeniyle uzun süre kolşisin kullanan annelere bir kez kromozom anomalilerini ekarte etmek için amniosentez önerilmiştir.(88,92).

Chredrit ve arkadaşlarının kolşisin kullanan anneler üzerinde yaptıkları incelemeler sonucu, alınan kolşisinin büyük kısmının periferik dokulara bağlandığını ve anne sütüne çok az bir kısmının geçtiğini, bu nedenle emzirme döneminde de kolşisini güvenle kullanabileceklerini bildirmiştir(93).

Kolşisine direçli FMF ataklarında atak sırasında uygulanacak subkutan 8-10 milyon ünite interferonun atakları 4 saat içinde geçirdiği ve kullanılabileceği bildirilmiştir (94).

Ailevi akdeniz ateşinde "akut batın" ayırıcı tanısını nispeten kolaylaştırmak üzere elektif apendektomi önerilmektedir. Ancak cerrahi girişimin krizi başlatabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde ve İç Hastalıkları Polikliniğinde 1992 - 1997 yılları arasında ailevi akdeniz ateşi hastalığı teşhisi konmuş 37 hasta incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 4 ile 47 arasında değişmektedir, yaş ortalaması 15 yaş olup 15 kız (% 44) ve 22 erkek (%46) hastadan oluşmaktadır. Erkek hastaların yaşları 4 ile 47 arasında değişmekte olup ortalaması 14 'dür. Bayan hastaların ise yaşları 5 ile 29 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 15 yaştır. Hastalarımızın 30 (%81) tanesi çocuk yaş grubunda (0-18 yaş), 7 (%19) hasta ise erişkin yaş grubundaydı (>18 yaş). Hastaların T lenfosit subgruplarının yaşlara göre değerlendirilmesinde kullanılan yaş gruplarının tespitinde T lenfosit subgruplarının kontrolü için Commans-Bitter ve arkadaşlarının(95) çocuklarda tespit ettikleri normal lenfosit subgrupları değerleri ile karşılaştırılması nedeniyle buradaki yaş grupları temel alındı. (Tablo 4).

Çalışmaya alınan hastaların hastalık süreleri 1.5 yıl ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortalama 5.8 yıldır. Erkeklerde bu süre 1.5 ile 10 yıl arasında değişmekte olup ortalama 8.9 yıl, bayanlarda ise 2 ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortalama 7 yıldır.

Tüm hastalarda incelemelerin yapıldığı sırada kolşisin alımı dışında ilaç alımı ve enfeksiyonlarının olmamasına dikkat edildi.

Hastaların ataksız dönemlerinde immünglobulin ve T lenfosit subgrupları saptandı. Atak geçiren 11 hastamızdan atak sırasında kan alınarak immünglobulin ve T lenfosit subgrupları tekrar değerlendirildi.

Bu hastalardan venöz yolla EDTA 'lı tüpe 2 cc kan alındı. Ayrıca düz tüpe 5 cc kan alındı. Hastaların tam kan tetkiki, total lenfosit sayısı, kantitatif IgA, IgM ve IgG düzeyleri, kantitatif T helper, T supresör ve NK lenfosit düzeyleri tespit edildi.

Tam Kan ve Total Lenfosit Tayini

Hastalardan venöz yolla EDTA 'lı tüpe 2 cc. Kan alındı. Tam kan tetkiki Sysmex K-1000 (TOA Medical Electronics Cobe, JAPAN) cihazı ile yapıldı. Her hastadan yapılan periferik yaymalar Giemsa boyası ile boyandı. Lenfosit yüzdesi

mikroskopta 100 büyütme ile değerlendirilmiş ve tam kan tetkikinde bulunan total beyaz küre sayısı ile çarpılarak milimetreküpde total lenfosit sayısı hesaplanmıştır.

İmmünglobulinlerin Tayini

IgA, IgM ve IgG tayini için hastalardan venöz kan alındı. Serumı ayrıştırılan kan örnekleri aynı gün veya hemen çalışılmayacaksa -20°C de saklandı. IgA, IgM, IgG tayini nefelometrik yöntemle (Behring Nephelometer 100 Analizer Behring Diagnostic Inc. USA) ve Behringwerke firmasının (Germany) kitleri kullanıldı.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında belirli yaş grupları için saptanan normal immünglobulin değerleri kontrol olarak alındı (96).

T Lenfosit Subgrup Tayini

T Lenfosit subgruplarının tayini için hastalardan 2 cc. EDTA 'lı tüpe kan alındı. Bu kandan 100 µl alındı ve bu kan 15 µl monoklonal antikor ile muamele edildi. 30 dk inkubasyonda bekletildikten sonra lysing solusyonu ile karıştırıldı ve 10 dk karanlıkta tekrar inkubasyona bırakıldı. Ardından 800 devirde 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üzerindeki süpernatant dökülen materyal PBS (Fosfat Buffer Solusyonu) ile muamele edildi ve tekrar 1500 devirde 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üzerindeki süpernatant dökülen materyal çalışmaya hazır hale getirildi.

T lenfosit subgrupları tayini için FACSsort Flowcytometry (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) cihazı kullanıldı. Monoklonal antikor olarak ise CD3/CD4 FITC/PE (Helper T hücreleri için), CD3/CD8 FITC/PE (supresör T hücreleri için), CD3/CD16/56 FITC/PE (NK hücreleri), CD45/CD14 leucogate, Control IgG1-IgG2 (Kontrol boyası), CD8/CD19 FITC/PE (Total T ve B hücreleri için) kullanıldı.

T lenfosit subgruplarının kontrolü için Commans-Bitter ve arkadaşlarının çocuklarda tespit ettikleri normal lenfosit subgrupları değerleri kullanıldı (95).

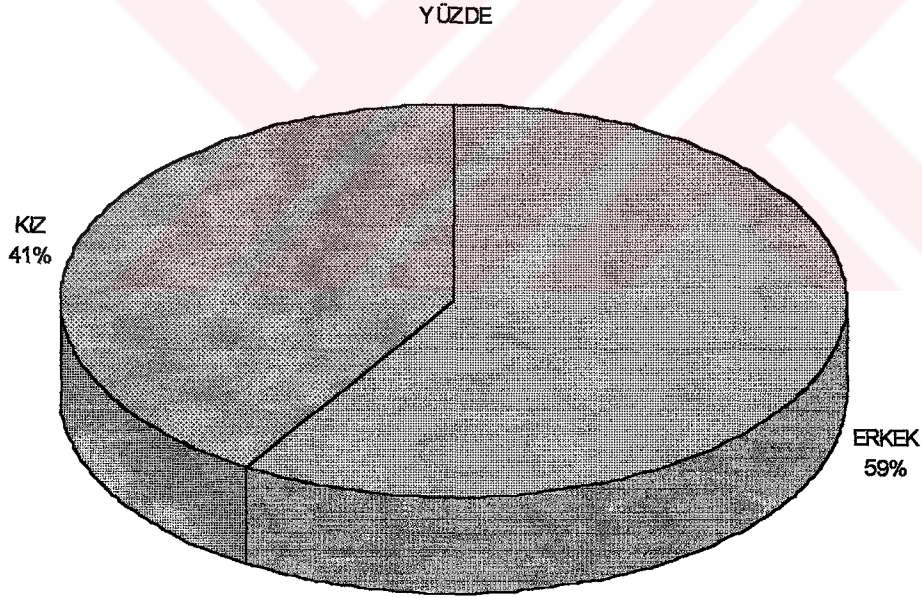
İstatistik Yöntemleri:

Çalışılan parametrelerin değerlendirilmesinde, iki grubun aritmetik ortalamalarının arasındaki farkın önemliliği testi, "Student t" testi kullanıldı.

BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi Pediatri Anabilim Dalına karın ağrısı, eklem ağrısı, ateş şikayeti ile baş vuran ve ailevi akdeniz ateşi teşhisi konan 37 hasta çalışmamıza alındı. Çalışmamız için Pediatri Anabilim Dalından 30, İç Hastalıkları Anabilim Dalına baş vuran ve FMF teşhisi konmuş 7 hasta dahil edildi. Bu 37 hastanın yaşları 8.5 ile 47 arasında değişmekte olup aritmetik ortalaması 15 ± 1.5 olarak tespit edildi. Hastalarımızın 22 (%59) 'si erkek, 15 (%41) 'i bayan hasta idi. Erkek hastaların yaşları 8.5 ile 47 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 14.4 ± 2.8 , bayan hastaların yaş ortalaması ise 15.0 ± 1.8 olarak tespit edilmiştir. Erkek/kız oranı 2/1 olarak tespit edilmiştir.

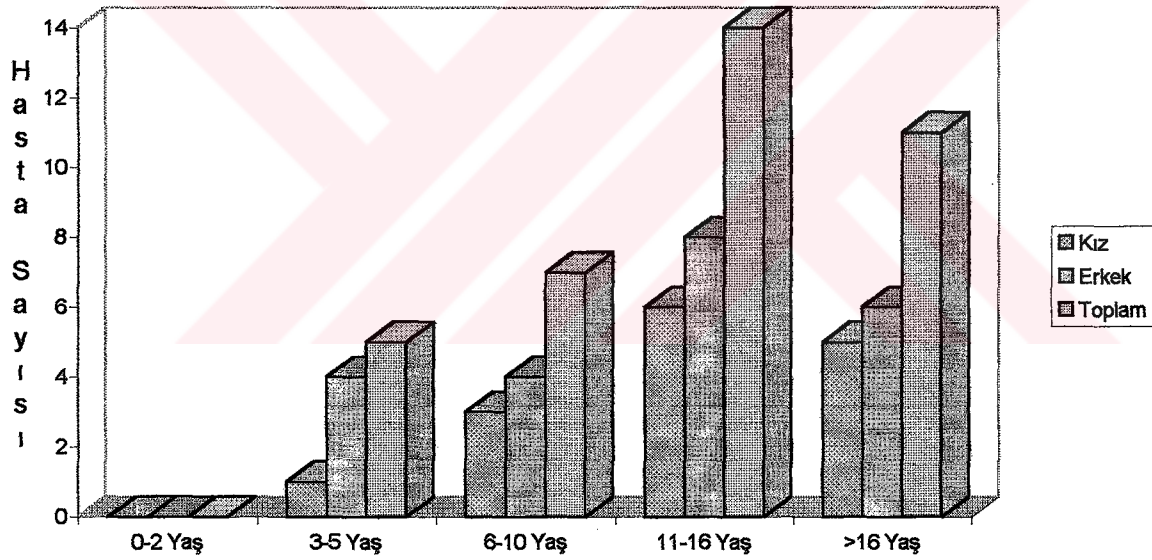
Şekil 13: Hastaların cinsiyet dağılımı



Tablo 4: Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımı

YAŞ	Kız		Erkek		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
0-2 Yaş	0	0,00	0	0,00	0	0,00
3-5 Yaş	1	2,70	4	10,81	5	13,51
6-10 Yaş	3	8,11	4	10,81	7	18,92
11-16 Yaş	6	16,22	8	21,62	14	37,84
>16 Yaş	5	13,51	6	16,22	11	29,73
TOPLAM	15	40,54	22	59,46	37	100

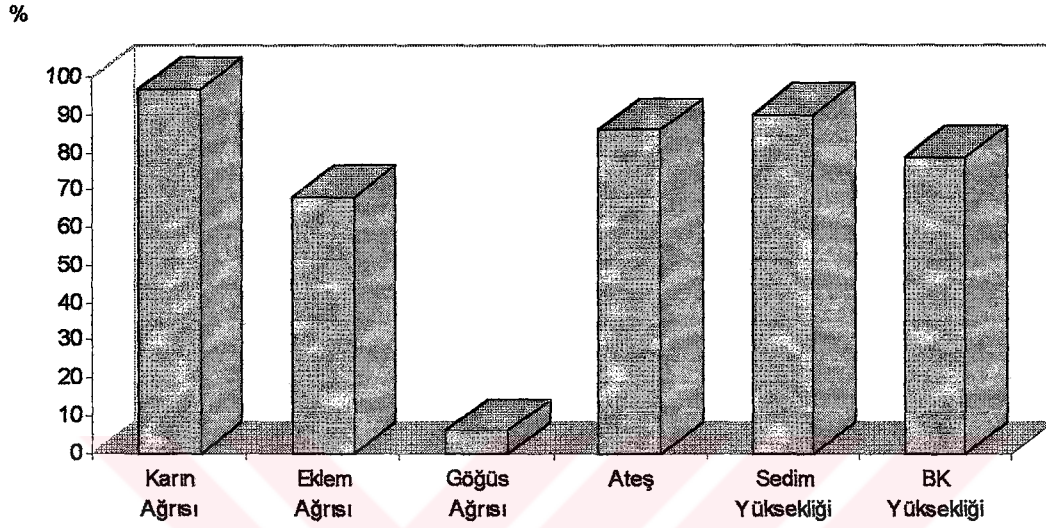
Şekil 14: Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı



Hastaların 21 (%57) tanesinde FMF yönünden aile hikayesi pozitif bulundu. Dokuz (%24) hastada anne baba akrabalığı vardı. Hastaların 36 (%97) 'sında karın ağrısı hikayesi, 25 (%68) hastada eklem şikayetleri, 32 (%86) hasta da atak sırasında yüksek ateş hikayesi pozitif tespit edildi. 2 (%6) hastada anamnezde göğüs ağrısı şikayeti vardı. Atak sırasında 33 (% 90) hastada eritrosit sedimentasyon hızı yüksek tespit edildi (>20 mm/h). 29 (%79) hastada atak sırasında total beyaz küre sayısı yüksek tespit edildi (>11.000/mm⁸). Hastaların

hikayelerine dayanarak alınan anamnezlerinde hastalık süreleri 1,5 ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortalama 5.1 ± 0.7 yıl olarak tespit edildi.

Şekil 15: FMF 'de semptom ve laboratuvar bulguları



Hastalardan alınan anamnezlere dayanarak, atakların başlamasında emosyonel stresin önemli bir neden olduğu görüldü.

Ailevi akdeniz ateşi olan hastaların ataksız dönemlerdeki IgA, IgM, IgG değerleri tespit edildi. Bunlar yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldı (Tablo 5).

Tablo 5: Sağlıklı Türk çocuklarının serum immünglobulinlerinin yaşa göre normal değerleri (96)

	İMÜNGLOBULİNLER					
YAŞ GRUPLARI	IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3
	30	81	612	381	62	48
6-8 AY (2 SS)	7-123	32-283	324-1231	152-951	18-216	18-129
3SS	4-258	20-322	215-1745	96-1504	10-488	11-212
	34	86	683	402	46	46
9-12 AY (2 SS)	17-69	46-159	463-1006	243-662	16-124	26-91
3SS	99-12	34-215	381-1221	190-851	10-285	20-100
	56	123	931	645	93	60
13-24 AY (2 SS)	30-107	66-228	685-1430	409-1018	42-206	37-97
3SS	21-148	49-310	488-1774	326-1279	28-307	29-124
	88	129	1082	716	110	55
25-36 AY (2 SS)	26-296	73-235	604-1941	442-1159	45-271	29-103
3SS	14-544	52-317	451-2599	347-1474	29-425	21-141
	103	124	1135	797	137	60
37-48 AY (2 SS)	44-244	52-297	640-2010	474-1348	64-298	26-136
3SS	28-376	33-459	481-2675	365-1739	43-439	18-285
	126	143	1160	740	161	56
49-72 AY (2 SS)	57-282	78-261	745-1884	447-1224	75-350	28-110
3SS	38-421	50-410	598-2250	347-1575	51-515	20-154
	146	169	1277	768	191	78
7-8 YIL (2SS)	70-303	69-387	764-2134	468-1262	95-438	32-191
3SS	49-437	44-644	591-2760	365-1518	30-644	22-368
	156	145	1279	881	238	86
9-10 YIL (2SS)	62-390	54-392	842-1943	431-1803	126-449	45-164
3SS	39-616	33-644	683-2394	301-2528	92-618	30-226
	170	151	1322	1026	216	89
11-12 YIL (2SS)	67-433	47-484	835-2094	519-2028	107-437	28-287
3SS	42-692	30-747	663-2635	369-2852	75-530	15-516
	211	178	1334	800	209	86
13-14 YIL (2SS)	96-465	83-282	907-1958	509-1258	186-535	40-184
3SS	64-690	56-560	748-2380	406-1522	60-790	14-269
	211	183	1387	898	233	93
15-16YIL (2SS)	100-447	75-448	876-2197	547-1474	77-706	36-239
3SS	69-649	48-700	696-2765	426-1889	44-121	14-240

SS: Standart Sapma

FMF 'li hastaların ataksız dönemdeki serum IgA değerleri açısından bir hastada (% 3) yaşa göre normal değer altındadır çıkarken, yüksek değer tespit edilmedi. Atak sırasında ise serum IgA değerleri tamamen normal olarak tespit edildi. Kolşisin alan hastaların serum IgA düzeyleri ise tamamen normal iken, kolşisin kullanmayan 1 (% 8) hastada serum IgA düzeyi <5 mg/dl tespit edildi ve selektif IgA tanısı kondu. Ataksız ve atak döneminde bütün hastaların serum IgM düzeyleri yaşlarına göre normal sınırlar içerisinde tespit edildi. Kolşisin alan hastalar ile kolşisin kullanmayan hastaların serum IgM düzeyleri normal tespit edildi. Ataksız dönemdeki hastalardan 1 (% 3) kişide serum IgG düzeyi yaşına göre normal değer altındadır tespit edilirken, atak sırasında serum IgG düzeylerine bakılan hastaların tamamında serum IgG seviyeleri normal sınırlar içerisindeydi. Kolşisin kullanan ve kullanmayan hastaların tamamında serum IgG düzeyleri yaşlara göre normal sınırlar içerisinde tespit edildi. (Tablo 6, 7).

Tablo 6: FMF 'li hastaların ataksız ve ataklı dönemlerindeki serum Ig değerlerinin yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması

	ATAKSIZ DÖNEM (n=36)								ATAKLI DÖNEM (n=11)							
	NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam		NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
IgA	36	97	1	3	0	0	37	100	11	100	0	0	0	0	11	100
IgM	37	100	0	0	0	0	37	100	11	100	0	0	0	0	11	100
IgG	36	97	1	3	0	0	37	100	11	100	0	0	0	0	11	100

Tablo 7: Kolşisin kullanan ve kolşisin kullanmayan hastaların serum Ig değerlerinin yaşlara göre normal değerler ile karşılaştırılması

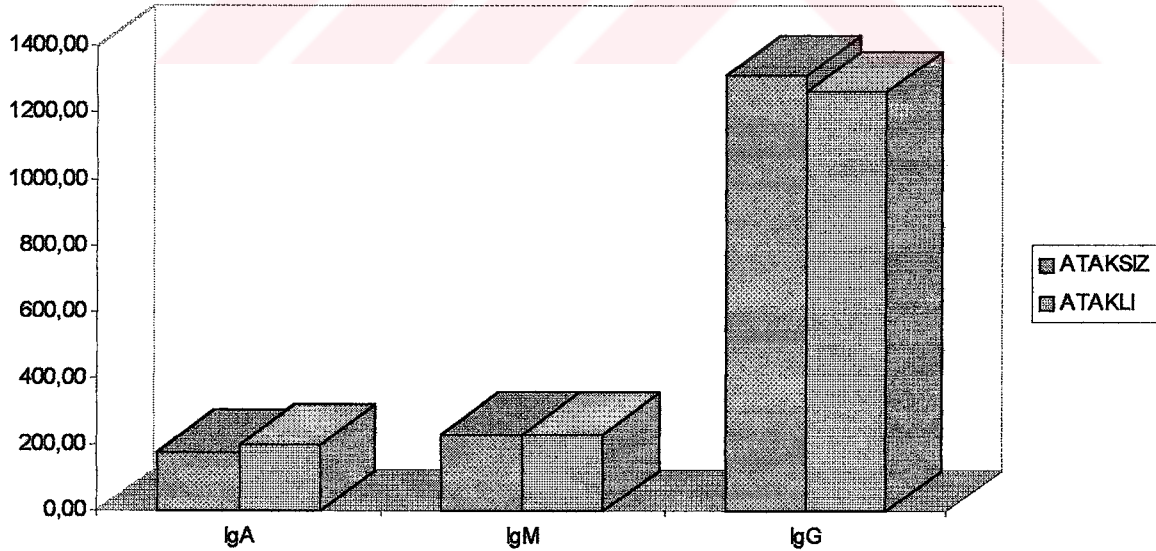
	KOLŞİSİN ALAN (n=24)								KOLŞİSİN ALMAYAN (n=13)							
	NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam		NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
IgA	24	100	0	0	0	0	24	100	12	92	1	8	0	0	13	100
IgM	24	100	0	0	0	0	24	100	13	100	0	0	0	0	13	100
IgG	24	100	0	0	0	0	24	100	13	100	0	0	0	0	13	100

FMF 'li hastaların ataksız dönemdeki serum IgA, IgM, IgG düzeyleri ile atak döneminde ki değerler arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 8: FMF 'li hastaların ataklı ve ataksız dönemdeki serum IgA, IgM ve IgG değerleri.

	ATAKSIZ DÖNEM (n=36)	ATAKLI DÖNEM (n=11)	
IgA	178,32 ± 11,13	199,58 ± 17,72	$p > 0.05$
IgM	231,03 ± 14,98	231,55 ± 24,25	$p > 0.05$
IgG	1309,40 ± 55,29	1260,65 ± 71,25	$p > 0.05$

Şekil 16: FMF 'li hastaların ataklı ve ataksız dönemdeki serum IgA, IgM ve IgG değerlerinin karşılaştırılması.

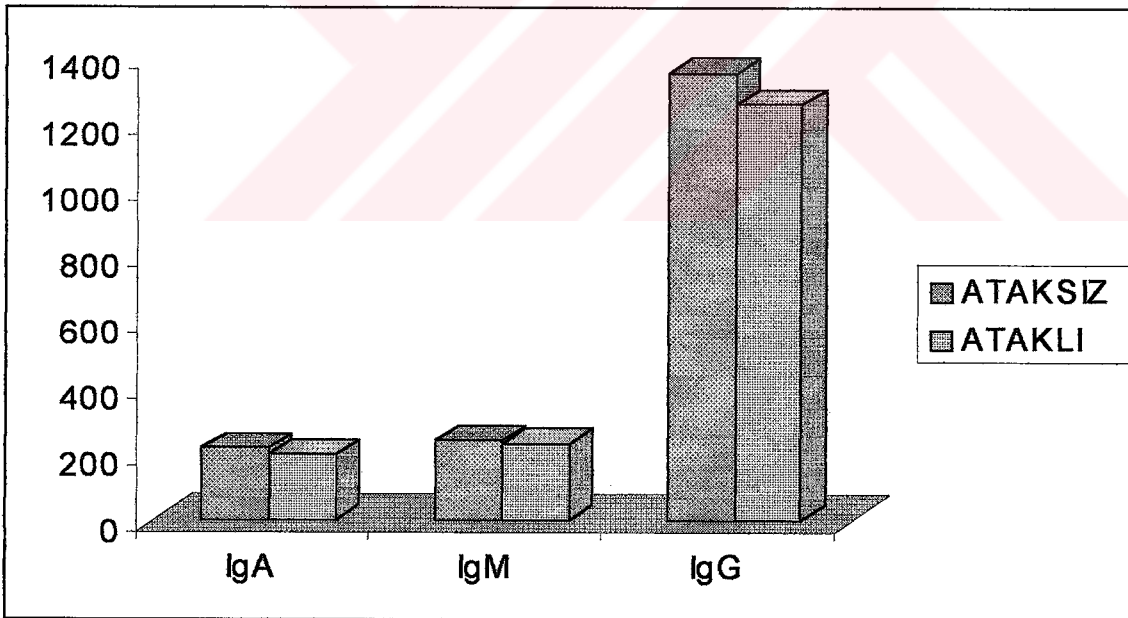


Atak sırasında Ig değerleri tespit edilen hastalar ataksız dönemde ki kendi değerleri ile de karşılaştırılınca serum IgA, IgM, IgG değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilemedi.

Tablo 9: FMF atağı geçiren 11 hastanın atak dönemi ve ataksız dönemdeki Ig değerleri

	ATAKSIZ DÖNEM (n=11)	ATAKLI DÖNEM (n=11)	
IgA	216,75 ± 19.70	199,58 ± 17,72	p > 0.05
IgM	241.41 ± 33.11	231,55 ± 24,25	p > 0.05
IgG	1355.69 ± 93.36	1260,65 ± 71,25	p > 0.05

Şekil 17: FMF atağı geçiren 11 hastanın atak dönemi ve ataksız dönemdeki Ig değerlerinin karşılaştırılması



FMF 'li hasta grubunda genel olarak değerlendirildiğinde ataklı ve ataksız dönemler arasında fark olmamasına rağmen, serum immünglobulinlerinin tablo 5 'de belirtildiği gibi normal değerlerinin yaşa göre değişmesi nedeniyle daha

homojen bir çalışma sağlamak için ataklı dönemdeki ve ataksız dönemdeki hasta grupları uygun yaş gruplarına ayrıldı. T lenfosit subgruplarının kontrolü için Commans-Bitter ve arkadaşlarının(95) çocuklarda tespit ettikleri normal lenfosit subgrupları değerleri ile karşılaştırılması nedeniyle buradaki yaş grupları temel alınarak her hastanın T lenfosit subgrup değerleri kontrol değerleri ile karşılaştırılmasına ilaveten her yaş grubu kendi aralarında IgA, IgM ve IgG açısından da ayrı ayrı değerlendirildi.

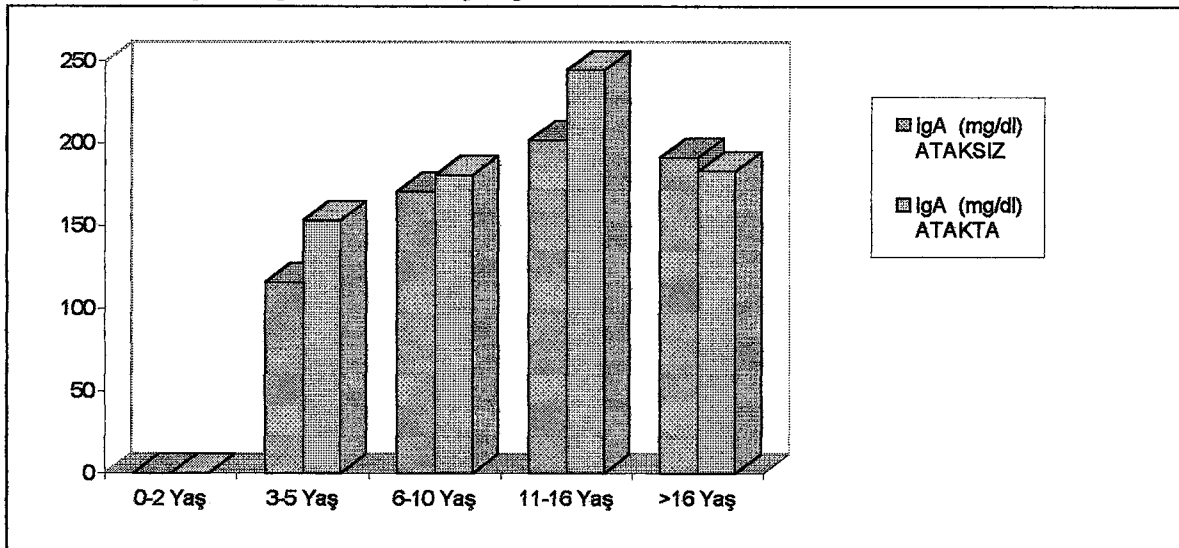
IgA:

Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde ataklı dönem ve ataksız dönemde serum IgA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 10: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgA değerleri.

	IgA (mg/dl)		
	ATAKSIZ	ATAKTA	
0-2 Yaş	0	0	0
3-5 Yaş	115,66 ± 23,33	153,55 ± 33,08	$p > 0.05$
6-10 Yaş	169,46 ± 10,69	180,75 ± 12,48	$p > 0.05$
11-16 Yaş	198,35 ± 24,34	244,38 ± 36,31	$p > 0.05$
>16 Yaş	199,99 ± 20,58	234,15 ± 13,08	$p > 0.05$

Şekil 18: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgA değerlerinin karşılaştırılması.



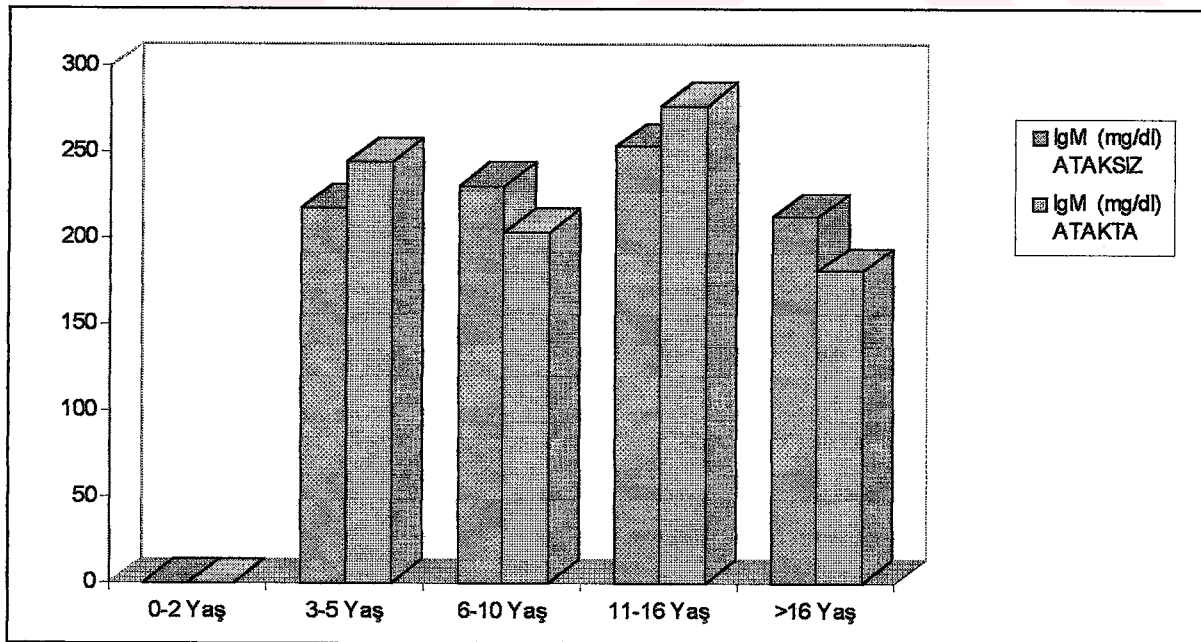
IgM:

Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde ataklı dönem ve ataksız dönemde serum IgM düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 11: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgM değerleri.

	IgM (mg/dl)		
	ATAKSIZ	ATAKTA	
0-2 Yaş	0	0	0
3-5 Yaş	217,28 ± 30,49	244,5 ± 57,68	$p > 0.05$
6-10 Yaş	230,71 ± 27,74	203,8 ± 98,79	$p > 0.05$
11-16 Yaş	252,90 ± 38,86	276,88 ± 25,53	$p > 0.05$
>16 Yaş	212,54 ± 10,80	180,97 ± 34,46	$p > 0.05$

Şekil 19: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgA değerlerinin karşılaştırılması.



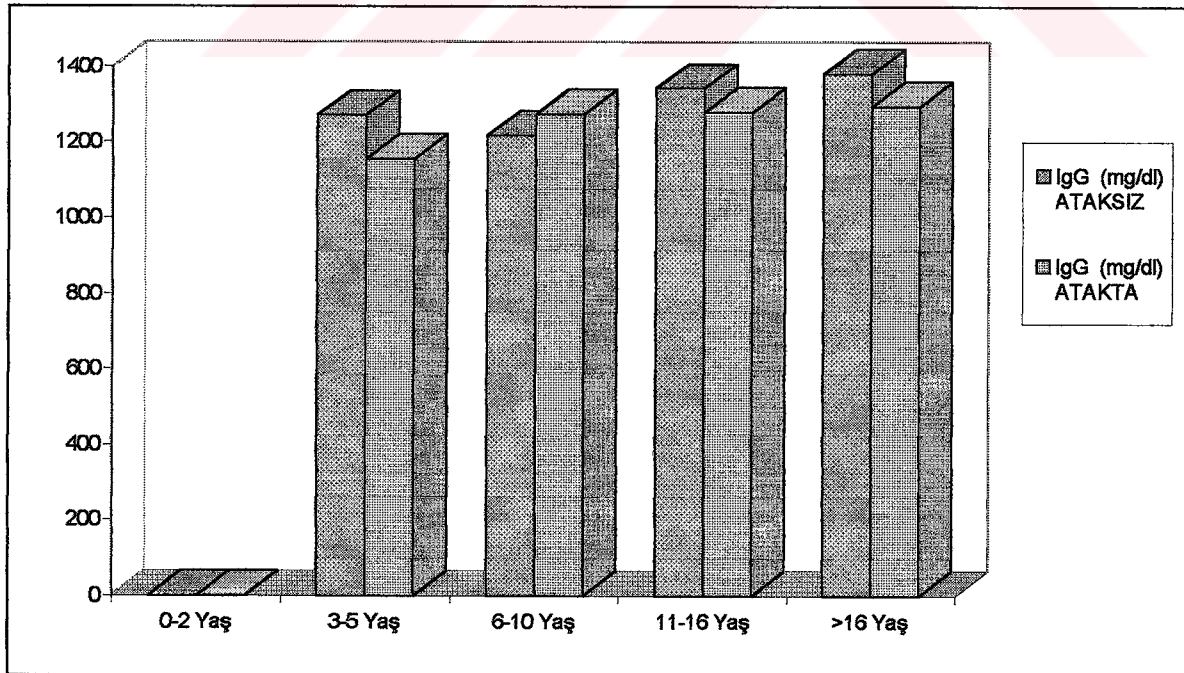
IgG:

Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde ataklı dönem ve ataksız dönemde serum IgG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 12: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgG değerleri.

	IgG (mg/dl)		
	ATAKSIZ	ATAKTA	
0-2 Yaş	0	0	0
3-5 Yaş	1271,20 ± 107,14	1154,60 ± 175,16	$p > 0.05$
6-10 Yaş	1217,89 ± 67,32	1276,00 ± 13,13	$p > 0.05$
11-16 Yaş	1342,70 ± 122,54	1280,25 ± 161,90	$p > 0.05$
>16 Yaş	1381,44 ± 113,93	1295,00 ± 134,09	$p > 0.05$

Şekil 20: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki serum IgG değerlerinin karşılaştırılması.



Çalışmada ayrıca kolşisin kullanımının hücrel ve humoral immüniteye olan muhtemel etkilerini de araştırdık. Bu amaçla hastaları kolşisin kullanan ve kolşisin kullanmayan olarak iki gruba ayırdık. Kolşisin kullanmayan hasta grubundaki hastaların bir kısmı daha kolşisin tedavisi başlanmayan hastalar, diğer bir kısmını da kolşisin kullanan fakat en az 20 gün süre ile kolşisini kesilen hastalar oluşturdu. Kolşisin kullanmayan hastaların sayısı 13, yaş ortalaması 11 ± 1.00 'di. Kız hastaların sayısı 7 (%54), yaş ortalaması ise 11.64 ± 1.32 , erkek hastaların sayısı 6 (46), yaş ortalamaları ise 10.33 ± 1.59 idi.

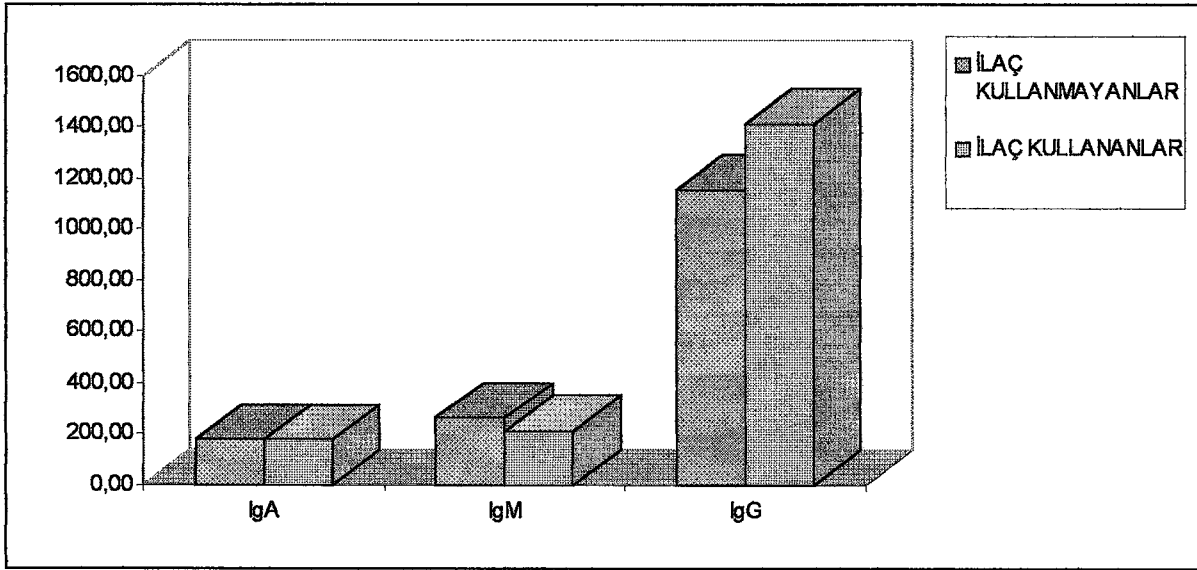
Kolşisin kullanan hasta sayısı ise 24, yaş ortalamaları 16.54 ± 2.20 idi. Kız hastaların sayısı 8 (%33), yaş ortalamaları 17.86 ± 2.92 , erkek hastaların sayısı 16 (%67) ve yaş ortalamaları 15.86 ± 3.09 olarak tespit edildi.

İlaç kullanmayan grubun tespit edilen IgA ve IgM düzeyleriyle kolşisin kullanan hastaların IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Ancak ilaç kullanan hastaların serum IgG düzeyi, ilaç kullanmayan hastaların serum IgG düzeylerine göre önemli derecede yüksekti ($p < 0.01$).

Tablo 13: Kolşisin kullanmayan ve kullanan hastaların serum IgA, IgM, ve IgG değerleri.

	KOLŞİSİN		
	KULLANMAYANLAR	KULLANANLAR	
IgA	$178,45 \pm 22,71$	$177,48 \pm 11,32$	$p > 0.05$
IgM	$543,65 \pm 31,58$	$213,15 \pm 13,22$	$p > 0.05$
IgG	$1152,82 \pm 75,5$	$1409,45 \pm 65,24$	$p < 0.01$

Şekil 21: Kolşisin kullanmayan ve kullanan hastaların serum immünglobulin değerlerinin karşılaştırılması



FMF 'li hastaların total T lenfosit sayıları ataksız dönemdeki 2 (%5) hastada tablo 18 ve 19'da belirtilen normal değerlere göre düşük, 1 (%3) hastada ise yüksek, atak döneminde 1 (%9) hastada düşük tespit edildi. Kolşisin alan hastaların 2 (%8) tanesinde total T lenfosit düşük, 1 tanesinde yüksek, kolşisin kullanmayan hastalarda ise 2 (%15) kişide düşük tespit edildi.

Total B lenfosit ataksız dönemde 4 (%11) hastada düşük, 1 (%3) hastada yüksek, atak döneminde 1 (%9) hastada düşük tespit edildi. Kolşisin alan 3 (%13) hastada total B lenfosit düşük iken, 1 (%4) hastada yüksek, kolşisin kullanmayan hastaların ise 1 (%8) 'inde düşük tespit edildi.

Th ataksız dönemde 2 (%5) hastada düşük, 2 (%5) hastada yüksek, atak sırasında 1 (%9) hastada düşük tespit edildi. Kolşisin kullanan 2 (%8) hastada Th seviyesi normale göre düşük, 2 (%8) hastada yüksek, kolşisin almayan 1 (%8) hastada düşük tespit edildi.

TS ataksız dönemde 2 (%5) hastada düşük, 2 (%5) hastada yüksek, atak sırasında 1 (%9) hastada düşük tespit edildi. Kolşisin kullanan 1 (%4) hastada Ts seviyesi normale göre düşük, 1 (%4) hastada yüksek, kolşisin almayan 1 (%8) hastada düşük, 2 (%15) hastada yüksek tespit edildi.

NK ataksız dönemde 2 (%5) hastada düşük, 1 (%3) hastada yüksek, atak sırasında bütün hastalarda normal tespit edildi. Kolşisin kullanan 2 (%8) hastada

NK seviyesi normale göre düşük, 1 (%4) hastada yüksek, kolşisin almayan 1 (%8) hastada yüksek tespit edildi.

Th/Ts oranı ataksız dönemde 4 (%11) hastada düşük, 1 (%3) hastada yüksek, atak sırasında bütün hastalarda normal tespit edildi. Kolşisin kullanan 1 (%4) hastada Th seviyesi normale göre düşük, kolşisin almayan 3 (%23) hastada düşük, 1 (%4) hastada yüksek tespit edildi (tablo 14, 15)

Tablo 14: FMF 'li hastaların ataksız ve ataklı dönemlerindeki T lenfosit subgruplarının yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması

	ATAKSIZ DÖNEM (n=37)								ATAKLI DÖNEM (n=11)							
	NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam		NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Th	33	89	2	5	2	5	37	100	10	91	1	9	0	0	11	100
Ts	33	89	2	5	2	5	37	100	10	91	1	9	0	0	11	100
NK	34	92	2	5	1	3	37	100	11	100	0	0	0	0	11	100
B	32	86	4	11	1	3	37	100	10	91	1	9	0	0	11	100
T	34	92	2	5	1	3	37	100	10	91	1	9	0	0	11	100
Th/Ts	32	86	4	11	1	3	37	100	11	100	0	0	0	0	11	100

Tablo 15: Kolşisin kullanan ve kolşisin kullanmayan hastaların T lenfosit subgruplarının yaşlara göre normal değerler ile karşılaştırılması

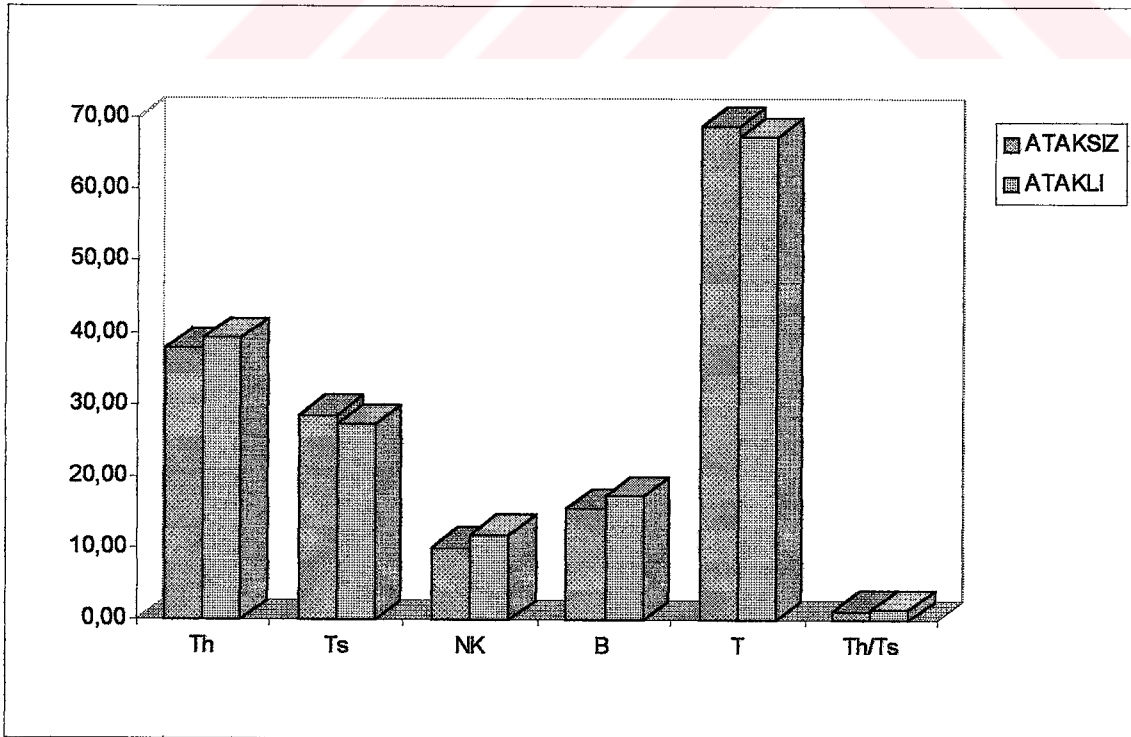
	KOLŞİSİN ALAN (n=24)								KOLŞİSİN ALMAYAN (n=13)							
	NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam		NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Th	20	83	2	8	2	8	24	100	12	92	1	8	0	0	13	100
Ts	22	92	1	4	1	4	24	100	10	77	1	8	2	15	13	100
NK	21	88	2	8	1	4	24	100	12	92	0	0	1	8	13	100
B	20	83	3	13	1	4	24	100	12	92	1	8	0	0	13	100
T	21	88	2	8	1	4	24	100	11	85	2	15	0	0	13	100
Th/Ts	23	96	1	4	0	0	24	100	9	69	3	23	1	8	13	100

İstatistiksel açıdan T lenfosit subgrupları incelendiğinde ise ataksız dönemdeki hastaların Total T hücresi, Total B hücresi, T Helper, T Supresör, Natural Killer ve T4/T8 oranının değerleri ataklı dönemdeki hastaların değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$)

Tablo 16: FMF 'li hastaların ataksız ve ataklı dönemler arasındaki T lenfosit subgrup değerleri.

	DÖNEM		
	ATAKSIZ (n=37)	ATAKLI (n=11)	
T Helper	37,82 ± 1,1	39,27 ± 3,16	$p > 0.05$
T Supresör	28,62 ± 1,1	27,18 ± 1,72	$p > 0.05$
NK	10,18 ± 0,71	11,91 ± 1,75	$p > 0.05$
Total B Lenf.	15,66 ± 1,18	17,36 ± 2,05	$p > 0.05$
Total T Lenf.	68,76 ± 1,55	67,27 ± 3,79	$p > 0.05$
Helper/Supresör Oranı	1,45 ± 0,12	1,5 ± 0,1	$p > 0.05$

Şekil 22: FMF 'li hastaların ataksız ve ataklı dönemler arasındaki T lenfosit subgrup değerlerinin karşılaştırılması.

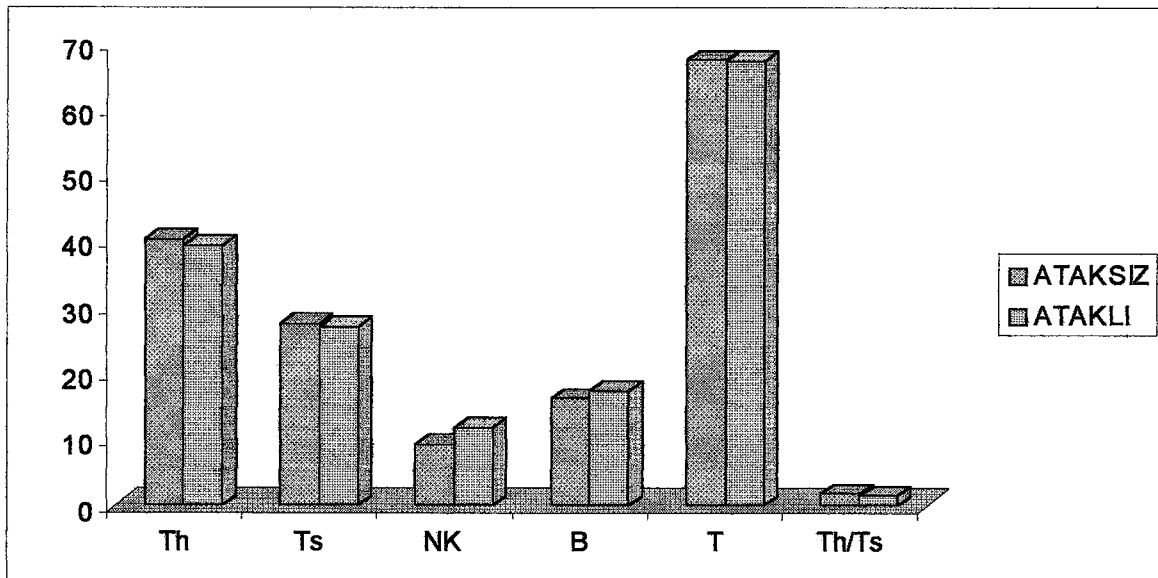


Atak geçiren 11 FMF 'li hastanın ataksız dönem ile atak sırasında tespit edilen T lenfosit subgruplarının kendi aralarında karşılaştırıldığında da, aralarında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit etmedik ($p > 0.05$).

Tablo 17: FMF atağı geçiren 11 hastanın atak dönemi ile ataksız dönemde tespit edilen T lenfosit subgrup değerleri

	DÖNEM		
	ATAKSIZ (n=11)	ATAKLI (n=11)	
T Helper	40.36 $\pm$ 2.17	39,27 $\pm$ 3,16	$p > 0.05$
T Supresör	27.64 $\pm$ 2.37	27,18 $\pm$ 1,72	$p > 0.05$
NK	9.36 $\pm$ 1.04	11,91 $\pm$ 1,75	$p > 0.05$
Total B Lenf.	16.27 $\pm$ 2.51	17,36 $\pm$ 2,05	$p > 0.05$
Total T Lenf.	67.45 $\pm$ 3.17	67,27 $\pm$ 3,79	$p > 0.05$
Helper/Supresör Oranı	1.74 $\pm$ 0.33	1,5 $\pm$ 0,1	$p > 0.05$

Şekil 23: FMF atağı geçiren 11 hastanın atak dönemi ile ataksız dönemde tespit edilen T lenfosit subgrup değerlerinin karşılaştırılması



Tablo 18: Kanda lenfosit subpopulasyonlarının relatif (%) normal değeri (95)

LENFOSİT SUBPOPULASYONLARI							
YAŞ GRUPLARI	CD19 B Lenfosit	CD3 T Lenfosit	CD3/ CD4 T Helper Lenfosit	CD3/CD8 T Supp. Lenfosit	CD4/CD8 Oranı	CD3/HLA DR	CD3/CD 16+56 NK Hücreler
YENİDOĞAN	12 (5-22)	62 (28-76)	41 (17-52)	24 (10-41)	1,8 (1,0-2,6)	2 (1-6)	20 (6-58)
1Hft- 2 Ay	15 (4-54)	72 (60-85)	55 (41-68)	16 (9-23)	3,8 (1,3-6,3)	5 (1-38)	8 (3-13)
2-5 AY	24 (14-39)	63 (48-75)	45 (33-58)	17 (11-25)	2,7 (1,7-3,9)	3 (1-9)	6 (2-14)
5-9 AY	21 (13-35)	66 (50-77)	45 (33-58)	18 (13-54)	2,5 (1,6-3,8)	3 (1-7)	5 (2-13)
9-15 AY	25 (15-39)	65 (54-76)	44 (31-54)	18 (12-28)	2,4 (1,3-3,9)	4 (2-8)	7 (3-17)
15-24 AY	28 (17-41)	64 (39-73)	41 (25-50)	20 (11-32)	1,9 (0,9-3,7)	6 (3-12)	8 (3-16)
2-5 YAŞ	24 (14-474)	64 (43-76)	37 (23-48)	24 (14-33)	1,6 (0,9-2,9)	6 (3-13)	10 (4-23)
5-10 YAŞ	18 (10-31)	69 (55-78)	35 (27-53)	28 (19-34)	1,2 (0,9-2,6)	7 (3-14)	12 (4-54)
10-16 YAŞ	16 (8-24)	67 (52-78)	39 (25-48)	23 (9-35)	1,7 (0,9-3,4)	4 (1-8)	15 (6-27)
ADULT	12 (6-19)	72 (55-83)	44 (10-39)	24 (10-39)	1,9 (1,0-3,6)	5 (2-12)	13 (7-31)

Parantez içindekiler 5. ve 95. persentillerdir

Tablo 19: Kanda lenfosit subpopulasyonlarının absölüt normal değerleri (95)

YAŞ GRUPLARI	LENFOSİT SUBPOPULASYONLARI						
	Total Lenfosit	CD19 B Lenfosit	CD3 T Lenfosit	CD3/ CD4 T Helper Lenfosit	CD3/CD8 T Supp. Lenfosit	CD3/HLA DR	CD3/CD 16+56 NK Hücreler
YENİDOĞAN	4,8 (0,7-7,3)	0,6 (0,04-1,1)	2,8 (0,6-5,0)	1,9 (0,4-3,5)	1,1 (0,2-1,9)	0,09 (0,004-0,4)	1 (0,1-1,9)
1Hft- 2 Ay	6,7 (3,5-13,1)	1 (0,6-1,9)	4,6 (2,3-7,0)	3,5 (1,7-5,3)	1 (0,4-1,7)	0,3 (0,03-3,4)	0,5 (0,2-1,4)
2-5 AY	5,9 (3,7-9,6)	1,3 (0,6-3,0)	3,6 (2,3-6,5)	2,5 (1,5-5,0)	1 (0,5-1,6)	0,2 (0,07-0,5)	0,3 (0,5-1,3)
5-9 AY	6 (3,8-9,9)	1,3 (0,7-2,5)	3,8 (2,4-6,9)	2,8 (1,4-5,1)	1,1 (0,6-2,2)	0,2 (0,07-0,5)	0,3 (0,1-1,0)
9-15 AY	5,5 (2,6-10,4)	1,4 (0,6-2,7)	3,4 (1,6-6,7)	2,3 (1,0-4,6)	1,1 (0,4-2,1)	0,2 (0,1-0,6)	0,4 (0,2-1,2)
15-24 AY	5,6 (2,7-11,9)	1,3 (0,6-3,1)	3,5 (1,4-8,0)	2,2 (0,9-5,5)	1,2 (0,4-2,3)	0,3 (0,1-0,7)	0,4 (0,1-1,4)
2-5 YAŞ	3,3 (1,7-6,9)	0,8 (0,2-2,1)	2,3 (0,9-4,5)	1,3 (0,5-2,4)	0,8 (0,3-1,6)	0,2 (0,08-0,4)	0,4 (0,1-1,0)
5-10 YAŞ	2,8 (1,1-5,9)	0,5 (0,2-1,6)	1,9 (0,7-4,2)	1 (0,3-2,0)	0,8 (0,3-1,8)	0,2 (0,05-0,7)	0,3 (0,09-0,9)
10-16 YAŞ	2,2 (1,0-5,3)	0,3 (0,2-0,6)	1,5 (0,8-3,5)	0,8 (0,3-1,8)	0,4 (0,2-1,2)	0,06 (0,02-0,2)	0,3 (0,07-1,2)
ADÜLT	1,8 (1,0-2,8)	0,2 (0,1-0,5)	1,2 (0,7-2,1)	0,7 (0,3-1,4)	0,4 (0,2-0,9)	0,09 (0,03-0,2)	0,3 (0,09-0,6)

Parantez içindekiler 5. ve 95. persentillerdir

Hastaları yaş gruplarına ayırıp her lenfosit subgrubunu bu yaş gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirince;

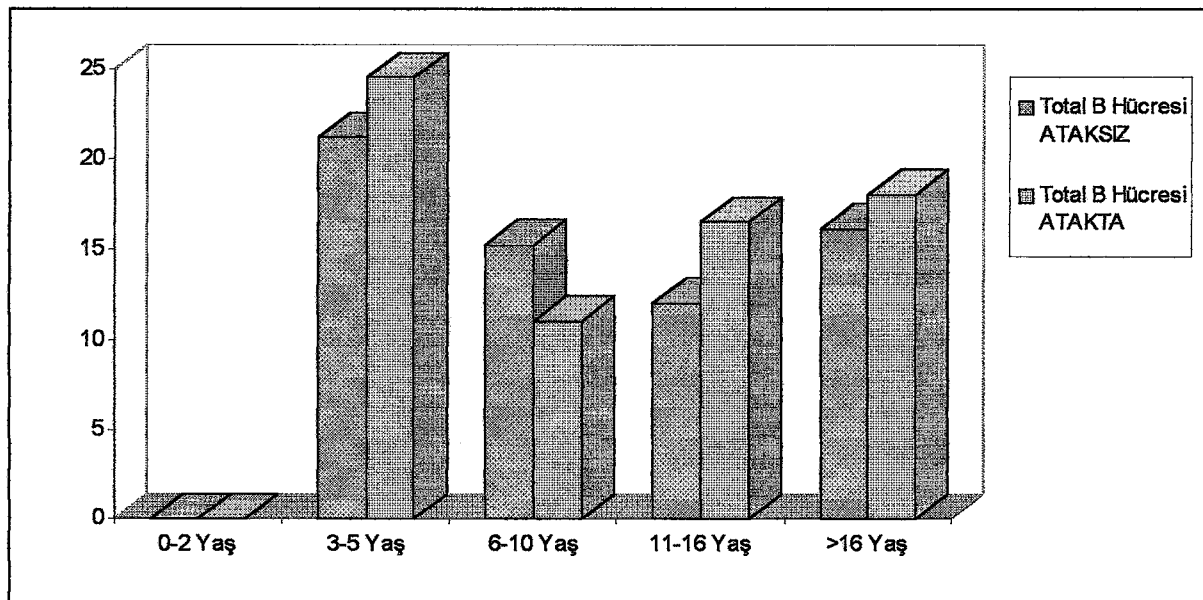
Total B Lenfosit (CD 19):

Ailevi akdeniz ateşli hastaların ataksız dönemdeki Total B lenfosit absolüt sayıları ile ataklı dönemdeki hastaların total B lenfosit sayıları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 20: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemdeki total B lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	ATAKSIZ	ATAKTA	
0-2 Yaş	0	0	0
3-5 Yaş	21,20 ± 2,81	24,50 ± 3,54	$p > 0.05$
6-10 Yaş	15,22 ± 2,07	11,00 ± 5,05	$p > 0.05$
11-16 Yaş	12,00 ± 1,92	16,50 ± 2,78	$p > 0.05$
>16 Yaş	16,11 ± 2,35	18,00 ± 3,22	$p > 0.05$

Şekil 24: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemdeki total B lenfosit değerleri.



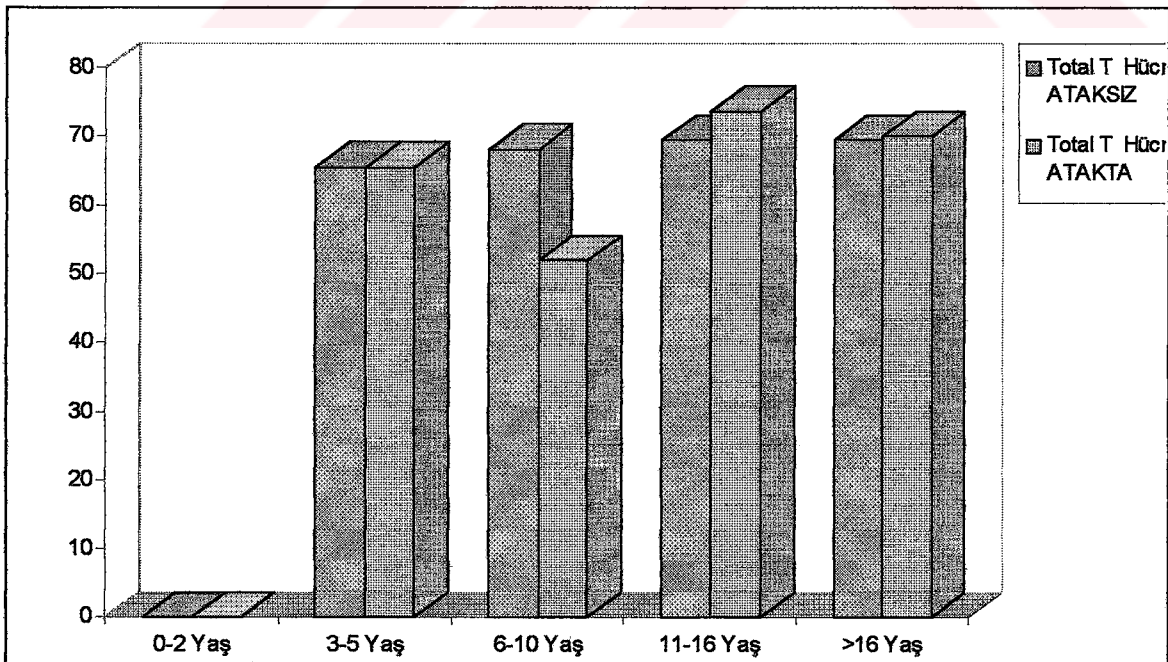
Total T Lenfosit (CD 3):

Ailevi akdeniz ateşli hastaların ataksız dönemdeki Total T lenfosit absolüt sayıları ile ataklı dönemdeki hastaların total T lenfosit sayıları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 21: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki total T lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	ATAKSIZ	ATAKTA	
0-2 Yaş	0	0	
3-5 Yaş	65,60 $\pm$ 2,11	65,5 $\pm$ 0,50	$p > 0.05$
6-10 Yaş	68,11 $\pm$ 1,40	52,00 $\pm$ 17,17	$p > 0.05$
11-16 Yaş	69,45 $\pm$ 4,09	73,75 $\pm$ 4,01	$p > 0.05$
>16 Yaş	69,44 $\pm$ 2,47	70,00 $\pm$ 7,10	$p > 0.05$

Şekil 25: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki total T lenfosit değerleri.



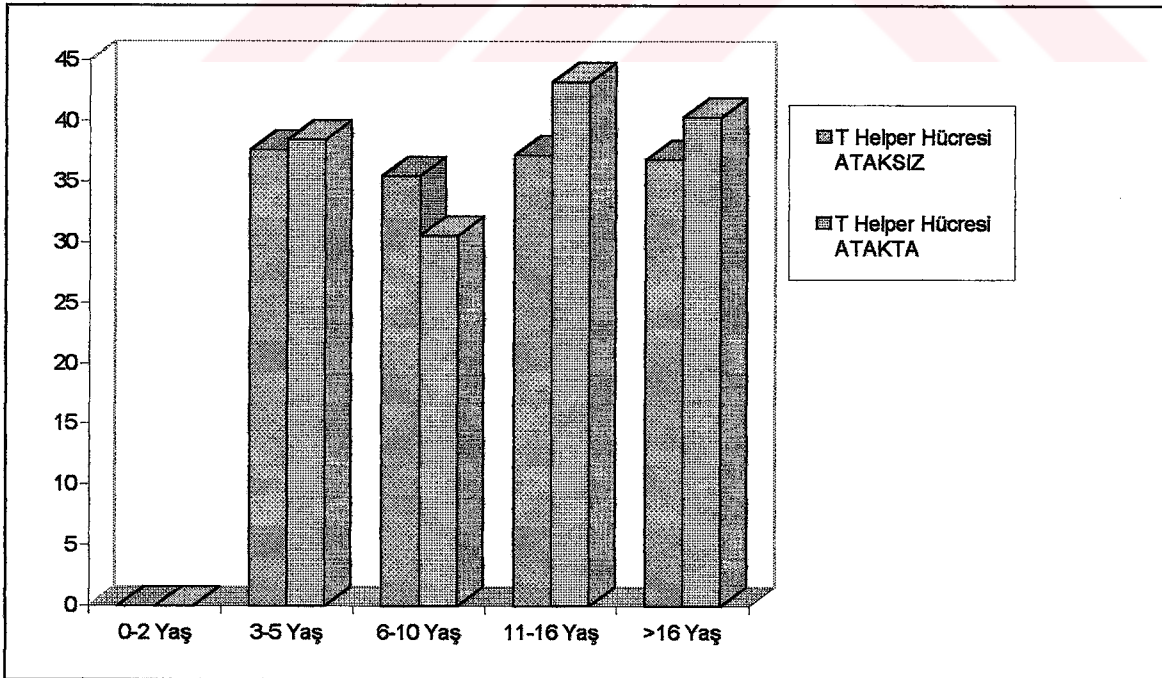
T Helper Lenfosit (CD 4):

Ailevi akdeniz ateşli hastaların ataksız dönemdeki T Helper lenfosit absolüt sayıları ile ataklı dönemdeki hastaların T Helper lenfosit sayıları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 22: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki T helper lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	ATAKSIZ	ATAKTA	
0-2 Yaş	0	0	
3-5 Yaş	37,60 ± 1,25	38,50 ± 1,52	$p > 0.05$
6-10 Yaş	35,44 ± 1,82	30,50 ± 13,64	$p > 0.05$
11-16 Yaş	37,18 ± 2,41	43,25 ± 4,37	$p > 0.05$
>16 Yaş	36,80 ± 4,54	40,33 ± 5,46	$p > 0.05$

Şekil 26: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki T helper lenfosit değerleri.



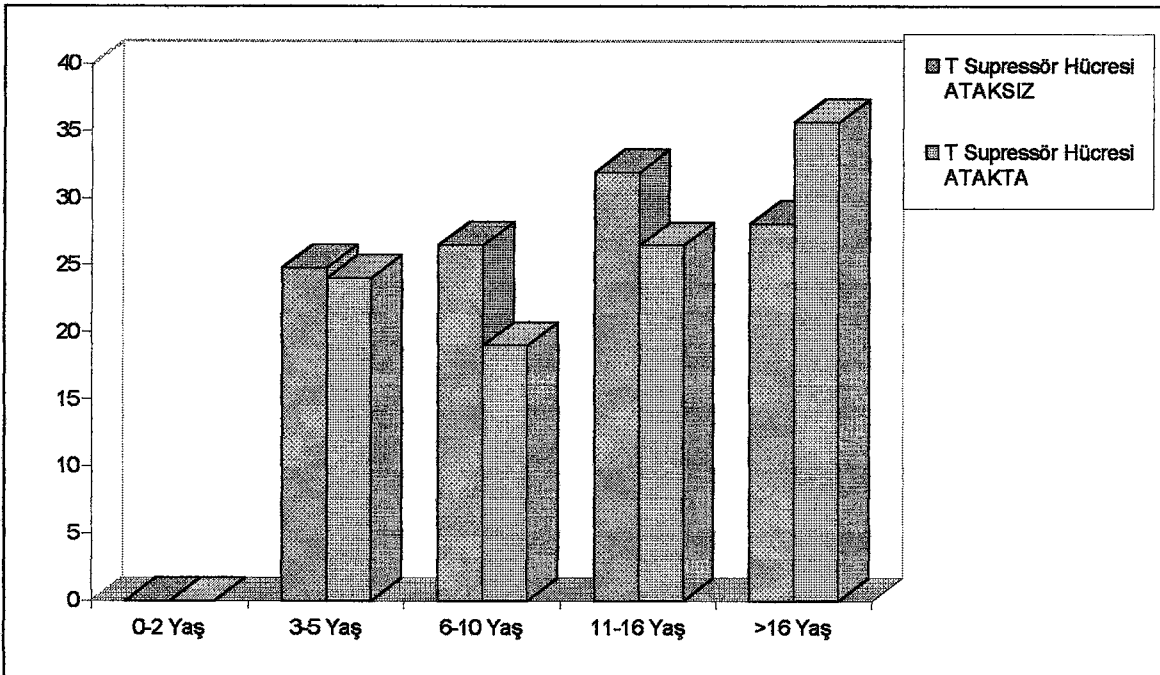
T Supresör/Sitotoksik Lenfositler (CD8):

Ailevi akdeniz ateşli hastaların ataksız dönemdeki T Supresör/Sitotoksik lenfosit absolüt sayıları ile ataklı dönemdeki hastaların T Supresör/Sitotoksik lenfosit sayıları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 23: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki T Supresör/Sitotoksik lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	ATAKSIZ	ATAKTA	
0-2 Yaş	0	0	
3-5 Yaş	24,80 ± 2,33	24,00 ± 3,03	$p > 0.05$
6-10 Yaş	54,56 ± 1,27	19,00 ± 5,05	$p > 0.05$
11-16 Yaş	31,91 ± 2,52	54,50 ± 2,84	$p > 0.05$
>16 Yaş	28,11 ± 1,55	35,67 ± 6,23	$p > 0.05$

Şekil 27: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemindeki T Supresör/Sitotoksik lenfosit değerleri.



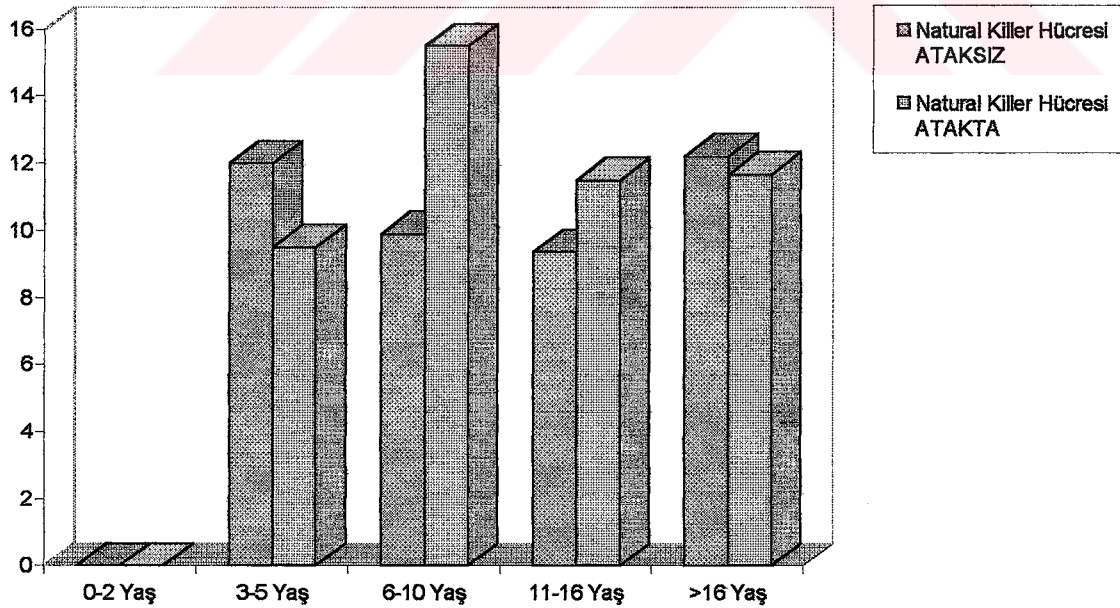
Natural Killer Lenfosit (CD16+56):

Ailevi akdeniz ateşli hastaların ataksız dönemdeki Natural Killer lenfosit absolüt sayıları ile ataklı dönemdeki hastaların Natural Killer lenfosit sayıları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 24: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemdeki Natural Killer lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	ATAKSIZ	ATAKTA	
0-2 Yaş	0	0	0
3-5 Yaş	12,00 ± 1,70	9,50 ± 3,53	$P > 0.05$
6-10 Yaş	9,89 ± 1,76	15,50 ± 8,59	$P > 0.05$
11-16 Yaş	9,36 ± 1,14	11,50 ± 2,72	$P > 0.05$
>16 Yaş	12,22 ± 1,91	11,67 ± 1,45	$P > 0.05$

Şekil 28: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemdeki Natural Killer lenfosit değerleri.



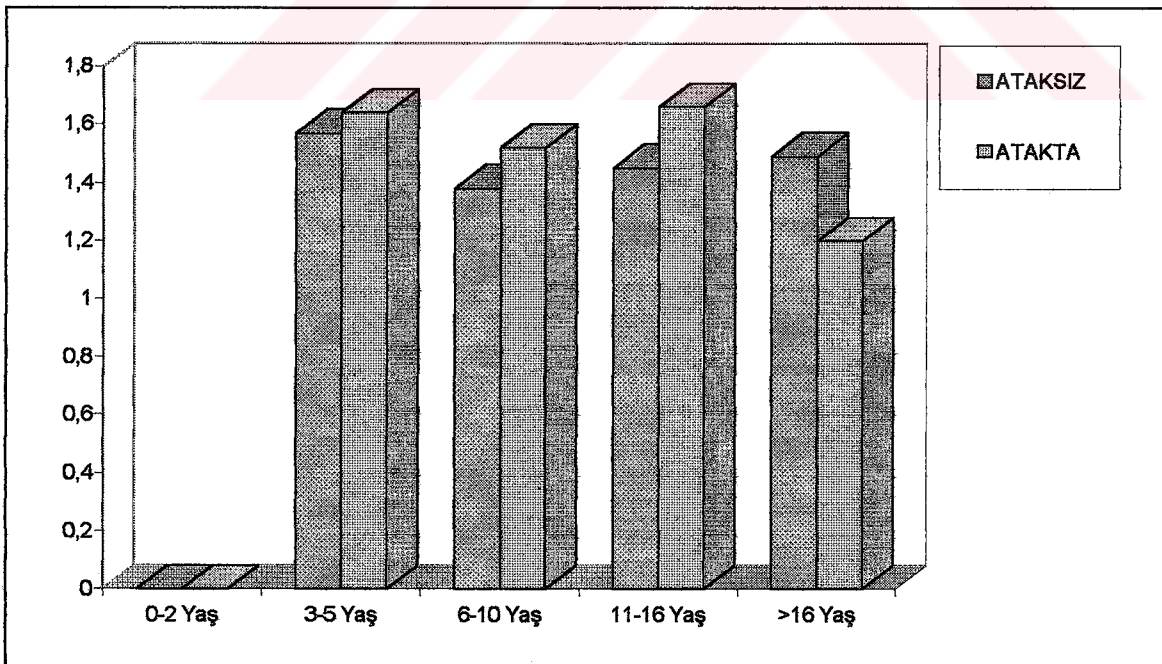
T Helper/ T Supresör Oranı (CD4/CD8):

Ailevi akdeniz ateşli hastaların ataksız dönemdeki T Helper / T Supresör lenfosit oranları ile ataklı dönemdeki hastaların T Helper / T Supresör lenfosit oranları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 25: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak T Helper / T Supresör oranının karşılaştırılması

	DÖNEM		
	ATAKSIZ	ATAKTA	
0-2 Yaş	0	0	0
3-5 Yaş	$1,57 \pm 0,15$	$1,64 \pm 0,27$	$p > 0.05$
6-10 Yaş	$1,38 \pm 0,09$	$1,52 \pm 0,31$	$p > 0.05$
11-16 Yaş	$1,45 \pm 0,34$	$1,66 \pm 0,19$	$p > 0.05$
>16 Yaş	$1,49 \pm 0,09$	$1,2 \pm 0,25$	$p > 0.05$

Şekil 29: FMF 'li hastaların yaş gruplarına göre ataksız ve atak dönemdeki T Helper / T Supresör oranı değerleri.

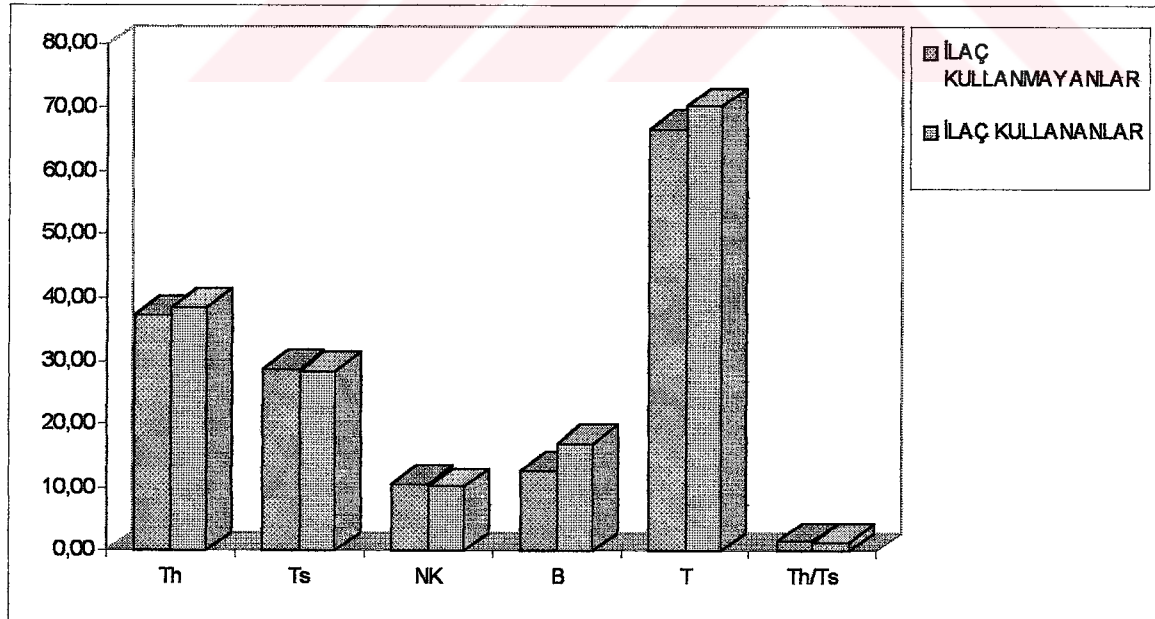


Ailevi akdeniz ateşi hastalığı olan hastalarımızın T lenfosit subgruplarının hastaların kolşisin kullanıp kullanmamalarına göre nasıl değiştiğini değerlendirdiğimizde, kolşisin kullanan hasta grubu ile kolşisin kullanmayan hasta grubu arasında lenfosit subgrupları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 26: Kolşisin kullanan ve kullanmayan hastaların T lenfosit subgrupları değerlerinin karşılaştırılması

	İLAÇ KULLANMAYANLAR	İLAÇ KULLANANLAR	
T Helper	37,31 ± 1,79	38,38 ± 1,35	$p > 0,05$
T Supresör	28,69 ± 2,54	28,38 ± 1,11	$p > 0,05$
NK	10,62 ± 1,17	10,14 ± 0,87	$p > 0,05$
Total B	12,75 ± 1,87	17,1 ± 1,37	$p > 0,05$
Total T	66,69 ± 3,37	70,19 ± 1,36	$p > 0,05$
T4/T8 Oranı	1,55 ± 0,29	1,41 ± 0,08	$p > 0,05$

Şekil 30: Kolşisin kullanan ve kullanmayan hastaların T lenfosit subgrupları değerleri.



TARTIŞMA

İmmün latince kökenli bir kelimedir. Eski Roma 'da vergiden ve askerlikten bağışlanmış olanlara denirdi. İmmün sistem 4 ana sistemden oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla hücresel immünite (T hücre bağımlı), humoral immünite (B hücre bağımlı), fagositer sistem ve kompleman sistemidir. Bu 4 ana sistem kendi aralarında devamlı bir ilişki içerisinde insanın immün savunma sistemini oluştururlar.

Ailevi akdeniz ateşi (FMF) kendi kendini sınırlayan inflamasyon atakları ile seyreden kronik bir hastalıktır. Hastalığın dünyada sadece belirli bölgelerde ve belirli ırklarda görülmesi nedeniyle, hastalıkla ilgili araştırmalar sadece bu bölgelerle ve özellikle de İsrail ile sınırlı kalmış ve bu nedenle hastalığın etyolojisi ve patogenezi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır.

Kliniğimizde FMF teşhisi ile takip edilen 37 hastanın %24'ünde anne-baba akrabalığı vardı. %57 hastanın ise 1. ve 2. kuşak akrabalarında FMF teşhisi konmuş en az bir kişi bulunmaktaydı. Son birkaç yıl içinde özellikle İsrail'den yapılan yayınlarda hastalığın otozomal resesif geçiş özelliği gösterdiği ve aile bireylerinin taranması neticesinde 16 nolu kromozomun p bölgesinde FMF' li hastalar tarafından paylaşılan bir bölgenin varlığı saptanmıştır. Bu bölge immünglobulin genleri ile de ilişkili olan bölgedir. Daha sonra bu bölgenin değişik problemlerle taranması sonucu FMF geninin D12594 ile D16580 arasında bulunduğunu göstermiştir (97,98,99). Aile hikayeleri incelendiğinde bizim hastalarımızın sonuçları da FMF hastalığının otozomal resesif geçiş gösterdiğini desteklemektedir. Çalışmamızda erkek/kız oranı 2/1 olarak tespit edilmiştir. Bu oran bu konudaki verilerle paralellik göstermektedir(4,22).

Hastalarımızın %97 'sinde karın ağrısı vardı. Literatürde de benzer değerler tespit edilmiştir(22). Bu karın ağrıları hafif bir karın ağrısı ile şiddetli akut batını taklit eden şiddete kadar değişik şekillerde tespit edildi. %86 hastada ise karın ağrısı ile birlikte yüksek ateş tespit edildi. %68 hastada ise eklem ağrısı ve/veya eklem şişliği bulunmaktaydı. Literatürde de %25-85 arası bildirilmektedir (4). %6 hastada da atak sırasında göğüs ağrısı bulunmaktaydı. Barakat ve arkadaşlarının (22) 175 hastalık serisinde bu sıklık %32 olarak bildirilmektedir. Bu fark muhtemelen Barakat ve arkadaşlarının(22) serilerinde hastaların büyük kısmının

erişkin olması nedeniyle plevral şikayetlerin daha çok erişkin hastalarda ortaya çıkmasından kaynaklanmaktadır. Hastalarımızda en dikkati çeken bulgu, emosyonel stresin atakları tetiklemesi oldu. Ayrıca kolşisin başlanan hastalarımızda atakların şiddeti ve süresi belirgin şekilde azaldı.

Hastalık serozal inflamasyon ile karakterizedir. Bu inflamasyonda başlıca nötrofil zengin bir hücre birikimi olur. Atak sırasında seröz zarlardan alınan biyopsilerde bunu göstermektedir. Buna rağmen nötrofil fonksiyonlarının normal sınırlarda olduğu, nötrofillerde yapısal bir bozukluk olmadığı, ışık ve elektron mikroskopik çalışmaları ile de tamamen normal oldukları bildirilmiştir(4).

Matzner ve arkadaşları(77) yaptıkları araştırma sonucu FMF geninin üretiminden sorumlu olduğu "pyrin" veya "marenostrin" isimli maddelerin, özellikle serozal zarlarda bulunan kemotaktik faktör inaktivatör enziminin aktivasyonundan muhtemel sorumlu ürünler olduğunu ve bu ürünlerin eksikliğinin de kemotaktik faktör inaktivatör enziminin, subklinik bir hasarda dahi salınan kemotaktik faktörün (muhtemelen C5a) inaktivasyonunda yetersiz kaldığını ve FMF 'in akut ataklarına sebep olduğunu belirtmişlerdir.

Literatürü incelediğimizde FMF' de immünglobulinler ile ilgili çok az çalışma olduğu görülmektedir(67,71). Bizim çalışmamızda FMF 'li toplam 37 hastanın immünglobulinleri değerlendirildi. Bu hastalar ataksız dönemlerinde, atak sırasında, kolşisin kullanırken ve kolşisin kullanmadıkları dönemlerinde nefelometrik yöntem ile serum immünglobulin değerleri tespit edildi. Bu tespit edilen değerlerin yüksek veya düşük olup olmadığının tespiti, o toplumdaki normal kişilerde o yaş grubu için saptanmış serum immünglobulin düzeyleri ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalında tespit edilen yaşa göre normal immünglobulin değerleri kullanıldı. Biz çalışmamızda immünglobulin değerlerinin kantitatif değerlendirilmesine ek olarak FMF 'in ataklı ve ataksız dönemler ile, kolşisin kullanan ve kullanmayanlarda saptanan immünglobulin değerleri arasında önemli bir fark olup olmadığını da inceledik. Savi ve arkadaşları (67)1978 yılında yaptıkları bir çalışmada 23 yaşında FMF teşhisi konmuş bir erkek hastanın ataksız dönemde ve atakta serum immünglobulin değerleri incelenmiş ve ataksız dönemde hastanın IgG düzeyini düşük saptanmış, IgA ve IgM düzeyi ise normal değerlendirilmiş. Aynı hasta FMF atağı geçirdiği sırada IgG, IgA, IgM değerleri

tekrar değerlendirilmiş ve bu üç parametrede de artış saptamıştır. Sonuç olarak atak sırasında özellikle IgG başta olmak üzere immünglobulin artışını bilinmeyen bir antijene karşı antikor üretimi olarak değerlendirilmiştir(67). Biz ise ataksız 37 hasta ve ataklı 11 hastanın serum IgG, IgA, IgM değerlerini karşılaştırdığımızda, ataksız dönem ile ataklı dönem arasında IgG, IgA, IgM değerleri açısından önemli bir fark tespit etmedik. Bu 11 hastayı ayrıca kendi aralarında ataklı ve ataksız dönemleri sırasında tespit edilen serum immünglobulinleri açısından da değerlendirdiğimizde aynı hastalarda atak sırasında ve ataksız dönemlerde serum immünglobulinleri açısından istatistiksel bir fark olmadığını gördük. Ayrıca daha homojen bir değerlendirme olması amacıyla hastalar belirli yaş gruplarına ayrıldı ve her yaş grubunda IgG, IgA, IgM tek tek değerlendirildi. Bu değerlendirilmede de ataksız ve ataklı dönemler arasında her hangi bir fark tespit edilmedi. Bizim elde ettiğimiz sonuçlara benzer çalışmalar bulunmaktadır(71). Savi ve arkadaşlarının(67) bulduğu değerlerin bizim bulgularımız ile uygunluk göstermemesi, hasta sayılarının çok az (bir hasta) olmasından kaynaklanmış olabilir.

Kolşisinin immünglobulinler üzerine etkisini değerlendirmek için ilaç kullanan ve kullanmayan FMF 'li hastaların serum immünglobulin değerlerine bakıldı. Bu iki grup arasında IgA ve IgM düzeyleri açısından herhangi bir fark tespit edilmedi. Serum IgG düzeyi ise kolşisin kullanan FMF 'li hastalarda kolşisin kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu. IgG 'de ki bu yüksekliğin kolşisinin IgG sentezi üzerine etkisinden mi yoksa hastalara ait diğer o arada bazı bireysel faktörlerden mi kaynaklandığını belirlemek ve ileri sürmek zordur. Bu konuda daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

FMF 'li hastalarımızdan bir tanesinde IgA düzeyi <5 mg/dl tespit edildi. Bu hastaya selektif IgA eksikliği teşhisi kondu ve takibe alındı. Selektif IgA eksikliği ile FMF arasında her hangi bir ilişki olmadığı, iki ayrı izole olgunun beraberliği olduğu düşünüldü.

FMF patogenezinde henüz kesin bir görüş birliği yoktur. Dış allerjenler, doğuştan metabolizma bozuklukları, over veya adrenal kaynaklı hormonların anormal sekresyonu üzerinde durulmuştur. Bir süre, kanda pirojenik hormon "nonkonjuge etiokolon" un yükselmesi ailevi akdeniz ateşi ataklarının nedeni olarak düşünülmüştür. Ancak bu maddenin diğer febril ve nonfebril hastalıklarda

ve ailevi akdeniz ateşinde nöbet aralarında da yüksek olarak saptanması ile bu düşünceden vazgeçilmiştir.

T lenfositlerin de patogeneze rol alabileceği, kalitatif ve/veya kantitatif değişikliklerin olabileceği düşünülmüştür. Nitekim FMF 'li hastaların değişik T lenfosit subpopulasyonlarının hastalıkta ve ataklar arası dönemde durumunu inceleyen çalışmalar yapılmış olup ancak oldukça sınırlıdır. Sınırlı sayıda yapılan bu çalışmalarda genellikle T supresör lenfositlerinin aktivitesi ile ilgilidir. Ilfeld ve arkadaşlarının (58) 1982 yılında yaptıkları bir araştırmada Con-A ile indüklenmiş T supresör hücre aktivitesinin FMF 'de azaldığını, bunda FMF patogenezi T hücre fonksiyonlarının ve/veya T supresör hücre fonksiyonlarının azalmasının bir rolü olabileceğini bildirmişlerdir. Melamed ve arkadaşlarının(8) 1983 yılında yaptıkları çalışmada FMF 'de T hücre aktivitesinin genel olarak azaldığını, hastada amiloid geliştiğinde ise bu aktivitenin normale döndüğünü bildirmişlerdir. Yine 1983 yılında Schlesinger ve arkadaşlarının(100) yaptığı araştırmada FMF 'li hastalarda Con-A ile indüklenmiş supresör T lenfosit fonksiyonlarında azalma olduğunu, kolşisinin bu azalmış T lenfosit fonksiyonlarını düzelttiğini, bu nedenle kolşisinin FMF dışında T supresör lenfosit fonksiyonunda düşüklük gösteren psöriazis, siroz, Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda da kullanılabileceğini, kolşisinin immünregulator bir etkisinin olduğunu göstermiştir. 1986 yılında yapılan bir araştırmada FMF 'de supresör T lenfosit sayı ve fonksiyonlarında azalma olduğu ve bu azalmanın kolşisin tedavisini takiben düzeldiği bildirilmiştir. Nötrofil kemotaksis fonksiyonunda da tedavi ile düzelmeyen bir azalma bildirilmiştir(101). En son 1996 yılında yapılan romatoloji kongresinde bir çalışmada FMF de serum immünglobulinler ve T lenfosit subpopulasyon sayıları açısından herhangi bir fark olmadığı belirtilmiştir(71).

Bizde FMF 'li 37 hastanın T lenfosit subpopulasyon sayı ve oranlarını monoklonal antikor kullanarak "flowcytometry" yöntemi ile tespit ettik. Total T ve B lenfosit sayısı olarak, ataksız ve ataklı dönem arasında herhangi bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Ayrıca Kolşisin kullanan ve kolşisin almayan veya kolşisini kesilen hastalarda da sayı olarak herhangi bir fark yoktu ($p > 0.05$). Aynı şekilde T helper, NK ve T4/T8 oranları da ataksız ve ataklı dönemler arasında herhangi bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Kolşisin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında da Th, Nk ve Th/Ts oranları arasında herhangi bir fark yoktu ($p > 0.05$). Üzerinde

önemle durulan Ts sayı itibariyle ataklı ve ataksız dönemler arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark içermemektedir. Çalışmanın daha homojen olmasını sağlamak için hastalar belirli yaş gruplarına ayrılarak tekrar Ts ve diğer T lenfosit subgrupları her iki dönemde değerlendirildi. Her yaş grubu için ataksız ve ataklı dönemlerde ki Ts değerleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Kolşisin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında da Ts değerleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmamızda total T, total B, Th, Ts ve Th/Ts miktarları FMF 'de ataksız dönemde, ataklı dönemde değişmemektedir. Kolşisinin de bu değerler üzerine etkisi bulunmamaktadır. Bu bulgularımız bazı araştırmalar ile uygunluk göstermekte, bazıları ile de çelişmektedir (71,101). Ersoy ve arkadaşlarının(101) yaptığı çalışmada FMF 'de T supresör hücre sayılarında düşme tespit edilmiştir. Bu çalışmada T lenfosit subgrupları teofilinli E rozet tekniği ile tespit edilmiştir. Bizim yöntemimizde monoklonal antikor kullanılarak T lenfosit subgrupları tespit edilmiştir. Bu itibarla sonuçlara arasında ki bu farklılık yöntemlerin farklı olmasından kaynaklanabilir ancak "flowcytometry" tekniği hassasiyet açısından bugün için en ileri tekniktir. FMF de T lenfosit subgruplarının sayısında belirgin bir değişme saptanmamıştır. FMF immünopatogenezinde immünomodülatör sistemin eksikliği sorumlu tutulmaktadır. Serum immünglobulin düzeyleri ve T lenfosit subgrupları sayı olarak miktarları normal olmasına karşın, özellikle T supresör lenfosit fonksiyonlarında eksiklik olabileceği öne sürülmektedir(2.83). Bu nedenle FMF 'de atağı başlatan ve devam etmesine neden olan immünolojik mekanizmaların T supresör fonksiyonundaki yetersizlik nedeni ile uygun şekilde baskılanamamasının FMF atağını başlattığı düşünülebilir.

Sonuç olarak biz bu çalışmada FMF 'li hastalarda ataklı ve ataksız dönemlerde keza kolşisin kullanan ve kullanmayanlarda serum immünglobulin düzeylerinin önemli ölçüde değişiklik göstermediğini ve T lenfosit subgruplarının sayısal olarak bir anormalliği yansıtmadığını belirledik. Ancak ne var ki hasta sayısının artırılarak yapılacak çalışmalarda bu bulguların desteklenmesi gerekmektedir. Diğer yandan bizim bu çalışmada yapamadığımız humoral immün sisteme ait bir fonksiyon olan antikor cevabı ile hücrel immün sisteme ilişkin T lenfosit subgruplarının fonksiyonel olarak da değerlendirilmesi FMF patogenezinde immünolojik olayların aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

SONUÇLAR

1. FMF 'de karın ağrısı, yüksek ateş, eklem ağrısı gibi serozal inflamasyon ataklarının başlamasında emosyonel stres tetikleyici rol oynamaktadır.
2. FMF erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkek/kız oran 2/1 'dir.
3. Çok sık atak geçiren ve kolşisin başlanan hastalarda atakların sıklık ve şiddeti çok büyük oranda azaldı.
4. FMF 'li hastalarda serum IgA düzeyi ataksız hastalık döneminde, atak sırasında, hastalığın ilaç alınmadığı dönemlerinde ve kolşisin kullanırken değişmemektedir. Bir FMF 'li hastada selektif IgA eksikliği tespit edildi (%3).
5. FMF 'li hastalarda serum IgM düzeyi ataksız hastalık döneminde, atak sırasında, hastalığın ilaç alınmadığı dönemlerinde ve kolşisin kullanırken değişmemektedir. Bütün hastaların IgM düzeyleri yaşlarına göre normal düzeylerdedir.
6. FMF 'li hastalarda serum IgG düzeyi ataksız hastalık döneminde, atak sırasında değişmemektedir. IgG düzeyi kolşisin kullananlarda kullanmayanlara göre yükselmektedir. Ataksız dönemdeki bir hastada da serum IgG düzeyi yaşına göre normal değerin 2SS altında tespit edildi.
7. FMF 'li ve ataksız dönemdeki hastalardan 2 (% 5) kişide total T lenfosit sayısı yaşa göre normal değerin altında, 1 (% 3) kişide ise normal değerin üzerinde tespit edildi. Atak sırasında ise 1 (% 9) hastada total T lenfosit değeri normalin altında çıkarken, hiç bir hastada yüksek tespit edilmedi. İstatistiksel olarak FMF 'li hastalarda total T lenfosit düzeyi ataksız hastalık döneminde, atak sırasında, hastalığın ilaç alınmadığı dönemlerinde ve kolşisin kullanırken değişmemektedir.
8. FMF 'li ataksız dönemdeki hastalardan 4 (% 11) kişide total B lenfosit sayısı düşük tespit edilirken, 1 (% 3) kişide yaşına göre normal değerin üzerinde tespit edildi. Atak geçiren hastalarda ise 1 (% 9) hastada total B lenfosit normal değerin altında iken hiç bir hastada yüksek bulunmadı. İstatistiksel açıdan FMF 'li hastalarda total B lenfosit düzeyi ataksız hastalık döneminde, atak sırasında, hastalığın ilaç alınmadığı dönemleri ve kolşisin kullanırken değişmemektedir.
9. FMF 'li ataksız dönemdeki hastalardan 2 (% 5) kişide Th lenfosit sayısı düşük tespit edilirken, 2 (% 5) kişide yaşına göre normal değerin üzerinde tespit edildi.

Atak geçiren hastalarda ise 1 (% 9) hastada Th lenfosit normal değerin altında iken hiç bir hastada yüksek bulunmadı. İstatistiksel açıdan FMF 'li hastalarda T helper lenfosit düzeyi ataksız hastalık döneminde, atak sırasında, hastalığın ilaç alınmadığı dönemlerinde ve kolşisin kullanırken değişmemektedir.

10.FMF 'li ataksız dönemdeki hastalardan 2 (% 5) kişide Ts lenfosit sayısı düşük tespit edilirken, 2 (% 5) kişide yaşına göre normal değerin üzerinde tespit edildi. Atak geçiren hastalarda ise 1 (% 9) hastada Ts lenfosit normal değerin altında iken hiç bir hastada yüksek bulunmadı. İstatistiksel açıdan FMF 'li hastalarda T supresör lenfosit düzeyi ataksız hastalık döneminde, atak sırasında, hastalığın ilaç alınmadığı dönemlerinde ve kolşisin kullanırken değişmemektedir.

11.FMF 'li ataksız dönemdeki hastalardan 2 (% 5) kişide NK lenfosit sayısı düşük tespit edilirken, 1 (% 3) kişide yaşına göre normal değerin üzerinde tespit edildi. Atak geçiren hastalarda ise 1 (% 9) hastada NK lenfosit normal değerin altında iken hiç bir hastada yüksek bulunmadı. İstatistiksel açıdan FMF 'li hastalarda "natural killer" doğal öldürücü hücre düzeyi ataksız hastalık döneminde, atak sırasında, hastalığın ilaç alınmadığı dönemlerinde ve kolşisin kullanırken değişmemektedir.

12.FMF 'li ataksız dönemdeki hastalardan 4 (% 11) kişide Th/Ts oranı düşük tespit edilirken, 1 (% 3) kişide yaşına göre normal değerin üzerinde tespit edildi. Atak geçiren hastalarda ise Th/Ts oranı normal olarak tespit edildi. İstatistiksel açıdan FMF 'li hastalarda Th/Th oranı ataksız hastalık döneminde, atak sırasında, hastalığın ilaç alınmadığı dönemlerinde ve kolşisin kullanırken değişmemektedir.

13.FMF 'li hastalarda hücresel ve humoral immünite kantitatif olarak etkilenmemektedir.

ÖZET

Ailevi akdeniz ateşi "familial mediterranean fever" (FMF) tekrarlayan serozal inflamatuvar ataklar ile seyreden, otozomal resesif geçiş gösteren, genetik, kronik bir hastalıktır. Hastalığın etyoloji ve etyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. FMF 'e, İsrail, Arab ülkeleri ve Ermenistan ile birlikte ülkemizde de diğer ülkelere göre oldukça sık rastlanmaktadır.

Bizim çalışmamızda ailevi akdeniz ateşi teşhisi konmuş hastalarda hücresel ve humoral immünitenin nasıl etkilendiği, hastaların serum immünglobulinleri, total T lenfosit, total B lenfosit ve T lenfosit subgruplarının düzeyinin tespiti ile araştırıldı. Yaş ortalaması 15 ± 1.5 (3.5-47) yıl olan ve FMF teşhisi konmuş 37 (25 erkek, 12 kız) hastada serum IgA, IgM, IgG düzeyleri nefelometrik yöntem ile, total T lenfosit, total B lenfosit, T helper lenfosit, T supresör lenfosit, "natural killer" doğal öldürücü lenfosit ve Th/Ts oranı değerleri ise flowsitometrik yöntemle tespit edildi.

Hastalık erkeklerde kızlara göre iki kat fazla görülmektedir. (Erkek/kız oranı 2:1). Adult hastalarda karın ağrısı, ateş ve artraljinin yanı sıra göğüs ağrısı da önemli bir klinik belirti olarak gözlemlendi. Emosyonel streslerin atakları başlatmada önemli bir faktör olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda FMF 'li hastaların serum immünglobulin değerlerinin ataksız dönemde ve atak sırasında değişmediğini tespit ettik. Kolşisin kullanmayan hastalarda da serum immünglobulin değerleri normal iken, kolşisin kullanan hastalarda IgA ve IgM normal, IgG ise normal sınırlarda fakat kolşisin kullanmayanlara göre daha yüksek tespit edildi. FMF 'li hastalarda atak sırasında, ataksız dönemlerde, kolşisin almayan hastalar ve kolşisin kullanan hastalarda total T lenfosit, total B lenfosit ve T lenfosit subgrup değerleri de normal olarak tespit edildi.

FMF 'in etyopatogenezinde immünsistemin önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Değişik çalışmalarda FMF 'de serum Ig ve T lenfosit subgrupları hakkında değişik sonuçlar bildirilmekle beraber bizim çalışmamız Ig ve T hücrelerinde kantitatif bir değişiklik olmadığını göstermektedir.

SUMMARY

Familial mediterranean fever (FMF) is a chronically disease which is inherited as an autosomal recessive trait and is characterized with paroxysmal serosal inflammatory attacks. Etiopathogenesis and etiology of this disease is still obscure. The disease is commonly seen in our country comparing with other except Israel, Arabic Countries and Armenians.

In our study we investigated how the cellular and humoral immunity is affected in patients with FMF by detecting serum immunoglobulin (Ig) levels and total T lymphocytes, total B lymphocytes and subgroups of T lymphocytes. Serum Ig levels are measured by nephelometric method and total T lymphocytes, total B lymphocytes, T suppressor lymphocytes, helper T lymphocytes, natural killer lymphocytes, Th/Ts ratio are detected by flowcytometric method in 37 patients (25 male, 12 female) aged between 3.5-47 years with the median age 15 ± 1.5 .

The disease is seen twice more in male than female (male/female 2:1). Beside abdominal pain, fever, arthralgia; chest pain was a prominent clinical finding in adult patients. It has been observed that emotional factors were also important to initiated the attacks.

In this study no change in Ig levels has been detected in both attack and attack free period. Ig levels did not show a significant difference either in patients using colchicine or in patients taking no medicine but slight increase in IgG levels in colchicine group. The number of total B lymphocytes, total T lymphocytes, suppressor T lymphocytes, helper T lymphocytes, natural killer lymphocytes and Th/Ts ratio were all normal in all patients including attack and attack free period, colchicine and colchicine free periods.

In etiopathogenesis of FMF, it has been suggested that immunological system may play an important role. Various findings were reported related to serum Ig levels and T lymphocytes subsets in patient with FMF but our study showed that no significant changes occur on these parameters.

KAYNAKLAR

1. Berhman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, Sec. 116-119.14.
2. Yılmaz A. Tekrarlayan kronik enfeksiyonu olan hastalarda humoral immüitenin araştırılması. Uzmanlık tezi 1995.
3. Stites DB, Terr IA, Parslow TG. Basic & Clinical Immunology. 8th ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1994, Sec. 1-11.
4. Arısoy N. Ailevi akdeniz ateşi dünya, ülkemiz ve çocuklar açısından konuya bakış. Klinik Gelişim 1991; 4: 930-935.
5. Bayraktar Y, David H Van Thiel. Familial mediterranean fever (recurrent polyserositis): the gastroenterologist's viewpoint. Turk J Gastroenterol 1996; 7: 111-116.
6. Yuval Y, Hemo Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial mediterranean fever. Am J Med Genet 1995; 57:455-457
7. Melamed A, Cabili S, Zakuth V, Spirer Z. The immun regulation in familial mediterranean fever. J. Clin. Lab. Immunol. 1988; 26:125-8.
8. Melamed I, Shemer Y, Zakuth V, Tzehoval E, Pras M, Spirer Z. The immune system in familial mediterranean fever. Clin. Exp. Immunol. 1983; 53: 659-62
9. Ollier Hartman MP, Godeau P, Hartmann L. İnflammatory reaction in familial mediterranean fever before and with colchicine therapy. Biomed pharmacother 1984; 38: 448-55.
10. Abbas AK, Andrew HL, Jordan SP. Cellular and molecular immunology. 2nd ed. philadelphia, WB Saunders, 1994, sec. 1-3.
11. Ikuta et al. Lymphocyte development from stem cell. Annu Rev Immunol 1992;10:759.
12. Vitetta ES et al. Memory B and T cell. Annu Rev Cell Biol. 1991;9:193.
13. Perker DC. T cell-dependent B-cell activation. Annu Rev Immunol 1993;11:331..
14. Kılıçturgay K. İmmünoloji Güneş & Nobel Kitabevleri Bursa 1997.

15. Clark EA, Lane PJL. Regulation of human B-cell activation and adhesion. *Annu Rev Immunol* 1991;9:97.
16. Berkel AI. IgG subklasları ve çocuk hekimliğinde IgG subklas eksikliğinin önemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Der.* 1994;37:509-518.
17. Ambrosino DN, Black MC, Plikaytis BD, Reimer CB, Lee MC, Evatt BL, Carlone GM. Immunglobulin G subclass values in healthy black and white children. *J Pediatr* 1991;119(6): 875-879.
18. Coşkun Y, Ersoy F, Sanal Ö. Clinical and immunological evaluation of patients with selective IgA deficiency. *Turkish J Pediatr* 1989;31:201-208.
19. Volta U, Molinaro N, Fratangelo D, Bianchi B. IgA subclass to gliadin in serum and intestinal juice of patients with coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1990;80:192-195.
20. Ziemand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(1):67-69.
21. Dubestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial mediterranean fever an echocardiographic study. *Chest* 1982;81(5):592-595.
22. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs- a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986;60(223):837-847.
23. Karaaslan E, Saatçi Ü. Ailevi akdeniz ateşi. *Katkı Ped Der* 1986;2:13-15.
24. Bakir F, Saaed B. Systemic lupus erythematosus and periodic peritonitis (FMF). *Br j Rheumatol* 1989;28(1):81-82.
25. Askentijevich I, Pras E, Gruberg L, Shen Y, Holma K, Helling S, Prosen L, Sutherland GR, Richards R, Dean M. Familial mediterranean fever in Moroccan Jews; demonstration of a founder effect by extended haplotype analysis. *Am J Hum Genet* 1993;53(3):644-651.
26. Shohat M, Bu X, Shohat T, Fischel-Ghodsian N, magal N, Nakamura Y, Schwabe AD, Schlezinger M, Danon Y, Rotter JI. The gene for familial mediterranean fever in both Armenians and non-Ashkenazi Jews is linked to the alpha-globin complex on 16p; evidence for locus homogeneity. *Am J Hum Genet* 1992;51(6):1349-1354.

27. Rogers DB, Shohat M, Petersen GH, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, Rotter RI. Familial mediterranean fever in Armenians autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34(2):168-172.
28. Cook GC. Periodic disease recurrent polyserositis, familial mediterranean fever or simply FMF. *Q J Med* 1986;60(223):819-823.
29. Fischel ghodsian N, Bu X, Prezant TR, Oeztas S, Huang ZS, Bohlman Mc, Rotter JI, Shohat M. Regional mapping of the gene for familial mediterranean fever on human chrosome 16p13. *Am J Med Genet* 1993;46(6):689-693.
30. Askentijevich I, Pras E, Gruberg L, Shen Y, Holman K, Helling S, Prosen L, Sutherland GR, Richards RI, Ramsburg M. Refined mapping of the gene causing familial mediterranean fever, by linkage and homozigosity studies. *Am J Hum Genet* 1993;53(2):451-461.
31. Ayesh SK, Azar Y, Bablor BM, Metzner Y. Inactivation of interleukin-8 by the C5a-inactivating protease from serosal fluid. *Blood* 1993;81(6):1424-1427.
32. Localization of the familial mediterranean fever gene to a 250 kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes. The french FMF consortium. *Am J Hum Genet* 1996 sep;59(83):603-612.
33. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Beşbaş N. Familial mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993;81:705.
34. Koçak H, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A. Amyloidosis in children with familial mediterranean fever. *The Turk J Ped* 1989;31:281-287.
35. Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial mediterranean fever. *World J Surg* 1994;18(1):139-142.
36. Sukenik S, Horowitz J, Boehm R, Bar Ziv J. Cervical spine involment in familial mediterranean fever. *J Rheumatol* 1985;12(3):603-604.
37. Schlesinger M, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Henoch schönlein purpura and familial mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1985;21:83.

38. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schönlein Henoch syndrome in patients with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1982;25(1):42-47.
39. Lossos A, Eliashiv S, Ben-Chetrit E, Reches A. Optic neuritis associated with familial mediterranean fever. *J Clin Neuroophthalmol* 1993;13(2):141-143.
40. Gökalp HZ, Baskaya MK, Aydın V. Pseudotumor cerebri with familial mediterranean fever. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(3):261-263.
41. Pechere M, Helfer C, Laurenced FL. Periodic disease and periarteritis nodosa in the same patient; coincidence ? *Schweitz Med Wochenschr* 1991;121(33):1166-1168.
42. Rimon D, Meir Y, Cohen L. Retroperitoneal lenfadenopati in familial mediterranean fever. *Postgrad Med J* 1989;65(768):776-778.
43. Schapira D, Ludascher R, Nahir M, Lobrer M, Scharf Y. Severe myalgia in familial mediterranean fever clinical and ultrastructural aspects. *Ann Rheum Dis* 1988;47(1):80-83.
44. Sachs D, Langevitz P, Murag B, Pras M. Polyarthritis nodoza and familial mediterranean fever. *Br j Rheumatol* 1987;26(2):139-141.
45. Özen S, Saatçi Ü, Balkancı F et al. Familial mediterranean fever end polyarthritis nodosa. *Scand J Rheumatol* 1992;21:312-313.
46. Koçak H, Saatçi Ü, Laleli Y. FMF'e ikincil amiloidozda retikuloendotelial sistem fagositik aktivitesi ve bu aktivite üzerine colchicine'in etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1980;23:15.
47. Hassan A, Majeed , James E, Carroll, Faisal A, Kuffash, Zeinat H. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). *J Pediatrics* 1990;116:997-999.
48. Özdemir A I, Sökmen C. Familial mediterranean fever among the Turkish People. *Am J Gastroenterol* 1969;51:311.
49. Agmon D, Green J, Flatau E, Better OS. Isolated adrenal mineralocorticoid deficiency due to amyloidosis associated with familial mediterranean fever. *Am J Med Sci* 1984;288(1):40-43.
50. Woo P. Amyloidosis in children. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:691.

51. Oren S, Viskoper JR, Ilan S, Schlesinger M. Urinary albumin excretion in patients with familial mediterranean fever. a pilot study. *Am J Med Sci* 1991;301(6):375-378.
52. Said R, Hamzeh Y. IgM nephropaty associated with familial mediterranean fever. *Clin Nephrol* 1990;33(5):227-231.
53. Said R, Hamzeh Y, Tarawneh M, el-Khateeb M, Abdeen M, Shaheen A. Rapid progresive glomerulonephritis in patients with familial mediterranean fever. *Am J kidney Dis* 1989;14(5):412-416.
54. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, Caglar S. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial mediterranean fever. *Kidney Int* 1993;44(4):834-836.
55. Tada S, Lida M, Iwashita A. Edoscopic and biopsy findings of upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endos* 1990;36:10-14.
56. Sobh M, Refaie A, Moustafa F, Shokeir A, Hassan N, Sally S, Ghoneim M. Study of live donor kidney transplantation outcome in recipients with renal amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(6):704-708.
57. Cuurillon Mallet A, Bevilacqua M, Wautier JL, Dervichian M, Cattan D, Caen J. Increased procoagulant response of monocytes from patients with familial mediterranean fever. *Thromb Haemost* 1986;56(2):211-213.
58. Ilfeld D, Weil S, Kuperman O. Correction of a suppressor cell deficiency and amelioration of familial mediterranean fever hemodialysis. *Arthritis Reum* 1982;25(1):38-41.
59. Çoruh M, Hasan E. Renal amyloidosis as a complication of familial mediterranean fever in children. *Turk J Ped* 1972;14:99
60. Berhman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, Sec. 163.1.
61. Cassidy JT, Petty RE. *Texbook of Pediatric Rheumatolgy*. Second ed. New York, Churchill Livingstone, 1990, Sec. 5.197-200
62. Topouzian NB, Bowie LJ. Familial mediterranean fever in a fraternal twin a laboratory evaluation. *Ann Clin Sci* 1991;21(3):205-215.
63. Ilfeld DN, Well S, Kuperman O. Suppressor cell function in a familial mediterranean fever. *Clin. Exp. Immunol.* 1981; 43:357-61.

64. Langer HE, Robin Winn M, Stangel W, Zeidler H. Familial mediterranean fever. Immunogenetic and rheumatologic aspect of the disease in a Turkish sibship. *Z Rhuumatol* 1986;45(1):26-30.
65. Van Der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van-Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, van-Furth R. Hyperimmunglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984;1(8386):1087-1090.
66. Ilfeld D, Weil S, Kuperman O. Correction of a suppressor cell deficiency and amelioration of familial mediterranean fever by colchicine. *Clin Exp Immunol* 1981;46(1):77-81.
67. Savi M, Asinari G, Gaudiano V, Olivetti G, Neri TM. Unusual immunologic findings in familial mediterranean fever. *Arh Intern Med* 1978;138:644.
68. Levy M, Ehrenfeld M, Levo Y, Fischel R, Zlotnick A, Elikaim M. Circulating immun complexes in recurrent polyserositis (familial mediterranean fever, periodic disease). *J Rheumatol* 1980;7:886.
69. Ilfeld D, Weil S, Kuperman O. Immunoregulatory abnormalities in familial mediterranean fever. *Clin Immunol Immunopatol* 1981;18:261.
70. Akoğlu E, Akoğlu T, Gürçay A, Turgan Ç, Anıl H. Circulating immune complexes in systemic amyloidosis. *Clin Immunol Immunopatol* 1981;20:321-324.
71. Akoğlu T. Ailevi akdeniz ateşi immünopatogenezi. 29 Ekim-2 Kasım 1996 X. Ulusal Romatoloji Kongresi Kong Kitabı 1996;51-58
72. Dinarello C A, Wolf S M, Goldfinger S E, Dale D C, Alling D W. Colchicine therapy for familial mediterranean fever a double blind trial. *N Eng J Med* 1974;291:934.
73. Territo M C, Peters R S, Cline M J. Leukocyte function in familial mediterranean fever. *Am j Hematol* 1976;1:307.
74. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Elikaim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial mediterranean fever). *Am j Med Sci* 1981;281:15.
75. Davrinche C, Rivat C, Ollier Hartmann MF, Hatmann L. C3, BF and C4 polymorphisms in familial mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1985;21(11):883-885.

76. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial mediterranean fever. *N Eng J Med* 1984;311:287.
77. Matzner Y, Babior BM. The familial mediterranean fever gene - cloned at last. *N Eng J Med* 1997;20:1548-49.
78. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H, Ocal L, Inanc M, Capo C. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, interleukin 8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's Disease. A comparative study with interleukin and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993 20(9):1544-1549.
79. Mege JL, Dilşen N, Sanguedolce V, Gül A, Bongrand P, Roux H, Ocal L, İnanc M, Capo C. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor, IL-6, IL-8 and decreased neutrophil superoxide generation in Behçet's Disease. A comparative study with familial mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993;20:1544-1549.
80. Özbek S, Erken E, Güneşaçar R, Canataroğlu A. Ailesel akdeniz ateşli hastalarda tümör nekroz faktör. *Ç Ü Tıp Fak Der* 1996;21:106-108.
81. Saatci U, Ozdemir S, Ozen S, Bakkaloğlu A. Serum concentration and urinary excretion of beta-2 microglobulin and microalbuminuria in familial mediterranean fever. *Arc Dis in Child* 1994;70:27-29.
82. Konca K, Erken E, Özbek S, Güneşaçar R. Familial akdeniz ateşinde (FMF) anti-nötrofil sitoplazmik antikörler. *Ç Ü Tıp Fak Der* 1995;12(4):311-316.
83. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):973-977.
84. Barakat M H, El-Khawad A O, Gumaa K A, El Sobki H I, Fenech F F. Metaraminol provocative test. A spesific diagnostic teste for familial mediterranean fever. *lancet* 1984;1:656.
85. Huppertz HI, Michels H. The metaraminol provocation test in the diagnosis of familial mediterranean fever. *Monatsschr Kindererhellkd* 1988;136(5):243-245.

86. Bolaman Z, Göral V, Canoruç F, Ertop Ş, Değertekin H, Yenice N, Müftüoğlu E. Familial mediterranean fever tanısında metaraminol testinin önemi. Haydarpaşa Num Hast Tıp Der 1991;31:77-79.
87. Barakat M H, Gumaa K A, Malhas L N, El-Sobla N, Moussa M A, Fenech F. Plasma dopamine beta-hydroxylase. Rapid diagnostic test for recurrent hereditary polyserositis. Lancet 1988;i:1280.
88. Zemer D, Ivneh A, Pras M, Sohar E. Familial mediterranean fever in the cholchicine era; the fate of one family. Am J Med Genet 1993;45(3):340-344.
89. Federspiel B, Tunz O. Familial mediterranean fever Study of a Swiss child. Schweiz Med Wochenschr 1987;117(5):173-178.
90. Hart J, Lewin KJ, Peters RS, Schwabe AD. Effect of long-term colchicine therapy on jejunal mucosa. Dig Dis Sci 1993;38(11):2017-2021.
91. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effect of long term colchicine therapy on male fertility in patients with familial mediterranean fever. Andrologia 1986;18(4):420-426.
92. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial mediterranean fever on long term colchicine therapy. Br J Obstet Gynaecol 1987;94(12):1186-1191.
93. Ben Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial mediterranean fever. reappraisal after 15 years. Semin Arthritis Rheum 1991;20(4):241-246
94. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar H, Gönen Ö. Familial akdeniz ateşi ataklarında interferonun etkisi. Türk J Gastroenterol 1996; 7(1):B17.
95. Comans-Bitter WM, Groot R, Beemd R, Neijens HJ, Hop CJ, Groeneveld K, Hooijkaas H, Dongen JM. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. J Pediatr 1997; 130:388-393.
96. Tezcan İ, berkel ;. Sağlıklı Türk çocuklarında serum immunglobulinlerinin yaşa göre normal değerleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı.
97. Daniel M, Shohat T, Brenner Ullman A, Shohat M. Familial mediterranean fever; high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in İsrail. Am J Med Genet 1995;55(3)311-314.

98. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial mediterranean fever in children. J Rheumatol 1992;19(suppl 35):1.
99. Gruberg L, Askentijevich I, Pras E, Kastner DL, Pras M. mapping of the familial mediterranean fever gene to chrosome 16. Am J Reprod Immunol 1992;28(3-4):241-242.
100. Schlesinger M, Ilfeld M, Handzel ZT, Altman Y, Kuperman O, Levin S, Bibi C, Netzer L, Trainin N. Effect of colchicine on immunoregulatory abnormalities in familial mediterranean fever. Clin Exp Immunol 1983;54:73-79.
101. Taşpınar NM, Ersoy F, Yeniay I, Sanal Ö. Ailevi akdeniz ateşinde T lenfosit subpopulasyonları, nötrofil kemotaksisi ve bunlara kolşisinin etkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Der 1986;29:119-130.

