

Ülkemizde kronik granülomatöz hastalık tanılı olguların demografik verileri ve interferon-gama tedavisi öncesi ve sonrası klinik verilerinin karşılaştırılması

The demographic datas of chronic granulomatous disease patients and the comparison of the clinical datas before and after interferon-gamma treatment in our country

Serkan FİLİZ¹, Dilara Fatma KOCACIK UYGUN¹, Özden SANAL², Yıldız CAMCIOĞLU³, Ayper SOMER⁴, Işıl BARLAN⁵, Şebnem KILIÇ⁶, İsmail REİSLİ⁷, Türkan PATIROĞLU⁸, Alişan YILDIRAN⁹, Hasibe ARTAÇ¹⁰, Ayşe METİN¹¹, Güzide AKSU¹², Ferah GENEL¹³, Can ÖZTÜRK¹⁴, Fatih ÇELMELİ¹, Ayşen BİNGÖL¹, Olcay YEĞİN¹

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Division of Pediatric Immunology-Allergy, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye

Unit of Pediatric Immunology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

3 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Division of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Cerrahpaşa Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

4 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Division of Children's Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of İstanbul Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

5 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Vakfı İktisadi İşletmesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Marmara University Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

6 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Division of Pediatric Immunology, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

7 Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Division Pediatric Immunology-Allergy, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Meram Medicine, Konya Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey

8 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

- 9 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye**
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey
- 10 Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Konya, Türkiye**
Division of Pediatric Immunology and Allergy, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Selçuklu Medicine, Selçuk University, Konya, Turkey
- 11 Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Polikliniği, Ankara, Türkiye**
Clinic of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Pediatric Immunology, Ankara Pediatric and Pediatric Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
- 12 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye**
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey
- 13 İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye**
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Children's Health and Diseases, İzmir Dr. Behçet Uz Children Hospital, İzmir, Turkey
- 14 İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Romatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye**
Clinic of Pediatric Immunology and Romatology, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

ÖZ

Giriş: Kronik granülatöz hastalık (KGH): Fagositik hücrelerin, bazı bakteri ve mantarları fagosite ettikten sonra öldürememesiyle karakterize heterojen, kalıtsal primer bir immünyetmezlik hastalığıdır. Doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtta rol oynayan interferon-gama (INF- γ), KGH tedavisinde uzun yıllardır kullanılmasına rağmen etkinliği hala tartışılmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, 14 immünoloji merkezinde KGH tanısıyla takip edilen toplam 57 hastanın demografik verileri, infeksiyöz ve granülatöz komplikasyonlar gibi klinik bulgularına ait verileri, INF- γ tedavisi öncesi ve sonrası anket formları üzerinden değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 57 hastanın 14 (%25)'ü kadın ve 43 (%75)'ü erkekti. Yaş ortalaması 10.9 ± 7.4 yıl iken tanı yaşı ortalaması ise 4.9 ± 4.8 yıl olarak saptandı. Hastaların %56'sında akrobali öyküsü ve %60'ında ise ailede primer immünyetmezlik (PIY) öyküsü vardı. Olguların %95'i trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ve %89.5'i itrakonazol tedavisi alırken %60'ı INF- γ kullanıyordu. INF- γ alanlarda, almayanlara göre ciddi infeksiyon, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu ve lenfadenit gibi infeksiyöz komplikasyonların sıklığının daha az olduğu görüldü. Ayrıca, INF- γ alanlarda, aspergillozis infeksiyonu, organ apsesi, granülatöz reaksiyon sıklığının daha az olduğu saptandı. Hastaların KGH alt tiplerine göre yıllık infeksiyöz komplikasyonları karşılaştırıldığında; gp91^{phox} alt tipinde INF- γ alan grupta infeksiyon sıklığının daha az olduğu görüldü.

ABSTRACT

Objective: Chronic granulomatous disease (CGD) is a genetically heterogeneous primary immunodeficiency that is characterised by bacteria and fungal infections with defective phagocytosis. Interferon-gamma (INF- γ) has diverse roles in the innate and adaptive responses. Despite several decades of work on INF- γ treatment in CGD, controversy remains about its use.

Materials and Methods: Fifty seven patients with CGD from 14 immunology centers were enrolled to our multi-center study. A questionnaire including patients demographic datas and clinical manifestations such as infectious and granulomatous complications up to enrolment was obtained before and after INF- γ therapy.

Results: Fifty seven patients 14 (25%) girls and 34 (75%) boys aged from 2-35 years (mean age: 10.9 ± 7.4) were enrolled. The mean age of diagnosis were 4.9 ± 4.8 (0.1-19). 56% of the patient's family had consanguineous marriage and 60% had a primary immunodeficiency (PID) history. Ninety five of the patients were treated with trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) and 89.5% of them with itraconazole while 60% of them were received INF- γ treatment. The patients receiving INF- γ therapy tend to have lower infectious complications like severe infections, pneumonia, soft tissue infections and lymphadenitis. Aspergillus infection, tissue abscesses and granulomatous complications were also lower in this group. The annual infectious complications according to

Sonuç: KGH'li olguların demografik ve klinik özelliklerini yansıtan çalışmamız göstermiştir ki, KGH'de INF- γ profilaksisi tedavisi, infeksiyöz ve granülatöz komplikasyon sıklığını azaltmakta ve bu tedavi özellikle gp91^{phox} alt tipinde etkili olmaktadır.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:153-161*)

Anahtar kelimeler: İmmünolojik bozukluk, interferon-gama

CGD subtypes, were also lower in gp91^{phox} with receiving INF- γ therapy.

Conclusion: The demographic and clinical data of CGD patients in our study indicate that INF- γ prophylaxis treatment decreases the infectious and granulomatous complications in some majority of CGD patients especially in gp91^{phox}

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:153-161*)

Key words: Immunologic diseases, interferon-gamma

Geliş Tarihi: 28/05/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 13/08/2013

Received: 28/05/2013 • Accepted: 13/08/2013

GİRİŞ

Kronik granülatöz hastalık (KGH), oksidatif patlama ve süperoksit yapımından sorumlu nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz enzim sistemindeki defekte bağlı olarak gelişen, yaşamı tehdit edici, katalaz pozitif bakteri ve mantar infeksiyonları, granülat oluşumuyla karakterize heterojen primer immünyetmezlik hastalığıdır^[1]. NADPH oksidaz enzim sisteminin oluşturan beş yapısal gen defektine bağlı meydana gelir (gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox}^[2]). Olguların %65'ini X'e bağlı geçiş gösteren gp91^{phox} defekti oluştururken, geri kalanını otozomal resesif geçiş oluşturmaktadır^[3]. İnfeksiyonların büyük çoğunluğu, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* türleri ve *Aspergillus* türleri gibi beş farklı mikroorganizmaya bağlı gelişir^[4]. İnfeksiyon hastalıkları dışında KGH'li olguların diğer karakteristik özellikleri granülat ve inflamasyon oluşturmalarıdır. Çok çekirdekli büyük hücrelerden oluşmuş kazeöz olmayan granülatlar özellikle beyin, akciğer, karaciğer, dalak, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerde bulunmaktadır^[5]. Tanı, süperoksit yapımının gösterilmesine bağlı yöntemlerle konulmakta, günümüzde akım sitometrisiyle yapılan dihidrorhodamin-123 (DHR-123) testi kullanılmaktadır^[2,6,7]. Antibakteriyel, antifungal ve interferon-gama (INF- γ) ile profilaksi, akut infeksiyonların ve granülatöz komplikasyonların tedavisi, hematopoietik kök hücre nakli ve gen terapisi gibi küratif yaklaşımlar tedavide uygulanabilmektedir^[2,5].

INF- γ ; T hücreleri, doğal öldürücü (natural killer-NK) hücreler ve NKT hücreleri tarafından üretilen doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtında rol oynayan önemli bir sitokindir. Konak savunmasında ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde; antiviral, antimikrobiyal ve antitümoral özelliğiyle etki göstermektedir^[8]. KGH'de 1990'lı yıllardan beri kullanılmasına ve etkinliğiyle ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen tedavideki yeri ve etkinliği hala tartışılmaktadır. Ciddi toksisite göstermeksizin, infeksiyon ve hastaneye yatış sıklığında azalma ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı için tedavi protokollerinde yer almaktadır^[9].

KGH'de INF- γ 'nın etkinliğiyle ilgili son dönemde yapılan çalışma sayısı azdır ve bu konuda ülkemizde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, ülkemizde KGH tanısıyla takip edilen hastaların sayısı, genetik ve demografik özellikleri hakkında genel bir bilgi verilirken, INF- γ tedavisi öncesi ve sonrasındaki infeksiyöz ve granülatöz komplikasyonların sıklığının karşılaştırılması yapılarak, INF- γ tedavisinin profilaksidedeki yeri irdelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgular

Ekim 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında yapılmış çok merkezli, retrospektif bir kohort çalışmadır. Ülke genelinde Nitroblue tetrazolium testi (NBT) ya da DHR-123 akım sitometri yöntemiyle tanı almış yaşayan ve kök hücre

nakli yapılmamış, 14 merkezde takip edilen 57 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların 34 (%60)'ü INF- γ tedavisi alırken, INF- γ kullanma süreleri ortanca değeri 26 ay (3-173) idi. Vücut yüzey alanı $> 0.5 \text{ m}^2$ olan hastalar $50 \text{ mcg/m}^2/\text{doz}$, yüzey alanı $< 0.5 \text{ m}^2$ olan hastalar 1.5 mcg/kg/doz subkütan haftada üç gün INF- γ tedavisi almaktaydı. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komite onayı alındı, hastalara aydınlanmış onam formu imzalatıldı.

Hasta dosyalarından, ilgili merkez kayıtları incelenerek anket formları dolduruldu. Hastaların yaşları, tanı yaşları, cinsiyetleri, NADPH oksidaz alt grup tayini, akrabalık ve ailede primer immünyetmezlik öyküsü, profilaktik olarak trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), itrakonazol ve INF- γ kullanımı ve INF- γ kullanma süresi gibi demografik verileri içeren sorular soruldu. Ayrıca, Anket formlarında INF- γ tedavisi öncesi ve sonrası hastaneye yatış gerektiren ve parenteral tedavi ihtiyacı olan ciddi infeksiyon sıklığı, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu, lenfadenit sıklığı ayrıca organ apsesi, aspergilloz infeksiyonu, granümatöz reaksiyon ve diğer komplikasyonların sıklığı sorgulanarak INF- γ 'nın tedavideki etkinliği değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler "SPSS for Windows (Version 18.0.0)" istatistik programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede, tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Nitel değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans ve yüzdeler, nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ise ortanca (minimum, maksimum) ve ortalama \pm standart sapma kullanıldı. Değişkenlerin istatistiksel çözümlemesinde hem parametrik hem de parametrik olmayan analiz yöntemleri uygulandı. Bağımlı sürekli değişkenler için fark testlerinden normal dağılım sağlandığında eşli t-testi; sağlanmadığında ise Wilcoxon testi; bağımlı kategorik değişkenler için Mc Nemar testi kullanıldı. İki gruba ait nicel değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla student's t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 57 hastanın 14 (%25)'ü kadın ve 43 (%74)'ü erkek ve yaş ortalaması 10.9 ± 7.4 yıl idi. Tanı yaşı ortalaması 4.9 ± 4.8 yıl olarak saptandı. NADPH oksidaz bileşenlerine özgül antikorlar kullanılarak akım sitometriyle çalışılan alt gruplar değerlendirildiğinde; 16 (%28) olguda gp91^{phox} alt tipi saptanırken, 10 (%18) olgu p47^{phox}, 10 (%18) olgu p22^{phox}, 6 (%11) olgu p67^{phox} alt tipindeyken, 15 (%26) olgunun ise alt tipi bilinmemekteydi. Olguların %56'sında akrabalık öyküsü (21 olguda birinci derece akrabalık, 11 olguda ikinci derece ve üzeri akrabalık) vardı. %60 olguda ailede primer immünyetmezlik ya da KGH düşündürülen özellikleri olan hastaların olduğu öğrenildi. Olguların %95'i trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ve %90'ı itrakonazol tedavisi alırken, olguların %60'ı INF- γ kullanıyordu. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de görülmektedir.

INF- γ alan ve almayanların yıllık infeksiyon sıklıkları karşılaştırıldığında, tedavi alanlarda almayanlara göre infeksiyöz komplikasyon sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 2). INF- γ alan ve almayanlar komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında, INF- γ alanlarda almayanlara göre aspergilloz infeksiyonu, organ apsesi, granümatöz reaksiyon sıklığının istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı. Diğer komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

INF- γ alan ve almayan olgular organ apsesi lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde, akciğer, karaciğer ve beyin en sık görülen organlar olarak, granümatöz reaksiyon yerleri açısından ise genitoüriner, gastrointestinal sistem ve akciğer en sık tutulan organlar olarak saptandı (Tablo 4).

KGH alt tiplerine göre, yıllık ciddi infeksiyon, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu ve lenfadenit sıklıkları gibi infeksiyöz değişkenler karşılaştırıldığında; gp91^{phox} alt tipinde INF- γ alan grupta, ciddi infeksiyon, pnömoni ve yumuşak doku infeksiyonunun istatistiksel olarak

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	
NADPH oksidaz alt grup	(n= 57)
gp91 ^{phox}	16 (%28.1)
p22 ^{phox}	10 (%17.5)
p47 ^{phox}	10 (%17.5)
p67 ^{phox}	6 (%10.5)
Bilinmeyen	15 (%26.3)
Cinsiyet	14 (%25) Kadın, 43 (%75) Erkek
X'e bağlı	16 erkek
Otozomal resesif ve bilinmeyen	Kadın 14/41 (%34) Erkek 27/41 (%66)
Tanı yaşı (ortalama yıl)	4.9 ± 4.8
Aktüel yaş (ortalama yıl)	10.9 ± 7.4
Akrabalık öyküsü (1 ve 2. derece)	33 (%56)
Ailede PİY öyküsü	34 (%60)
TMP-SMX kullananlar	54 (%95)
İtrakonazol kullananlar	51 (%92)
IFN-γ kullananlar	34 (%60)
IFN-γ başlanma yaşı (yıl)	Ortalama 7.6 ± 5.91
IFN-γ kullanma süresi (ortanca ay)	26 (3-173)

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, PİY: Primer immünyetmezlik, TMP-SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol.

anlamli derecede düşük olduğu gözlenirken, lenfadenit sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu. p47^{phox} alt tipinde INF-γ tedavisinin ciddi infeksiyon, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu, lenfadenit sıklığı açısından anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı (Tablo 5). Yine benzer şekilde p67^{phox} alt tipinde INF-γ tedavisinin ciddi infeksiyon, yumuşak doku infeksiyonu,

lenfadenit sıklığı açısından belirgin bir etkisinin olmadığı saptandı. Pnömoni açısından fark belirgin ise de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

p22^{phox} alt tipinde ciddi infeksiyon sıklığı INF-γ alan grupta daha azken, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu ve lenfadenit açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Son olarak alt tipi belli olmayan INF-γ alan grupta ciddi infeksiyon sıklığına daha az rastlanırken, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu ve lenfadenit açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. INF-γ tedavisi alan olguların %6'sında ciddi ilaç allerjisi (yaygın ürtiker-anjiyoödem) nedeniyle tedavinin kesildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Ülkemizde KGH ile ilgili çok fazla veri bulunmamaktadır. Özgür ve arkadaşlarının yaptığı 26 olgunun demografik, genetik ve klinik bilgilerinin incelendiği tek merkezli bir çalışmayla KGH'li iki Türk ailesinin mutasyonlarının incelendiği diğer bir çalışma mevcuttur^[10,11]. Ayrıca, ülkemizde KGH'de INF-γ tedavisinin etkinliğini araştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Çalışmamız, ülkemizde KGH'li hastaların demografik ve klinik bilgilerinin yanı sıra INF-γ tedavisinin infeksiyöz ve granümatöz komplikasyonlar gibi klinik veriler üzerine etkisini inceleyen ilk çok merkezli çalışma örneklerindedir. Demografik veriler incelendiğinde X'e bağlı gp91^{phox} %28 sıklıkla en sık görülen KGH alt tipi olarak saptanırken bunu alt tipi bilinmeyenler (%26) ile p47^{phox} (%18) ve p22^{phox} (%18) alt tipleri izlemekteydi. Alt tipi bilinmeyen olguların sayısının çokluğu nedeniyle X'e bağlı ve otozomal resesif kalıtım gösteren alt

Tablo 2. INF-γ alan ve almayan hastaların yıllık infeksiyon sıklıklarının karşılaştırılması

İnfeksiyon tipi	Yıllık infeksiyon sıklığı ortanca değeri		p
	INF-γ almayan	IFN-γ alan	
Ciddi infeksiyon	1.9 (0-6)	0.71 (0-3)	< 0.001
Pnömoni	1.46 (0-5)	0.71 (0-5)	< 0.001
Yumuşak doku infeksiyonu	0.76 (0-4)	0.12 (0-2)	0.001
Lenfadenit	0.86 (0-4)	0.38 (0-4)	0.002

Tablo 3. INF- γ alan ve almayanların, aspergillus infeksiyonu, organ apsesi, granülatöz reaksiyon ve diğer komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi

Komplikasyonlar	Hastaların yüzdesi (%)		p
	INF- γ almayan	INF- γ alan	
Aspergillus infeksiyonu	30	18	0.031
Organ apsesi	36	12	0.008
Granülatöz reaksiyon	28	12	0.008
Diğer komplikasyonlar	21	12	0.375

Tablo 4. İnterferon-gama alan ve almayanların, organ apsesi ve granülatöz reaksiyon sıklıkları ve lokalizasyonları

Organ apsesi yeri	Hasta sayısı (n)	
	INF- γ almayan	INF- γ alan
Akciğer	10	4
Karaciğer	4	1
Vertebra	2	-
Beyin	3	-
Göz	1	-
Granülatöz reaksiyon yeri		
Genitoüriner sistem	2	5
Gastrointestinal sistem	6	1
Akciğer	5	3
Cilt	1	1

grupların sıklıkları literatürle tam uyumlu değildi. Avrupa çalışmasında, olguların %67'si X'e bağlı gp91^{phox} alt tipinden iken, 368 serilik Kuzey Amerika çalışmasında, hastaların %70'i X'e bağlı ve %22'si otozomal resesif ve %8'i mutasyon bilinmeyen alt tipinden oluştuğu gözlenmiştir^[12,13]. Akraba evliliği, otozomal resesif kalıtmı hastalıklara yatkınlığı artırdığını bilmekteyiz, ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlardaki KGH'li olguların büyük çoğunluğunun, literatürün aksine otozomal resesif kalıtmı KGH alt gruplarından oluştuğu gözlemlendi^[14-16]. Akraba evliliğinin sık görüldüğü İran'da yapılan ve 93 olguyu içeren bir çalışmada ise X'e bağlı olanlar, KGH'li olguların %12.9'unu oluştururken, otozomal resesif kalı-

tımlı olguların %81.7'sini (81/93) oluşturduğu gözlenmiştir^[17]. Cinsiyet sıklığı açısından çalışmamız, Avrupa çalışmasıyla benzerlik göstermekteydi (Çalışmamızda olgularımızın %75'i erkek ve %25'i kadın iken, Avrupa çalışmasında ise olguların %82'si erkek, %18'i kadındı)^[12].

Tanı yaşlarına göre olgular değerlendirildiğinde, çalışmamızda X'e bağlı olanlarda (gp91^{phox}) tanı yaşı ortalaması 5 ± 4.2 yıl ve otozomal resesif ve alt tipi bilinmeyenlerin ise 4.1 ± 2.7 yıldır. Avrupa'da yapılan çalışmada X'e bağlı olanlarda tanı yaşı ortalaması 4.9 yılken, otozomal resesif olanlarda 8.8 yıl olarak saptanmıştır^[12]. Bizim çalışmamızla, Avrupa'da yapılan çalışma arasında tanı yaşları ortalaması X'e bağlı olanlarda benzerlik gösterirken, ülkemizde otozomal resesif olanlarda daha erken tanı aldığını saptadık. İran'da yapılan çalışmada ise X'e bağlı KGH'lerde tanı yaşı ortalaması 5.9 yılken, otozomal resesif olanlarda 13.6 yıl olarak saptanmıştır^[17]. Çalışmamızdaki alt tipi belli olmayan hasta sayımızın fazla olması nedeniyle bunların bir kısmı X'e bağlı alt tipler olabilir, ayrıca akraba evliliğinin ve kardeşi KGH tanısıyla takipli hasta sayısının yüksek olması nedeniyle bu olgular erken yaşta tanı almış olabilir kanaatindeyiz.

Çalışmamızda olguların %60'ında ailesinde immünyetmezlik düşündüren öyküsü olan ve erken yaşta sebebi bilinmeyen nedenlerle ölen çocuk öyküsü olduğu saptanmıştır. Bu olguların %30'u kardeşi ya da yakın akrabası KGH tanısıyla takip edilmekte ya da KGH nedeniyle ölen çocuklardan oluştuğu gözlenmiştir. Olgularımızın büyük bir çoğunluğunun, antimikrobiyal

Tablo 5. KGH alt tipine göre, INF- γ alan ve almayanların infeksiyon sıklıklarının karşılaştırılması

İnfeksiyon tipi	Yıllık infeksiyon sıklığı ortanca değerleri								NADPH oksidaz alt tipi bilinmeyen	
	Gp91 ^{phox}		p47 ^{phox}		p22 ^{phox}		p67 ^{phox}		IFN (-)	IFN (+)
	IFN (-)*	IFN (+)**	IFN (-)	IFN (+)	IFN (-)	IFN (+)	IFN (-)	IFN (+)		
Ciddi infeksiyon	2.2 (0-5)	0.79 (0-3)	0.9 (0-3)	0.6 (0-3)	1.78 (2-4)	0.8 (0-3)	2.6 (2-4)	1.25 (0-2)	1.78 (0-5)	0.6 (0-1)
	p= 0.004		p= 0.102		p= 0.039		p= 0.109		p= 0.026	
Pnömoni	1.47 (0-5)	0.79 (0-5)	0.71 (0-3)	0 (0)	0.85 (0-3)	0.44 (0-2)	2.2 (1-3)	1.5 (0-2)	1.5 (0-4)	0.38 (0-1)
	p= 0.008		p= 0.180		p= 0.102		p= 0.083		p= 0.102	
Yumuşak doku infeksiyonu	0.67 (0-4)	0.14 (0-1)	0.5 (0-4)	0 (0)	0.4 (0-2)	0 (0)	1.16 (1-2)	0.33 (0-1)	1 (0-4)	0.13 (0-1)
	p= 0.02		p= 0.317		p= 0.180		p= 0.102		p= 0.317	
Lenfadenit	0.67 (0-3)	0.21 (0-2)	0.33 (0-1)	0.57 (0-3)	0.44 (0-1)	0 (0)	2 (1-4)	1.75 (0-4)	1.1 (0-4)	0.25 (0-1)
	p= 0.096		p= 0.180		p= 0.083		p= 0.157		p= 0.206	

* INF (-): INF- γ almayan,
** INF (+): INF- γ alan.
NADPH: Nikodamid adenin dinükleotit fosfat.

profilaksi (%95'inin TMP-SMX, %92'sinin itrakonazol) aldığı saptanırken, Avrupa verilerinde ise olguların %71'i antibiyotik profilaksisi ve %53'ünün antifungal profilaksi aldığı gözlenmiştir^[12]. Olgularımızın %60'ı INF- γ profilaksisi alırken, Avrupa çalışmasında ise alan hastaların %33'ünün INF- γ aldığı belirtilmiştir^[12]. İran çalışmasında ise olguların %94.6'sının antimikrobiyal tedavi aldığı (TMP-SMX tek başına ya da kombine), %48.4'ünün TMP-SMX ile birlikte itrakonazol tedavisi aldığı ve %54.4'ünün INF- γ ile birlikte antimikrobiyal tedavi aldığı belirtilmiştir^[17]. Verilerimiz, antimikrobiyal profilaksisi ve INF- γ profilaksisi konusunda İran verileriyle benzerlik gösterirken, Avrupa verilerine göre daha fazla sıklıkla antimikrobiyal ve INF- γ profilaksisi verdiğimiz gözlenmiştir.

KGH ile ilgili farklı merkezlerdeki INF- γ kullanımıyla ilgili deneyimlere bakıldığında; genellikle ya tanı anında antimikrobiyal tedavinin yanında başlanmakta ya da klinik izlemde infeksiyon ve diğer komplikasyon sıklığında artma ve şiddetlenme durumuna göre tedaviye eklendiği görülmektedir. Japonya'da olguların

%60'ının, İspanya'da %58'inin, İtalya'da %38'inin, İsrail'de %18'inin, İngiltere ve İrlanda'da %35'inin INF- γ tedavisi aldığı belirtilmiştir^[18-22]. Avrupa ve Amerika'nın KGH ile ilgili yaptığı çalışmalarda görüldüğü gibi, Amerika'da INF- γ tedavisinin daha etkili olduğu düşünüldüğü için INF- γ tedavisi daha fazla kullanılmakta ve rutin tedaviye eklenmektedir^[23,24]. Avrupa'da ise INF- γ tedavisinin rutin olarak antimikrobiyal tedavinin yanında başlanıp başlanmaması hala tartışmalı bir konudur. Çok pahalı bir tedavi seçeneği olması, ilaç uyumunda sorunlar yaşanması, miyalji, ateş, irritabilite gibi yan etkilerinin olması nedeniyle ve mevcut antimikrobiyal tedavinin etkili olduğu düşünüldüğü için Avrupa'da daha az sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda ise INF- γ tedavisi alan olgularımızın %6 (2/34)'sında ciddi ilaç yan etkisi (yaygın ürtiker-anjiyoödem) nedeniyle tedavinin kesildiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda demografik veri anketlerinden gördüğümüz üzere INF- γ tedavisi ya rutin olarak antimikrobiyal tedavinin yanında başlanmakta ya da hastanın klinik bulguları göz önünde bulundurularak tedaviye eklenmekte veya kesilebilmektedir.

INF- γ tedavisi alan ve almayanları infeksiyon sıklıkları açısından değerlendirdiğimizde, INF- γ alanlarda, almayanlara göre ciddi infeksiyon, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu ve lenfadenit gibi komplikasyonların daha az sıklıkta olduğunu saptadık. Bu sonuçlar literatürü destekler şekildeydi. KGH'li olgularda INF- γ tedavisinin etkinliğiyle ilgili çok merkezli ilk çalışmada, INF- γ tedavisi etkili bulunmuş, ciddi infeksiyon sıklığını azalttığı, ciddi bir yan etkisinin olmadığı ve alt tip gözetmeksizin, antimikrobiyal tedavinin yanında kullanılabileceği belirtilmiştir^[24]. Avrupa'da yapılan çalışmada ise INF- γ tedavisinin Amerika'daki kadar etkili olmadığı, antimikrobiyal tedavinin daha etkili olduğu vurgulanmıştır^[23]. Marciano ve arkadaşlarının yapmış olduğu KGH'li 76 olguyu içeren INF- γ tedavisinin etkinliğini araştıran bir çalışmada, INF- γ tedavisinin KGH'li olgularda güvenli olduğu, infeksiyon sıklığı ve ciddiyetini azalttığı ve belirgin bir yan etkisi olmadığı için KGH'li olgularda kullanılabileceği belirtilmiştir^[9].

Çalışmamızda INF- γ tedavisi alanlarda almayanlara göre, aspergillozis infeksiyonu, organ apsesi ve granülatöz reaksiyon sıklığının daha az olduğunu saptadık. Marciano ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise INF- γ alan ve almayanlarda granülatöz komplikasyonlar açısından farklılığın olmadığı gösterilmiştir^[9]. Çalışmamızda organ apsesi lokalizasyonu açısından akciğer, karaciğer ve beyin en sık görülen organlar; granülatöz reaksiyon yerleri olarak, gastrointestinal sistem, akciğer ve genitouriner sistem en sık tutulan bölgeler şeklindedir.

Gp91^{phox} alt tipinde, INF- γ alanlarda, infeksiyöz komplikasyonların daha az görüldüğü saptanırken, p47^{phox} ve p67^{phox} alt tiplerinde INF- γ tedavisinin infeksiyöz komplikasyonları azaltmadığı saptandı. p22^{phox} alt tipinde ise, ciddi infeksiyon sıklığı INF- γ alanlarda daha azken, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu ve lenfadenit sıklığı açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark olmadığı saptandı. İnfeksiyöz komplikasyonlar açısından değerlendirildiğin-

de INF- γ tedavisinin en çok gp91^{phox} alt tipinde etkili olduğu ve en sık bu alt grupta kullanıldığı görüldü. Bu bulgular literatürü destekliyordu^[12,25].

Sonuç olarak çalışmamız, ülkemizde KGH'li hastaların demografik ve klinik bilgilerinin yanı sıra INF- γ tedavisinin infeksiyöz ve granülatöz komplikasyonlar üzerine etkisini inceleyen çok merkezli ilk çalışma örneklerindedir. Profilaksi olarak INF- γ kullanım sıklığı İran verileriyle örtüşmekle birlikte, Avrupa kayıtlarına göre ülkemizde INF- γ daha fazla sıklıkla kullanılmaktadır. KGH'de INF- γ tedavisinin yeri ve etkinliğiyle ilgili tartışmaların devam edeceği kanaatindeyiz, çalışmamız literatürü destekler şekilde belli alt gruplarda (gp91^{phox}), INF- γ profilaksisinin infeksiyöz ve granülatöz komplikasyonları azaltabileceğini göstermiştir. Önerimiz primer immünyetmezlikte olduğu gibi KGH'li olgularda da merkezi bir kayıt sisteminin ve hastaların tanı, takip ve tedavisi konusunda ortak bir çalışma grubunun oluşturulmasıdır.

TEŞEKKÜR

Çalışmamıza hasta verileri ve deneyimlerini paylaşarak katkıda bulunan tüm çocuk immunolojisi yan dal uzmanı arkadaşlarımıza ve istatistiksel değerlendirmeler konusunda yardımlarını esirgemeyen Sayın Deniz Özel'e teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:620-6.
2. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2010;38:3-10.
3. de Oliveira-Junior EB, Bustamante J, Newburger PE, Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. *Scand J Immunol* 2011;73:420-7.
4. Song E, Jaishankar GB, Saleh H, Jithpratuck W, Sahni R, Krishnaswamy G. Chronic granulomatous diseases: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy* 2011;9:1-14.

5. Kang EM, Marciano BE, De Ravin S. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1319-26.
6. Vowells SJ, Fleisher TA, Sekhsaria S, Alling DW, Maguire TE, Malech HL. Genotype-dependent variability in flow cytometric evaluation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase function in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1996;128:104-7.
7. Vowells SJ, Sekhsaria S, Malech HL, Shalit M, Fleisher TA. Flow cytometric analysis of the granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes. *J Immunol Methods* 1995;178:89-97.
8. Saha B, Prasanna SJ, Chandrasekar B, Nandi D. Gene modulation and immunoregulatory roles of Interferon- γ . *Cytokine* 2010;50:1-14.
9. Marciano BE, Wesley R. Long-Term Interferon- γ therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:692-9.
10. Özgür TT, Asal TG, Tezcan İ, Köker MY, Metin A, Yel L, et al. Clinical features of chronic granulomatous disease: a series of 26 patients from a single center. *Turk J Pediatr* 2010;52:576-81.
11. Köker MY, Sanal Ö, de Boer M, Tezcan İ, Metin A, Ersoy F, et al. Mutations of chronic granulomatous disease in Turkish families. *Eur J Clin Invest* 2007;37:589-95.
12. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic Granulomatous Disease: the European Experience. *PLoS One* 2009;4:e5234.
13. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JJ, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155-69.
14. Bittles A. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet* 2001;60:89-98.
15. El Kares R, Barbouche MR, Elloumi-Zghal H, Bejaoui M, Chemli J, Mellouli F, et al. Genetic and mutational heterogeneity of autosomal recessive chronic granulomatous disease in Tunisia. *J Hum Genet* 2006;51:887-95.
16. Bakri FG, Martel C, Khuri-Bulos N, Mahafzah A, El Khateeb MS, Al Wahadneh AM, et al. First report of clinical, functional and molecular investigation of chronic granulomatous disease in 9 Jordanian families. *J Clin Immunol* 2009;29:215-30.
17. Fattahi F, Badalzadeh M, Sedighipour L, Movahedi M, Fazlollahi MR, Mansouri SD, et al. Inheritance pattern and clinical aspects of 93 Iranian patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol* 2011;31:702-801.
18. Kabayashi S, Murayama S, Takanashi S, Takanashi K, Miyatsuka S, Fujita T, et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr* 2008;167:1389-94.
19. Palacin PS, Margareto C, Llobet P, Asensio O, Hernandez M, Caragol I, et al. Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol et Immunopathol* 2007;35:83-9.
20. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccolletti T, Finocchi A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcomes of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008;126:155-64.
21. Wolach B, Gavrielli R, de Boer M, Gottesman G, Ben-Ari J, Rottem M, et al. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clin Immunol* 2008;129:103-14.
22. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol* 2008;152:211-8.
23. Mouy R, Seger R, Bourquin JP, Veber F, Blanche S, Griscelli C, et al. Interferon gamma for chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;325:1516-7.
24. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;324:509-16.
25. Condi-Neto A, Newburger PE. Interferon-gamma improves splicing efficiency of CYBB gene transcripts in an interferon-responsive variant of chronic granulomatous disease due to a splice site consensus region mutation. *Blood* 2000;95:3548-54.