T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROMATOLOJİK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA NAZOFARENGİAL *NEISSERIA MENINGITIDIS*, *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* VE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TİP B TAŞIYICILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Kürşad Altuğ SOLMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROMATOLOJİK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA NAZOFARENGİAL *NEISSERIA MENINGITIDIS*, *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* VE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TİP B TAŞIYICILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Kürşad Altuğ SOLMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer KILIÇ

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Tarafından TTU-2022-2422 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Kürşad Altuğ SOLMAZ'a ait "Romatolojik Hastalığı Olan Çocuklarda Nazofarengial *Neisseria Meningitidis, Streptococcus Pneumoniae* ve *Haemophilus Influenzae* Tip B Taşıyıcılıklarının Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: …../…../…....

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ömer KILIÇ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Meltem POLAT Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../…….
Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, uzmanlık tezimin her aşamasında emek ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Ömer KILIÇ ve Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye ayrıca eğitim sürem boyunca maddi ve manevi desteklerini esirmeyen sevgili eşim Emine SOLMAZ'a, arkadaşım Ali Tugay ÇELİK'e teşekkür ederim. Tez sürecinde desteklerini esirgemeyen tüm Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

ÖZET

Solmaz, K.A. Romatolojik Hastalığı Olan Çocuklarda Nazofarengial *Neisseria Meningitidis, Streptococcus Pneumoniae* ve *Haemophilus Influenzae* Tip B Taşıyıcılıklarının Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022. Çocuklarda enfeksiyon hastalıkları, çocukların morbidite ve mortalite oranlarını etkileyen en önemli sağlık sorunlarından biridir. Her yıl dünyada ve ülkemizde binlerce çocuk, enfeksiyon hastalıkları ve buna bağlı komplikasyonlar nedeni ile yaşamlarını yitirmektedir. Bu enfeksiyon hastalıklarının başında özellikle meningokok, pnömokok ve Hib enfeksiyonları gelmektedir. Çalışmamızda romatolojik hastalığı olan 1 ay-18 yıl arası çocuklarda nazofarengial *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip b taşıyıcılıklarının araştırılması amaçlandı. Araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Mart 2022-Mayıs 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran yaşları 1 ay-18 yıl arasında değişen, aktif veya son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olmayan, kendilerinden ve ebeveynlerinden onam alınan 200 çocuk dahil edildi. Nazofarengial bölgeden alınan numunelerde Diagen marka DiaRex® GlycerolBufferedSaline (GBS, MC003) solüsyonu kullanıldı. Verilerin analizi Ki-kare testi ile yapıldı, sonuçlar $p<0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi. Çocukların %42'si (n=84) erkek ve %58'i (n=116) kız, yaş ortalaması 11.12±4.28 yıl idi. Katılımcıların %100'ü (n=200) T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimine uygun olarak aşıları yapılmış idi. Hastaların %53.5'inde pnömokok, %15.5'inde Hib taşıyıcılığı saptandı. Hastaların hiçbirinde meningokok taşıyıcılığı saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Romatoloji, meningokok, pnömokok, hib, taşıyıcılık

ABSTRACT

Solmaz, K.A. Investigation of Nasopharyngeal *Neisseria Meningitidis*, *Streptococcus Pneumoniae* and *Haemophilus Influenzae* Type B Carriers in Children with Rheumatic Diseases. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Specialization Thesis in Medicine, Eskişehir, 2022. Infectious diseases in children are one of the most important health problems that affect the morbidity and mortality rates of children. Thousands of children die every year in the world and in our country due to infectious diseases and related complications. At the beginning of these infectious diseases are especially meningococcal, pneumococcal and Hib infections. In our study, we aimed to investigate the nasopharyngeal *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b carriers in children aged 1 month to 18 years with rheumatological disease. The research was carried out in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases. Between March 2022 and May 2022, 200 children aged between 1 month and 18 years, who applied to Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, active or no history of respiratory tract infection in the last 1 month, and whose consent was obtained from them and their parents were included. Diagen brand DiaRex® GlycerolBufferedSaline (GBS, MC003) solution was used in samples taken from the nasopharyngeal region. The analysis of the data was done with the chi-square test, and the results were considered significant at the $p<0.05$ level. Of the children, 42% (n=84) were boys and 58% (n=116) were girls, with a mean age of 11.12±4.28 years. 100% (n=200) of the participants were vaccinated in accordance with the Vaccination Schedule of the Ministry of Health. Pneumococcal carriage was found in 53.5% and Hib carriage in 15.5% of the patients. No meningococcal carrier was detected in any of the patients.

Key Words: Rheumatology, meningococcus, pneumococcus, hib, surrogacy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 *Neisseria Meningitidis*	4
2.1.1 Etken	4
2.1.2 Tarihçe	5
2.1.3 Epidemiyoloji ve Taşıyıcılık	5
2.1.4 Patogenez	6
2.1.5 Klinik Bulgular	7
2.1.6 Tanı ve Tedavi	8
2.1.7 Prognoz ve Korunma	9
2.2 *Streptococcus Pneumoniae*	9
2.2.1 Etken	9
2.2.2 Tarihçe	10
2.2.3 Epidemiyoloji ve Taşıyıcılık	11
2.2.4 Patogenez	12

2.2.5 Klinik Bulgular 13

2.2.6 Tanı ve Tedavi 13

2.2.7 Prognoz ve Korunma 14

2.3 *Haemophilus Influenzae* Tip b 15

2.3.1 Etken 15

2.3.2 Tarihçe 15

2.3.3 Epidemiyoloji ve Taşıyıcılık 16

2.3.4 Patogenez 16

2.3.5 Klinik Bulgular 17

2.3.6 Tanı ve Tedavi 18

2.3.7 Prognoz ve Korunma 18

2.4 Romatolojik Hastalıklar 19

2.4.1 Ailevi Akdeniz Ateşi 19

2.4.2 Jüvenil Sistemik Lupus Eritematozus 22

2.4.3 Jüvenil İdiopatik Artrit 28

2.4.4 Behçet Hastalığı 33

2.4.5 Sjögren Sendromu 36

3. GEREÇ VE YÖNTEM 40

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi 40

3.2. Moleküler Testler 41

3.2.1. Numunelerin Alınması 41

3.2.2. Numunelerin Çalışılması 41

3.2.3. DNA Ekstraksiyon Protokolü 41

3.2.4. Realtime PCR Protokolü 41

3.2.5. Sonuçların Değerlendirilmesi ve Kontrolü 42

3.3. İstatistiksel İncelemeler 42

4. BULGULAR 43

4.1.Çocukların Sosyodemografik Özellikleri 43

4.2. Çocukların Aşılanma Durumları 44

4.3. Moleküler Çalışmalar 45

5. TARTIŞMA 51

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 55

KAYNAKLAR 56

EKLER

EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (8-18 yaş için)

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Ebeveynler İçin)

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	Ailevi akdeniz ateşi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ANA	Anti nükleer antikor
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CRP	C-reaktif protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBNA-1	Epstein Barr Virus Nuclear Antigen 1
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA	*Human Leucocyte Antigen*(İnsan lökosit antijeni)
Hib	*Haemophilus influenzae* tip b
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
İBH	İnflamatuar bağırsak hastalığı
JİA	Jüvenil idiopatik artrit
KPA	Konjuge pnömokok aşısı
LOS	Lipooligosakkarit
MEFV	*MEditerranean FeVer*(Akdeniz Ateşi)
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
OMP	*Outer membrane protein*(Dış zar proteini)
PRP	Oliribozil ribotil fosfat
RF	Romatoid faktör
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TNF	Tümör nekrozis faktör
VDRL	*Venereal Disease Research Laboratory*

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Meningokokların mikroskobik görüntüsü	4
2.2. Pnömokokların mikroskobik görüntüsü	10
2.3. *Haemophilus influenzae* tip b mikroskobik görüntüsü	15
2.4. Kromozom kısa kolundaki MEFV gen lokasyonu	20

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Türkiye'de meningokok taşıyıcılığı ile ilgili yapılmış çalışmalar	6
2.2. Dünyada çocuklarda pnömokok taşıyıcılığı ile ilgili yapılmış çalışmalar	12
2.3. AAA Tanısında Tel Hashomer Tanı Kriterleri	21
2.4. AAA Tanısında Yalçınkaya ve Özen Kriterleri	22
2.5. ACR-SLE Tanı Kriterleri	26
2.6. SLICC SLE Tanı Kriterleri	27
2.7. Jüvenil İdiopatik Artrit Tanı Ölçütleri	30
2.8. Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri	35
2.9. Jüvenil Sjögren Sendromu tanısı için önerilen kriterler	39
4.1. Çocukların cinsiyet dağılımı	43
4.2. Çocukların yaş dağılımı	43
4.3. Çocukların tanı dağılımı	44
4.4. Pnömokok aşı yapılma durumu	44
4.5. *Haemophilus influenzae* tip b aşı yapılma durumu	45
4.6. Cinsiyete göre pnömokok taşıyıcılığı	45
4.7. Cinsiyete göre *H.influenzae* taşıyıcılığı	46
4.8. Yaş grupları arasında pnömokok taşıyıcılığı	46
4.9. Yaş grupları arasında *H.influenzae* taşıyıcılığı	46
4.10. Tanılar arasında pnömokok taşıyıcılığı	47
4.11. Tanılar arasında *H.influenzae* taşıyıcılığı	47
4.12. Kullanılan ilaca göre pnömokok taşıyıcılığı	48
4.13. Kullanılan ilaca göre *H.influenzae* taşıyıcılığı	49
4.14. Aşılanma durumuna göre pnömokok taşıyıcılığı	50
4.15. Aşılanma durumuna göre *H.influenzae* taşıyıcılığı	50

1. GİRİŞ

Çocuklarda enfeksiyon hastalıkları, çocukların morbidite ve mortalite oranlarını etkileyen en önemli sağlık sorunlarından biridir. Her yıl dünyada ve ülkemizde binlerce çocuk, enfeksiyon hastalıkları ve buna bağlı komplikasyonlar nedeni ile yaşamlarını yitirmektedir. Aşılama ile birçok enfeksiyon hastalığı kontrol altına alınmış olsa da hala çocuklar için tehdit oluşturmaya devam etmektedir.

Meningokok enfeksiyonları hala tüm dünyada ciddiyetini koruyan enfeksiyon hastalıkları arasında bulunmaktadır. Meningokok hastalığına eğilim yaratan en önemli faktör etkenin nazofarengial taşıyıcılığıdır. Zaman dilimine, coğrafi bölgeye, yaş gruplarına ve bakteriyel serogruplara göre değişkenlik olmakla birlikte her yıl dünyada yaklaşık 1.2 milyon yeni enfeksiyon vakası olduğu, yaklaşık 135.000 vakanın ölümcül seyrettiği bilinmektedir (1). Hastalığa çoğunlukla N. meningitidis'in belirli serogrupları sebep olmakta, hızlıca salgınlara neden olabilmektedir (1). Birçok tedavi yaklaşımı uygulanmasına rağmen hastalık sonrası yaşayan kişilerde %10 ile 20 arasında ciddi sekellere (ekstremite amputasyonu, cilt nekrozları, sağırlık, mental retardasyon, nörolojik sekeller) yol açmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün aşı ile engellenebilir hastalıklar grubundadır (2).

Pnömokok enfeksiyonları, tüm dünyada çocukluk yaş grubunda, özellikle gelişmekte olan ülkelerde en sık ölüm nedenlerinden biridir (3). Yaygın aşılama programlarına rağmen, enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili ölümlerin majör nedenlerinden biri olup, günümüz dünyasında hala önemli bir halk sağlığı sorunudur. Pnömokok enfeksiyonlarında kaynak esas olarak asemptomatik taşıyıcılardır. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre pnömokok aşılamasının yaygın olarak kullanıma girmesinden önce pnömokok ilişkili enfeksiyonlar her yıl 1,6 milyon kişinin ölümüne neden olmakta, bu ölümlerin 0.7-1 milyonunu 5 yaşından küçük çocuklar oluşturmaktaydı (4). Bu sebeplerden dolayı aşılama çok önemli olup, pnömokok aşıları ile hem hastalıktan direk yolla korunma sağlanmakta, hem de taşıyıcılık azaltıldığı için indirek yolla hastalık yayılımı engellenebilmektedir (5).

Haemophilus influenzae, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda, ciddi enfeksiyonların majör etkeni ayrıca mortalite ve morbiditenin önemli

nedenlerinden biridir. İnsan patojeni olan bakteri üst solunum yolunda doğal olarak bulunur. *H.influenzae* tip b (Hib) özellikle 5 yaş altı çocuklardaki enfeksiyonların %90'nından sorumlu olup en invaziv suştur. Bununla birlikte diğer serotipler de invaziv hastalık yapabilir. Etkenin aşıları kullanıma girmeden önce Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bakteriyel menenjitin en sık nedeni idi. Etkene bağlı enfeksiyon oranlarının bilinmediği ve rutin aşılama programına alınmamış ülkelerde en önemli bakteriyel menenjit etkeni olma özelliğini sürdürmektedir (6). Aşıların uygulamaya girmesiyle birlikte gelişmiş ülkelerde Hib menenjiti ve Hib hastalıkları insidansında gözle görülür azalmalar dikkati çekmiştir.

Organizmanın kendinden olan antijenleri tanıyarak onlara karşı reaksiyon oluşturmaması ''immün tolerans'' olarak tanımlanır. Lenfositlerde bu mekanizma primer lenfoid organlarda (kemik iliği, timüs gibi) henüz gelişmekte olan lenfositlerin self-antijenler ile karşılaşması sonucu merkezi tolerans şeklinde olabileceği gibi, olgun lenfositlerin diğer organlarda bu antijenlerle karşılaşması sonucu periferik tolerans şeklinde de gelişebilmektedir. Tolerans mekanizmalarının kaybolduğu durumlarda vücudun kendi antijenlerine karşı immün yanıt göstermesi ''otoimmünite'' olarak adlandırılır.

Otoimmün hastalık ise otoimmünitenin sebep olduğu doku hasarı sonucu ortaya çıkan klinik tablodur (7). Otoimmün hastalıklarda genellikle birden çok mekanizma patogenezde yer almaktadır. Enfeksiyonlar, hormonlar, diyet, toksinler, ilaçlar, ultraviyole ışınlar, travma, sigara ile otoimmünite arasında ilişki gösterilmiştir (8). Örneğin; EBNA-1(Epstein Barr Virus Nuclear Antigen 1)'in, sistemik lupus eritematozus (SLE) ile ilişkili faktörlerle çapraz reaksiyona girdiği ve oluşan çapraz reaktif antikorların SLE'nin gelişmesine neden olabileceği belirtilmiştir (9). Genetik faktörler açısından değerlendirildiğinde örneğin sistemik lupus eritematozusta tek yumurta ikizlerinde SLE riski %24 iken çift yumurta ikizlerinde bu oran %2 bulunmuştur (10).

Otoinflamatuar hastalıklar çocukluk döneminde semptomları saptanan, birçok dokuda inflamasyonun ön planda olduğu, nadir görülen ve etyolojisinde genetik nedenlerinde rol oynadığı hastalıklardır. Doğal immün sistemde ortaya çıkan değişikliklerin sonucunda otoinflamasyon oluşmakta ve çok geniş klinik spektrum

göstermektedir. Bu grupta, diğer otoimmün hastalıklardan farklı olarak semptomlar tekrarlayıcı olup, HLA(*Human Leucocyte Antigen*) haplotipleri ile ilişki, yüksek titrede otoantikor üretimi ya da antijen spesifik B hücresi oluşumu gibi adaptif immüniteyi ilgilendiren süreç gözlenmemektedir. Otoinflamatuar hastalıkların çoğunda patofizyolojik olaylar IL-1β'nın aşırı aktivasyonu sonucunda gerçekleşir. IL-1(İnterlökin-1) ateş, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlara, çeşitli proinflamatuar genlerin aktivasyonuna, Tümör nekrozis faktör(TNF) ve İnterlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuar sitokinlerin artışına ayrıca diğer inflamasyon belirteçlerinin yükselmesine sebep olur ve ardışık bir dizi mekanizmalar sonucu klinik tablolar ortaya çıkar.

Çocukluk çağı romatizmal hastalıkları ise özellikle kas-iskelet sistemi (eklemler ve kaslar), damarlar, cilt, göz, akciğerler, böbrek vb. organların akut veya kronik inflamasyonu ile karakterize multisistemik hastalıklardır. Bu grup hastalıklar akut başlangıçlı olabilir ya da yıllar içinde gelişebilir. Bir veya daha fazla organ sistemini etkileyebilir.

Jüvenil idiopatik artrit, ailevi akdeniz ateşi(AAA) ve SLE gibi otoimmün, kronik, inflamatuar hastalığı olan çocuklar hem hastalığa bağlı immün disfonksiyon hem de immünsüpresif ilaç kullanımına bağlı olarak enfeksiyonlar için yüksek risk altındadır. 2018 yılında yapılan bir çalışmada romatoid artrit, SLE veya vaskülitler gibi kronik romatizmal hastalığı olan bireylerde, sağlıklı bireylere göre en az 2 kat fazla enfeksiyon riski bulunduğu gösterilmiştir (11). Artan enfeksiyon riski anormal immünolojik reaksiyon, hastalık aktivitesi, hastalıkla ilişkili organ komplikasyonları veya kullanılan immünsüpresif tedavi ile ilişkili olabilir. Romatizmal hastalığı olan çocuklarda influenza ve Streptococcus pneumoniae pnömonisi gibi aşı ile önlenebilir hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite genel popülasyona kıyasla daha yüksektir (12). Aşıların güvenliği ve etkinliğine ilişkin birikmiş veriler ışığında kronik romatizmal hastalıkları olan hastalar için aşılama desteklenmelidir.

2. GENEL BİLGİLER

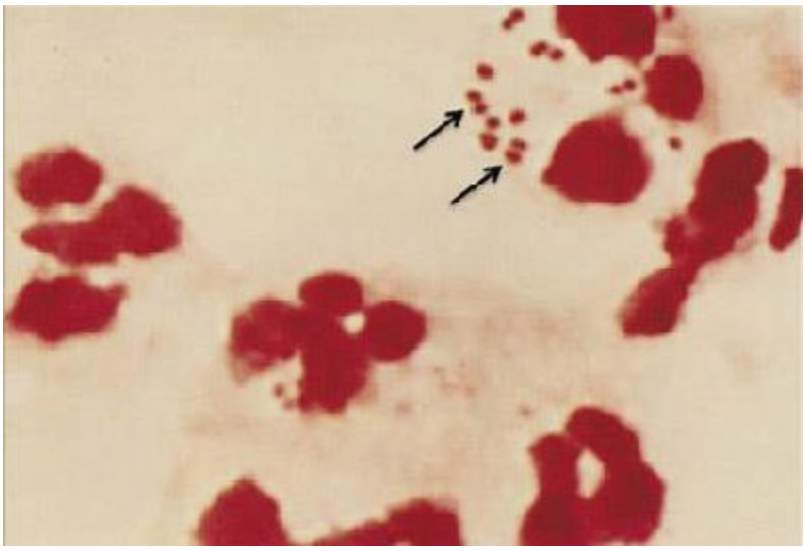
2.1. *Neisseria Meningitidis*

2.1.1. Etken

Neisseria meningitidis, Bacteria aleminin, Proteobacteria filumunun beta alt grubunda, *Neisseriales* takımında, *Neisseriaceae* ailesinde yer alan Neisseria cinsinin bir türüdür (13). Aynı ailenin üyesi olan Kingella, Eikenella, Simonsiella ve Alysiella cinsleri ile beraber sınıflandırılırlar (14). *Neisseria meningitidis*, Gram-negatif diplokok yapısında, aerobik bir bakteridir (Şekil 2.1)(Apicella, 1995).

İnsanın nazofarenks florasında bulunan bir mikroorganizmadır ve tek kaynağı insandır. *N. meningitidis* bazı vakalarda menenjit, artrit, oftalmit gibi fokal enfeksiyonlara bazı vakalarda ise ileri morbiditeye hatta mortaliteye sebep olan ciddi bakteriyemi, septik şok ve purpura fulminans tablosuna yol açmaktadır (15).

Etken kapsüler polisakkarit yapısına göre 13 farklı serogruba (A, B, C, D, X, Y, Z, E. W-135, H, I, K, L) ayrılmıştır. Bu gruplar içinde tüm dünyada en sık altı serogrup (A, B, C, W-135, X ve Y) hayatı tehdit eden invaziv meningokokal enfeksiyonlara neden olmaktadır (16).



Şekil 2.1: Meningokokların (oklar) mikroskobik görüntüsü

2.1.2. Tarihçe

Meningokok enfeksiyonları, tarih boyunca dünyanın tüm bölgelerinde tekrarlayan salgınlara yol açan ve korku oluşturan enfeksiyonlardan biri olmuştur.

Tarihte klinik tablonun ayrıntılı olarak tarif edildiği meningokok hastalığı ilk olarak 1805 yılında Cenova'nın Eaux-Vives bölgesinde 33 kişinin ölümüne yol açan bir salgın sonrasında Gaspard Vieusseux tarafından anlatılmıştır (17). Sonraki yıllarda ilk kez 1882 yılında "St. Petersburg Medizinische Wochenschrift" isimli dergide menenjit hastalarının bulguları ve muayene için öneriler yayımlanmıştır(18). 1887 yılında Anton Weichselbaum bakteriyel menenjitli 8 hastanın altısında beyin omurilik sıvısı örneğinde meningokok hastalığına neden olan bakteriyi tanımlamış ve ismini '*Neisseria intracellularis'* olarak belirtmiştir (19). Fransa Pasteur Enstitüsü'den Nicolle ve arkadaşları yeni bir serolojik sınıflama yöntemi geliştirmiş, bugün hala kullanılan, harflerle temsil edilen yöntemi önermişlerdir (20).

Son yıllarda meningokok hastalığının görülmesi ve ölüm hızlarında azalma olmasına rağmen, ülkemizde beş yaş altı çocuk ölümlerinin % 9,5'inden meningoksik menenjitin sorumlu olduğu bildirilmektedir (21).

Bulaştırıcılığının yüksek düzeyde olmasına bağlı olarak yakın çevresinde, özellikle kreş ve okullarda salgınlara yol açması nedeniyle günümüzde de en çok korkulan bulaşıcı hastalık olmaya devam etmektedir.

2.1.3. Epidemiyoloji ve Taşıyıcılık

Meningokok enfeksiyonları her yıl dünya genelinde 0.5-6/100.000 oranında görülür. Yılda yaklaşık olarak 1.200.000 yeni meningokok vakası olmakla birlikte yıllık 135.000 insan bu enfeksiyonlar nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Amerika'da 20. yüzyılın başlarında serogrup A kökenli geniş salgınlar görülmüş olup sebebi aydınlatılamamış olsa da diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi 1950'den beri serogrup A kökenli salgınlar gözlenmemektedir (22). Günümüzde ABD'de serogrup C, Y ve B meningokok hastalığından sorumlu temel serogruplardır (23).

Ülkemizde çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda *N. meningitidis* epidemiyolojisinin değişiklik gösterdiği görülmektedir (Tablo 2.1). 2004 yılında

sağlık bakanlığı tarafından yapılan çalışmada, 2000-2001 yıllarında 6 serogrup W-135 vakası tespit edilmiştir. Ceyhan ve arkadaşları 2005-2006 yıllarında Türkiye'nin 7 coğrafik bölgesindeki 13 merkezden topladıkları 243 menenjit olgusunun 138'inde etkeni *N. meningitidis* tespit etmişlerdir. Bu vakaların % 42.7'si serogrup W-135, %31.1'i serogrup B, %2.2'si serogrup Y ve %0.7'si serogrup A olarak saptanmıştır (24). Türkiye'de 2007-2009 yıllarında devam eden sürveyans verilerine göre serogrup A ve B'nin hafif olarak arttığı, W-135'in ise azaldığı tespit edilmiştir. Özellikle serogrup W-135 prevalansındaki değişiklikte Hac epidemisine neden olan suş sorumlu tutulmaktadır (24).

Etken nazofarenks mukozasına yerleşerek flora elemanı olarak taşınabilir. Etkenin asemptomatik taşıyıcılığını araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin; Çin'de yapılan çalışmalara göre asemptomatik taşıyıcıların taşıyıcılık oranı % 1.03 ile % 9.88 arasında değişmektedir (25). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, taşıyıcılık oranının %1.23 ile %21 arasında değiştiği bildirilmiştir (26).

Tablo 2.1. Türkiye'de meningokok taşıyıcılığı ile ilgili yapılmış çalışmalar

Yazar	Şehir	Tarih	Yaş aralığı	Örnek sayısı	Taşıyıcılık oranı (%)
Bakır(27)	İstanbul	2000	0-10	17	1.23
Gazi(28)	Manisa	2001-2002	9-14	71	6.2
Karabela(29)	İstanbul	2005	6-10	24	7
Tekin(30)	12 şehir	2015	10-24	1518	6.3
Kızıl (31)	13 şehir	2018	0-18	1267	7.5

2.1.4. Patogenez

Neisseria meningitidis'in kapsül polisakkariti, yüzey adeziv proteini(pili, porinler, dış membran proteinleri, adezyon molekülleri), demir atılım mekanizmaları

ve endotoksinler gibi birçok virülans faktörü vardır. Etkenin konağa invazyonunu sağlayan ve mukozal yüzeylere tutunmasını kolaylaştıran horizontal genetik değişim, antijenik varyasyon ve molekül yapısını taklit etme gibi özellikli bir genetik yapıya sahiptir (22).

Etken kapsüllü veya kapsülsüz olmakla birlite invaziv meningkok hastalığına neden olan ve steril alanlardan (kan ve beyin omurilik sıvısı) izole edilen suşlar kapsüllü olanlardır. Bakterinin kan dolaşımında hayatta kalabilmesi, kapsülün antikorlara ve kompleman ilişkili fagositoza karşı koruyucu olması sonucunda olmaktadır.

2.1.5. Klinik Bulgular

Meningokok hastalıkları en sık, koruyucu antikorların henüz oluşmadığı 3 ay-1 yaş arasındaki çocuklarda görülür (32). Hastalığın klinik oluşumu genellikle değişken olup asemptomatik taşıyıcılıktan sistemik enfeksiyon tablosuna kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Yaş durumuna ve hastalığın şiddetine göre değişmekle birlikte ateş, baş ağrısı, ense sertliği, huzursuzluk, bulantı, kusma, döküntü ve miyalji gibi birçok semptom ile klinik ortaya çıkabilir.

N. meningitidis, menenjit ve bakteriyemiye ek olarak artrit, pnömoni, gizli bakteriyemi, konjunktivit, endokardit, endoftalmit ve kronik meningokoksemi yapabilir. İnvaziv meningokokal hastalıkta en sık rastlanan klinik tablo menenjit olup gelişmiş ülkelerde vakaların % 60'ında şok olmaksızın menenjit şeklinde görülmektedir. Etken ile bulaş sonrası, kısa süreli taşıyıcılık olmakta ya da 1-14 gün içerisinde invaziv hastalığa dönüşebilmektedir.

Menenjit, meningokok enfeksiyonlarının en sık başvuru şekli olup meningokok menenjitinde bulaş, enfekte kişinin burun ya da boğazından direk temas ya da damlacık yolu ile gerçekleşmektedir. İnkübasyon süresi genellikle 3-4 gün olup yaklaşık 1-10 gündür (33, 34). Olguların %10-20'sinde etken sistemik dolaşıma katılır ve 24-48 saat içerisinde meninkslere ulaşır (16). Kısa sürede ilerleme gösteren klinik tablolarda ciddi beyin ödemi ve bununla ilişkili semptomlar klinik tabloya eşlik eder (16).

Meningokoksemi; *Neisseria meningitidis'*in neden olduğu nonspesifik bir prodromal dönemi takiben ateş, peteşi, purpura ve hemodinamik instabiliteyle seyreden bakteriyemi ve sepsis sendromudur. Nadir görülmesine rağmen (0,9-1.5/100.000) çok ağır seyredebilmesi ve ağırlıklı olarak çocukları etkilemesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır (21). Gelişmiş ülkelerdeki endemik veya epidemik hastalık vakalarının % 28-77'sinde başvuru sırasında hemorajik deri döküntüleri saptanmaktadır. Teknolojik gelişmeler tedavi imkanlarını yükseltse de hastaların %10'u ölmekte ve %10-20'sinde de işitme kaybı ve ekstremite amputasyonu gibi ciddi morbidite gözlenmektedir (35).

2.1.6. Tanı ve Tedavi

Meningokok enfeksiyonlarının tanısında klinik çok önemlidir. Ateş ve peteşi ile başvuran her hastada meningokok enfeksiyonları akla getirilmelidir. Kan, BOS veya cilt örneklerinden yapılan yaymada meningokokların görülmesi veya alınan kültürde üretilmesi tanı için yeterlidir. Tek konağın insan olan etken, 35-37°C'nin altında ve üzerindeki ısılarda kısa sürede canlılığını yitirebilir. Bu sebeple alındıktan sonra çok kısa sürede kültürünün yapılması gerekir. Son gelişmeler ışığında meningokokal hastalıkların tanısında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile bakteri DNA'sının saptanması önemli bir tanı yöntemi olmuştur (16).

Meningokok enfeksiyonları % 10'lara varan mortalite oranları nedeni ile tüm dünyada ciddi sağlık sorunu oluşturmaktadır. İnvaziv meningokok enfeksiyonundan şüphelenilmesi halinde hemen seftriakson veya sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlerden biri ile ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinler aynı zamanda H. influenzae ve penisilin dirençli S. pneumoniae'ya karşı da etkilidir. Tedavi süresi hakkında çocuklarda yeterli çalışma olmamakla birlikte genellikle tedaviye 5-7 gün devam edilmesi önerilir. Meningokok enfeksiyonu tanısı konulan hastalarda antibiyotik tedavisine ek olarak hava yolu güvenliği sağlanmalı, hipoksi halinde oksijen desteği verilmeli, hipovolemi varlığında volüm replasmanı yapılmalı ve kardiyak fonksiyonlar bozulmuşsa inotropik destekler verilmelidir.

2.1.7. Prognoz ve Korunma

Meningokok enfeksiyonlarında en iyi tedavi koşullarında bile mortalite % 10-15 arasında değişmektedir (21). Yaşayanların yaklaşık % 20'sinde işitme kaybı, konvülziyon, mental retardasyon ve ekstremite kaybı gibi kalıcı sekeller gelişir (36).

Literatürde, multipl purpurik lezyonlar, primer meningokokal pnömoni, şok tablosu, hipotansiyon, taşikardi, koma, konvülziyon, bilinç bulanıklığı, ense sertliği, hiperventilasyon gibi bazı klinik bulguların olması ayrıca lökopeni, trombositopeni, metabolik asidoz, laktat değerinin >4 mmol/L olması, serebrospinal sıvıda hücre sayısının >100/mm3 olması gibi bazı laboratuvar bulguları olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (37).

Enfekte olan hasta ile yakın teması olan kişilere profilaksi verilmesi ikincil vakaların önlenmesi açısından çok önemlidir. Kemoprofilakside amaç indeks vaka ile yakın temas edenlerde riskli bakteriyi elimine etme amacını taşımaktadır. Yapılan çalışmalar ikincil meningokok vakalarının % 33'ünün indeks vakanın saptanmasından 2-5 gün sonra ortaya çıktığını göstermektedir (38).

Hastalığın seyrinin çok hızlı olması, bazen verilen antibiyotiklerin hastalığın gidişatını değiştirmede yetersiz kalabilmesine neden olur. Nadir de olsa antibiyotik dirençli tiplerin saptanması, temaslı kişilere uygulanan kemoproflaksinin maliyetli ve toplum sağlığını korumada yetersiz kalabilmesi meningokokal hastalıktan korunmak gerekliliğini göstermektedir. Toplu bağışıklama yapılmasının dünya genelinde hem endemik hem epidemik hastalık gelişimini önlemede en etkili yöntem olduğu bilinmektedir.

2.2. *Streptococcus Pneumoniae*

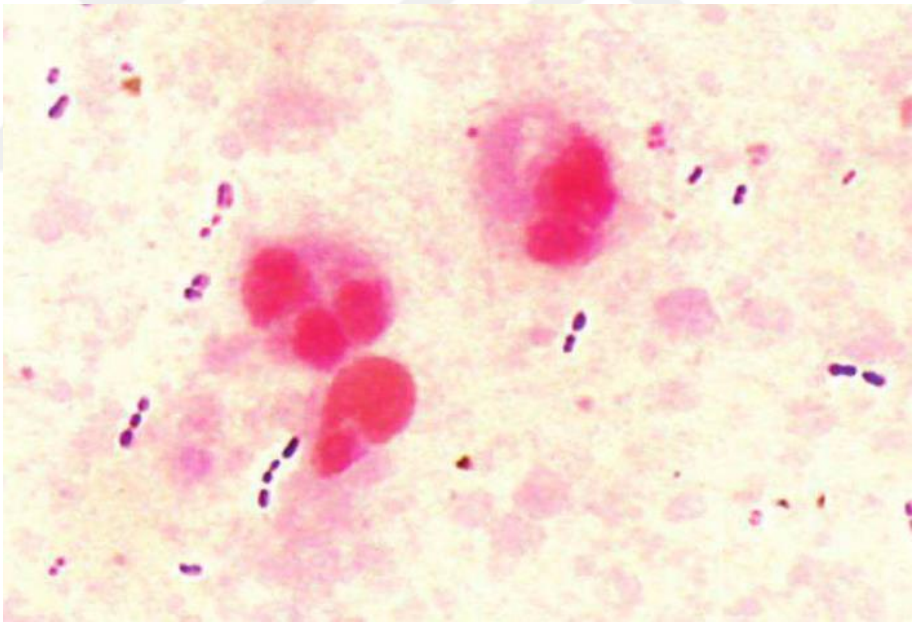
2.2.1. Etken

S. pneumoniae, *Streptococcus* ailesinden, Gram-pozitif, katalaz negatif, hareketsiz, sporsuz, lanset şekilli ve fakültatif anaerob bir bakteridir (39)(Şekil 2.2)(Werno, 2008). Ortalama 0.5-1.25 μm boyutlarında, mum alevi veya lanset biçiminde ikili koklar (diplokok) veya değişik uzunlukta zincir yapmış şekilde

görülebilen mikroorganizmalardır. Fakültatif anaerob oldukları için 35-37ºC'lik, %5-10 CO_2 içeren ortam üremeleri için idealdir.

S. pneumoniae kapsüllü ya da kapsülsüz olabilir. Kapsülsüz olanlar R (rough: kaba) formda görülürken kapsüllü tipleri M (mukoid) ve S (smooth: düzgün) formda görülürler (40). Kapsül bakterinin en önemli antijenik yapısıdır. Pnömokokların tiplendirilmesi kapsül polisakkaridlerine göre yapılmaktadır ve 90'dan fazla serotipi bulunmaktadır (41). İnsanlarda daha sık hastalığa neden olan serotipler daha önce tanımlanarak küçük numaralar ile numaralandırıldığı için, insanlardaki enfeksiyonlarda küçük numaralı serotipler daha sık olarak görülmektedir (39).

Bakterinin kapsül, hücre duvarı ve sitoplazmik membran olmak üzere 3 tabakası mevcuttur. Etkenin 500'den fazla çeşit yüzey proteini vardır ve bu yüzey proteinleri virülans açısından önemlidir (41).



Şekil 2.2: Pnömokokların mikroskobik görüntüsü

2.2.2. Tarihçe

S. pneumoniae, ilk kez 1881 yılında birbirinden bağımsız iki mikrobiyolog olan Amerikalı George Miller Stenberg ve Fransız Louis Pasteur tarafından insan

tükürüğünde bulunan lanset şekilli yuvarlak bakteri çiftleri olarak tanımlanmıştır. Her iki bilim adamı insan tükürüğünü tavşanlara enjekte etmişler ve tavşanların kanından bu diplokokları izole ederek Pasteur tarafından "Microbe septicemique du saliva" olarak, Strenberg tarafından "Micrococcus pasteuri" olarak isimlendirilmiştir (42).

Yıllar 1884'ü gösterdiğinde Christian Gram, zatürre nedeniyle hayatını kaybetmiş hastaların akciğer dokusunda ilk defa Gram boyasını kullanarak pnömokokları göstermiştir (43). Zaman içerisinde çeşitli isimlerle anılan bu mikroorganizma 1974'te besi yerinde kok zincirleri oluşturarak çoğalması nedeniyle günümüzde kullanılan "*Streptoccocus pneumoniae*" adını almıştır (44).

2.2.3. Epidemiyoloji ve Taşıyıcılık

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre pnömokok aşılamasının ülkelerin aşılama programına girmesinden önce *S. pneumoniae* ilişkili enfeksiyonlar her yıl 1,6 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur ve bu ölümlerin 0,7-1 milyonu 5 yaşından küçük çocuklardır (4). Dünya Sağlık Örgütü'nden elde edilen verilere göre her yıl 5 yaş altı yaklaşık 735 bin çocuk pnömokok enfeksiyonları sebebiyle hayatını kaybetmektedir (45). Dünyada birçok ülkenin katılımıyla yapılan bir çalışmada 2015 yılında pnömokok enfeksiyonlardan ölen çocukların sayısının yaklaşık 515.000 olduğu bildirilmiştir (46).

İstanbul'da çeşitli hastanelerde yapılan bir çalışmaya göre 5 yaş altında pnömokok menenjiti insidansı 3-5/100.000 olarak tahmin edilmiş olup bu veri yaklaşık olarak her yıl 550 vakaya denk gelmektedir (47).

Pnömokok enfeksiyonlarında esas kaynak asemptomatik taşıyıcılardır ve bunların çoğunu çocuklar oluşturmaktadır (48). Pnömokok taşıyıcılığı, coğrafi ve sosyoekonomik özelliklere göre sıklığı değişmekle birlikte en yüksek oranlara ilk 2 yaşta ulaşır (49) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Dünyada çocuklarda pnömokok taşıyıcılığı ile ilgili yapılmış çalışmalar

Yazar	Şehir	Tarih	Yaş aralığı	Örnek sayısı	Taşıyıcılık oranı (%)
Bakır (50)	Türkiye	2002	0-10 yıl	1400	7
Watkins (51)	Haiti	2015-2016	6-24 ay	658	45
Karami (52)	İran	2016	7-14 yıl	532	12.03
Wada (53)	Etiyopya	2016	0-13 yıl	710	43.8
Narwortey (54)	Gana	2018	5-12 yıl	193	32.6

2.2.4. Patogenez

Pnömokoklar damlacık yoluyla vücuda alınırlar ve nazofarenkste kolonize olup taşıyıcılığa neden olurlar (55). Bakteri, nazofarenks florasının bir üyesi olduğu için komşuluk yoluyla tonsilleri, orta kulağı, sinüsleri ve akciğerleri enfekte edebilir, kan dolaşımına geçerek meninks veya diğer bölgelerde fokal enfeksiyon odağı oluşturabilir.

Pnömokokların bütün tipleri eşit derecede invaziv olmamakla birlikte, kapsül miktarı fazla olan suşların virülansının daha fazla olduğu gösterilmiştir(56). Etkenin kapsül dışında virülans faktörleri hyalüronidaz, IgA1 proteaz, otolizin, pnömolizin, nöraminidaz A-B (NanA ve NanB), kolin bağlayıcı protein A (CbpA), pnömokok yüzey protein A (PspA) dır (57).

Pek çok ülkenin içinde bulunduğu geniş kapsamlı araştırmalarda 1, 2, 7, 9, 14 ve 16 en fazla invaziv serotipler olarak saptanırken 3, 6, 15, 19 ve 23 en az invaziv serotipler olarak görülmüştür (58). Ülkemizde 2011 yılında yapılmış bir çalışmada invaziv pnömokok hastalığı geçirmiş çocuklarda en fazla saptanan serotipler 23F, 14, 19F, 19A, 6B, 1, 3 ve 4 olarak görülmüştür (59).

2.2.5. Klinik Bulgular

Pnömokok enfeksiyonları en sık kış aylarında karşımıza çıkar. Etken uygun şartlarda nazofarenksten çevre dokulara yayılarak veya kana karışarak hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarından hayatı tehdit eden ciddi hastalıklara kadar değişen birçok hastalığa sebep olabilir (60).

Pnömokok enfeksiyonları bazı risk gruplarında daha sık görülür. Bunlara örnek olarak HIV(*Human Immunodeficiency Virus*) enfeksiyonu, kombine immün yetersizlik, organ transplantasyonu, kronik kalp, akciğer ve böbrek hastalıkları, diyabet, malign hastalıklar ve immünosüpresif tedavi, beyin omurilik sıvısı sızıntısı, kohlear implant, fonksiyonel veya anatomik aspleni, orak hücreli anemi ve Aborijinler ile Alaska yerlileri gibi bazı ırklar örnek olarak verilebilir. İnvaziv pnömokok enfeksiyonlarının hastalık yükü gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir (61).

Pnömokoklar beş yaş altında görülen toplum kökenli pnömoni, sepsis, bakteriyemi, menenjit gibi invaziv hastalıkların ve bununla birlikte akut otitis media, akut sinüzitin de en sık görülen etkenidir. Osteomiyelit, septik artrit, endokardit, peritonit, perikardit ve beyin apselerinin de önemli nedenleri arasında yer alır. ABD'de 2 aylıktan 11 yaşa kadar olan bebek ve çocuklarda bakteriyel menenjitin en sık sebebidir (62).

2.2.6. Tanı ve Tedavi

Tanıda kullanılan altın standart yöntem, enfeksiyon saptanan sıvı veya dokuda kültür, seroloji ya da moleküler yöntemlerle etkenin gösterilmesidir.

Etkenin optokine duyarlı olması nedeniyle diğer alfa hemolitik olan streptokoklardan ayrımında optokin testi kullanılabilir. Ayrıca başka bir alfa hemolitik streptokok olan S. viridans'tan ayrımında safrada erime testi kullanılabilir.

Neufeld tarafından 1902 yılında tanımlanan kapsül şişme testinde (Quellung testi), elde edilen pnömokok izolatları anti-serumlarla karşılaştırıldığında o serotipe özgül ise kapsül şişerek aglütinasyon olur ve pnömokokların tiplendirilmesi sağlanır

(63). Ayrıca PCR reaksiyonu ile her serotip için o serotipe özgü oligonükleotid primerleri kullanılarak tiplendirme sağlanır (64).

Pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek penisilinler olsa da dünya genelinde artan penisilin direnci nedeniyle hastalığın tedavisi zorlaşmıştır. Tedavide amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, sefalosporinler, glikopeptidler, florokinolonlar, makrolidler, linkozamid ve ketolid grubu gibi diğer ajanlar kullanılabilmektedir (65).

S. pneumoniae'da beta laktamaz enzimi bulunmaması nedeniyle beta laktamlar, hücre duvarı sentezinde görev alan ve penisilin bağlayan protein (PBP) olarak bilinen bazı enzimlere (transpeptidaz, karboksipeptidaz ve transglikolaz) bağlanıp bunların çalışmasını engelleyerek antibakteriyel etkinliklerini gösterirler (66).

2.2.7. Prognoz ve Korunma

Pnömokok enfeksiyonlarının aşılamanın da etkisiyle önceki dönemlere göre mortalitesi ve morbiditesi oldukça azalmıştır.

Pnömokok enfeksiyonlarından en önemli korunma yöntemi aşılamadır. Aşılama, sadece aşılanan bireyi korumakla kalmayıp toplumsal bağışıklılığı da sağlayarak pnömokok suşlarının o toplumun bireyleri arasında yayılımını engelleyerek ikincil koruma sağlamaktadır (67).

Pnömokok aşıları pek çok ülkenin rutin aşılama programına girdikten sonra pnömokok enfeksiyonlarının sıklığında azalma görülmüştür. ABD'de 2000 yılında 7 bileşenli konjuge pnömokok aşısı (KPA7)'nın rutin aşı takvimine girişinden sonraki 7 yıllık dönemde, 5 yaşından küçük çocuklarda invaziv pnömokok hastalığı (İPH) görülme insidansı %76 oranında, aşı tipi suşlara bağlı İPH insidansı ise %99 oranında azalmıştır.

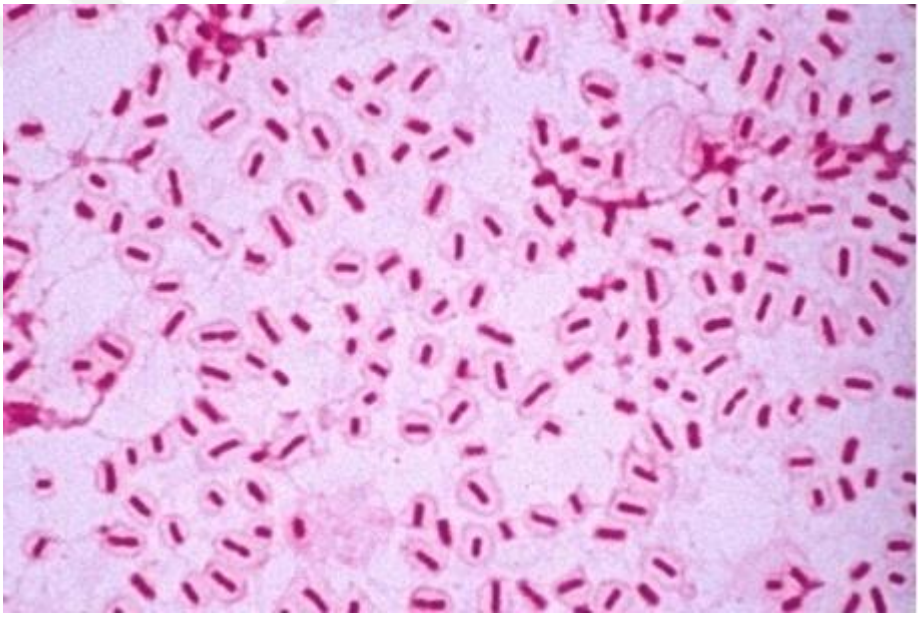
Ülkemizde Kasım 2008 itibariyle KPA7 aşı takvimine girmiş ve 2, 4, 6 ve 12. aylarda olarak toplam 4 dozda uygulanmaya başlanmıştır (68). KPA13 ülkemizde Şubat 2010'da ruhsatlandırılmış ve Nisan 2011'de rutin aşılama programında KPA7'nin yerini almıştır. KPA13 ülkemizde güncel aşı programında 2, 4, ve 12. aylarda uygulanmaktadır.

2.3. *Haemophilus Influenzae* Tip b

2.3.1 Etken

Küçük, Gram (-), hareketsiz, sporsuz, kokobasil, fakültatif anaerob, 0.2-0.3 mm eninde ve 0.5-2 mm boyunda bir bakteridir. Mikroskobik incelemede ikili zincirler, kümeler oluşturan şekillerde veya pleomorfik görünürler (Şekil 2.3).

Bakterinin kapsüllü ve kapsülsüz suşları vardır. Kapsüllü suşları antijenik yapılarına göre a,b,c,d,e,f olarak 6 tip iken kapsülsüz olanlar tiplendirilemeyen suşlar olarak adlandırılmaktadır (69).



Şekil 2.3. *Haemophilus influenzae* tip b mikroskobik görüntüsü

2.3.2. Tarihçe

Etken ilk olarak Pfeiffer tarafından 1892 yılında influenza epidemisi etkeni olarak tespit edilmiş ve bu nedenle "İnfluenza basili" olarak tanımlanmıştır. 1930 yılında Margaret Pittmann isimli mikrobiyolog, kapsüllü bakteriyi kapsüler

polisakkaritlerindeki antijen farklılıklarına göre 6 serotip (a'dan f'ye) olarak tiplendirmiştir (70).

1950'li yıllarda kloramfenikol kullanımı ile Hib enfeksiyonlarına bağlı mortalitenin azaldığı görülmüştür. Schneerson ve arkadaşları 1970 yılında Hib polisakkarit kapsül komponenti olan poliribozil ribotil fosfatı (PRP) aşı immünojeni olarak pürifiye etmiştir (71). Peltola 1974 yılında ise Finlandiya'da 18 aydan büyük 100.000 çocuk üzerinde yapılan aşı çalışmasında PRP'nin Hib enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (72). Lucas ve arkadaşları tarafından 1994 yılında sıçanlarda Hib inoküle edilmesiyle menenjit gelişimine karşı hiperimmün cevap geliştirdiğini bildirmiştir (73). 1995 yılında ise *H. influenzae*'nın tam genom analizi tamamlanmıştır (74).

2.3.3. Epidemiyoloji ve Taşıyıcılık

Dünyada farklı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte Hib hastalık insidansı yılda yaklaşık 20-200/100.000 arasında değişmektedir (75). Yapılan çalışmalar tüm invaziv *Haemophilus influenzae* enfeksiyonlarının yaklaşık %95 inden Hib'in sorumlu olduğunu göstermiştir (76). Hib kaynaklı menenjit ve pnömonilerin, dünyada her yıl 375.000'den fazla çocuğun 5 yaşına varmadan hayatını kaybetmesine neden olduğu tahmin edilmektedir.

Dünyada Hib kaynaklı her yıl ortalama üç milyon ciddi enfeksiyona ve 400.000–700.000 çocukluk çağı ölümü olduğu tahmin edilmektedir (77). Dünya Sağlık Örgütü'nün Afrika ülkeleri değerlendirmesinde Hib insidansı Gana'da 100.000'de 72, Uganda'da ise 100.000'de 59 saptanmıştır (78).

Türkiye'de Ceyhan ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2005-2006 yılları arasında 1 ay-17 yaş arasındaki 243 bakteriyel menenjitli olgunun 138'inde (%56.5) *Neisseria meningitidis*, 55'inde (%22.5) *Streptococcus pneumoniae*, 50'sinde (%20.5) *Haemophilus influenzae* tip b tespit edilmiştir (24).

2.3.4. Patogenez

Etkenin bilinen tek konağı insan olup damlacık veya doğrudan temas yoluyla bulaşır. Tipik olarak orofarenks ve nazofarenkste kolonize olurlar.

İnvaziv hastalık özellikle kapsüllü olan *H. influenzae* tip b (Hib) ile oluşturulur. Kapsüllü tipler polisakkarit, lipopolisakkarit ve dış membran proteinleri olmak üzere üç ana antijenik yapı içerir.

Kültür ortamlarında üretilebilmesi için iki temel faktöre ihtiyaç duyarlar. Bu faktörlerden X (hemin) faktörü aerobik büyümeyi sağlayan demir içeren bir protoporfin iken V (nikotinamid adenin dinükleotidi) faktörü ise NAD'in oluşturduğu bir koenzimdir. Bu iki faktör eritrositler içerisinde bulunur ve eritrositlerin parçalandığı çikolata agarı gibi besi yerlerinde yeteri kadar mevcuttur.

Etkenin önemli bir virülans faktörü polisakkarit kapsülüdür. Diğer önemli antijenik yapıları ise, hücre zarfı lipooligosakkarid (LOS) ve dış zar proteinlerini (outer membran protein-OMP) içermektedir.

2.3.5. Klinik Bulgular

Klinik bulgular genellikle 3 ila 36 aylık çocuklarda görülürken, insidansın en yüksek olduğu dönem 6-7 aylık süt çocuklarıdır. *H. influenzae* tip b sadece insanlarda enfeksiyona sebep olur. Kapsüllü tipler arasında en fazla invaziv enfeksiyona yol açan serotip f'dir (79).

Etken, otitis media, epiglottit, sinüzit gibi tablolardan menenjit, pnömoni, bakteriyemi, septik artrit gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olabilir (80). Ayrıca daha az olmakla birlikte endokardit, endoftalmit, peritonit ve gangrene neden olabilir.

Beş yaşın altındaki çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonun en sık nedenlerinden biridir. Pürülan bakteriyel konjunktivitin çocuklarda en sık, akut bakteriyel otitis media'nın ise ikinci sıklıktaki sebebidir.

H. influenzae'ya bağlı menenjit vakalarının çoğunluğu 3 ila 36 ay arasındaki çocuklarda görülmekte olup insidansı 6-7 ay civarında en yüksek seviyelere çıkmaktadır. Tanısı konup tedavi uygulanmış olsa bile mortalite hızı küçük çocuklarda %30 seviyesine kadar çıkabilmektedir. Genel olarak 2 ile 4 yaş arasındaki çocuklarda görülen akut epiglottitin en sık nedeni *H. influenzae* bakterisidir. Fakat aşılama sonrası bu hastalığın insidansı oldukça düşük değerlere ulaşmıştır (81).

2.3.6. Tanı ve Tedavi

Bütün klinik durumlarda klinik ile uyumlu steril bölgeden alınan kültürlerde Hib üremesinin olması tanıyı kesinleştirir. Ancak Hib zor üreyen bir bakteri olduğu için örnekler kültür ortamına hızla taşınmalı ve hemen ekilmelidir. Ayrıca Gram boyama yapıldığında Gram negatif pleomorfik bakterilerin görülmesi etkenin Hib olma olasılığını destekler.

Hib menenjitinde %70 olguda BOS Gram boyama pozitif sonuç verebilir. Vücut sıvı örneklerinde (BOS, serum, eklem, plevra, perikard, idrar) hızlı lateks antijen yöntemleriyle bakılan bakteriyel antijenler erken tanıda kullanılabilir (82).

Hib enfeksiyonlarının tedavisinde hastalığın türüne, kliniğine göre 1980'li yıllara kadar ilk tercih olarak ampisilin veya kloramfenikol kullanılmaktaydı. Fakat bu yıllardan sonra antibiyotiklere direnç söz konusu olduğu için tedavi seçenekleri değişmiş olup 3. kuşak sefalosporinler tedavide kullanılmaktadır. Ülkemizde ampisilin direnci %3-3.5 oranlarındadır (83).

Sefotaksim ve seftriakson gibi antibiyotikler beta laktamaz üreten ve azalmış penisilin bağlayıcı proteinlere bağlı dirençte etkili olmaktadır. Sefalosporin veya azitromisin orta şiddetli sinüzit ve otitis media enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (84).

Septik artrit, osteomyelit, parapnömonik efüzyon, perikardit gibi enfeksiyonlarda drenaj gerekli olursa uygun cerrahi konsültasyon yapılmalıdır.

2.3.7. Prognoz ve Korunma

H. influenzae pnömonilerinde yaklaşık %1 oranında bronşektazi ve reaktif hava yolu hastalığı başta olmak üzere sekel gelişebilmektedir. Özellikle yaşla ters orantılı olarak, küçüklerde Hib menenjitinde %5-10 ölüm riski, tedavi olanlarda ise %40'lara varan işitme kaybı, konuşma bozuklukları, mental gerilik, öğrenme güçlüğü, ve motor bozukluklar gibi nörolojik sekeller gelişebilmektedir.

Korunma aşı veya kemoproflaksi olmak üzere iki yolla yapılabilir. Profilaksinin amacı yakın temas durumunda kolonizasyonu ortadan kaldırarak

çocuğun Hib'e yakalanmasını önlemektir. Temaslı çocuklar aşılanmamışlar ise yakın temas grubundaki herkese rifampin profilaksisi 4 gün süreyle verilmelidir.

İlk Hib aşısı 1985 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde lisans almış olup etkinliği %58-88 arasında görülmüş ve 24 aydan büyük çocuklarda uygulanmaya başlanmıştır(85). Daha sonraki dönemlerde etkinlik açısından daha iyi aşılar geliştirilmek için bütçeler ayrılmıştır.

Konjuge aşılar, bebek ve çocukları Hib enfeksiyonlarına karşı etkin şekilde korumaktadır (86). Türkiye Ulusal Bağışıklama Programına ise 2006 yılında DBT aşısı ile aynı anda ancak ayrı bir bölgeden yapılmak üzere eklenmiş, 2007 yılında beşli aşı (DaBTİPV-Hib) içinde yer almaya başlamıştır. Ülkemizde güncel aşı programında 2, 4, 6 ve 18. aylarda uygulanmaktadır.

2.4. Romatolojik Hastalıklar

2.4.1 Ailevi Akdeniz Ateşi

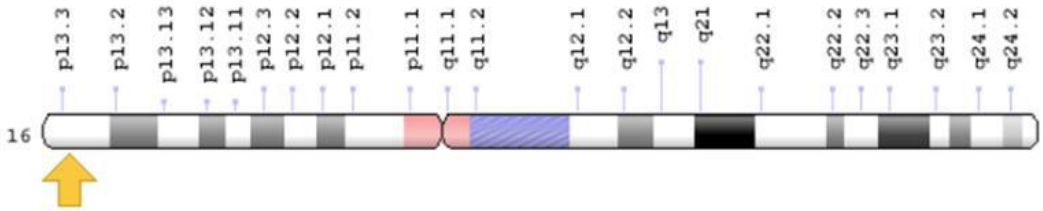
Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), yaklaşık 12-96 saat süren ateş, akut karın ağrısı, artralji, artrit, plörit ve perikardit gibi tekrarlayan ataklar halinde seyreden, otozomal resesif geçişli en yaygın kalıtsal otoinflamatuar hastalıktır (87).

Hastalık ilk olarak Janeway ve Mosenthal tarafından 1908 yılında 'paroksismal bir hastalık' olarak tanımlanmıştır (88). Heller ve arkadaşlarının 1955 yılında önerdiği 'Ailevi Akdeniz Ateşi' tanımı ise tüm dünyada kabul görmüştür (89). Atakların kontrol altına alınmasında ve amiloidoz gelişiminin önlenmesinde tek ilaç olan kolşisinin etkinliği 1972'de yayınlanmış ve hastalık tarihinde dönüm noktası olmuştur (90). 1997 yılında ise AAA'dan sorumlu olan MEFV geninin tanımlanmasının ardından hem hastalık patogenezi ve otoinflamasyon daha iyi anlaşılmış hemde genetik tanı mümkün hale gelmiştir (91) (Şekil 2.4).

Özellikle Akdeniz kıyısında yaşayan Yahudiler, Türkler, Ermeniler, Araplar ve Kuzey Afrikalı Sefardik Yahudiler gibi toplumlarda genetik taşıyıcılık oranları 1:3–1:5 gibi oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır (92). Hastalığın sıklığı dünya genelinde büyük farklılıklar göstermekle birlikte Türkiye'de yapılan çalışmalarda 1:400-1:1073 prevalansıyla en sık Türklerde görülmektedir (93). Ülkemizde bölgesel

olarak yapılan çalışmalarda hastalık insidansının Tokat'ta 1:123, Sivas'ta ise 1:395 olduğu gösterilmiştir (94). Cinsiyet açısından incelendiğinde Söylemezoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek/kadın oranının popülasyonda 1/1.16 olduğu bildirilmiştir (95).

Hastalıktan sorumlu olan MEFV(MEditerranean FeVer) geni 16. kromozomun kısa kolu üzerinde yer almakta olup ilk olarak 1997 yılında tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyonlar M694V(en sık), M680I, M694I, V726A ve E148Q olmak üzere günümüze kadar 379 çeşit mutasyon bildirilmiştir (96, 97). MEFV geni 10 ekzon içeren bir gen olup pirin (marenostrin) adı verilen bir protein kodlamaktadır (98) (Şekil 2.4). Pirin nötrofil, monosit, dendritik hücreler ve serozal-sinoviyal fibroblastlar gibi doğal immünite elemanları tarafından sentezlenmektedir. MEFV mutasyonu sonucu anti inflamatuar yolakta etkili olduğu düşünülen bu proteinin sentezi bozulur ve bu durum ataklar şeklinde artmış bir inflamatuar yanıta neden olur (99). Sonuç olarak hem enflamasyonda rolü olan sitokinler uyarılır hem de apoptozis baskılanır, böylece küçük bir uyarıda artan inflamatuar yanıt ataklara neden olur.



Şekil 2.4. 16. kromozom kısa kolundaki MEFV gen lokasyonu

Hastalığın bulguları çoğunlukla çocukluk yaşlarında ortaya çıkar. Semptomların hastaların %90'ında 20 yaşından önce; %75'inde 10 yaşından önce görülmeye başladığı gösterilmiştir (93). Semptomların 40 yaş sonrası başlama sıklığı %0.5 olup daha hafif seyretmektedir (100). Klasik atak ateşin eşlik ettiği peritonit, plevrit, perikardit, artrit gibi serözit şeklindedir. Semptomlar genellikle 12-72 saat sürer ve kendiliğinden düzelir. Ataklar soğuk maruziyeti, emosyonel stres, uzun süre ayakta kalma veya yolculuk, yorgunluk ile tetiklenebilir. Ataklar arasında hasta

tamamen normaldir. Atak sıklığı haftada bir ile 3-4 ayda bir olacak şekilde değişebilmektedir (101). Türkiye'de hastaların klinik bulguları incelendiğinde peritonit (karın ağrısı) %89.5, ateş %88.8, artrit %40.7, göğüs ağrısı %17.2, myalji %4.1 hastada görülmüştür (102). Küçük çocuklarda sadece tekrarlayan ateş atakları ile ortaya çıkabilir. Çocuk hastaların yaklaşık %25'inde ataklar sırasında erizipel benzeri eritem görülür (103). Cilt lezyonu genellikle diz ile ayağın sırt kısmı arasında bulunur. Atak dışında da eritem görülebilir. Perikardit ve testis tutulumu nadirdir.

Hastalığa tanı koyduracak kesin bir laboratuvar testi henüz yoktur. Ataklar sırasında çalışılan tetkiklerde lökositoz, periferik yaymada sola kayma; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobulin, C3 ve C4 artışı görülebilir. Aksine trombosit sayısı ve ferritin düzeyinde artış atak sırasında beklenen bir bulgu değildir. Genetik testler kesin tanı için değil tanıyı doğrulamak için kullanılır. Tüm bu sebeplerden dolayı AAA tanısı için çeşitli tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.3) (Tablo 2.4).

Tablo 2.3. AAA Tanısında Tel Hashomer Tanı Kriterleri (104)

Major kriterler	**Minor kriterler**
1.Peritonit, sinovit veya plevrit ile birlikte tekrarlayıcı ateş atakları **2.**Başka bir nedeni bulunamayan AA tipi amiloidoz **3.**Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt	**1.** Tekrarlayan ateş atakları **2.** Erizipel benzeri eritem **3.** Birinci derece akrabasında AAA varlığı
Kesin tanı: 2 major kriter veya 1 major + 2 minör kriter **Olası tanı:** 1 major + 1 minör kriter	

Tablo 2.4. AAA Tanısında Yalçınkaya ve Özen Kriterleri (103)

Kriter	Tanım
1. Ateş	Aksiller vücut ısısı ≥ 38°C, 6-72 saat süren, ≥3 atak
2. Karın ağrısı	6-72 saat süren, ≥3 atak
3. Göğüs ağrısı	6-72 saat süren, ≥3 atak
4. Artrit	6-72 saat süren, ≥3 atak
5. Ailede AAA öyküsü	
Kesin tanı için en az 2 kriter bulunmalıdır.	

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin tedavisi ömür boyu kolşisin uygulamasıdır (105). Çiğdem çiçeğinden elde edilen bu ilacın etki mekanizması tam olarak bilinmese de lökositlerin mikrotübüllerine bağlanır, depolimerizasyona sebep olur. Kolşisin uygun dozlarda kullanıldığında hastaların çoğu semptomsuz kalır ve amiloidoz riski neredeyse kaybolur. Kolşisin direnci yaklaşık %5 civarındadır, geri kalan atakların çoğu ya tedaviye uyumsuzluk yada yan etki nedeniyle etkin doz kullanılamamasından kaynaklanır (87). Kolşisin tedavisine yanıtsız hastalarda IL-1 inhibitörlerinin etkili bir tedavi yöntemi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (106). Bu ilaçlara örnek olarak anakinra, kanakinumab ve rilonacept verilebilir. Ataklar kontrol altına alınamazsa, amiloid fibrillerinin perivasküler alanlarda ve organların ekstrasellüler matriksinde birikmesi ile AAA'nin ölümcül bir komplikasyonu olan amiloidoz ortaya çıkar. Bu nedenle hastalara uygun dozlarda tedavi uygulanmalı ve hastaların tedaviye uyumu için gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır.

2.4.2. Jüvenil Sistemik Lupus Eritomatozus

Jüvenil başlangıçlı sistemik lupus eritematozus (SLE), çocukluk çağında başlangıç gösteren, artmış otoantikor üretimi ve immün kompleks oluşumuna ikincil birçok organ veya sistemi etkileyen, kronik, epizodik, inflamatuar ve otoimmün bir hastalıktır.

Latincede 'kurt' anlamına gelen lupus kelimesi, ilk kez kurdun yüzündeki beyaz işaretlere benzeyen tipik, kelebek benzeri SLE deri bulgularını tanımlamak için 13. yüzyılda kullanılmıştır. SLE'nin cilt tutulumu, Cazenava tarafından ilk olarak 1851 yılında tanımlanmış, Kaposi ise 1872 yılında bazı hastalarda, cilt

tutulumuna ek kalp ve böbrek tutulumu gibi sistemik tutulumdan bahsetmiştir. 1957 yılında Holman ve Kunkel tarafından, immünfloresan teknik kullanılarak nükleer partiküllere karşı direkt otoantikorlar belirlenmiş ve günümüze kadar 30'dan fazla nükleer antijen tanımlanmıştır.

Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 13-40 yaş aralığında görülmektedir. Hastaların %90'ı doğurganlık yaşındaki kadınlar olmakla beraber kadınlarda erkeklere oranla 7 kat sık görülmektedir (107). Beyaz ırkta görülme sıklığı, siyahlara göre daha fazladır. SLE insidansı ırka ve nüfusa göre değişkenlik göstermekte olup; Asya, Afrika, Kuzey Amerika ve İspanyol/Latin kökenlilerin, Avrupa kökenlilerden daha sık ve daha ciddi şekilde etkilendiği saptanmıştır (108). Jüvenil SLE yıllık insidansı 100.000 çocukta 0.3-0.9, prevalansı ise 100.000 çocukta 3.3-24 olarak bildirilmiştir (109).

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu multifaktöryel bir hastalıktır (110). Monozigot ikizlerde görülen yüksek konkordans, aynı aile bireylerinde görülme sıklığında artış, birinci dereceden akrabalarda artmış risk, hastalığın genetik yönünün de olduğunu göstermektedir (111). Örneğin; monozigot ikizlerde SLE konkordans %24 iken, dizigotik ikizlerde bu oran %2 olarak saptanmıştır (10). Yakın zamanda yapılan genomik çalışmalarda SLE yatkınlığını artıran, polimorfizm gösteren 40'tan fazla gen bölgesi tanımlanmıştır (112). Özellikle doğurganlık dönemi kadınlarda daha fazla görüldüğünden; östrojen varlığının ve androjen düzeylerinin düşük olmasının hastalığın ortaya çıkmasında etkisi olduğu düşünülmektedir (113). SLE'li hastalarda yapılan bir çalışmada follikül uyarıcı hormon, luteinizan hormon ve prolaktin değerleri yüksek; androjen değerleri düşük seviyede bulunmuştur (114). Ayrıca ultraviyole ışınları, toksinler, sigara, ilaçlar, enfeksiyöz ajanlar, diyet, güneş ışığı maruziyeti gibi birçok çevresel tetikleyici faktör vücutta otoantijen üretimine neden olarak ya da vücudun otoantijenlerine karşı hücresel yanıtını bozarak hastalığa yatkınlığı arttırmaktadır.

Hastalığın patogenezinde, fizyolojik hücre döngüsünde ömrünü tamamlayarak apopitoza uğramış hücrelerin fagositoz yoluyla vücuttan temizlenmesi azalmış, dolayısıyla da sayıları artmıştır (115). SLE hastalarında bu fagositoz

yapılamadığından hastaların immün sistemi bu modifiye otoantijenlere maruz kalır ve onları yabancı antijenler olarak algılar ki sorunu asıl başlatan, immün sistemin işte bu hatalı algısıdır (116). Antijen sunmakla görevli olan dentritik hücreler, bu modifiye otoantijenleri CD4+ T lenfositlere sunarlar, T lenfositler de B lenfositleri antikor sentezleyen plazma hücrelerine dönüştürürler ve sonuçta organ hasarından asıl sorumlu olan otoantikorlar ve dolayısıyla da antijen-antikor kompleksleri üretilmiş olur (117). Bunların sonucunda ortaya çıkan otoantikorlar ve immün kompleksler, damar ve dokularda inflamasyon meydana getirerek klinik bulguları ortaya çıkardığı düşünülmektedir.

Klinik halsizlik, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı, lenfadenopati, kas ağrıları gibi nonspesifik semptomlar olabileceği gibi, artrit, santral sinir sistemi tutulumu, serözit, nefrotik sendrom veya deri bulguları gibi daha spesifik bulgularla da ortaya çıkabilir. Jüvenil SLE hastalarında organ tutulumunun daha fazla olması nedeniyle klinik, erişkinlere kıyasla sıklıkla daha ağır seyreder (118). Bununla birlikte hastalığın en önemli morbidite sebepleri olan böbrek ve santral sinir sistemi tutulumuna jüvenil SLE hastalarında daha sık rastlanır (119). Hastaların %72-85'inde cilt bulgusu görülmekte olup %23-28'inde ilk olarak cilt bulguları ortaya çıkmaktadır (120). En tipik cilt bulgusu yüzde kelebek tarzı yayılım gösteren, nazolabial sulkusun etkilenmediği malar raştır (121). Hastalığa sahip çocukların yaklaşık $^{2}/_{3}$'ünde böbrek tutulumu olduğu gösterilmiştir (122). Hastalığın böbrek tutulumu genellikle asemptomatik olup semptomatik olduğunda hematüri veya proteinüri ile tespit edilebileceği gibi, nefrotik sendrom ya da akut böbrek yetmezliğine kadar değişen farklı tablolarda karşımıza çıkabilir. Nörolojik sorunlar hastaların $^{2}/_{3}$'ünde bildirilmekte olup en sık görülen bulgu, baş ağrısıdır. Ayrıca bilişsel bozukluk, psikoz, nöbetler, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve serebrovasküler hastalıklar görülebilir. Kas iskelet sistemi bulguları hastaların %95'inde görülmekte olup en sık artralji, artrit ve tenosinovit görülmektedir. Artrit simetrik, poliartiküler tipte olup büyük ve küçük eklemleri tutabilmektedir. Anemi hastaların %50-75'inde var olup en sık nedenleri kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisidir. Hastalarda bildirilen trombositopeni sıklığı %10 ile %50 arasındadır (123). Gastrointestinal sistemdeki bütün organları tutabilir ve hastalar bulantı, kusma, karın ağrısı, yutma güçlüğü gibi semptomlarla başvurabilirler. SLE

tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada gastrointestinal tutulum oranı yüzde 19 bulunmuştur (124). Akciğer tutulumu, çocuklarda nadir olmakla beraber en sık plörit şeklinde görülür. SLE'li çocuklarda kardiyak anormallikler genellikle sessiz olup semptomatik olarak en sık perikardit görülür.

Hastalığın tanı, takip ve alevlenmeleri sırasında laboratuvar tetkikleri önemlidir. Anti nükleer antikor(ANA), SLE'li çocukların %99'undan fazlasında pozitif saptanmıştır (125). Fakat ANA hastalığa spesifik değildir, hatta sağlıklı çocukların yaklaşık üçte birinde ANA pozitif saptanabilmektedir (126). Buna ek olarak anti dsDNA antikoru pozitifliği ise hastalık için hem daha spesifiktir hem de alevlenmelerle de yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (115). Jüvenil SLE hastalarında görülebilen diğer antikorlar; anti-Smith, anti-Ro, anti-La ve antiribonükleoprotein gibi çekirdek antijenlerine karşı gelişen antikorlar olarak sayılabilir (121). Hastalığın tanı ve takibinde kompleman seviyeleri iyi bir belirteçtir ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak düşer. C-reaktif protein(CRP) çoğunlukla normaldir. CRP yüksekliği saptandığında enfeksiyon açısından değerlendirmek gerekir. Ayrıca serum ferritin düzeyi SLE hastalarında artmıştır (127).

Hastalığın tanısı öncelikle klinik şüphe duymakla başlar sonra klinik ve laboratuvar tetkikleri ile birlikte korelasyon gerekir. Hastalık için çoklu değerlendirme parametreleri kullanılarak tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2.5) (Tablo 2.6).

Tablo 2.5. ACR-SLE Tanı Kriterleri-1997 (125)

Kriter	Tanım
1. Malar döküntü	Burun kanatları, nazolabial sulkusa kadar
2. Diskoid döküntü	Yama şeklinde eritematöz lezyonlar, eski lezyonlar skar bırakabilir.
3. Fotosensitivite	Gün ışığında hassasiyet, ciltte döküntü
4. Oral ülser	Genellikle ağrısız, orofarengial ülserler
5. Non eroziv artrit	En az iki periferik eklemi tutan, ağrı, kızarıklık, efüzyon
6. Serözit	Plörit ve/veya perikardit
7. Renal tutulum	Persistan proteinüri >500 mg/gün, İdrarda eritrosit, hemoglobin, silendir (granüler, tübüler)
8. Nörolojik tutulum	Epilepsi veya psikoz (üremi, elektrolit imbalansı, ketoasidoz gibi ve ilaç kullanımı olmadan)
9. Hematolojik tutulum	Hemolitik anemi ve retikülositoz Lökopeni < 4000/mm^3 Lenfopeni <1500/mm^3 Tombositopeni <100000/mm^3
10. İmmunolojik tutulum	Anti – dsDNA (+) Anti – Sm (+) Anti – Fosfolipid (+) -Antikardiyolipin IgG/ IgM pozitifliği -Lupus antikoagülan pozitifliği Treponema pallidum (son 6 ay) testinde yanlış pozitiflik
11. ANA pozitifliği	
Tanı için 4 kriter gerekli	

Tablo 2.6. SLICC SLE Tanı Kriterleri-2012 (128)

Klinik kriterler	**İmmünolojik kriterler**
1. Akut/ subakut kutanöz lupus Malar rash, büllöz lupus, skarsız annüler lezyonlar	1. ANA yüksekliği
2. Kronik kütanöz lupus Klasik diskoid rash, mukozal lupus, hipertrofik döküntüler	2. Anti-dsDNA yüksekliği
3. Ağrısız oral veya nazal ülserler	3. Anti- Sm varlığı
4. Alopesi Skarsız, saçlarda zayıflama ve dökülme	4. Antifosfolipid antikor pozitifliği - Lupus antikoagülanı -Yalancı pozitif VDRL -Orta/yüksek titrede antikardiyolipin -Anti-β2 glikoprotein 1 (IgG veya IgM)
5. Sinovit (≥2 eklem tutulumu) Şişlik/effüzyon veya ağrının eşlik ettiği ≥30 dk sabah tutukluğu	Düşük kompleman seviyesi (C 3, C 4, CH 50)
6. Serözit Plörezi, plevral efüzyon Perikardiyal efüzyon, perikardit	Direk Coombs testi pozitifliği (hemolitik anemi yokluğunda)
7. Renal tutulum Persistan proteinüri >500 mg/gün, İdrarda eritrosit, hemoglobin, silendir	
8. Nörolojik tutulum Nöbet, psikoz, myelit, nöropati	
9. Hemolitik anemi	
10. Lökosit < 4000/mm^3 Lenfosit < 1000/mm^3	
11. Trombosit < 100000/mm^3	
- 4 kriter gerekli (en az 1 klinik, 1 immünolojik kriter) -Biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti + ANA veya anti-dsDNA pozitifliği	

Çocuklarda tedavinin amaçları, hastalık aktivitesini azaltmak, uzun süreli sağ kalımı sağlamak, organ hasarını ve ilaç toksisitesini en aza indirmek ayrıca yaşam kalitesini artırmaktır. Çocukluk çağı SLE hastalığı kliniğinin erişkinlere oranla daha ağır ve kompleks seyretmesi nedeniyle tedavisi daha zor olmaktadır. Hastalık çoğunlukla birden çok organ ve sistemi tuttuğu için tedavi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir (129). Çocukların çoğunda başlangıç tedavisi olarak hidroksiklorokin ve kortikosteroid önerilmektedir (130). Tedaviye dirençli veya ciddi organ tutulumu varlığında ise tedaviye azatioprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid gibi immünsüpresif ilaçlar eklenmelidir (115).

2.4.3. Jüvenil İdiopatik Artrit

Jüvenil idiopatik artrit, 16 yaşından önce başlayan, 6 haftadan uzun süren, en az bir eklemi etkileyen ve başka nedenler ile açıklanamayan, çocukluk çağındaki tüm kronik artrit formları için kullanılan bir dışlama tanısıdır (131).

Hastalığın ilk tanımlanması 1800'lü yıllarda yapılmıştır. 1972 yılında "*American College of Rheumatology"* tarafından "juvenil romatoid artrit" olarak tanımlanmış; sistemik, oligoartiküler ve poliartiküler olarak 3 gruba ayrılmıştır. 1977 yılında Oslo'da yapılan konferansta "*European League Against Rheumatism"*" (EULAR) tarafından ise "juvenil kronik artrit" olarak tanımlanmıştır (132). 1995'de toplanan "*The International League of Associations for Rheumatology"* hastalığın adını "juvenil idiopatik artrit" olarak değiştirmiştir.

Hastalığın görülme sıklığı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Etnik köken ve sosyoekonomik düzey farklılıkları hastalık sıklığını etkilemektedir. Çocuklardaki genel prevalansı yaklaşık olarak 113/100.000 görülmüştür (133). 15 yaş ve altında yapılan çalışmalarda insidansı 13.9/100.000 olarak saptanmıştır (134). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, JİA prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (135). Alt tiplerine göre, cinsiyetler arasında görülme sıklığı da değişmekte olup oligoartiküler tip kızlarda, entezit ilişkili tip erkeklerde predominant görülürken, sistemik tip kız erkek eşit sıklıkta görülmektedir (136).

Hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, gelişiminde rol oynayan birçok faktör bulunmaktadır. Etyolojide travmanın, enfeksiyonların,

immünolojik ve genetik etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (137). Genetik olarak yatkın olan kişilerde çevresel etkenlerin tetiklemesi sonucu hastalık bulgularının ortaya çıktığı öngörülmektedir (138). Çevresel faktörler içerisinde her ne kadar patogenezde rolü olduğu kanıtlanmış bir enfeksiyöz ajan bulunamasa da en çok suçlanan durum enfeksiyonlardır (139). Kesin kanıtlar bulunmamakla beraber, travma ve yaralanmaların kronik artrit için tetikleyici olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın patogenezinde immünolojik faktörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir. ANA ve RF'nin bazı hastalarda pozitif saptanması otoimmün bir hastalık olduğunu desteklemektedir (140). Tüm JİA tiplerinde, proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretiminin olduğu görülmektedir. JİA alt tipine göre, antijen aracılı otoimmün süreç (oligoartiküler ve poliartiküler JİA gibi) ya da doğal immün sistemin kontrolsüz aktivasyonu ile gelişen otoinflamatuar süreç (sistemik başlangıçlı JİA) patogenezde rol alabilmektedir (141). Hastalıkta etkin olan T-helper 1 hücrelerden salınan mediatörler makrofajları uyararak inflamatuar sitokinlerin ve öncülerinin salınmasına neden olur. Dolayısıyla bu salınım sonucu hedef eklem üzerinde çeşitli inflamatuar olaylar başlamaktadır (142). İnflamasyon sürecinin sonunda pannus denilen sinovyal hipertrofi ve sinovit oluşur. Daha sonraki süreçte artrit bulguları meydana gelir.

Başlangıç bulguları akut veya sinsi olabilir. Hastalar eklem veya eklem dışı semptom ve bulgularla başvurabilirler. Hastalık çoğunlukla kas iskelet sisteminde akut inflamasyon bulguları ile başlarken daha sonra diğer doku ve organ sistemlerine de yayılabilmektedir (143). İlk semptomlar çoğunlukla sabah tutukluluğu, halsizlik, çabuk yorulma, eklem ağrısı veya eklem şişliğidir. Tutulan eklemlerde genellikle ısı artışı vardır, hareketle ağrılıdır ve hareket kısıtlılığı mevcuttur. Sistemik başlangıçlı tipte iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülebilir. Sistemik JİA hastalarında % 70'e varan oranda servikal, aksiller veya inguinal lenfadenopatiler görülebilir. Hastaların bazıların deri altı nodüller saptanabilir. JİA'da en sık kardiyak tutulum perikarditttir. En sık göz bulgusu üveittir ve Amerikan Üveit Topluluğu'nun 2003 Ocak bildirisinde JİA'lı hastaların %6'sında üveit gözlendiği bildirilmiştir (144).

Hastalığın tanısında kullanılabilecek özgün bir test bulunmamaktadır. Bu nedenle tanı çoğunlukla klinik bulgulara göre konur. Laboratuvar testleri tek başına tanı koydurucu olmayıp tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır (145). CRP özellikle hastalığın aktif döneminde yüksek izlenmektedir. ESH hastalığın

aktivitesini değerlendirmede ve takipte değerli bir testtir. Hastalarda kronik hastalık anemisi görülebilir. Otoantikorlar bazı hastalarda yüksek saptanabilir. Örneğin; ülkemizde yapılan çalışmada ANA pozitifliği %6-18, RF ise %5-10 arasında bildirilmiştir (146). Yapılan tetkiklere ek olarak gerekli durumlarda görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Hastalık için tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Jüvenil İdiopatik Artrit Tanı Ölçütleri-2001 (147)

Sistemik başlangıçlı JİA		
Tanım: En az üç günü intermitan vasıfta olmak üzere, en az iki haftadır devam eden dökümante edilmiş ateş + bir ya da daha çok eklemde artrit (hastalığın başlangıcından sonraki ilk altı ay içinde) ve diğer klinik bulgulardan en az bir tanesinin varlığı	**Diğer klinik bulgular:** 1.Ateşle ortaya çıkan ve izlemde gerileyen eritematöz döküntü 2. Yaygın lenfadenopati 3. Hepatomegali ve/veya splenomegali 4. Serozit	*Dışlama ölçütleri: 1, 2, 3, 4
Oligoartiküler JİA		
Tanım: İlk altı ay içinde 4 ve daha az eklemde artrit varlığı. Altıncı aydan sonraki etkilenen toplam eklem sayısına göre; -Persistan oligoartrit: Etkilenen eklem sayısı dördü geçmemişse -Uzamış oligoartrit: Etkilenen eklem sayısı beş ve üzerinde ise		*Dışlama ölçütleri: 1, 2, 3, 4, 5

<table>
<tr><td colspan="3">Tablo 2.7. ‘’Devam’’ Jüvenil İdiopatik Artrit Tanı Ölçütleri-2001</td></tr>
<tr><td colspan="3">Seronegatif (RF-) poliartiküler JİA</td></tr>
<tr><td>Tanım:
İlk altı ay içinde beş veya daha fazla eklemde artrit; RF testinin negatif olması</td><td></td><td>*Dışlama ölçütleri:
1, 2, 3, 4, 5</td></tr>
<tr><td colspan="3">Seropozitif (RF+) poliartiküler JİA</td></tr>
<tr><td>Tanım:
İlk altı ay içinde beş veya daha fazla eklemde artrit; en az üç ay ara ile tekrarlanan iki veya daha fazla RF testinin pozitif olması</td><td></td><td>*Dışlama ölçütleri:
1, 2, 3, 5</td></tr>
<tr><td colspan="3">Psöriatik artrit</td></tr>
<tr><td>Tanım:
Artrit ve psöriazis birlikteliği veya artrit ve diğer bulgulardan en az bir tanesinin varlığı</td><td>Diğer bulgular:
1. Daktilit
2. Tırnaklarda pitting veya onikolizis
3. Birinci derece akrabada psöriazis</td><td>*Dışlama ölçütleri:
2, 3, 4, 5</td></tr>
<tr><td colspan="3">Entezit ilişkili artrit</td></tr>
<tr><td>Tanım:
Artrit ve entezit birlikteliği veya diğer bulgulardan en az ikisinin varlığında artrit ya da entezit</td><td>Diğer bulgular:
1. Sakoiliak eklem hassasiyeti ve/veya inflamatuar bel ağrısı
2. HLA-B27 pozitifliği
3. > 6 yaş erkek
4. Akut ön üveit
5. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit,</td><td>*Dışlama ölçütleri:
1, 4, 5</td></tr>
</table>

	sakroileitin eşlik ettiği inflamatuar bağırsak hastalığı, Reiter sendromu veya akut ön üveit varlığı	
Sınıflandırılamayan JİA		
Tanım: Yukarıdaki hiçbir gruba uymayan veya birden çok gruba uyan artrit varlığı *Dışlama ölçütleri 1. Psöriazis varlığı veya birinci derece akrabada psöriazis öyküsü 2. Altı yaşından büyük, HlA-B27 pozitif, erkek hastada artrit 3. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroileitin eşlik ettiği inflamatuar bağırsak hastalığı, Reiter sendromu veya akut ön üveit varlığı 4. En az üç ay ara ile tekrarlanan iki veya daha fazla RF IgM testinin pozitif olması 5. Sistemik JİA bulgularının varlığı		

Tedavide amaç hastalarda kronik inflamasyonu baskılamak, ağrıyı azaltmak ve eklemde hasar gelişmesini engelleyerek normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır. Tedavide klasik yaklaşım basit ve güvenli ilaçlarla tedaviye başlamaktır. Birinci basamak tedavide çoğunlukla non-steroid antiinflamatuar ilaçlar ve intraartiküler uzun etkili kortikosteroid enjeksiyonu uygulaması yapılır (148). En sık kullanılan non-steroid antiinflamatuar ilaçlar; ibuprofen, indometazin, tolmetin ve naproksen sodyumdur (149). Özellikle oligoartiküler JİA tedavisinin temelini eklem içi steroid enjeksiyonu oluşturur (150). Ajan olarak genellikle triamsinolon hekzasetonit kullanılmaktadır. Küçük eklemlere ise metilprednizolon asetat enjeksiyonu tercih edilir. Tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalarda biyolojik olmayan hastalık düzenleyici antiromatizmal ilaçlar kullanılmaktadır. Bu grupta kullanılan ilaçlar metotreksat, sülfasalazin ve leflunomid'tir. Hastalık modifiye edici ilaçların ve yakın zamanda TNF- alfa antagonistleri gibi biyolojik ajanların kullanıma girmesi ile tedavi büyük oranda değişmiştir (151). Biyolojik ajan olarak etanercept, infliximab ve adalimumab kullanılmaktadır. Tedavi başlanan hastalar tedavi yanıtı ve hasta uyumu açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir.

2.4.4. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital aft, oküler hastalık, deri lezyonları başta olmak üzere gastrointestinal, santral sinir sistemi, vasküler veya eklem gibi çeşitli sistemleri etkileyen bir hastalıktır.

Hastalık ilk defa 1937 yılında Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır.

Hastalığın sıklığı ailede romatolojik hastalık öyküsü olmasına, ülkelere ve coğrafyaya göre değişmektedir. Behçet hastalığı önceden "İpek Yolu" olarak adlandırılan yani Asya'dan ülkemize uzanan coğrafyada sık görülür ve Türkiye en yüksek sıklığın olduğu ülkelerden biridir (152). Daha çok genç ergenlerin hastalığı olup erişkinlerde sık görülmesine karşın çocuklarda görülme sıklığı nispeten azdır. Türkiye'de 1998'de yapılan bir çalışmaya göre hastalığın prevalansı 100.000'de 10'dan daha az saptanmıştır (135). Fransa'da yapılan çalışmada hastalığın prevalansı 1/600.000 bulunmuştur (153). Erkekler ve kızlar aynı oranda hastalık sıklığına sahiptirler.

Etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Hastalığın gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada genetik olarak hassas olan bireylerde bir mikrobik ajanın immün yanıtı aşırı tetiklemesi sonucunda ortaya çıktığı öne sürülmüştür (154). Günümüzde hastalığa kesin olarak yol açtığı gösterilmiş viral veya bakteriyel etken bulunamamıştır. 1999 yılında Avrupa'da yapılan bir çalışmada, hastalığı olan çocukların %15'inin ebeveynlerinde ya da yakın akrabalarında da Behçet hastalığı olduğu gösterilmiştir (155). Yapılan çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 antijenidir. Behçet hastalığı ve HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında tanımlanmıştır (156). 2012 yılında yapılan bir çalışmada HLA B51 taşıyıcılarında Behçet hastalığı gelişme olasılığı, bu antijeni taşımayanlara göre 5.78 kat yüksek bulunmuştur (157).

Hastalığın patogenezinde özellikle hastalığın aktif döneminde inflamasyondan sorumlu sitokinlerin düzeyi artmaktadır. Hastalığın etkilediği organlarda belirgin bir lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu saptanır. Artmış inflamatuar reaksiyondan sorumlu hücrenin T-helper 1 olduğu düşünülmektedir. T-helper 1 hücrelerine ek olarak T-helper 17 hücrelerinin ve ürettikleri interlökin-17'nin Behçet hastalarında ve özellikle de aktif üveiti olanlarda artmış inflamasyondan sorumlu

olduğu gösterilmiştir (158). Ayrıca, vasküler endotel hücre membranında Annexin A2'nin yüksek ekspresyonu gösterilmiştir. Tüm bunlar sonucunda hiperaktif nötrofil infiltrasyonuna ikincil küçük, orta ve büyük boy damar lümenlerinde hücresel infiltrasyon ve fibrinoid nekroz sonrasında damar lümeninde daralma ve tıkanıklık oluşmaktadır.

Behçet hastalığının klinik bulguları tutulan sisteme göre değişiklik gösterir ve farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. Çocuklarda hastalık başlangıcı yaklaşık 8-12 yaş olup, Behçet hastalığı olan annelerin çocuklarında hastalık semptomları görülmüştür (159). Hastalık birden fazla sistemi etkilemesi nedeniyle çok sayıda farklı semptomu olabilmektedir. Çocuklarda oral ülserler %87 oranında hastalığın başlangıcında vardır ve hastalık sürecinde tekrar eder (160). Oral ülserler genellikler 3-7 gün sürer ve sekel bırakmadan iyileşir. Genital ülserler çoğunlukla ergenlikten sonra ve oral ülserlere oranla daha az görülürler. Kadınlarda genital aft en çok vulvada görülürken erkeklerde en çok skrotumda meydana gelir. Oral ülserlerden farklı olarak genellikle skar bırakarak iyileşirler. Oral ve genital ülserlere ek olarak daha düşük oranlarda eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar, folikülit, purpura gibi cilt lezyonları görülebilir (161). Göz bulguları Behçet hastalığında %30 ila %61 arasında görülür (162). En sık görülen form üveittir ve erkeklerde kızlara göre 3 kat daha fazladır ve %75 bilateraldir (163). Üveit varlığında gözler kızarık ve ağrılıdır. Santral sinir sistemi tutulumu %5 ila %15 arasında görülmektedir (160). Santral sinir sistemi tutulumu parankimal ya da vasküler olabilir (164). Baş ağrısı, ense sertliği, fokal nörolojik bozukluklar, serebrospinal sıvıda pleositoz sık rastlanan belirtilerdir. Kas iskelet sistemi tutulumu olan artrit %50-75 arasında görülmektedir. Çoğunlukla dizler, ayak bilekleri ve el bilekleri etkilenmektedir. Artrit genellikle sekel bırakmadan iyileşir. Behçet hastalığı, hem arter hem de venleri tutan tek vaskülit olmakla birlikte tüm boyuttaki arter ve venleri tutabilir (165). Yüzeyel ve derin venöz trombozlara, anevrizmalara ayrıca her boyuttaki arterde oklüzyona sebep olabilmektedir. Bir çalışmada böbrek tutulumu olarak en sık (%43) amiloidoz görülmekle birlikte %35 glomerülonefrit, %13 renal arter anevrizması ya da stenozu, %12 mikrovasküler ya da interstisyel hastalık ve %5 renal ven trombozu bildirilmiştir (166).

Hastalığın tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Tanı klinik, fizik muayene ve ayırıcı tanıların ekarte edilmesi ile konur. Laboratuvar tetkikleri, otoantikorlar, Paterji testi tanıda yardımcıdır. 2001 yılında yapılan bir çalışmaya göre hastalığın sık görüldüğü toplumlardaki sağlıklı bireylerin %20 sinde, hasta bireylerin ise %50-80'inde HLA-B51 pozitif saptanmıştır (167). Paterji testi, 20 *gauge* iğne ucunun dermise batırılmasından sonraki 24 ila 48 saat arasında ciltte kütanöz püstüler reaksiyon görülmesiyle pozitif kabul edilir. Behçet hastalığı için tanı amaçlı kullanılsa da patognomonik bir test değildir (168). Bunlara ek olarak tutulan sisteme yönelik tetkik yapılması gerekir. Tüm bu sebeplerden dolayı hastalığın tanısı için kriterler kullanılmaktadır (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri (169)

Klinik bulgu	**Tanımlama**	**Puan**
Oral ülser	Yılda en az 3 kez tekrarlayan minör, major, aftöz veya herpetiform	1
Genital ülser	Aftöz ülserasyon veya lezyon skarı görülmesi	1
Cilt tutulumu	Eritema nodosum, psödofolikülit, akneiform nodül veya papülopüstüler lezyon	1
Göz tutulumu	Anterior üveit, posterior üveit, retinal vaskülit	1
Nörolojik tutulum	İzole baş ağrısı hariç diğer semptom ve bulgular	1
Vasküler tutulum	Arteryel anevrizma, venöz yüzeyel ve derin damarlarda tromboz	1
Tanı için ≥ 3 puan gerekli		

Behçet hastalığının tedavisi tutulan yere ve tutulumun ciddiyetine göre değişmektedir. Prognozun kötü olduğu genç erkeklerde agresif bir tedavi protokolü planlanmasında fayda vardır (170). Oral ve genital ülserlerin varlığında topikal sükralfat yada kortikosteroidler ilk tercih edilmesi gereken ilaçlardır (171). Artrit olan hastalarda kolşisin ya da düşük doz prednizon tercih edilir. İnflamatuar göz bulguları olan hastalarda ilk tercih olarak azatiopürin önerilmektedir. Santral sinir sistemi parankimal tutulumu olan hastalarda intravenöz metilprednizolon tedavisi önerilmektedir.

2.4.5. Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu, özellikle tükürük ve lakrimal bezler olmak üzere ekzokrin bezlerin, lenfositler ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu sonucu kserostomi ve kseroftalmi ile karakterize kronik otoimmün romatizmal bir hastalıktır. Hastalık tek başına bulunduğunda Primer Sjögren Sendromu olarak adlandırılırken, romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus ve skleroderma gibi diğer otoimmün hastalıklara eşlik etmesi durumunda Sekonder Sjögren Sendromu olarak adlandırılmaktadır.

Hastalık ilk olarak Johann Mikulicz isimli cerrah tarafından 1892 yılında 42 yaşında bir çiftçide bilateral parotis ve lakrimal bez büyümesi saptanması sonucu tanımlanmış ve Mikulicz sendromu olarak adlandırılmıştır (172). İsveçli doktor Henrik Sjögren, 1933'te kuru ağız ve kuru göz semptomları olan 19 kadında klinik ve histolojik bulguları tanımlamış ve vitamin A eksikliği nedeniyle gelişen kuru gözden ayırmak amacıyla *keratokonjoktivitis sicca* terimini kullanmıştır (173). Morgan ve Castleman tarafından 1953 yılında hastalık Sjögren sendromu olarak adlandırılmıştır (174). 1968 yılında tükürük bezi tutulumunu göstermek amacıyla biyopsi ile histopatolojik derecelendirmesi yapılmıştır (175). İnvaziv bir yöntem olan tükürük bezi biyopsi ihtiyacını azaltmak için günümüze kadar çeşitli sınıflandırma ve tanı kriterleri belirlenmiştir.

Hastalığın çocuklardaki insidansı ve prevelansı bilinmemektedir. Hastalık genellikle kadınlarda görülür ve ilk pik 2. ikinci pik 5. dekatta ortaya çıkar. Kadınlarda erkeklere oranla 9 kat sık görülür (176). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda hastalığın prevalansı % 0.098-3.6 iken insidansı 3.9-5.3/100.000 olarak

bildirilmiştir (177). 2006 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada erişkin kadınlardaki prevalansı %1.56 olarak görülmüştür (178).

Hastalığın etyopatogenezi net olarak belirlenememiştir. Genetik, enfeksiyöz, endokrin ve psikolojik etkenlerin etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir (179). Enfeksiyöz etkenlerin sitokin üretimine dolayısıyla doku harabiyetine ve otoantikor üretimine sebep oldukları düşünülmektedir (180). Kadınlarda erkeklerden 9 kat daha fazla görülmesinin nedeni cinsiyet hormonlarından kaynaklandığını düşündürmektedir (181). Ailesel yatkınlık düşünülmekle birlikte ikizlerde benzer sıklıkta görülmesi de bunu güçlendirmektedir. Ayrıca bazı HLA genleri (HLA DR, HLA-DQ) ile ilişkisi daha sık görülmüştür (182).

Hastalığın patogenezinde en önemli görüş, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde viral enfeksiyonlar gibi tetikleyici etken varlığında ekzokrin bezlerin epitel hücrelerine karşı otoimmün yanıt ve kronik inflamasyonun oluşmasıdır (183). Yapılan çalışmalarda hastaların periferik kanında B lenfosit aktive edici faktör ve B lenfosit sayısı düzeyinde artış, T lenfositlerde görece azalma gösterilmiştir. Etkilenen dokuda fokal lenfositik infiltrasyon oluşur ve epitel hasarı oluşarak apopitotik süreçleri başlatmaktadır. Epitelyum hücrelerinin yıkımı sonucu klinik bulgular ortaya çıkar.

Sjögren sendromu sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirlidir. En sık görülen başvuru semptomları ağız ve göz kuruluğudur. Hastalığın en önemli tutulumu göz ve ağız bölgesi olmasına rağmen başta kas-iskelet sistemi olmak üzere, akciğer, damar, böbrekler, lenf nodu, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve sinir sistemi gibi birçok organ ve sistemi tutabilir (184). Göz kuruluğu, çoğunlukla kronik inflamasyona bağlı lakrimal bezin gözyaşı salgısında azalma sonucu oluşur. En sık semptomları gözde yanma, göz içinde kum veya çakıl hissi olarak ortaya çıkar. Semptomlar çoğunlukla geceleri ortaya çıkar. Tükürük bezinin tutulumuna bağlı olarak tükürük üretimi azalır ve ağız kuruluğu ortaya çıkar. Kuruluğa bağlı ağızda tat değişikliği, diş çürükleri ve yutma güçlüğü görülebilir. Hastalığın seyri sırasında en sık parotis bezi olmak üzere tükürük bezlerinde büyüme olabilir (185). Hastaların %50-70'inde üst hava yolunda bulunan egzokrin bezlerin tutulumu gözlenebilir. Tutuluma bağlı rinit, sinüzit ortaya çıkmakla birlikte bazı hastalar yanlışlıkla astım

veya bronşit tanısı alabilmektedir (186). Egzokrin bez tutulumuna ilave olarak deri tutulumu (cilt kuruluğu, annüler eritem, kutanöz vaskülit), kas-eklem tutulumu (artralji, artrit, miyopati), endokrin tutulum (otoimmün tiroidit), gastrointestinal tutulum (disfaji, özofagial dismotilite), hematolojik tutulum (anemi, lökopeni) ve nöropsikiyatrik bozukluklar görülebilir.

Hastalığa tanı koyduracak kesin bir yöntem yoktur bu nedenle tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 2.9). Laboratuvar tetkiklerinde sitopeni, yüksek eritrosit sedimantasyon hızı, hipergammaglobulinemi ayrıca anti-Ro ve anti-La gibi otoantikorlar saptanabilir. Bununla birilikte tiroid hücrelerine, mitokondrilere, tükürük bezi kanalına ve mide mukozasına karşı otoantikorlar da görülebilir. Sjögren hastalığı olan 400 erişkin hastada yapılan bir çalışmada antinükleer antikor %74, anti-Ro antikor %40, romatoid faktör %38, anti düz kas antikoru %35, anti-La antikor %26, antiparyetal hücre gastrik antikor %20, antiperoksidaz antikor %18 oranında saptanmıştır (187). Tanıda Schirmer testi yardımcı olabilir. Küçük bir steril filtre kağıdı, alt göz kapağının $^1/_3$ lateraline yerleştirilmekte ve göz yaşı üretimi ölçülmektedir (188). Kağıttaki ıslaklık 5 dakika sonra ölçülmektedir; ıslaklığın 5 mm'den az olması, göz yaşı sekresyonunun azaldığına kuvvetle işaret etmektedir. Daha spesifik tetkikler olarak tükürük bezi sintigrafisi, sialometri ve tükürük bezi biyopsisi tanıda fayda sağlar.

Tablo 2.9. Jüvenil Sjögren Sendromu tanısı için önerilen kriterler (189)

I-Klinik bulgular
1. Ağız bulguları (ağız kuruluğu, rekürren parotit ya da parotis bezinde büyüme)
2. Göz bulguları (alerjik ya da enfeksiyoz olmayan tekrarlayan konjunktivit, keratokonjunktivit sicca)
3. Diğer mukozal tutulumlar (tekrarlayan vajinit)
4. Sistemik bulgular (sebebi bilinmeyen ateş, noninflamatuar eklem ağrısı, hipokalemik paralizi, karın ağrısı)
II. İmmünolojik bulgular
Anti-Ro, Anti-La, yüksek ANA titresi ve RF pozitifliğinden en az birinin olması
III. Diğer laboratuvar ve inceleme bulguları
1. Biyokimyasal (yüksek serum amilaz düzeyi)
2. Hematolojik (lökopeni, yüksek ESH)
3. İmmünolojik (poliklonal hiperimmünglobulinemi)
4. Nefrolojik (renal tübüler asidoz)
5. Tükürük bezlerinde veya diğer organlarda histolojik olarak lenfosit infiltrasyonu
6. Göz kuruluğu objektif bulgusu(Rose Bengal brucella tarama ve Schirmer testi)
7. Parotis bezin objektif tutulumunun gösterilmesi (siyalografi)
IV. Diğer otoimmün hastalıkların dışlanması
Tanı için ≥ 4 kriter gerekli

Hastalığın tedavisi tutulan organa ve sisteme göre planlanır. Tedavide ilk olarak göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve tekrarlayan parotit ataklarındaki semptomları rahatlatmak hedeflenmelidir. Göz kuruluğu için yapay gözyaşı damlaları kullanılabilir. Diş sağlığına dikkat edilmelidir. Tükürük salgısını artırmakta pilokarpin hidroksiklorid yardımcı olabilir. Metotreksat parotis bezi tutulumunda faydalı olabilir. Ağır ve ciddi tutulumu olan olgularda etanersept veya infliksimab önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız prospektif bir çalışma olup, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.01.2022 tarih ve 42 sayılı onayıyla Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mart 2022 - Mayıs 2022 tarihleri arasında başvuran romatolojik hastalık nedeniyle takipli olan 1 ay-18 yıl arası çocuklarda yürütülmüştür.

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Güç analizine göre çalışmaya alınması gereken en az örneklem sayısı 185 olarak belirlendi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran yaşları 1 ay-18 yıl arasında değişen, aktif veya son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olmayan kendilerinden ve ebeveynlerinden onam alınan 200 çocuk dahil edildi.

Çalışmaya alınan çocuklara ve ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildi. Çocuklarının çalışmaya katılmasını kabul eden ebeveynler için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dolduruldu. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların sosyodemografik özellikleri, hastalık ve aşılama durumu bilgileri anket formu aracılığıyla elde edildi. Ankette yaş, cinsiyet, uygulanan rutin ve özel aşılar, hastalık şikayetlerinin başlama zamanı, hastalığın tanı zamanı, hastalığı ile ilgili geçmişte kullandığı ve halen kullanmakta olduğu ilaçlar sorularak veriler kayıt altına alındı.

Çalışmaya alınan kişilerin meningokok, pnömokok ve Hib aşı kayıtları incelendi. Çocukların ailelerinden aşı kartları istendi. Aşı kartı bulunmayanların aşı takip sisteminden (ATS) aşılama bilgileri elde edildi. Aşı kartı olmayan ve aşı takip sistemi kayıtlarından aşılama durumu hakkında bilgiye ulaşılamayan kişilerin aile beyanları esas alındı.

3.2. Moleküler Testler

3.2.1. Numunelerin Alınması

Romatolojik hastalığı olan (AAA, SLE, JİA, Behçet ve Sjögren hastalığı) çocuklardan uygun pozisyonda nazofarengial bölgeden alınan sürüntü örnekleri Diagen marka DiaRex® GlycerolBufferedSaline solüsyonuna konuldu. Ardından numuneler ekstraksiyon yapılana kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.2.2 Numunelerin Çalışılması

Muhafaza edilen numunelerin işlemi, Diagen Biyoteknoloji Şirketi laboratuvarında, Moleküler Biyolog ve Ar-Ge Biyoinformasyon uzmanı denetiminde yapılmıştır.

3.2.3. DNA Ekstraksiyon Protokolü

Tüm numuneler Diagen marka DiaRex® DNA ekstraksiyon kiti (BLD-5295, Ankara) kullanılarak ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyon protokolü kısaca numuneler çözündürüldükten sonra kısa vorteks yapıldı ve içerisinden 200 µL örnek alınarak 1,5 mL mikrosantrifüj tüpe konuldu. Üzerine 25 µL proteinaz K ve 250 µL lizis solüsyonu eklendi. Kısa vorteksin ardından 56°C' de 15 dakika inkübasyon yapıldı. Üzerine 250 µL soğuk mutlak etanolden eklendi. Pipetaj yapılarak tüm içerik homojen hale getirildi ve spin kolona aktarıldı. 8000 x g' de 1 dakika santrifüj yapıldı. Ardından kolon 1 defa 500 µL yıkama solüsyonu-1 ile 2 defa 500 µL yıkama solüsyonu-2 ile yıkanarak kolon yeni temiz tüpe aktarıldı. Üzerine 70 µL elüsyon solüsyonu konularak 1 dakika oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı. Ardından 8000 x g' de 1 dakika santrifüj yapılarak genomik DNA elde edildi. Genomik DNA'lar PCR çalışmalarının yapılacağı tarihe kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.2.4. Realtime PCR Protokolü

Ekstrakte edilen genomik DNA'ların *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* mikroorganizmaları yönünden taramaları ECD_DNZ 2010 Realtime PCR Kiti (Ankara) ile BioRad CFX96 (Almanya) cihazı kullanılarak yapıldı. Kit mikroorganizmalara spesifik gen bölgelerini tespit eden

taqman temelli metottur. Kit protokolü toplam hacim 20 µL olacak şekilde 10 µLMix-A, 5 µLMix-B ve 5 µL numune örneğinden oluşmaktadır. PCR protokolü ise 1 döngü 95°C'de 5 dakika 40 döngü 95°C' de 10 saniye 59°C' de 30 saniye 72°C'de 5 saniyedir. 59°C'de *Neisseria meningitidis (FAM) , Streptococcus pneumoniae (HEX), Haemophilus influenzae (CY5)* kanalları ile okumalar yapılmıştır.

3.2.5. Sonuçların Değerlendirilmesi ve Kontrolü

Test değerlendirme kriterleri kit içeriğinde bulunan kullanım talimatına göre uygulanmıştır. Değerlendirme Moleküler Biyolog ve Ar-Ge Biyoinformasyon uzmanı tarafından yapılmıştır. Kullanılan Realtime PCR kiti reaksiyon başına 10 kopya mikroorganizmayı 40 döngüde tespit edecek şekilde tasarlanmıştır. 10 kopya 35. döngüde sonuç vermektedir. Bu nedenle 35-40 döngü arasında sonuç verenler tekrarlanmış olup tekrar sonucunda aynı döngüde sonuç alındığında numune pozitif olarak kabul edilmiştir.

Kitin her kullanımında sistemin doğru çalıştığını göstermek için pozitif ve negatif kontrol kullanılmıştır. Pozitif kontrol tüplerinde 100 kopya olacak şekilde *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae'*ya ait genetik materyal, negatif kontrol tüplerinde *DNase/RNase free* double distile su kullanılmıştır.

3.3. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Nicel (nümerik) değişkenlere ait değerler ortalama±standart sapma ya da medyan olarak, nitel (kategorik) değişkenlere ait değerler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan iki grup karşılaştırması t testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Çocukların Sosyodemografik Özellikleri

Bu çalışmaya romatolojik hastalık nedeniyle takipli olan, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş ve aktif solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olmayan, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran yaşları 1 ay-18 yıl arasında değişen (ortalama yaş 11.12±4.28 yıl) toplam 200 çocuk dahil edildi. Çocukların %42'si (n=84) erkek ve %58'i (n=116) kız idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çocukların cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	**n**	**%**
Kadın	116	58
Erkek	84	42
Toplam	200	100

Çocukların %25.5'i 3-7 yaş arasında, %33'ü 8-12 yaş arasında, %41.5'i 13-18 yaş arasında idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çocukların yaş dağılımı.

Yaş aralığı	**n**	**%**
3 – 7 yıl	51	25,5
8 – 12 yıl	66	33
13 – 18 yıl	83	41,5
Toplam	200	100

Hastaların tanıları göz önüne alındığında %65.5'i FMF, %15'i JİA, %10.5'i SLE, %8.5'i Behçet ve %0.5'i Sjögren hastası idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çocukların tanı dağılımı.

Tanı	n	%
FMF	131	65,5
JİA	30	15
SLE	21	10,5
Behçet hastalığı	17	8,5
Sjögren sendromu	1	0,5
Toplam	200	100

4.2. Çocukların Aşılanma Durumları

Çocukların %100'ünün T.C. Sağlık Bakanlığı aşı takvimine uygun olarak aşılamasının yapıldığı belirlendi. Aşı takvimi dışındaki özel aşılar sorgulandığında hiçbir katılımcının herhangi bir özel aşı yaptırmadığı belirlendi.

Pnömokok aşısı açısından değerlendirildiğinde; ülkemizde ilk olarak 2008 yılının kasım ayında yapılmaya başlandığı tarih göz önünde bulundurularak pnömokok aşısının yapılma durumu belirlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Pnömokok aşı yapılma durumu.

Pnömokok aşısı	Kadın n(%)	Erkek n(%)
Var	77(66,3)	55(65,5)
Yok	39(33,7)	29(34,5)
Toplam	116(100)	84(100)

Ülkemizde Hib aşısı ilk olarak 2006 yılının ekim ayında yapılmaya başlandığı tarih göz önünde bulundurularak Hib aşısının yapılma durumu belirlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. *Haemophilus influenzae* tip b aşı yapılma durumu.

Hib aşısı	**Kadın n(%)**	**Erkek n(%)**
Var	87(75)	68(80,9)
Yok	29(25)	16(19,1)
Toplam	116(100)	84(100)

4.3. Moleküler Çalışmalar

Katılımcıların %100'ünde meningokok taşıyıcılığı negatif saptandı.

Pnömokok taşıyıcılık pozitifliği %53.5 (n=107) iken %46.5'i (n=93) negatif bulundu. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde pnömokok taşıyıcılığı erkeklerde %57.1 (n=48) oranında pozitif iken %42.9 (n=36) oranında negatif, kadınlarda %50.9 (n=59) oranında pozitif iken %49.1 (n=57) oranında negatif saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Cinsiyete göre pnömokok taşıyıcılığı.

Pnömokok taşıyıcılığı	**Kadın n(%)**	**Erkek n(%)**
Var	59(50,9)	48(57,1)
Yok	57(49,1)	36(42,9)
Toplam	116(100)	84(100)

Katılımcıların *H.influenzae* taşıyıcılık pozitifliği %15.5 (n=31) iken %84.5'i (n=169) negatif bulundu. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde *H. influenzae* taşıyıcılığı erkeklerde %17.9 (n=15) oranında pozitif iken %82.1 (n=69) oranında negatif, kadınlarda %13.8 (n=16) oranında pozitif iken %86.2 (n=100) oranında negatif saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Cinsiyete göre *H.influenzae* taşıyıcılığı.

***H.influenzae* taşıyıcılığı**	**Kadın n(%)**	**Erkek n(%)**
Var	16(13,8)	15(17,9)
Yok	100(86,2)	69(82,1)
Toplam	116(100)	84(100)

Katılımcıların pnömokok taşıyıcılığı yaş grupları arasında değerlendirildiğinde; 3-7 yaş arasında %56.9 (n=29), 8-12 yaş arasında %54.5 (n=36), 13-18 yaş arasında %50.6 (n=42) oranında pozitif saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Yaş grupları arasında pnömokok taşıyıcılığı.

Yaş aralığı	**Var n(%)**	**Yok n(%)**
3 – 7 yıl	29(56,9)	22(43,1)
8 – 12 yıl	36(54,5)	30(45,5)
13 – 18 yıl	42(50,6)	41(49,4)
Toplam	107	93

Katılımcıların *H.influenzae* taşıyıcılığı yaş grupları arasında değerlendirildiğinde; 3-7 yaş arasında %11.8 (n=6), 8-12 yaş arasında %19.7 (n=13), 13-18 yaş arasında %14.5 (n=12) oranında pozitif saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Yaş grupları arasında *H.influenzae* taşıyıcılığı.

Yaş aralığı	**Var n(%)**	**Yok n(%)**
3 – 7 yıl	6(11,8)	45(88,2)
8 – 12 yıl	13(19,7)	53(80,3)
13 – 18 yıl	12(14,5)	71(85,5)
Toplam	31	169

Tanıya göre pnömokok taşıyıcılığına bakıldığında; FMF hastalarının % 56.5'i (n=74) pozitif iken %43.5'i (n=57) negatif, JİA hastalarının %53.4'ü (n=16) pozitif iken %46.6'sı (n=14) negatif, SLE hastalarının % 61.9'u (n=13) pozitif iken %38.1'i (n=8) negatif, Behçet hastalarının % 23.5'i (n=4) pozitif iken %76.5'i (n=13) negatif saptandı. Sjögren hastasında (n=1) pnömokok taşıyıcılığı saptanmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tanılar arasında pnömokok taşıyıcılığı

Tanı	**Var n(%)**	**Yok n(%)**
FMF	74(56,5)	57(43,5)
JİA	16(53,4)	14(46,6)
SLE	13(61,9)	8(38,1)
Behçet hastalığı	4(23,5)	13(76,5)
Sjögren sendromu	0	1(100)
Toplam	107	93

Tanıya göre *H.influenzae* taşıyıcılığı incelendiğinde; FMF hastalarının % 15.2'si (n=20) pozitif, JİA hastalarının %20'si (n=6) pozitif, SLE hastalarının % 9.5'i (n=2) pozitif, Behçet hastalarının % 17.6'sı (n=3) pozitif saptandı. Sjögren hastasında (n=1) Hib taşıyıcılığı saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tanılar arasında *H.influenzae* taşıyıcılığı.

Tanı	**Var n(%)**	**Yok n(%)**
FMF	20(15,2)	111(84,8)
JİA	6(20)	24(80)
SLE	2(9,5)	19(90,5)
Behçet hastalığı	3(17,6)	14(82,4)
Sjögren sendromu	0	1(100)
Toplam	31	169

Kullanılan ilaçlara göre pnömokok taşıyıcılığı değerlendirildiğinde; kolşisin kullananların %53.1'i (n=78) pozitif iken %46.9'u (n=69) negatif, metotreksat kullananların %46.2'si (n=6) pozitif iken %53.8'i (n=7) negatif, hidroksiklorokin kullananların %66.7'si (n=12) pozitif iken %33.3'ü (n=6) negatif, siklosporin kullananların %50'si (n=1) pozitif iken %50'si (n=1) negatif, etanercept kullananların %70'i (n=7) pozitif iken %30'u (n=3) negatif, mikofenolat mofetil kullananların %40'ı (n=2) pozitif iken %60'ı (n=3) negatif, adalimumab kullananın %100'ü (n=1) pozitif saptandı. Anakinra(n=1), canakinumab(n=1), infliksimab(n=1) ve tocilizumab(n=1) kullanan hastalarda pnömokok taşıyıcılığı saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kullanılan ilaca göre pnömokok taşıyıcılığı.

İlaç	**Var n(%)**	**Yok n(%)**
Kolşisin	78(53,1)	69(46,9)
Metotreksat	6(46,2)	7(53,8)
Hidroksiklorokin	12(66,7)	6(33,3)
Siklosporin	1(50)	1(50)
Etanercept	7(70)	3(30)
Mikofenolat mofetil	2(40)	3(60)
Adalimumab	1(100)	0
Anakinra	0	1(100)
Canakinumab	0	1(100)
İnfliksimab	0	1(100)
Tocilizumab	0	1(100)
Toplam	107	93

Kullanılan ilaçlara göre *H.influenzae* taşıyıcılığı değerlendirildiğinde; kolşisin kullananların %15.6'sı (n=23) pozitif iken %84.4'ü (n=124) negatif, metotreksat kullananların %7.7'si (n=1) pozitif iken %92.3'ü (n=12) negatif, hidroksiklorokin kullananların %11'i (n=2) pozitif iken %89'u (n=16) negatif, siklosporin

kullananların %50'si (n=1) pozitif iken %50'si (n=1) negatif, etanercept kullananların %40'ı (n=4) pozitif iken %60'ı (n=6) negatif saptandı. Mikofenolat mofetil (n=5), adalimumab (n=1) anakinra (n=1), canakinumab (n=1), infliksimab (n=1) ve tocilizumab (n=1) kullanan hastalarda *H.influenzae* taşıyıcılığı saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kullanılan ilaca göre *H.influenzae* taşıyıcılığı.

İlaç	**Var n(%)**	**Yok n(%)**
Kolşisin	23(15,6)	124(84,4)
Metotreksat	1(7,7)	12(92,3)
Hidroksiklorokin	2(11)	16(89)
Siklosporin	1(50)	1(50)
Etanercept	4(40)	6(60)
Mikofenolat mofetil	0	5(100)
Adalimumab	0	1(100)
Anakinra	0	1(100)
Canakinumab	0	1(100)
İnfliksimab	0	1(100)
Tocilizumab	0	1(100)
Toplam	31	169

Aşılanma durumuna göre pnömokok taşıyıcılığı değerlendirildiğinde; Pnömokok aşısı uygulanmış (n=132) olan çocukların %57.5'inin (n=76) pnömokok taşıyıcısı olduğu, %42.5'inin (n=56) pnömokok taşıyıcısı olmadığı saptandı. Pnömokok aşısı uygulanmamış (n=68) çocukların %45.5'inin (n=31) pnömokok taşıyıcısı olduğu, %54.5'inin (n=37) pnömokok taşıyıcısı olmadığı saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Aşılanma durumuna göre pnömokok taşıyıcılığı

Pnömokok aşılanma	**Pnömokok taşıyıcılığı var n(%)**	**Pnömokok taşıyıcılığı yok n(%)**	**p**
Var	76(57,5)	56(42,5)	>0,05
Yok	31(45,5)	37(54,5)	
Toplam	107	93	

Aşılanma durumuna göre *H.influenzae* taşıyıcılığı değerlendirildiğinde; Hib aşısı uygulanmış (n=155) olan çocukların %16.8'inin (n=26) *H.influenzae* taşıyıcısı olduğu, %83.2'sinin (n=129) *H.influenzae* taşıyıcısı olmadığı saptandı. Hib aşısı uygulanmamış (n=45) çocukların %11.1'inin (n=5) *H.influenzae* taşıyıcısı olduğu, %88.9'unun (n=40) *H.influenzae* taşıyıcısı olmadığı saptandı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Aşılanma durumuna göre *H.influenzae* taşıyıcılığı

Hib aşılanma	***H.influenzae* taşıyıcılığı var n(%)**	***H.influenzae* taşıyıcılığı yok n(%)**	**p**
Var	26(16,8)	129(83,2)	>0,05
Yok	5(11,1)	40(88,9)	
Toplam	31	169	

5. TARTIŞMA

Enfeksiyon hastalıkları, günümüzde çocukların morbidite ve mortalite oranlarını etkileyen en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Dünyada ve ülkemizde her yıl çok sayıda çocuk, enfeksiyon hastalıkları ve buna bağlı komplikasyonlar nedeni ile hayatlarını kaybetmektedir. Günümüzde aşılama ile birçok enfeksiyon hastalığı kontrol altına alınmış olsa da hala çocuklar için tehdit oluşturmaya devam etmektedir.

Ülkemizde ve dünyada 2019 yılının son ayları itibarıyla COVİD-19 pandemisi ortaya çıkmıştır. Pandemi süresinde birçok ülkede büyük salgınlar meydana gelmiştir. Bu salgınlar sonucunda küresel düzeyde ilgili kurumlar ve ülkelerin sağlık otoriteleri pandemiyi önlemek ve salgını kontrol altına almak amacıyla çeşitli yöntemlere başvurmuşlardır. Bunların en başında toplumun bir arada bulunmasını önlemek amacıyla okullar ve üniversitelerde yüzyüze eğitime ara verilmiş, toplumun maske takması teşvik edilmiş ve insanların bir arada bulunmasını engellemek amacıyla bazı zamanlarda sokağa çıkma yasağı ilan edilmiştir. Tüm bu uygulamalar neticesinde çocuklar pandemi süresinde okullara gidememiş, sokaklarda toplu halde bulunamamıştır. Zamanlarının çoğunluğunu evde geçiren çocuklarda tüm bunların sonucu olarak solunum yolu enfeksiyonlarında azalma olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada yaşları 1 ay-18 yıl arasında değişen, romatolojik hastalığı olan 200 çocukta, nazofarengial sürüntü ile *Neisseria meningitidis,* S*treptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* taşıyıcılıkları araştırıldı. Çalışmamızda cinsiyet, yaş grupları, tanı, pnömokok aşılanma durumu, kullanılan ilaçlar ile meningokok, pnömokok ve *H.influenzae* arasında taşıyıcılık oranları belirlendi.

Sağlıklı çocuklarda pnömokok taşıyıcılığı üzerine dünyada pek çok çalışma yapılmıştır. Örneğin; sağlıklı çocukların %20 ila %50'sinin ve sağlıklı yetişkinlerin %8 ile %30'unun nazofarenkslerinde kolonize olduğu saptanmıştır (190). Kuzey Gana'da Narwortey ve ark. 2018 yılında sağlıklı çocuklarda yaptığı çalışmada pnömokok taşıyıcılık oranı % 32.6 görülmüştür (54). Ceyhan ve ark. 5 yaş altı 580 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada genel taşıyıcılık oranı %18.7 bulunmuştur. Çalışmada yaş grupları ile taşıyıcılık arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır

(p=0.589). Fakat annenin yüksek eğitim düzeyinin taşıyıcılık riskini azalttığı saptanmıştır (p=0.025) (191).

Jounio ve ark. Finlandiya'da genç erişkinlerde yaptığı çalışmada pnömokok taşıyıcılığı % 5.4 bulunmuş olup astım hastalığının taşıyıcılık için risk faktörü olduğu belirlenmiştir (192). Brezilya'da 2011 yılında astım hastalığı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada inhaler steroid kullananlarda, pnömokok taşıyıcılığının daha yüksek olduğu görülmüştür (193). İstanbul'da Pekuz ve ark. kronik hastalığı olan 1029 ve sağlıklı 394 çocukta yaptığı çalışmada genel taşıyıcılık oranı % 9.8 bulunmuştur. Sağlıklı çocuklarda taşıyıcılık %8.6, kronik hastalığı olan çocuklarda %10.4 saptanmış olup istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.55). Pnömokok aşısı yapılmış ve kronik hastalığı olan çocuklarda taşıyıcılık %11, pnömokok aşısı yapılmamış ve kronik hastalığı olan çocuklarda taşıyıcılık %10 saptanmış olup istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.49) (194). Fakat bu çalışmada, kronik hastalık kategorisindeki tanılara romatolojik hastalıklardan biri ve birkaçı dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda romatolojik hastalığı olan çocuklarda pnömokok taşıyıcılığı %53.5 olarak saptanmıştır. Literatür incelendiğinde daha önce romatolojik hastalığı olan çocuklarda pnömokok taşıyıcılık çalışması yapılmadığını görmekteyiz. Çalışmamızda nazofarengial pnömokok taşıyıcılık oranı dünyada yapılan çalışmalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun COVİD-19 pandemisi süresince okullarda yüzyüze eğitime ara verilmesi, çocukların evde olmaları gibi sebeplerle daha az üst solunum yolu enfeksiyonuna yakalanmaları ve daha az antibiyotik kullanmaları sonucu pnömokok taşıyıcılığının arttığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda tanılara göre taşıyıcılık değerlendirildiğinde hastalıklar ile pnömokok taşıyıcılığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.772).

Haiti'de 2016 yılında 13 valanlı konjuge pnömokok aşılama öncesi yapılan çalışmada taşıyıcılık %45 bulunmuştur. Pnömokok taşıyıcısı olanların %50.8'inin konjuge aşının içerdiği serotiplerden olduğu saptanmıştır (51). Wada ve ark. Etiyopya'da konjuge pnömokok aşılama sonrası yaptıkları çalışmada taşıyıcılık %43.8 görülmüştür. Yaş grupları arasında değerlendirildiğinde 3-5 yaş arasında taşıyıcılık oranının 6-13 yaş arasında taşıyıcılık oranından daha yüksek olduğu

bulunmuştur (53). İran'da 7 ile 14 yaş arası okul çocuklarında pnömokok aşılama öncesi yapılan çalışmada pnömokok taşıyıcılık oranı % 12.03 görülmüş olup <10 yaş ile >10 yaş arası taşıyıcılık karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.630) (52). Çalışmamızda pnömokok aşısı uygulanan çocuklarda taşıyıcılık %57.5, aşı yapılmayanlarda taşıyıcılık % 45.5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda pnömokok aşısının varlığı ile taşıyıcılık arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.768). Ayrıca çalışmamızda yaş grupları ile pnömokok taşıyıcılığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.633).

Çin'de 2009 yılında sağlıklı okul dönemi çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada Hib taşıyıcılık oranı %8 saptanmış olup yaş grupları ile taşıyıcılık değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=1.00) (195). Bakır ve ark. İstanbul'da 1344 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada Hib taşıyıcılık oranı %6.9 bulmuşlardır (50). Kayseri'de sağlıklı okul öncesi dönemdeki çocuklarda yapılan bir çalışmada Hib taşıyıcılık oranı %4.2 görülmüş olup yaşa göre taşıyıcılık değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır(p>0.05) (196).

Çalışmamızda romatolojik hastalığı olan çocuklarda *H.influenzae* taşıyıcılığı %15.5 olarak saptanmıştır. Literatür incelendiğinde romatolojik hastalığı olan çocuklarda *H.influenzae* taşıyıcılık çalışması görülmemiştir. Çalışmamızda nazofarengial *H.influenzae* taşıyıcılık oranı dünyada yapılan çalışmalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun çocukların COVİD-19 pandemisi süresince daha az sosyal aktivitede bulunmaları, daha az solunum yolu enfeksiyonuna yaklanmaları sonucu daha az antibiyotik kullanmaları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda sırasıyla hastalıklar ve yaş grupları ile *H.influenzae* taşıyıcılığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.648, p=0.834).

İran'da 2019 yılında yapılan çalışmada Hib aşısı olan ve olmayan 902 çocukta taşıyıcılık değerlendirilmiş olup Hib aşısı olan 640 çocuğun %2.3'ü, Hib aşısı olmayan 262 çocuğun %3.4'ünün Hib taşıyıcısı olduğu saptanmıştır (197). Brezilyada aşılı çocuklarda yapılan başka bir çalışmada Hib taşıyıcılığının %0.6 olduğu görülmüştür (198). Japonya'da aşılı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada Hib taşıyıcılığı %10.3 saptanmıştır (199). Bizim çalışmamızda Hib aşısı uygulanan çocuklarda taşıyıcılık %16.8, aşı yapılmayanlarda taşıyıcılık % 11.1 olarak

saptanmıştır. Çalışmamızda Hib aşısının varlığı ile taşıyıcılık arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.464)

Çin'de adölosanlarda yapılan bir çalışmada meningokok taşıyıcılık oranı %4.4 saptanmıştır. Yaş grupları açısından incelendiğinde 15-19 yaş arasındaki taşıyıcılık diğer yaş gruplarına göre oldukça yüksek saptanmıştır (25). Tekin ve ark. 1518 çocukta yaptığı çalışmada meningokok taşıyıcılığı %6.3 bulunmuştur (30). Ülkemizde çok merkezli olarak 1267 çocukta yapılan başka bir çalışmada meningokok taşıyıcılık oranı %7.5 saptanmıştır (31). Çalışmamızda romatolojik hastalığı olan çocuklarda meningokok taşıyıcılığı saptanmamıştır. Çalışmamızda meningokok taşıyıcılığının görülmemesi, COVİD-19 pandemisi sırasında çocukların sosyal aktivitelerinin kısatlanması, çoğunlukla evde izole şekilde yaşamalarına bağlı olabilir.

Çalışmamızda romatolojik hastalığı olan çocukların çok az bir kısmı immünsüpresif veya immünmodülatör ilaç kullandığı için kullanılan ilaçlara göre pnömokok ve Hib taşıyıcılık oranları istatiksel olarak değerlendirilememiştir. Bu sebeple romatolojik hastalığı olan çocuklarda nazofarengial taşıyıcılıkla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1) Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mart 2022-Mayıs 2022 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 1 ay-18 yaş arası 200 çocuk dâhil edildi.

2) Çocukların %42'si (n=84) erkek ve %58'i (n=116) kız idi. Katılımcıların %25.5'i 3-7 yaş arasında, %33'ü 8-12 yaş arasında, %41.5'i 13-18 yaş arasında idi. Hastaların %65.5'i FMF, %15'i JİA, %10.5'i SLE, %8.5'i Behçet ve %0.5'i Sjögren hastası idi.

3) Katılımcıların %53.5'inin pnömokok, %15.5'inin *H.influenzae* taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Meningokok taşıyıcısı hasta saptanmamıştır. Çalışmamızda cinsiyet, yaş grupları ve aşı yapılma durumu değerlendirildiğinde pnömokok ve *H.influenzae* taşıyıcılığı üzerine etkisi saptanmamıştır.

4) Çalışmamızda hastalıklar ve kullanılan ilaçlara göre taşıyıcılık değerlendirildiğinde taşıyıcık üzerine etkilerinin olmadığı saptanmıştır. Bu durumun çalışmada bulunan hastaların çok az kısmının immünmodülatör ve immünsüpresif ilaç kullanması ile ilişkili olabilir. Bu sebeple daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5) Ülkemizde rutin aşılama takviminde pnömokok ve Hib aşılaması yapılmaktadır. Aşılamanın romatolojik hastalığı olan çocuklarda enfeksiyon hastalığının mortalite ve morbiditesini azaltacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Campagne G, Schuchat A, Djibo S, Ousseini A, Cisse L, Chippaux J-P. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. Bulletin of the World Health Organization. 1999;77(6):499.
2. Organization WH. Control of epidemic meningococcal disease: WHO practical guidelines. World Health Organization; 1998.
3. Nuorti J. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children-use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010;59:1-18.
4. Organization WH. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2007;82(12):93-104.
5. Cheung Y-B, Zaman SM, Nsekpong ED, Van Beneden CA, Adegbola RA, Greenwood B, et al. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in Gambian children who participated in a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine trial and in their younger siblings. The Pediatric infectious disease journal. 2009;28(11):990-5.
6. LEVINE OS, LAGOS R, MUÑOZ A, VILLAROEL J, ALVAREZ AM, ABREGO P, et al. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against Haemophilus influenzae type b. The Pediatric infectious disease journal. 1999;18(12):1060-4.
7. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. Nature immunology. 2017;18(7):716-24.
8. Anaya J-M, Ramirez-Santana C, Alzate MA, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A. The autoimmune ecology. Frontiers in immunology. 2016;7:139.

9. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein–Barr virus and systemic lupus erythematosus. Current opinion in rheumatology. 2006;18(5):462-7.

10. Deafen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1992;35(3):311-8.

11. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(2):317-28.

12. Lakota K, Perdan-Pirkmajer K, Sodin-Šemrl S, Čučnik S, Šubelj V, Prosenc K, et al. The immunogenicity of seasonal and pandemic influenza vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic patients—a 6-month follow-up prospective study. Clinical Rheumatology. 2019;38(5):1277-92.

13. Koneman E, Allen S, Janda W, Schreckenberger P, Winn Jr W. Neisseria species and Moraxella catarrhalis. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, Sth ed Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1997:491-537.

14. Brooks GF, Carroll KC, Butel J, Morse S, Mietzner T, Jawetz M. Adelberg's medical microbiology. Sultan Qaboos Univ Med J. 2007;7:273.

15. Rouphael NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. Neisseria meningitidis. 2012:1-20.

16. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. The Lancet. 2007;369(9580):2196-210.

17. Vieusseux M. Mémoire sur la maladie qui a regné a Genêve au printemps de 1805. J Med Chir Pharmacol. 1805;11(163):2.

18. Verghese A, Gallemore G. Kernig's and Brudzinski's signs revisited. Reviews of Infectious Diseases. 1987;9(6):1187-92.

19. Marchiafava E, Celli A. Spra i micrococchi della meningite cerebrospinale epidemica. Gazz degli Ospedali. 1884;5:59.

20. Vienne P, Ducos-Galand M, Guiyoule A, Pires R, Giorgini D, Taha M-K, et al. The role of particular strains of Neisseria meningitidis in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. Clinical Infectious Diseases. 2003;37(12):1639-42.

21. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. New England journal of medicine. 2001;344(18):1378-88.

22. Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium Neisseria meningitidis. Vaccine. 2009;27:B71-B7.

23. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992–1996. Journal of Infectious Diseases. 1999;180(6):1894-901.

24. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerging infectious diseases. 2008;14(7):1089.

25. He F, mei Yang H, ming Li G, qing Zhu B, Zhang Y, lin Jiang H, et al. Neisseria meningitidis carriage and risk factors among teenagers in Suizhou city in China. Epidemiology & Infection. 2020;148.

26. Punar M, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S, Dilmener M. İstanbul'da bir ilkokulda asemptomatik Neisseria meningitidis taşıyıcılığı. Klimik Derg. 2001;14:17-8.

27. Bakir M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G. Asymtomatic carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in relation to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. European journal of epidemiology. 2001;17(11):1015-8.

28. Gazi H, Surucuoglu S, Ozbakkaloglu B, Akcali S, Ozkutuk N, Degerli K, et al. Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of Neisseria meningitidis

in primary school children in Manisa, Turkey. Ann Acad Med Singapore. 2004;33(6):758-62.

29. Karabela Ş, Yaşar KK, Şengöz G, YILDIRIM F, Durdu B. Okul çocuklarında meningokok taşıyıcılığının ve meningokoklarda penisilin direncinin araştırılması. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2007;38(3):115-9.

30. Tekin RT, Dinleyici EC, Ceyhan M, Karbuz A, Salman N, Sutçu M, et al. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2017;13(5):1182-9.

31. Kizil MC, Kilic O, Ceyhan M, Iseri Nepesov M, Karbuz A, Kurugol Z, et al. Nasopharyngeal meningococcal carriage among children and adolescents in Turkey in 2018: an unexpected high serogroup x carriage. Children. 2021;8(10):871.

32. Kvalsvig A, Unsworth D. The immunopathogenesis of meningococcal disease. Journal of clinical pathology. 2003;56(6):417-22.

33. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. Vaccine. 2012;30:B3-B9.

34. Memish ZA, Goubeaud A, Bröker M, Malerczyk C, Shibl AM. Invasive meningococcal disease and travel. Journal of Infection and Public Health. 2010;3(4):143-51.

35. Healy CM, Baker CJ. The future of meningococcal vaccines. The Pediatric infectious disease journal. 2005;24(2):175-6.

36. Bilukha O, Rosenstein NE. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2005.

37. Masuda ET, Carvalhanas TRMP, Fernandes RMBP, Casagrande ST, Okada PS, Waldman EA. Mortality from meningococcal disease in the city of Sao Paulo, Brazil: characteristics and predictors. Cadernos de Saúde Pública. 2015;31:405-16.

38. Zangwill KM, Schuchat A, Riedo FX, Pinner RW, Koo DT, Reeves MW, et al. School-based clusters of meningococcal disease in the United States: descriptive epidemiology and a case-control analysis. Jama. 1997;277(5):389-95.

39. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book: Elsevier Health Sciences; 2019.

40. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC. Manual of clinical microbiology/editors in chief, James H. Jorgensen, Emeritus, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, Michael A. Pfaller, T2 Biosystems, Lexington, Massachusetts, and Professor Emeritus, University of Iowa College of Medicine, Iowa City, Iowa; volume editors, Karen C. Carroll, Department of Pathology, Division of Microbiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [and 4 others]. 2015.

41. Ceyhan M. Recent advances in pneumococcal conjugate vaccines: a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine/Konjuge pnomokok asilarinda son gelismeler: 13-valanli konjuge pnomokok asisi. Journal of Pediatric Infection. 2011:68-74.

42. Gray BM, Musher DM. The history of pneumococcal disease. Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccines. 2008:1-17.

43. Gram C. Ueber die isolirte Farbung der Schizomyceten in Schnitt-und Trockenpraparaten. Fortschritte der Medicin. 1884;2:185-9.

44. Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. Clinical infectious diseases. 1993;17(5):913-24.

45. Maraqa NF. Pneumococcal infections. Pediatrics in review. 2014;35(7):299-310.

46. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and

national estimates for 2000–15. The Lancet Global Health. 2018;6(7):e744-e57.

47. Bakır M. Türkiye'de Pnömokok Problemi. Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi. 2010;4.

48. O'brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. The Lancet. 2009;374(9693):893-902.

49. Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, Adrian PV, Antonio M, Hare KM, et al. Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. Vaccine. 2013;32(1):165-79.

50. Bakir M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G, et al. Pharyngeal colonization with Haemophilus influenzae type b among healthy Turkish infants and children. Pediatrics international. 2002;44(4):381-6.

51. Francois Watkins LK, Milucky JL, McGee L, Siné St.-Surin F, Liu P, Tran T, et al. Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae Among Young Children in Haiti Before Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction. The Journal of Infectious Diseases. 2021;224(Supplement_3):S248-S57.

52. Karami M, Hosseini SM, Hashemi SH, Ghiasvand S, Zarei O, Safari N, et al. Prevalence of nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in children 7 to 14 years in 2016: A survey before pneumococcal conjugate vaccine introduction in Iran. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2019;15(9):2178-82.

53. Wada FW, Tufa EG, Berheto TM, Solomon FB. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and antimicrobial susceptibility pattern among school children in South Ethiopia: post-vaccination era. BMC research notes. 2019;12(1):1-6.

54. Narwortey DK, Owusu-Ofori A, Slotved H-C, Donkor ES, Ansah PO, Welaga P, et al. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae

among healthy children in Kassena-Nankana districts of Northern Ghana. BMC Infectious Diseases. 2021;21(1):1-10.

55. Austrian R. Some aspects of the pneumococcal carrier state. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1986;18(Supplement_A):35-45.

56. Musher DM, Johnson Jr B, Watson DA. Quantitative relationship between anticapsular antibody measured by enzyme-linked immunosorbent assay or radioimmunoassay and protection of mice against challenge with Streptococcus pneumoniae serotype 4. Infection and immunity. 1990;58(12):3871-6.

57. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, et al. Gram-positive cocci part II: streptococci, enterococci, and the "streptococcus-like" bacteria. Konemans's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 6th ed Wilkins LW and, editor. 2006:672-764.

58. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage Streptococcus pneumoniae and serotype-and clone-specific differences in invasive disease potential. The Journal of infectious diseases. 2003;187(9):1424-32.

59. Ceyhan M, Gurler N, Yaman A, Ozturk C, Oksuz L, Ozkan S, et al. Serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates from children with invasive pneumococcal disease in Turkey: baseline evaluation of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine nationwide. Clinical and Vaccine Immunology. 2011;18(6):1028-30.

60. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. Expert review of vaccines. 2012;11(7):841-55.

61. Cutts F, Zaman S, Enwere Gy, Jaffar S, Levine O, Okoko J, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2005;365(9465):1139-46.

62. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. New England Journal of Medicine. 2011;364(21):2016-25.

63. Habib M, Porter BD, Satzke C. Capsular serotyping of Streptococcus pneumoniae using the Quellung reaction. JoVE (Journal of Visualized Experiments). 2014(84):e51208.

64. Bentley SD, Aanensen DM, Mavroidi A, Saunders D, Rabbinowitsch E, Collins M, et al. Genetic analysis of the capsular biosynthetic locus from all 90 pneumococcal serotypes. PLoS genetics. 2006;2(3):e31.

65. PNEUMONIAE'DA S. Erişkinlerde Pnömokok İnfeksiyonlar›: Direnç Sorunu ve Tedavi Seçenekleri.

66. SÜMERKAN B. D RENÇL PNÖMOKOKLAR.

67. Haber M, Barskey A, Baughman W, Barker L, Whitney CG, Shaw KM, et al. Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: a quantitative model. Vaccine. 2007;25(29):5390-8.

68. Schranz J. Pneumococcal conjugate vaccines: what do we know and what do we need? Procedia in Vaccinology. 2009;1(1):189-205.

69. Søndergaard A. Molecular Organization of Small Plasmids Bearing blaTEM-1 520 and Conferring Resistance to beta-lactams in Haemophilus influenzae. Antimicrob.521:00408-12.

70. Evans AS, Brachman PS. Bacterial infections of humans: epidemiology and control. Editorial Springer, New York. 1998:888.

71. Tietz D. Computer-Assisted Analysis of 2-D Gel Patterns Derived from Agarose Electrophoresis of Conjugated Hib Meningitis Vaccines. 2007.

72. Clements D, Rouse J, London W, Yancy W, Moggio M, Wilfert C. Antibody response of 18 month old children 1 month and 18 months following Haemophilus influenzae type b vaccine administered singly or with DTP vaccine. Journal of paediatrics and child health. 1990;26(1):46-9.

73. Lucas AH, Larrick JW, Reason DC. Variable region sequences of a protective human monoclonal antibody specific for the Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide. Infection and immunity. 1994;62(9):3873-80.

74. Fleischmann RD, Adams MD, White O, Clayton RA, Kirkness EF, Kerlavage AR, et al. Whole-genome random sequencing and assembly of Haemophilus influenzae Rd. Science. 1995;269(5223):496-512.

75. Salisbury DM. Summary statement: The First International Conference on Haemophilus influenzae type b infection in Asia. The Pediatric infectious disease journal. 1998;17(9):S93-S5.

76. Wright PF. Approaches to prevent acute bacterial meningitis in developing countries. Bulletin of the World health organization. 1989;67(5):479.

77. Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease: what are the next steps? Proceedings of the meeting: Scottsdale, Arizona, September 22-25, 2002. The Journal of pediatrics. 2003;143(6):163-87.

78. Feikin DR, Nelson CB, Watt JP, Mohsni E, Wenger JD, Levine OS. Rapid assessment tool for Haemophilus influenzae type b disease in developing countries. Emerging infectious diseases. 2004;10(7):1270.

79. Urwin G, Krohn JA, Robinson KD, Wenger JD, Farley MM, Group HiS. Invasive disease due to Haemophilus influenzae serotype f: clinical and epidemiologic characteristics in the H. influenzae serotype b vaccine era. Clinical infectious diseases. 1996;22(6):1069-76.

80. Clement D. H. influenzae type b. Krugman's Infectious Diseases in Children Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds) 10th ed Mosby, St Louis. 1998:140-56.

81. BOSTANCI İ, ARAL YZ, ATLI Ö, TÜRKOĞLU Ö, DALLAR Y. Ülkemizde rutin aşılama programına H. Influenzae tip B aşısı eklenmeli mi? Menenjit ve epiglottitli iki olgu sunumu. Gülhane Tıp Dergisi. 2004;46(1):47-9.

82. Tepeli H. Aşılı ve aşısız çocuklarda hemofilus influenza tip B seroprevalansı. 2011.

83. Hacımustafaoğlu M. İnvaziv H. influenzae tip b enfeksiyonları; klinik ve tedavi. 2004.

84. Brooks G. Mycoplasmas & cell wall-defective bacteria. U: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS. Morsa SA, Mietzner TA, ur. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. New York: McGraw-Hill Companies, Inc; 2010.

85. Granoff DM, Munson RS. Prospects for prevention of Haemophilus influenzae type b disease by immunization. Journal of Infectious diseases. 1986;153(3):448-61.

86. Şaşmaz T, Tanır F, Demirhindi H, Aytaç N, Akbaba M. Adana Doğankent Beldesi'nde 0-3 yaş arasındaki çocukların anne sütü alma durumunun araştırılması. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2001;30(3):29-34.

87. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. The Lancet. 1998;351(9103):659-64.

88. Janeway TC, Mosenthal H. AN UNUSUAL PAROXYSMAL SYNDROME, PROBABLY ALLIED TO RECURRENT VOMITING: WITH A STUDY OF THE NITROGEN METABOLISM. Archives of Internal Medicine. 1908;2(3):214-25.

89. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. AMA Arch Intern Med. 1958;102(1):50-71.

90. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1972;287(25):1302.

91. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell. 1997;90(4):797-807.

92. Bodar EJ, Drenth JP, Van Der Meer JW, Simon A. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. British journal of haematology. 2009;144(3):279-302.

93. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine. 2005;84(1):1-11.

94. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Ozyurt H, Ozyurt B, Yuce S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. Rheumatol Int. 2009;29(11):1307-9.

95. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, Ozkaya O, Kasapcopur O, Baskin E, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6 Suppl 94):S152-5.

96. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):473-83.

97. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: Elsevier health sciences; 2014.

98. French F. Consorcium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever J Nat Genet. 1997;17(1):25-31.

99. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases. Turkish Archives of Pediatrics. 2002;41(1):9-17.

100. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, et al. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): A subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. American journal of medical genetics. 1999;87(1):30-5.

101. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, De Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. Joint Bone Spine. 2009;76(3):227-33.

102. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. Rheumatology international. 2018;38(1):67-74.

103. Yalçınkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology. 2009;48(4):395-8.

104. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis & Rheumatism. 1997;40(10):1879-85.

105. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. New England Journal of Medicine. 1974;291(18):932-4.

106. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis & Rheumatology. 2017;69(4):854-62.

107. Sawhney S, Aggarwal A. Pediatric Rheumatology: A Clinical Viewpoint: Springer; 2016.

108. Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. Pediatrics. 1989;83(2):235-9.

109. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. Nature Reviews Rheumatology. 2010;6(9):538-46.

110. Tsao BP. The genetics of human systemic lupus erythematosus. Trends in immunology. 2003;24(11):595-602.

111. Ho Lee Y, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, et al. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: Two case–control studies and a meta-analysis. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(12):3966-74.

112. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(suppl 2):ii56-ii61.

113. Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, Marrack P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. Autoimmunity reviews. 2010;9(7):494-8.

114. Athreya B, Rafferty J, Sehgal G, Lahita R. Adenohypophyseal and sex hormones in pediatric rheumatic diseases. The Journal of rheumatology. 1993;20(4):725-30.

115. Lindsley S-CB, Petty RE, Wedderburn L, Laxer RM. Textbook of Pediatric Rheumatology, livre ebook. 2015.

116. Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. Nature Reviews Immunology. 2002;2(12):965-75.

117. Tiffin N, Adeyemo A, Okpechi I. A diverse array of genetic factors contribute to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Orphanet journal of rare diseases. 2013;8(1):1-8.

118. Couture J, Silverman ED. Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Current Opinion in Rheumatology. 2016;28(5):488-96.

119. Hoffman I, Lauwerys B, De Keyser F, Huizinga T, Isenberg D, Cebecauer L, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(3):412-5.

120. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. Journal of autoimmunity. 2014;48:14-9.

121. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a review and update. The Journal of Pediatrics. 2018;196:22-30. e2.

122. Amaral B, Murphy G, Ioannou Y, Isenberg DA. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2014;53(6):1130-5.

123. Dubois E, Wallace D. Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. Lupus erythematosus. 1987;3:317-449.

124. Richer O, Ulinski T, Lemelle I, Ranchin B, Loirat C, Piette J-C, et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases. 2007;66(2):174-8.

125. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 1997;40(9):1725-.

126. Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ. Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. Archives of Disease in Childhood. 1997;77(4):299-304.

127. Vilaiyuk S, Sirachainan N, Wanitkun S, Pirojsakul K, Vaewpanich J. Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythematosus and the benefit of serial ferritin measurements: a case-based review. Clinical rheumatology. 2013;32(6):899-904.

128. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2012;64(8):2677-86.

129. Guzman J, Gómez-Ramírez O, Jurencak R, Shiff NJ, Berard RA, Duffy CM, et al. What matters most for patients, parents, and clinicians in the course of juvenile idiopathic arthritis? A qualitative study. The Journal of rheumatology. 2014;41(11):2260-9.

130. Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. Current opinion in rheumatology. 2004;16(5):577-87.

131. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenile idiopathic arthritis. Textbook of pediatric rheumatology. 2016;7:188-204.

132. Fantini F. Rheumatoid arthritis in children and related forms. Updating of nomenclature, nosography, clinical manifestations and therapy, with

reference to the EULAR/WHO workshop on the care of rheumatic children, Oslo, March 1977. Reumatismo. 1977;29(1):7-32.

133. Hugle B, Haas J-P, Benseler SM. Treatment preferences in juvenile idiopathic arthritis–a comparative analysis in two health care systems. Pediatric Rheumatology. 2013;11(1):1-7.

134. Butz C, Lemanek K, Gerhardt CA. Juvenile Idiopathic Arthritis. Clinical Practice of Pediatric Psychology. 2014:202.

135. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. The Journal of rheumatology. 1998;25(12):2445-9.

136. Aaron S, Fraser PA, Jackson JM, Larson M, Glass DN. Sex ratio and sibship size in juvenile rheumatoid arthritis kindreds. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1985;28(7):753-8.

137. Lipnick RN, Tsokos GC, Magilavy DB. Immune abnormalities in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America. 1991;17(4):843-57.

138. Murray K, Thompson SD, Glass DN. Pathogenesis of juvenile chronic arthritis: genetic and environmental factors. Archives of disease in childhood. 1997;77(6):530-4.

139. Altun S, Kasapcopur O, Aslan M, Karaarslan S, Koksal V, Saribas S, et al. Is there any relationship between Chlamydophila pneumoniae infection and juvenile idiopathic arthritis? Journal of medical microbiology. 2004;53(8):787-90.

140. Tsokos GC, Mavridis A, Inghirami G, Pillemer SR, Emery HM, Magilavy DB. Cellular immunity in patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis. Clin Immunol Immunopathol. 1987;42(1):86-92.

141. Adams A, Lehman TJ. Update on the pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. Current opinion in rheumatology. 2005;17(5):612-6.

142. Wedderburn LR, Robinson N, Patel A, Varsani H, Woo P. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2000;43(4):765-74.

143. Roberts MC, Steele RG. Handbook of pediatric psychology: Guilford Press; 2010.

144. Cassidy J, Petty R. Juvenile rheumatoid arthritis. Textbook of pediatric rheumatology. WB Saunders Company. 2001(114-123):218.

145. Nigrovic PA, Sundel RP, Petty RE. Juvenile psoriatic arthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology, 6th Edition eds Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB Saunders Elsevier, Philadelphia. 2010:287-97.

146. Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, Ercan G, Çaliskan S, Sever L, et al. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. Indian Pediatr. 2004;41(10):1035-9.

147. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley's Textbook of Rheumatology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2012.

148. Haines KA. Juvenile Idiopathic Arthritis. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. 2007;65(3).

149. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. Balkan medical journal. 2017;34(2):90-101.

150. Giancane G, Alongi A, Rosina S, Tibaldi J, Consolaro A, Ravelli A. Recent therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2017;31(4):476-87.

151. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Clinical immunology. 2012;142(2):176-93.

152. Matteson EL. Notes on the history of eponymic idiopathic vasculitis: the diseases of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton,

Takayasu, Behçet, and Kawasaki. Arthritis Care & Research. 2000;13(4):237-45.

153. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Özdogan H, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. The Journal of pediatrics. 1998;132(4):721-5.

154. Verity D, Wallace G, Vaughan R, Stanford M. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. British journal of ophthalmology. 2003;87(9):1175-83.

155. Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, et al. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. The Journal of pediatrics. 1999;135(1):89-93.

156. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Archives of ophthalmology. 1982;100(9):1455-8.

157. Maldini C, LaValley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. Rheumatology. 2012;51(5):887-900.

158. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. Investigative ophthalmology & visual science. 2008;49(7):3058-64.

159. Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology E-book: Elsevier Health Sciences; 2012.

160. Karincaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: a controlled multicenter study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008;58(4):579-84.

161. SAIUCA R, Azizlerli G, KÖSE A, DlŞÇI R, Ovul C, Kural Z. Juvenile Behcet's disease among 1784 Turkish Behcet's patients. International journal of dermatology. 1996;35(2):109-11.

162. Bahabri S, Al-Mazyed A, Al-Balaa S, El-Ramahi L, Al-Dalaan A. Juvenile Behcet's disease in Arab children. Clinical and experimental rheumatology. 1996;14(3):331-5.

163. Kesen MR, Goldstein DA, Tessler HH. Uveitis associated with pediatric Behçet disease in the American Midwest. American journal of ophthalmology. 2008;146(6):819-27. e2.

164. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. Current opinion in rheumatology. 2004;16(1):38-42.

165. Adamantiades B. La thrombophlébite comme quatrième symptôme de l'iritis récidivante à hypopyon. Ann Ocul (Paris). 1946;179:143-8.

166. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak Ö, Cirit M, et al., editors. Renal Behçet's disease: an update. Seminars in arthritis and rheumatism; 2008: Elsevier.

167. Sano K, Yabuki K, Imagawa Y, Shiina T, Mizuki N, Ohno S, et al. The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA-B51 gene that is the susceptible locus for Behçet’s disease. Tissue antigens. 2001;58(2):77-82.

168. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yalcin B, Yurdakul S, Muftuoglu A. The combined use of HLA-B5 and the pathergy test as diagnostic markers of Behçet's disease in Turkey. The Journal of Rheumatology. 1980;7(2):206-10.

169. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(6):958-64.

170. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet disease. Current Opinion in Rheumatology. 2001;13(1):18-22.

171. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2002;16(3):411-25.

172. Mikulicz J. Ueber eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thranen und Mundspeicheldrusen. Beitrage zur Chirurgie-Festschrift gewidmet Theodor Billroth. 1892:610-30.

173. Sjogren H. Zur kenntnis der kerato-conjunctivitis sicca (keratitis filiformis bei hypofunction der tranendrusen). Acta Ophthalmol Copenh. 1933;11(2):1-151.

174. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of “Mikulicz's disease”. The American journal of pathology. 1953;29(3):471.

175. Chisholm D, Mason D. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. Journal of clinical pathology. 1968;21(5):656-60.

176. Fox RI. Sjögren's syndrome. The Lancet. 2005;366(9482):321-31.

177. Binard A, Devauchelle-Pensec V, Fautrel B, Jousse S, Youinou P, Saraux A. Epidemiology of Sjögren’s syndrome: where are we now? Clinical and experimental rheumatology. 2007;25:1-4.

178. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Öder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. Scandinavian journal of rheumatology. 2006;35(5):379-83.

179. Fox D. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. WJ Koopman, ed. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology 1085-1102. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2001.

180. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjögren's syndrome. Oral diseases. 2002;8(3):130-40.

181. Sullivan DA, Bélanger A, Cermak JM, Bérubé R, Papas AS, Sullivan RM, et al. Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient? The Journal of rheumatology. 2003;30(11):2413-9.

182. Williams PH, Cobb BL, Namjou B, Scofield RH, Sawalha AH, Harley JB. Horizons in Sjögren’s syndrome genetics. Clinical reviews in allergy & immunology. 2007;32(3):201-9.

183. Wei W, Ahmad SS, Chi S, Xie Y, Kamal MA, Li J. From molecular mechanism to the etiology of sjogren syndrome. Current pharmaceutical design. 2018;24(35):4177-85.

184. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjögren's syndrome. Qjm. 2000;93(12):825-9.

185. Cremers SL. Filamentary Keratitis.

186. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. Journal of otolaryngology. 2005;34(1).

187. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine. 2002;81(4):270-80.

188. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. Ophthalmology. 1999;106(4):803-10.

189. Bartunkova J, Sediva A, Vencovsky J, Tesar V. Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria. Clinical and experimental rheumatology. 1999;17:381-6.

190. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. Clinical microbiology reviews. 2006;19(3):571-82.

191. Ceyhan M, Karadag-Oncel E, Hascelik G, Ustundag G, Gurbuz V, Samlioglu P, et al. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in healthy children aged less than five years. Vaccine. 2021;39(15):2041-7.

192. Jounio U, Juvonen R, Bloigu A, Silvennoinen-Kassinen S, Kaijalainen T, Kauma H, et al. Pneumococcal carriage is more common in asthmatic than in non-asthmatic young men. The clinical respiratory journal. 2010;4(4):222-9.

193. Zhang L, Prietsch SO, Mendes AP, Von Groll A, Rocha GP, Carrion L, et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by

Streptococcus pneumoniae in children with asthma. Respirology. 2013;18(2):272-7.

194. Pekuz S, Soysal A, Akkoc G, Atıcı S, Yakut N, Gelmez GA, et al. Nasopharyngeal carriage prevalence, serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae among children with chronic diseases. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2018:JJID. 2017.410.

195. Hu J, Sun X, Huang Z, Wagner AL, Carlson B, Yang J, et al. Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b carriage in Chinese children aged 12–18 months in Shanghai, China: a cross-sectional study. BMC infectious diseases. 2016;16(1):1-8.

196. Oguzkaya-Artan M, Baykan Z, Artan C. Carriage rate of Haemophilus influenzae among preschool children in Turkey. Japanese journal of infectious diseases. 2007;60(4):179.

197. Tabatabaei SR, Mohammadzadeh S, Zahraei SM, Mahmoudi S, Ghandchi G, Hoseini-Alfatemi SM, et al. Effect of Haemophilus influenzae type b vaccination on nasopharyngeal carriage rate in children, Tehran, 2019. BioMed Research International. 2021;2021.

198. Zanella RC, Brandileone MCdC, Andrade AL, Ogassavara CT, Fiório CE, Brandão AP, et al. Evaluation of Haemophilus influenzae type b carrier status among children 10 years after the introduction of Hib vaccine in Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2015;110:755-9.

199. Saito A, Sumita H, Minohara Y, Fujita S, Yazaki S, Kitamura M, et al. Nasopharyngeal hib carriage among healthy children attending daycare centers in yokohama after one year of a publicly funded vaccine program. Kansenshogaku zasshi The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases. 2015;89(1):30-6.