

T.C
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOİNFLAMATUAR
HASTALIKLARINDA MVK, NLRP3, TNFRSF1A ve MEFV GEN
MUTASYON DAĞILIMI: KUZEY ANADOLU DENEYİMLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin ALTUNDAĞ

SAMSUN

2016

T.C
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOİNFLAMATUAR
HASTALIKLARINDA MVK, NLRP3, TNFRSF1A ve MEFV GEN
MUTASYON DAĞILIMI: KUZEY ANADOLU DENEYİMLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin ALTUNDAĞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gönül OĞUR

SAMSUN

2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında desteğini her daim yanımda hissettiğim, bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren, bilimsel çalışmalarda gece gündüz demeden yardımını esirgemeyen ve yetişmemde büyük emeği olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof.Dr.Gönül Oğur'a, asistanlığa başladığım ilk günden itibaren her türlü yardıma koşan ve asistanlık dönemimin kader yoldaşı, değerli kıdemlim Uzm. Dr. Ümmet ABUR'a, asistanlığım boyunca beraber çalıştığım ve nice güzellikler paylaştığım değerli arkadaşlarım Dr.Ömer Salih Akar, Dr.Huri Sema Aymelek, Dr. Çağrı Doğan, Dr.Ayşegül Yılmaz, Dr Hatice Mutlu Albayrak, Dr. Aslıhan Sanrı ve Dr.Hatice Yelda Yalçın'a, tez hazırlık dönemimde yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Alişan YILDIRAN, Prof. Dr. Recep SANCAK, Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR ve Yrd.Doç Dr. Alberta G. Paul (Liesbeth) Çelebi'ye, ilgi ve alakaları için Pediatri Anabilim Dalı Baş Asistanlarına, bölümümüzün tüm personeline ve eğitime katkı veren Gazi Ü. ve OMÜ Tıp Fakültesinin değerli hocalarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Engin ALTUNDAĞ

ÖZET

GİRİŞ: Otoinflamatuvar Hastalıklar(OİH) enfeksiyon olmaksızın tekrarlayan ateş, inflamasyon ataklarıyla karakterize hastalıklardır [Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA), Tümör Nekroz Faktör Alfa Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu(TRAPS), Hiper-IgD/MevalonatKinaz Yetmezlik sendromu (HIDS/MKD), Kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromu(CAPS)]. Bu hastalıklarla ilişkili genler sırası ile MEFV, TNFRSF1A, MVK ve NLRP3'tür.

Materyal-Metod: Çalışma retrospektif dosya taraması yöntemiyle yapıldı. Hastaların epidemiyolojik, klinik bulguları ve tedaviye yanıtları, hastane dosya arşiv kayıtlarından elde edildi. OİH ön tanısıyla başvuran 286 çocuk hastada MEFV, NLRP3, TNFRSF1A ve MVK gen mutasyonları dizi analizi gerçekleştirilmişti. Çalışmamızda, 194 hasta OİH grubunu ve 92 hasta MEFV geninde mutasyon saptanmayan (AAA-WT) grubunu oluşturmaktaydı.

Bulgular: 286 olguda **MVK geni 10 ekzonunun** (2-11) dizi analizinde: 6'sı (%2) patolojik olmak üzere 68 hastada mutasyon saptandı(%24). 5'i V377I mutasyonu heterozigottu; birinde ise N205S c.614A>G yeni bir mutasyon gözlemlendi. 62 hastada S52N varyantı gözlemlendi (%22). **CAPS hastalarında, NLRP3 geni 3. Ekzonu** sekanslandı. 38 hastada mutasyon (%13) gözlemlendi; 2 hastada I313V mutasyonu saptandı. Düşük penetranslı mutasyonlardan olan V198M 6 hastada, Q703K 30 hastada saptandı. **TRAPS ilişkili TNFRSF1A geni 6 ekzon(2-7)** sekanslandı. 12 mutasyon (%4) (11'i R92Q, 1'i N116S) saptandı. 194 hastada **ekzon 2, 3, 5 ve 10 taranarak MEFV gen** mutasyonlarına bakıldı. 62 hastada (%32) (M694V, E148Q, V726A, M680I, A744S, K695R, R761H, L649V, P369S, R408Q, T267I, Q778Sf*4, 761_764 dup CCGC) mutasyon saptandı.

FMF, MVK, CAPS, TRAPS birlikte bakılan OİH grubunda, olguların 62'sinde MEFV, 20'sinde NLRP3, biri patolojik olmak üzere 12'sinde TNFRSF1A, 5'i patolojik olmak üzere 41'inde MVK gen mutasyonları saptandı. OİH 'de tüm panelin mutasyon

belirleme oran %69 idi. MEFV geni dışlandığında ise bu oran %38 olarak belirlendi. Patolojik mutasyonlarda ise bu oran %3 idi.

AAA-WT grupta ise olguların 2'si patolojik olmak üzere 18'inde NLRP3 ve biri patolojik olmak üzere 27'sinde MVK mutasyonları vardı. Bu grupta mutasyon saptama oranı % 41 idi. Patolojik mutasyon oranı ise %3 idi. İki grup arasında fark yoktu.

TARTIŞMA:OİH grubu örtüşen klinik bulguları nedeni ile zor tanı konulan bir hastalık grubudur. MVK, NLRP3, TNFRSF1A ve MEFV gen mutasyon analizleri, son yıllarda ilgili hastalıkların ayırıcı tanısında önemli rol almaktadır. Mutasyonların dağılımı etnik gruplarda farklılıklar göstermektedir. Ülkemizdeki oranlar henüz bilinmemektedir. Çalışmamızın verileri diğer benzer literatür çalışmaları ile polimorfik varyantların dağılımı açısından örtüşmekteydi; patolojik mutasyon temelinde ise özellikle NLRP3, TNFRSF1A ve MVK gen mutasyon sonuçlarımız literatürdeki çalışmalardan düşük bir mutasyon oranı yansıtmıştı. Bizim çalışmada mutasyon yelpazesi de dardı.

Çalışmamız ülkemizde pediatrik OİH popülasyonu MEFV, NLRP3, MVK ve TNFRSF1A gen mutasyon dağılımı ilişkili ilk sonuçları yansıtmaktadır.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Autoinflammatory diseases (AID) are characterised by recurrent fever and inflammation without an apparent infectious cause [Familial Mediterranean Fever (FMF), Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS), Hyper-IgD/ Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome (HIDS/MKD), Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)]. The genes associated with these diseases are MEFV, TNFRSF1A, MVK and NLRP3 respectively.

MATERIAL-METHOD: A retrospective study was performed which included analysis of patients epidemiology, clinical findings and treatment responses. MEFV, TNFRSF1A, MVK and NLRP3 genes mutations sequence analysis were performed of 286 pediatric patient prediagnosed with AID. In our study, AID group consisted out of 194 patients and the group without MEFV gene mutation(FMF-WT) consisted out of 92 patients.

RESULTS: Sequence analysis of 10 exons (2-11) of the MVK gene in the total population of 286 patients, revealed 68 mutations (%24) of which 6 (%2) were pathological. Five were V377I heterozygous mutation, 1 was N205S c.614A>G a novel mutation. In 62 patients the S52N variant was detected. In CAPS patients, exon 3 of the NLRP3 gene was sequenced. In 38 patients (%13) a mutation was detected and 2 patients had the pathological I313V mutation. Low penetrance mutations V198M and Q703K, were detected in 6 and 30 patients respectively. Six exons (2-7) of the TRAPS related TNFRSF1A gene were sequenced. In 12 patients, TNFRSF1A mutations (%4) were detected (11 were R92Q, 1 was N116S). In 194 patients, MEFV gene mutations were screened by sequencing exons 2, 3, 5 and 10. MEFV gene mutations were detected in 62 (%32) patients.

We analysed the gene mutations associated with FMF, MVK, CAPS, TRAPS in the AID group. We found MEFV mutations in 62 patients, NLRP3 in 20 patients, TNFRSF1A mutations in 12 patients (of which 1 was pathological), and MVK

IV

mutations in 41 patients (of which 5 were pathological). In AID, mutation detection rate was determined to be %38 and the pathological mutation rate was %3. In the FMF-WT group, 18 NLRP3 mutations were found (of which 2 were pathological), 27 MVK mutations were found (of 1 was pathological). In the FMF-WT group mutation detection rate was determined to be %41 and the pathological mutation rate was %3 and not significantly different from the AID group.

DISCUSSION: Autoinflammatory diseases are a group of diseases that are hard to be differentially diagnosed due to overlapping clinical features. In the recent years, the analysis of MVK, NLRP3, TNFRFS1A and MEFV gene mutations got an important role in the differential diagnosis. The distribution of mutations vary according to the ethnicity of the patient groups. The distribution and mutation rates in our country are unknown. The results of this study are consistent with similar studies that were performed in other countries, in terms of distribution of mutations. With respect to pathological mutations we found lower mutation rates in this study than that has been reported in the literature. The mutation spectrum was also limited in this study.

This study is the first study to describe the distributions of mutations in the MEFV, NLRP3, MVK and TNFRFS1A genes in the pediatric AID population in Turkey.

KISALTMALAR

AAA :Ailesel Akdeniz Ateşi

AIM2: absent in melanoma 2

ASC :Apopitoz ile Ėliřkili Benek Benzeri protein ile CARD (Apoptosis Associated Speck Like Domain with CARD)

BB–ZF :B Kutu inko Parmak Bölgesi (B Box Zinc Finger Domain)

CAPS :Kriyopirin ile İlişkili Periyodik Sendrom (Cryopyrin Associated Periodic Syndrome)

CARD :Kaspaz Alınma Bölgesi (Caspase Recruitment Domain)

CC :Sarılmış Sarmal Bölge (Coiled Coil Domain)

CD :Farklılaşma Grubu (Cluster of Differentiation)

CINCA :Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artikular Sendrom

CRD :Sisteince Zengin Bölge (Cysteine–Rich Domain)

CRP :C Reaktif Proteinini

DD :Ölüm Bölgesi (Death Domain)

DED :Ölüm Etki Bölgesi (Death Effector Domain)

EBP :Kuvvetlendirici Bağlayıcı Protein (Enhancer Binding protein)

ESH :Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FCAS :Ailesel Soğuk İlişkili Periyodik Sendrom

HIDS :Hiperimmumoglobulinemi D ve Periyodik Ateş Sendromu

IgD :İmmunoglobulin D

IL–18 : İnterlökin 18

IL–1 β : İnterlökin 1 Beta

kDa :Kilo Dalton

LRR :Lösence Zengin Tekrar (Leucine–Rich Repeat)

MA :Mevalonik Asidüri

MKD: Mevalonat Kinaz Eksikliği

MEFV :Pirin Geni

MVK :Mevalonat Kinaz

MWS :Muckle–Wells Sendromu

NLRP3 :NACHT bölgesi, lösence zengin tekrar (LRR) ve pirin bölgesi
içeren protein ve ilgili genin adı

NF– κ B :Çekirdek Faktörü Kappa B (Nuclear Factor Kappa B)

NOMID: Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık

PCR :Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PSTPIP1 :Prolin Serin Treonin Fosfataz Etkileşim Proteini1 (Proline-Serine- Threonine Phosphatase-Interacting Protein 1)

PyD :Pirin Bölgesi (Pyrin Domain)

SAA :Serum Amiloid A Proteini

PAPA: Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenosum ve akne sendromu

DIRA: IL-1 reseptör antagonist eksikliği

DITRA: IL-36 reseptör antagonist eksikliğidir

NOD: nucleotide-binding oligomerization domain

JMP: eklem kontraktürü, kas atrofisi ve lipodistrofinin indüklediği pannikülit sendromu

CANDLE: Lipodistrofinin eşlik ettiği kronik atipik nötrofilik dermatoz ve ateş yüksekliği sendromu

NNS: Nakajo–Nishimura sendromu

APLAID: PLC γ 2-ilişkili antikor eksikliği ve immun disregülasyonu sendromu

DAMP: Tehlike ilişkili moleküler patern (Danger associate molecular patterns)

PAMP: Patojenle ilişkili moleküler patern (Patogen associate molecular patterns)

PRR: Patern-Recognition Receptors

TRAPS: TNF Reseptör İlişkili Peryodik Sendrome

TNF α : Tümör Nekroz Faktör α

TABLÖLAR

Tablo-1: Monogenik Otoinflatuar Hastalıklar ve ilgili genleri

Tablo-2: Monogenik Otoinflatuar hastalıkların klinik özellikleri (1)

Tablo-3: Tell- hashomer Kriterleri

Tablo-4: Livneh Kriterleri

Tablo-5: Hastaların epidemiyolojik ve klinik bulgu kriterleri

Tablo-6: Eurofever klinik tanı/sınıflama kriterleri (78)

Tablo-7: MEFV geni Ekzon 2, 3, 5ve 10'un PCR içeriği protokolü

Tablo-8: NLRP3 geni Ekzon 3 için PCR içeriği protokolü

Tablo-9: TNFRSF1A geni Ekzon 2, 3, 4, 5, 6 ve 7 için PCR içeriği protokolü

Tablo-10: MVK ekzon 2, 3, 4, 5, 8 ve 10 için PCR içeriği protokolü;

Tablo-11: MVK ekzon 6, 7, 9 ve 11 için PCR içeriği protokolü;

Tablo-12: PCR protokolü

Tablo-13: OİH grubu ve AAA-WT grubunda cinsiyet dağılımı

Tablo-14: OİH grubu hastalarda saptanan patojenik mutasyonlar

Tablo-15: OİH grubunda tüm mutasyon dağılımı

Tablo-16:OİH grubunda düşük penetranslı mutasyonlar

Tablo-17: OİH grubunda, klinik skor pozitif ve skor negatif grupta mutasyon

oranı

Tablo-18: OİH grubunda saptanan MEFV mutasyonların tipleri

Tablo-19:OİH grubunda MEFV geninin 10. Ekzonunda saptanan mutasyonlar

Tablo-20: OİH grubunda Tell- hashomer kriterlerine uyan hastalarda saptanan MEFV gen mutasyonları

Tablo-21:OİH Grubu Patolojik Mutasyon dağılımı

Tablo-22:OİH grubu hastalarda genlere göre mutasyon dağılımı

Tablo-23:AAA-WT grubunda saptanan patolojik mutasyonlar

Tablo-24: AAA-WT grubunda tüm mutasyonlar

Tablo-25: TNFRSF1A, NLRP3 ve MVK genlerinde saptanan mutasyonların tümü açısından OİH grubu ile AAA-WT karşılaştırması

Tablo-26: Klinik skor yüksekliğine göre gruplar arası NLRP3 mutasyon dağılımı

Tablo-27: 286 hastanın gruplara ve genlere göre mutasyon dağılımı

Tablo-28:Mutasyon görülen hastalarda mutasyon saptanan genlere göre klinik sempoımların görölme sıklığı ve oranı

Tablo-29: Klinik skor yüksekliği olan hastalarda semptomların görölme oranları

Tablo-30:Mutasyonu olup kolşisin tedavisi alan hastaların genlere göre dağılımı ve yanıt ilişkisi

Tablo-31:Klinik skoru yüksek olup kolşisin tedavisi alan hastaların klinik tanılarına göre dağılımı ve yanıt ilişkisi

Tablo-32: Mutasyonu olan Kortikosteroid tedavisi alan hastaların genlere göre dağılımı ve tedavi ilişkisi

Tablo-33: Klinik skoru yüksek olup Kortikosteroid tedavisi alan hastaların hastalıklara göre dağılımı ve tedavi ilişkisi

Tablo-34: Jesus, L.Federici ile Çalışmamızın Mutasyon Dağılımının Karşılaştırması

Tablo-35: Türkiye’de CAPS ve TRAPS ile ilgili yapılan çalışmaların karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil-1: Dört ana inflamazom kompleksi

Şekil-2: Pirin inflamazom kompleksi ve kompleksin uayırılma mekanizması

Şekil-3: MEFV genindeki mutasyon dağılımı

Şekil-4: Pirin proteini ve PYD ile moleküler interaksyonu. PYD:Pirin domain;
ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD

Şekil-5 : PSTP1P1'nin Pirin üzerindeki pozitif indükleyici rolü

Şekil-6: Pirin proteininin proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etki mekanizmaları

Şekil-7: CAPS hastalıklarının hafif klinik bulguları olandan şiddetli klinik bulguları olan hastalığa göre sıralanışı

Şekil-8: MWS'de gözlenen ürtiker benzeri cilt döküntüsü

Şekil-9: NLRP3 mutasyonlarının ekzonlara göre dağılımı

Şekil-10: NLRP3 geni 3. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü

Şekil-11: MVK geni 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ve 11. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü

Şekil-12: TNFRSF1A geni 2, 3, 4, 5, 6 ve 7 . Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü

Şekil-13: MEFV geni 2. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü

Şekil-14: MEFV geni 3. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü

Şekil-15: MEFV geni 5. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü

Şekil-16: MEFV geni 10. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü

Şekil-17: Başvuran hastaların yaşlara göre dağılımı

Şekil-18: OİH grubu MEFV gen mutasyon dağılımı

Şekil-19: Tell- hashomer skoru ile klinik tanı alan hastalarda MEFV geni mutasyon dağılımı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	VI
TABLolar	IX
ŞEKİLLER	XII
İÇİNDEKİLER	XIV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Otoinflatuar Hastalıklar	
2.1.1. İnflamasyon	
2.1.2. Ailevi Akdeniz Ateşi	
2.1.2.1. Tanım	
2.1.2.2. Genetik	
2.1.2.3. Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji	
2.1.2.4. Patogenezi	
2.1.2.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik	
2.1.2.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuar	
2.1.2.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı	
2.1.2.8. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi	
2.1.3.Kriyoprin İlişkili Peryodik Sendromlar	
2.1.3.1. Patofizyolojisi	
2.1.3.2. Klinik	
2.1.3.3. Prognoz	
2.1.3.4. Tanı	
2.1.3.5. Laboratuar Bulgular	
2.1.3.6. Histolojik Bulgular	
2.1.3.7. Tedavi	

2.1.4. Tümör Nekroz Faktör İlişkili Peryodik Sendrom (TRAPS)	
2.1.4.1. Klinik	
2.1.4.2. Laboratuvar	
2.1.4.3. Tanı	
2.1.4.4. Tedavi	
2.1.5. Hiper İmmünglobulin D Sendromu/Mevalonat Kinaz Eksikliği (HIDS/MKD)	
2.1.5.1. Klinik	
2.1.5.2. Laboratuvar	
2.1.5.3. Tanı	
2.1.5.4. Tedavi	
2.2. Monogenik Geçişli Diğer Otoinflamatuar Hastalıklar	
2.2.1. NLRP12 İlişkili Otoinflamatuar Hastalık (FCAS2)	
2.2.2. IL-1 Reseptör Antagonist Eksikliği (DIRA)	
2.2.3. Piyojenik Artrit- Piyoderma Gangrenosum- Akne Sendromu (PAPA)	
3. HASTALAR VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	76
7. KAYNAKLAR	78

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Otoinflamatuvar Hastalıklar aciliyeti olan hastalık gruplarından biridir. Bu hastalık grubu tekrarlayan sistemik inflamatuvar semptom epizotları ile karakterizedir. Bu semptomlar ateş, akut faz reaktanları yüksekliği, değişken cilt tutulumları, santral sinir sistemi, göz, kas-iskelet sistemi ve serozal dokuların etkilenimi ile karakterizedir. Kimi hastalarda sistemik amiloidoz birikimi gözlenmekte, buna bağlı olarak son dönem böbrek yetmezliği sonucu hastalar kaybedilmektedir. Toplumda sıkça görülmesine karşın hastaların birçoğu klinik bulguların değişkenliği, farklı hastalıklarla sıkça örtüşmesi nedeniyle sıklıkla yanlış teşhis ve tedavi almaktadır. Bu grup içinde birçok monogenik kalıtım gösteren hastalık tanımlanmıştır. Bunlar içinde Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), Mevalonat Kinaz Eksikliği (MKD), TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom (CAPS) en önemlileridir. Bu hastalıklara sırasıyla MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3 genlerindeki mutasyonlar neden olmaktadır. Son zamanlarda bu grup hastalıklarla ilgili klinik tanı kriterleri tanımlanmış olup, bu kriterler ve yeni gelişmiş teknolojilerle elde edilen mutasyon analizleri, hastalıkların teşhisinin konmasında ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde kolaylıklar sağlamaktadır.

Bu çalışmada özgün kriterlerle Otoinflamatuvar Hastalık tanısı alan hastalarda MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3 gen mutasyon sıklığının saptanması ve mutasyonlarla klinik ilişkilerin kurulmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR

Otoinflamatuvar hastalıklar, ilk 1999 yılında tanımlanmış olup, çoğunlukla bir dış uyaran olmaksızın, doğal (*innate*) immün sistemin anormal aktivasyonu ile gelişen, inflamasyonla ilişkili klinikle ve akut faz yüksekliği ile karakterize bir hastalık grubunu oluşturur^(1,2) Ataklar sırasında veya ataklar arasındaki dönemde oto–antikor (otoimmünite sırasında oluşan antikor) veya antijene özgü T hücresi gözlenmemesi, bu sendromları, vücudun kendi hücre, protein ve dokularına bağışıklık cevabı gösterdiği otoimmün hastalıklardan ayırmaktadır ⁽³⁾. Otoinflamatuvar hastalık grubuna dahil olan hastalıklar hastalığın seyri, başlangıç yaşı, devam süresi ve belirtileri bakımından farklılıklara sahip olmalarına rağmen belirli ortak özellikleri vardır. Bu özellikler; tekrarlayan ateş ataklarıyla birlikte serozal zarların tutulumu, inflamasyon atakları ve ataklar arası sağlıklı dönemin gözlenmesi, akut faz reaktanlarında yükseklik saptanmasıdır. Sistemik otoinflamatuvar hastalıklarda, periyodik olarak tekrar eden ateş, peritonit, plevrit, perikardit, artrit ve cilt döküntüleri bulgularının eşlik ettiği durumlar bildirilmiştir.

Otoinflamatuvar hastalıklara neden olan patojenik mekanizmalar hala yeteri kadar net değildir. Doğal immün sistemin hatalı aktivasyonuna neden olabilecek moleküler yollar için birbirinden farklı birçok görüş vardır ⁽⁴⁾.

2.1.1 İNFLAMASYON

Doğal ve adaptif immüniteye ait mekanizmaların birlikte kullanıldığı bir immün reaksiyon olan inflamasyon, patojenlere karşı konakçı savunmasında hayati önem taşır. İnvazif patojene yanıt olarak nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin birikimi, patojenin fagositozu sonrası çeşitli sitokinlerin salgılanması, bu moleküllerin lenfositleri aktive ederek adaptif immün yanıtı başlatması ile yerleşen inflamasyon, enfeksiyona yol açan patojenin ortadan kaldırılmasıyla ya da patojenin ortadan kaldırılamadığı durumlarda, kronik inflamatuvar yanıtların başlatılmasıyla sonlanır. Travma, iskemi, reperfüzyon hasarı veya kimyasal doku hasarı sonrasında, herhangi bir mikroorganizma

olmaksızın gerçekleşen inflamasyona ise “steril inflamasyon” adı verilir. Steril inflamatuvar yanıtlarda, mikrobiyal inflamasyona benzer şekilde, nötrofil ve makrofajların birikimi ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1- β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması göze çarpar.

İnflamatuvar hücreler tarafından IL-1 β üretimi, **inflamazom** adı verilen ve temel görevi kaspaz-1’in aktivasyonu olan bir multiprotein kompleksi tarafından düzenlenir. İnflamazom kompleksi, sıklıkla NLR (NOD benzeri reseptörler) ailesinin üyelerinden ya da “*absent in melanoma 2*” (AIM2) benzeri reseptörlerinden (ALR) bir PRR (*Pattern-Recognition Receptors*), bir adaptör protein olan ASC [*apoptosis-related speck like protein containing a CARD (caspase activation and recruitment domain)*] ve inaktif zimojen pro-kaspaz-1’den meydana gelir (5). Ligandı ile bağlanan NLR oligomerize olur ve protein-bölge etkileşimleriyle ASC adaptör proteinine bağlanır. ASC ise CARD bölgesiyle pro-kaspaz-1’i biyolojik olarak aktif kaspaz-1’e dönüştürür. Aktif kaspaz-1 ise IL-1 β ve IL-18 sitokinlerinin öncül formlarını proteolitik olarak keser ve matür formlarına dönüştürür. İnflamazom aktivasyonu hücre ölümünün inflamatuvar formu olan piroptozis ile sonuçlanır (6). İnflamazomlar konakçı savunmasının en temel komponentleridir. Bu yapılar mikrobiyal patojenler [patojenle ilişkili moleküler patern (PAMP)] ve endojen tehlikeli sinyallere [tehlike ilişkili moleküler patern (DAMP)] karşı konakçının güçlü bir şekilde savunulması sağlanır. Hücre içinde sitozolde bulunmalarına rağmen ekstraselüler, vakuoler ve intraselüler mantar, bakteri ve virüslere karşı etkili immün yanıtın oluşmasını sağlar. İnflamazomlar kristalin içerikli yapılara (slika ve alum gibi) ve endojen tehlikeli sinyallerle de (ATP gibi) duyarlıdır ve uygun immün cevabın oluşmasını sağlar (7, 8).

İnflamazom kompleksleri, bulundukları PRR yapısına göre adlandırılır ve işlev görürler. Dört farklı sınıf altında çok sayıda NLR gösterilmiş olsa da en iyi bilinen dört farklı inflamazom kompleksi tanımlanmıştır (5) (**Şekil-1**)

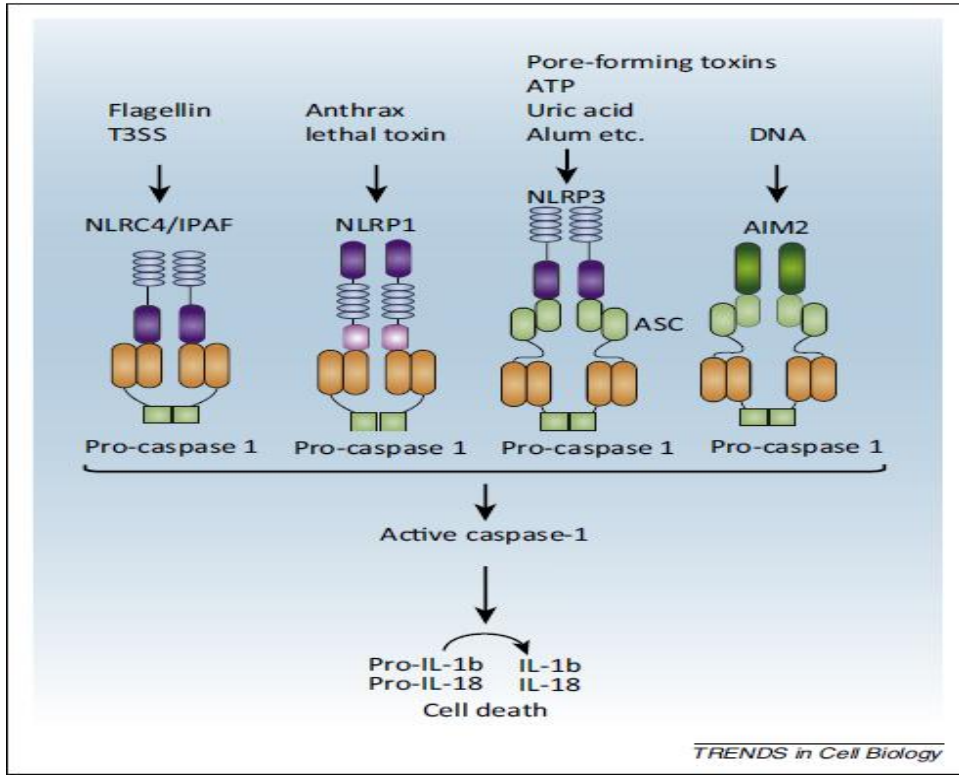
• **NLRP1 (NOD, LRR ve pyrin domain-containing 1) İnflamazom:** Athrax lethal toksin tarafından aktive edilir. Farelerde yapılan çalışmalarda *Bacillus Anthracis*’e karşı konakçı savunmasının temel yapısıdır(5). Ama insanlardaki görevi net olarak aydınlatılamamıştır (9).

• **NLRP3 (NOD, LRR ve pyrin domain-containing 3) İnflamazom:** NLRP3 inflomozomu üzerinde en çok çalışılan inflamazomdur. NLRP3 inflamazomu *Staphylacoccus Aureus*, Grup B *Streptococcus* gibi gram pozitif bakteriler, gram negatif bakteriler, bakteriyel lipopolisakkaritler, virüsler, hemolizin ve pnömolizin gibi toksinler, endojen ligantlar, ATP, silika ve alum gibi kristalin substratlar tarafından aktive edilir. Hücre içi değişimler de NLRP3 aktivasyonunu etkiler. Hücre dışına K^+ iyonu çıkışı, mitokondriyal reaktif oksijen moleküllerinin (ROX) hücre içinde artışı, fagolizozomların duvarının parçalanması sonucu katepsin salınımı, mitokondri DNA'sı, kardiyolipin ve NLRP3'ün mitokondriye geçişini sağlayan taşıyıcı proteinlerin artışı NLRP3'ü indükler (5). Hatalı üretilen proteinlerin ya da aşırı metabolik ürün artıklarının birikmesi ile DAMP etkisi yapar ve NLRP3 inflamazom aktivitesine neden olur (9). Birçok inflamatuvar olayların yol açtığı hastalıkların oluşmasında rol oynar. Örnek olarak; Tip 2 *Diabetes Mellitus*, ateroskleroz, Parkinson, Alzheimer, Multipl Skleroz gibi hastalıklar.

• **NLRC4 (NOD, LRR ve CARD domain-containing 4) inflamazom:** Bakteriyel flagellin ve bakteriyel Tip 3 Sekresyon Sistemi (T3SS) komponentlerine karşı aktive olur (10).

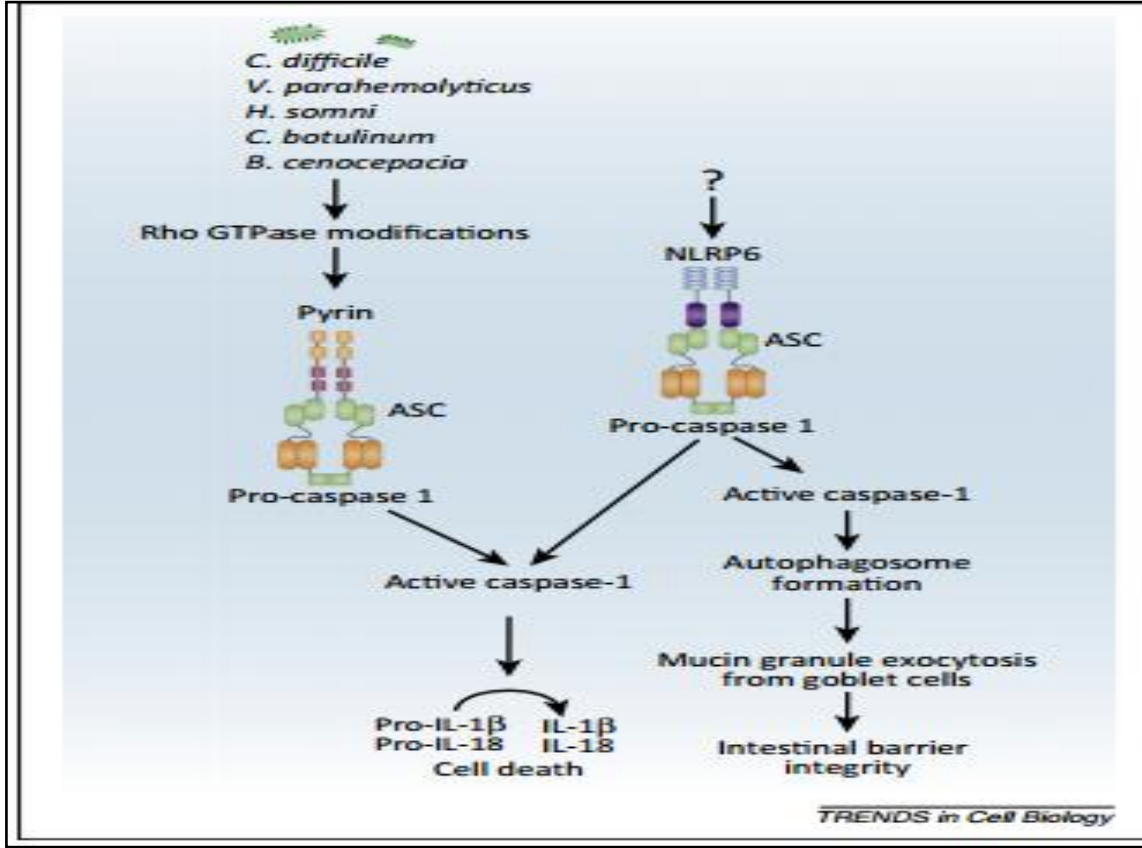
• **AIM2 (Absent in melanoma 2) inflamazom:** Bakteri ve virüslerin çift zincirli DNA (dsDNA) parçalarına karşı aktive olur. SLE gibi otoimmün hastalıkta da konakçı dsDNA'sına karşı aktive olan inflamatuvar mekanizmanın parçası olduğu düşünülmektedir (11).

Şekil-1: Dört Ana İnflamazom Kompleksi (5)



Son dönemlerde bir de pirin inflamazomundan bahsedilmektedir. Pirin monosit ve dendritik hücre gibi immün hücreleri tarafından üretilir. NLR ailesinden farklı bir protein yapısıdır. MEFV geni tarafından kodlanır. İn vitro çalışmalarda ASC ile birlikte kompleks oluşturup kaspaz-1'i aktive ettiği gösterilmiş olmasına rağmen konakçıdaki durum bilinmemektedir (12). PAMP molekülleri PRR'lar tarafından tespit edildikten sonra, Rho GTPaz gibi modifiye edici proteinler tarafından pirin aktive edilir. Bakterilerin ürettiği birçok toksin Rho GTPaz modifikasyonuna neden olur (13). Bu modifikasyonlara *Clostridium difficile*, *Vibrio parahemolyticus* and *Histophilus somni*, *C. botulinum*, *Burkholderia cenocepacia* ürettiği toksinleri neden olur (Şekil-2).

Şekil-2: Pirin inflamazom kompleksi ve kompleksin uyarılma mekanizması



(Pirin ve NLRP6; Pirin ve NLRP 6 inflamazomu yeni tanımlanan inflamazomlar. Pirin inflamazomu RhoGTPaz düzenlenmesiyle aktive olmaktadır. Fakat NLRP6 inflamozomun mekanizması hakkında yeterli kadar bilgi yoktur.) (5).

Otoinflamatuvar hastalıklar monogenik ve poligenik (multifaktöriyel) hastalıklar olmak üzere ikiye ayrılır.

Monogenik hastalıklar; Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), Kriyopirin-İlişkili Periyodik Sendromu (CAPS), TNF reseptör-ilişkili periodik sendrom (TRAPS), Mevalonat Kinaz Eksikliği/Hiperimmünoglobulin D Sendromu (MKD /HIDS), BLAU Sendromu, Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenosum ve Akne sendromu (PAPA), erken başlangıçlı enterokolit, IL-1 reseptör antagonist eksikliği (DIRA), IL-36 reseptör antagonist eksikliğidir (DITRA). **(Tablo-1)**

Poligenik otoinflatuar hastalıklar ise Schnitzel Sendromu, PFAPA, Behçet Hastalığı, Tip 2 Diabetes Mellitus, Sistemik Jüvenil Başlangıçlı İdiopatik Artrit(JIA), Spondiloartrit, Crohn hastalığı.(1)

Tablo-1: Monogenik Otoinflatuar Hastalıklar ve ilgili genleri

Hastalık		Kalıtımsal Model	Gen	Kromozom	Protein
Ailevi Akdeniz Ateşi	AAA	OR	MEFV	16p13	Pirin (marenostrin)
TNF reseptor-ilişkili periyodik sendromu	TRAPS	OD	TNFRSF1A	12p13	TNFRSF1A (TNFR1, p55 and CD120a)
Hiper-IgD sendromu	HIDS	OR	MVK	12q24	Mevalonat kinaz
Ailesel soğuk otoinflatuar sendromu 1	FCAS	OD	NLRP3	1q44	NLRP3 (kryopirin)
Muckle–Wells sendromu	MWS	OD	NLRP3	1q44	NLRP3 (kryopirin)
Blau Sendromu	BS	OD	NOD2	16p12	NOD2 (CARD15)
Neonatal başlangıçlı multisistem inflammatuar hastalık	NOMID	<i>De novo</i> OD	NLRP3‡	1q44	NLRP3 (kryopirin)
Piyojenik artrit, pyoderma gangrenosum, ve akne sendromu	PAPA	OD	PSTPIP1	15q24–25	PSTPIP1 (CD2BP1)
Majeed sendromu	–	OR	LPIN2	18p11	Lipin-2
Ailesel soğuk otoinflatuar sendromu 2 (Guadeloupe fever)	FCAS2	OD	NLRP12	19q13	NLRP12
IL-1 reseptör antagonist eksikliği	DIRA	OR	IL1RN	2q14	IL-1Ra
Erken başlangıçlı enterokolit	IBD	OR	IL10RA IL10RB	11q23 21q22	IL-10R α IL-10R β
Eklem kontraktürü, kas atrofisi ve lipodistrofinin indüklediği pannikülit sendromu	JMP	OR	PSMB8	6p21	Proteasom subunit β 5i

Monogenik otoinflatuar hastalıklar klinik özelliklerine göre de sınıflandırılmıştır (1):

Peryodik Ateş Sendromları

AAA (Ailevi Akdeniz Ateşi);

MKD/HIDS (mevalonat kinaz eksikliği/hiperimmünoglobulin D sendromu);

CAPS (kriyopirin-ilişkili periyodik sendromu);

TRAPS (TNF reseptör-ilişkili periodik sendrom);

FCAS2 (Ailesel soğuk otoinflatuar sendrom 2)

Piyojenik Lezyonların Eşlik Ettiği Hastalıklar

DIRA (IL-1 reseptör antagonist eksikliği);

PAPA (piyojenik artrit, piyoderma gangrenosum ve akne) sendromu;

Majeed sendromu

Granüloamatöz Lezyonları olan Hastalıklar

Blau sendromu

Psöriazisin eşlik ettiği Hastalıklar

DITRA (IL-36 reseptör antagonist eksikliği)

Lipodistrofinin indüklediği pannikülitin eşlik ettiği Hastalıklar

JMP (eklem kontraktürü, kas atrofisi ve lipodistrofinin indüklediği pannikülit) sendromu;

CANDLE (Lipodistrofinin eşlik ettiği kronik atipik nötrofilik dermatoz ve ateş yüksekliği) sendromu

NNS (Nakajo–Nishimura sendromu)

Diğerleri

APLAID (PLC γ 2-ilişkili antikor eksikliği ve immun disregülasyonu) sendromu

Tablo 2: Monogenik Otoinflatuar hastalıkların klinik özellikleri (1)

Hastalık	Hastalık Başlangıç Dönemi	Atak Süresi	Abdomin al Ağrı	Cilt Döküntüsü	Soğuşun indüklediği Artrit	Kemik tutulumu	Kranial Sinir Tutulumu	Lenf nodu tutulumu	SAA Amiloidoz
AAA	Erken çocukluk	1-3 gün	Var	Erizipeloid eritem	Var	Yok	Yok	Olabilir	Var
TRAPS	Erken çocukluk	1-6 hafta	Var	Gezici eritem	Var	Yok	Okuler	Olabilir	Var
HIDS	İnfanıl	3-7 gün	Var	Makülopapüler	Var	Yok	Yok	Var	Nadir
FCAS	Erken İnfanıl	<24saat	Yok	Soğuşun indükledi ürtiker benzeri	Soğuşun indükledi Soğuşun indükledi	Yok	Okuler	Yok	Nadir- Geç başlangıç
MWS	Erken çocukluk	2-3 gün	Olabilir	ürtiker benzeri	Var	Yok	Var	Var	Var
NOMID*	Neonatal/ Erken İnfanıl	Devamlı alevlenere k	Nadir	ürtiker benzeri	Var	Kemiklerd e aşırı büyüme	Var	Var	Var
FCAS2	Erken çocukluk	1-2 gün	Var	Soğuşun indükledi ürtiker benzeri	Var	Yok	Var	Var	Yok
PAPA	Erken çocukluk	Haftalar	Olabilir	Piyoderma, kistik akne, apse	Var	Yok	Yok	Yok	Bilinmiyor
Blau syndrome	Erken çocukluk	Kronik	Yok	Papulonodüler	Var	Yok	Okuler	Var	Bilinmiyor
Majeed syndrome	Erken İnfanıl	3-4 gün	Yok	Nötrofilik dermatoz	Var	Multifokal osteomyeli t	Yok	Yok	Yok
DIRA	Neonatal/ Erken İnfanıl	Devamlı alevlenere k	Bilinmiyor	Ağır püstüller	Var	Multifokal osteolitik lezyonlar	Yok	Var	Bilinmiyor
JMP‡	çocukluk	Kronik	Yok	Eritamatöz, pannikülit, lipodistrofi	Eklem kontraktürleri	Yok	Bazal ganglion Kalsifikasy onu	Yok	Yok

2.1.2 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1.2.1 Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ateş, serözit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli, otoinflamatuar bir hastalıktır. Hastalık kendini sınırlayan ataklar ile seyreder. Bazı hastalarda cilt lezyonları, vaskülit ve amiloidoz da görülebilir. Hastalık Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap toplumlarında yaygındır. Türkiye’de görülme sıklığı 1/1073’dür. Taşıyıcılık oranı ise 1/5’dir. Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından, tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve beyaz küre yüksekliği olan 16 yaşında Yahudi bir kızda “olağandışı tekrarlayan peritonit” adı ile tanımlanmıştır. 1945 yılında ise hastalık; Siegal tarafından kendisinde ve New York’ta yaşayan 10 Ashkenazi Yahudisi’nde benzer kliniğin saptanması ile “Benign Paroksizmal Peritonitis” adı ile yeniden tanımlanmıştır. 1946 yılında A. Marmaralı tarafından Türkiye’den “ Garip bir Karın Ağrısı Sendromu” adı ile ilk AAA hastası bildirilmiştir (14). Hastalığın ailesel geçişi ve amiloidozla olan ilişkisi 1951 ve 1955 yıllarında Mamau ve Kattan tarafından gösterilmiştir. Sonrasında bu olgular için tekrarlayıcı poliserozit ve periyodik hastalık ismi verildi. En son olarak da 1958 yılında Heller ve Sohar tarafından ilk kez Ailesel Akdeniz Ateşi tanımı kullanıldı.

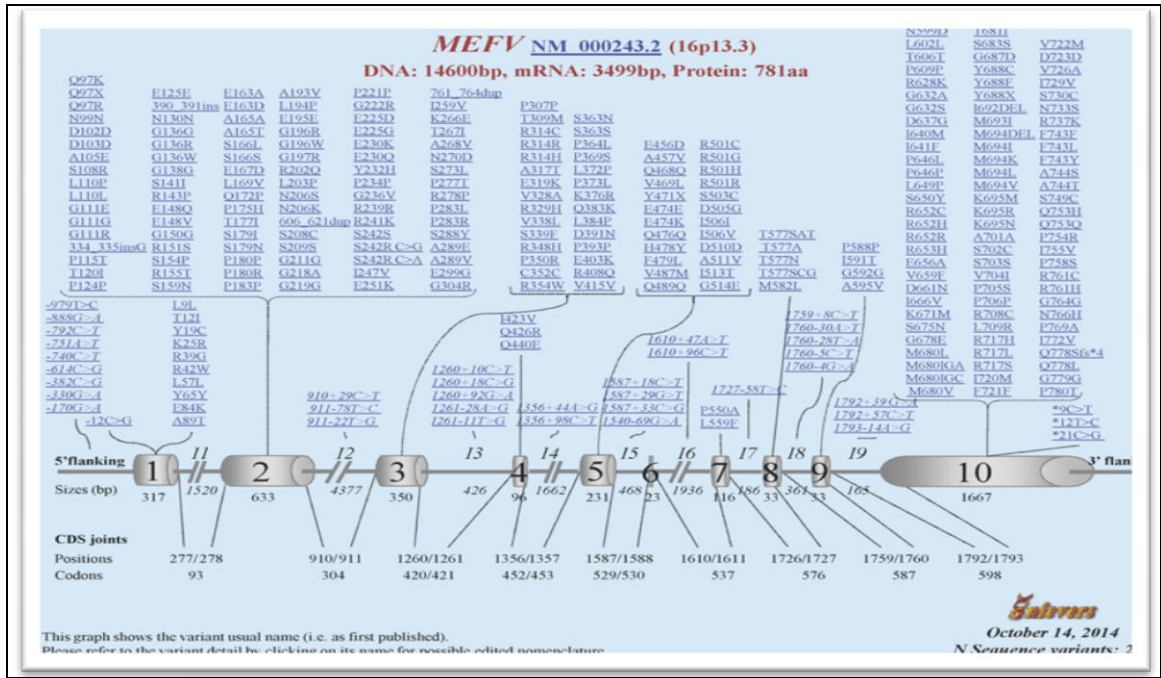
1972 yılında Emir Özkan ve S.E. Goldfinger tarafından, kolşisin tedavide etkin ajan olarak tanımlanmıştır. Hastalıkla ilgili en önemli gelişmelerden biri ise 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda pyrin/ Marenostin geninin izole edilmesidir .

2.1.2.2 Genetik

1992 yılında 16.kromozomun kısa kolu üzerinde (16p13.3) lokalize olduğu saptanan Mediterranean Fever (MEFV) geninin moleküler dizisi, iki farklı konsorsiyum tarafından eş zamanlı olarak 1997 yılında bulunmuştur. MEFV geni 3505 nukleotid içermekte ve 10 ekzondan oluşmaktadır. Uluslararası AAA konsorsiyumu tarafından Yunanca kelime olan "Pirin" (ateş), Fransız AAA konsorsiyumu tarafından ise Latince

bir kelime olan "Marenostrin" (bizim deniz) adı verilen 781 aminoasitlik bir proteini kodlamaktadır. Ekim 2014 İnfevers data-base verilerine göre MEFV geninde 300'ün üzerinde varyant ve mutasyonlar saptanmıştır (**Şekil-3**). Bunların çoğunluğu nükleotid değişimine neden olan nokta mutasyonlar olup büyük oranda 10. ekzonda toplanmıştır. En sık görülen beş mutasyondan 4'ü, ki bunlar en ağır klinik bulgu veren mutasyonlardır, 10. Ekzon üzerinde yer alan M694V, M680I, V726A, M694I ve 2. ekzon üzerinde yer alan E148Q'dur. Pirin proteini apoptozis, inflamasyon ve sitokinlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar; esas olarak nötrofil, makrofaj, eozinofil, fibroblast ve dendritik hücrelerde sentezlenir (15).

Şekil-3: MEFV genindeki mutasyon dağılımı



2.1.2.3 Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyolojisi

AAA Akdeniz toplumlarında sık görülmektedir. Yahudiler, Türkler, Ermeni ve Araplarda siktır. Nadir olmakla birlikte İtalya, Fransa, Almanya, İspanya, ABD, Japonya, Polonya, Brezilya Avustralya'da görülmektedir. Özellikle kuzey Afrikalı sefaradik Yahudilerinde hastalık şiddetli ve amiloidoz sık görülmektedir.

Türklerde AAA taşıyıcılığı 1/5 gibi yüksek oranlarda karşılaşılmıştır. Türkiye’de hastalığın görülme sıklığı küçük farklılıklarla İç Anadolu, Doğu Anadolu, Karadeniz bölgesi insanlarında Akdeniz insanlarına göre daha sık görülmektedir.

2.1.2.4 Patogenez

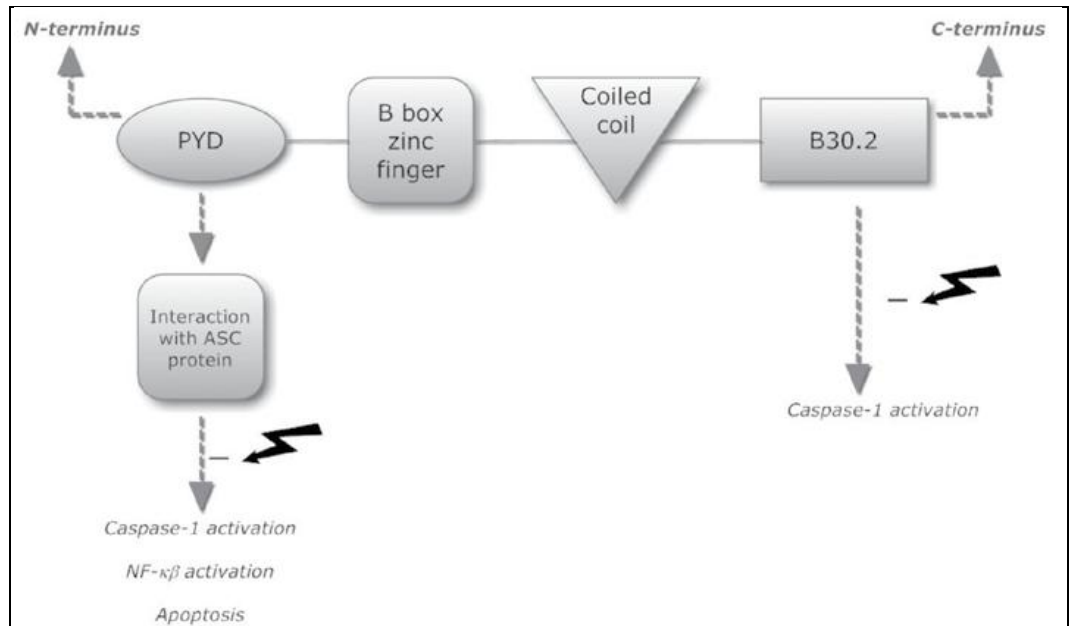
Patogenezde ileri sürülen hipotezlerden en çok kabul göreni; MEFV geninin kodladığı Pyrin/Marenostrin proteinin nötrofil aracılıklı inflamasyonu baskılamasında aksama olmasıdır. Mutasyona uğramış olan genin proteini, inflamasyondaki kontrol görevini yapamamaktadır. Bugün için tam olarak bilinmeyen nedenlerle uyarılmış olan inflamasyon durdurulamamakta ve ateşle birlikte belirli bölgelerde sınırlı inflamasyon atakları ile karakterize klinik tablo ortaya çıkmaktadır (16).

Pirin proteini N- terminalinde Pirin Domaini (PyD), merkezinde “B-box-zinc-finger” (BBZF) ve coiled-coil domaini (CCD) ile C-terminalinde ise B30.2 domaini (SPRY de denmektedir) taşır. Yapılan çalışmalarda AAA ile ilişkili 50’den fazla mutasyon B30.2 bölgesini ilgilendiren değişikliklere neden olmaktadır (17)(Şekil 4).

Pirin proteininin fonksiyonunu belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda bu proteinin ASC (apoptosis-associated speck like protein with a CARD) protein ile ilişkisi saptanmıştır. ASC; pirin domain(PyD) ve *Caspase recruitment domain*(CARD)’leri içeren 195 aminoasitten oluşan bir proteindir. ASC, Pirin domaini sayesinde diğer PyD içeren NLR [*nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) and leucine-rich repeat containing proteins*] proteinleriyle protein-protein etkileşimine girmektedir. Bu etkileşim birçok inflamazomun aktivasyon yolağını oluşturmaktadır. Aktive olan inflamazom molekülleri; apoptosis, IL-1 β ’nın aktive edilmesi ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1’in kaspaz 1’e dönüştürülerek aktive olması, inflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli olan NF- κ B aktivasyonunda rol almaktadır (18, 19). İnflamazom moleküllerinin aktivasyonu ile ASC, IL-1 β converting enzim olan prokaspaz-1’e bağlanarak aktifleşmesini sağlamaktadır. Aktif Kaspaz-1, pro IL-1 β ’yı IL-1 β ’ya çevirmekte ve salgılanan IL-1 β kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Bu inflamazom yolları sayesinde aktive IL-1 β ve IL-18 seviyeleri

artmaktadır. Pirin proteini fonksiyonel olduğunda, NLR ve AIM ilişkili (özellikle NLRP3 ilişkili) inflamazomları, ASC'ye bağlanarak, ASC-prokaspaz-1 birleşmesini engelleyerek IL-1 aktivasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (20, 21) Ayrıca PYD özellikle apoptoziste görev alan *death domain* (DD), *death effector domain* (DED) ve *caspase recruitment domain* (CARD) bölümlerine benzemektedir. Pirin parçası ASC proteinin PYD bölümüne bağlandığında apoptozis mekanizması da tetiklenir, NF-kappa B , kaspas 1 ve 5 ile IL-1 β 'nın aktivasyonu apoptozis yolağının aktif hale gelmesini sağlar. Mutant pirin ise ASC'ye bağlanamadığından apoptozis olmaz ve inflamasyon aktivasyonunu baskılayamaz.

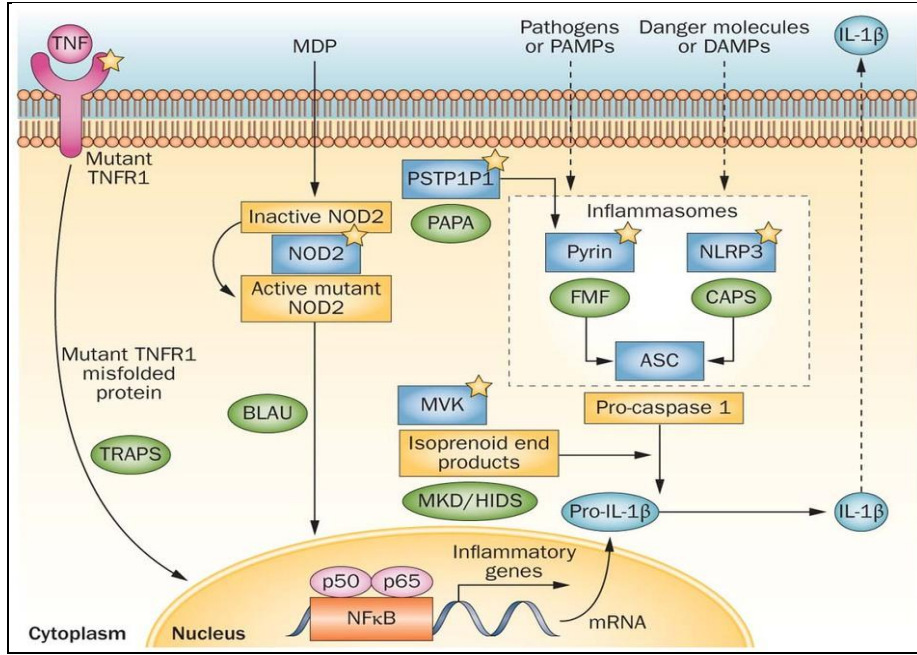
Şekil-4: Pirin proteini ve PYD ile moleküler interaksyonu. PYD:Pirin domain; ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD(29)



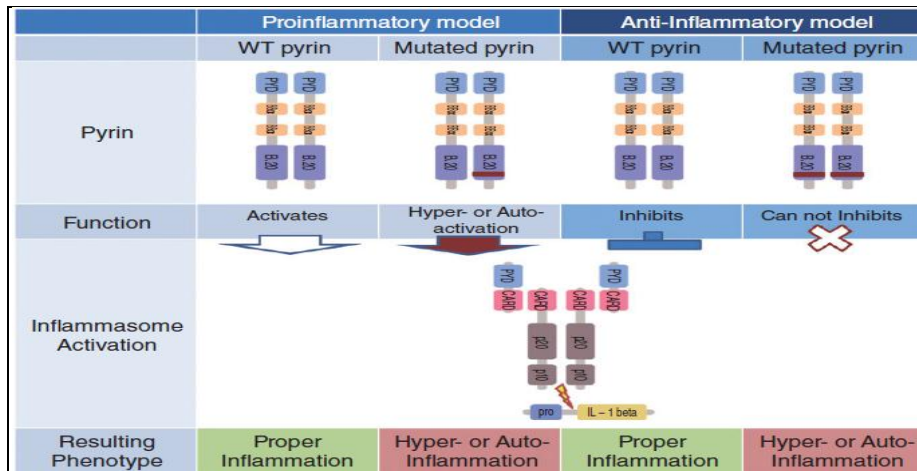
Bir diğer olasılık ise; bazı çalışmalarda pirin proteinin, ASC dimerizasyonunu sağladığı ve kaspaz aktivitesini indüklediği gösterilmiştir (**Şekil-6**). Son dönemde bu inflamatuvar yapıya pirin inflamazomu adı verilmektedir. Bu yolla pirin proteinin ASC dimerizasyonu ve kaspaz aktivasyonunu sağlamada Prolin-Serin-Trionin Fosfataz-İlişkili Protein1 (PSTPIP1) (ki bu proteinin mutasyonunda PAPA sendromu gözlenir)

pozitif indükleyici rolü vardır (22) (Şekil-5). Daha sonraki çalışmalarda pirin ve PSTPIP1, kaspaz aktivasyonun moleküler yolağının bileşenleri olduğu gösterilmiştir.

Şekil-5 :PSTPIP1'nin Pirin üzerindeki pozitif indükleyici rolü (1)



Şekil-6: Pirin proteininin proinflamatuar ve anti-inflamatuar etki mekanizmaları(23)



C5a inhibitör sekresyonunun da pirin ile düzenlendiği bildirilmiştir. Normal düzeylerde pirin ekspresyonu C5a inhibitör salınımını arttırmaktadır (104). Pirin salınımıyla ilgili defekt olduğunda ise C5a kompleman inhibisyon etkisi azalmakta ve bu da polimorfonükleer aktivitesini artırırken, inflamasyon kontrolünü azaltmaktadır (24). AAA'da; periton, plevra, perikard ve sinovyum gibi serozal bölgeler ile cilt ve vasküler yapılar etkilenmektedir. Ataklar sırasında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitesi artar ve granulositler serozal dokulara yönelir.

Fiziksel aktivite, psikolojik stres, menstruasyon ve yağdan zengin diyet atağı tetikleyebilen faktörler olarak bilinmektedir. H.Pylori pozitifliğinin de atakların sıklık ve şiddetini arttırdığı bildirilmiştir (25, 26).

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) inflamasyonda anahtar rol oynar ve Interlökin 1 (IL-1) üretimi ile ateş oluşmasına yol açar. IL-6 akut faz reaktanlarını harekete geçirir ve IL-8 kemoatraktan olarak rol oynar. Klinik remisyonadaki AAA'lı ve sağlıklı kişilerin TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri karşılaştırılmış, AAA'lı hastalarda kontrollere göre TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-8 düzeyleri belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin seviyesi atak esnasında artar ve ataksız dönemde de sağlıklı insanlar gibi normal düzeydedir ya da çok hafif yüksektir (27, 28). AAA hastalarında ataklar arasındaki dönemde sitokin transkripsiyon yolunun hatalı düzenlenmesi; ataklar arasında subklinik inflamasyonun devam ettiği hipotezini destekler.

AAA hastalarında 3 fenotip gösterilmiştir:

Fenotip 1: Hastalık tipik AAA atakları (ateş serözit, sinovit) ile başlar

Fenotip 2: Hastalar hiçbir atak geçirmeden ilk bulgu olarak amiloidoz ile başvururlar.

Fenotip 3: Semptomu olmayan fakat her iki alelde de MEFV mutasyonu olan hastalardır.

2.1.2.5 Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik

AAA, episodik ataklarla seyreden otinflatuar bir hastalıktır. Semptomlar hastaların %60'ında hayatın ilk dekatında, % 90'ında ise ilk iki dekatta başlar (29). Hayatın ilk yılında hastalığı belirlemek zor olsa da semptomlar ilk iki haftada bile ortaya çıkabilir. Klinik semptomların oluşu ve frekansı kişisel ve etniksel farklılıklar göstermektedir. AAA'nın en tipik semptomları ateş ve serozit ataklarıdır. Bunun yanısıra çok değişik atipik semptomlar da bildirilmiştir. Atakların süresi genellikle kısa olmakla beraber atağa eşlik edebilen artrit ve myalji daha uzun sürebilmektedir (30, 31). Semptomlar atağın başlamasından itibaren ilk 12 saatte en üst seviyeye çıkar. İyileşme spontan ve hızlı gerçekleşir. Ataklar arası dönemde klinik semptom gözlenmez. Atak sıklıkları çok değişkendir. Haftada 1 ataktan yılda 1 atağa kadar çok değişik sayıda olabilir.

AAA hastalarının yarısında atak başlangıcında çeşitli yapısal ve fiziksel bulgular açığa çıkar. Yerinde duramama, anksiyete, huzursuzluk, iştahta artış, tat duyusunda değişiklik atak başlangıcında eşlik eder. Bu döneme prodromal dönem adı verilir. Prodromal belirtiler çıkışından azami 20 saat içinde atak başlar (32).

Ateş, AAA' nın önemli bulgusu olup tanı koydurucu temel semptomlarından biridir. AAA'nın en sık bulgusu ateştir. Hastaların %90'ında görülür. Vücut sıcaklığı genellikle 38 C°nin üzerindedir. Ateş kendiliğinden oluşur; çok hızlı yükselir, plato yapar ve aniden düşer. Genellikle 24-72 saat sürer. Ağrı ya da başka inflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle çocuk hastalarda görülebilir. AAA'nın bu fenomeni çoğu zaman yanlılıkla viral faranjite veya tonsillite bağlanır.

Karın ağrısı AAA hastalarının yaklaşık %90'ında görülür. Karın ağrısı atakları genellikle ani başlangıçlı ve ateş ile birlikte karının herhangi bir bölgelerinden başlayıp tüm karna yayılan ağrı olarak ortaya çıkar. Ağrının şiddeti hafif sancıdan akut batın tablosuna kadar değişebilir. Atak sırasında karında distansiyon, karın kaslarında hassasiyet, defans, rijidite (tahta karın), reband ve peristaltizmde yavaşlama olabilir. Barsak peristaltizminin azalması sonucunda konstipasyon gelişebilir. Ayakta direkt karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Hastaların %10-20'sinde ishal

görülebilir. Nadiren de olsa nötrofil hücre akümülyasyonun neden olduğu peritondaki akut inflamasyon, fibrotik adezyonlar oluşturur ve buna bağı mekanik ileus gelişebilmektedir (33). AAA'lı bazı kadın hastalardaki sterilite bununla açıklanabilir. Ayrıca akut apandisit zannedilip apendektomi yapılan AAA hastalarında, AAA olmayan opere olmuş hastalara göre daha sık fibrotik adezyonlar ve mekanik ileus tablosuyla karşılaşmaktadır (29). Geçmişte hastaların steril inflamasyona bağı peritonit dışında, negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, eksploratif laporotomi ya da laporoskopi hikayesi bulunur. Atak başladıktan 6-12 saat sonra semptomlar azalmaya başlar ve 24-48 saat içinde atak öncesine geri döner (34,35).

Eklem ağrısı, AAA'nın sık görülen bulgularından birisidir. Çocukluk döneminde başlar ve hastaların yaklaşık %20-70'inde görüldüğü ve %10'unun ana semptom olduğu bildirilmiştir (36,37,38.). Tipik olarak, gezici olmayan, eklemde hasar yapmayan, eklemleri asimetrik olarak tutan, mono veya oligoartiküler artrit tarzındadır. Genellikle büyük eklemler tutulur. En sık tutulan eklem, alt ekstremit (ayak bileğı, diz, kalça) eklemleridir. Artritle birlikte ciltte kızarıklıklar da görülür. 39-40°C' yi bulan ateşle birlikte eklemde kızarıklık, şişlik, ısı artışı olur. Çoğunlukla atak bir hafta içinde gerilerken yaklaşık %5 hastada, özellikle diz veya kalça eklemine, uzamış artrit atakları olabilir. Hastaların çoğunda artrit tamamen iyileşmesine rağmen bazı kronik artritli (özellikle kalça eklemine uzun süreli artritinde) vakalarda eklem için yıkıcı karakterde olabilir ve hastalarda sekel gelişebilir. Kimi çalışmalarda kalça eklemi tutulumu olan hastaların %30'u artroplasti operasyonları geçirdiğı gösterilmiştir (39, 40).

AAA'lı hastaların %20-40'ında miyalji görülür. AAA hastalarında miyalji semptomları 5 nedenle olur:

- 1- Çocukluk dönemi aşırı egzersize bağı kas ağrıları
- 2- Gelişen fibromyaljiye bağı kas ağrıları
- 3- Uzun süren febril miyalji
- 4- Ataklara bağı kas ağrıları
- 5- Kolşisin tedavisine bağı miyalji ve miyopati.

Genellikle ağrı alt ekstremitelerde uzun süre ayakta durduktan ya da fizik egzersizden sonra ortaya çıkar. Akşam vaktinde ortaya çıkan miyalji bir kaç saat kadar kısa sürebileceği gibi maksimum 2 gün devam edebilir. Ağır miyaljide atak sırasında artrit de gelişebilir. Çoğunlukla dinlenmekle veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAID) düzelir (35).

Yapılan çalışmalarda AAA hastalarında fibromyalji sendromu insidansının yükseldiği saptanmıştır (41,42).

Hastaların %25-50' sinde göğüs ağrısı görülebilir. Çoğunlukla tek taraflı plörite bağlıdır. Kısa sürmesi ile bakteriyel enfeksiyonlardan ayrılır. Plevral mayi ve nefes alıp vermekle değişen ağrı gibi özellikleriyle diğer plevral ağrılara benzer niteliktedir. Amiloidoz sonucu gelişen nefrotik sendromlu hastalarda hiperkoagülopati riski artar ve nadir de olsa pulmoner tromboembolizm görülebilir (43,44,45)

Nadiren perikardit kaynaklı göğüs ağrısı da olmaktadır (AAA hastalarının %0,7'sinde). 1-14 gün sürer ve sekel bırakmaz. Tamponada kadar ilerleyebilir.

İnflamasyonun aterojenik etkisi bilinmektedir ve kimi otoinflamatuvar romatik hastalıklarda erken yaşta kardiyovasküler mortalite yükselmiştir. AAA hastalarında atak ve ataklar arasında endotelial hücre hasarı bulguları ispat edilmiş olmasına karşın kardiyovasküler mortalitede artış saptanmamıştır.

Hastaların %4 ile %37'sinde cilt bulguları saptanmıştır (46). En sık görüleni erizipel benzeri eritem olup AAA'lı çocukların %11'inde görülür. Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntülerdir. Sıcak, ağrılı ve şiş olup 10 ile 35 cm'lik bir alanı kaplar (47). Çoğunlukla alt ekstremitelerde ayak bileği ile diz arasında ayak sırtında bulunurlar. Beraberinde 1-2 gün süren ateş yüksekliği ve artralji bulunabilir (48, 49,50).

Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodosa (PAN), Behçet Hastalığı gibi vaskülitler AAA olan hastalarda daha sık görülmektedir. Ankilozan spondilitin de AAA hastalarında daha sık görüldüğünü gösterilmiştir (51, 52).

Sistemik amiloidoz AAA'nın en ciddi komplikasyonudur. Biriken amiloid fibrilleri AA (Amyloid associate chain) tipindedir ve kronik inflamasyona bağlı olarak sekonder gelişmektedir. Tedavi edilmemiş AAA hastalarında mortalitedeki en önemli

neden sekonder amiloidozdur. Karaciğerde yapılan bir akut faz proteini olan serum amiloid A'nın (SAA) yıkım ürününün çeşitli organlarda birikmesi sonucu gelişir. Böbrekler, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, akciğerler, testisler, tiroid ve adrenaller en sık tutulan organlardır (53). AAA'lı hastalarda SAA üretiminde artış vardır, ancak SAA'nın artmış konsantrasyonu amiloidoz gelişimini açıklamak için yeterli değildir. Çevresel etkenlerin de rolü olabileceği düşünülmektedir. Son dönemlerde ise AAA ile ilişkili amiloidoz gelişiminde MEFV mutasyonu dışında daha farklı genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, SAA α/α genotipine sahip erkek hastalarda amiloidoz gelişimi açısından risk olduğu gösterilmiştir (54). Asemptomatik olan AAA hastalarında da amiloidoz gelişmektedir.

2246 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada M694V homozigot taşıyan hastalarda, homozigot mutasyon taşıyan diğer AAA hastalarına göre amiloidoz gelişme riski 6 kat artmıştır (55).

Böbrekte amiloid birikimine bağlı gelişen böbrek yetmezliği hastalığının en ciddi komplikasyonudur. Amiloidoz nefropatisinin 3 evresi mevcuttur; proteinürik, nefrotik ve üremik evredir. Proteinüri başlangıcından itibaren 2- 13 yıl arasında son dönem böbrek yetmezliğine geçiş olur (56).

2.1.2.6 Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuvar

Ataklar sırasında sık karşılaşılan bulgular sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızındaki artış ve akut faz reaktanları olan CRP, Serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4'deki artış gözlenmektedir. Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmesine karşın son zamanlarda serum amiloid A'nın (SAA) subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır(57). İdrar tetkiki normaldir. Atak sırasında geçici proteinüri ve mikroskopik hematüri olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda IL1, IL6, IL8 ve TNF α atak sırasında hastalarda yüksek bulunmuştur (57, 58).

2.1.2.7 Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı

AAA'da tanı, klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile konulabilmektedir. Hastanın

mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle AAA'dan şüphelenilen hastalarda tanının kesinleşmesi için MEFV gen analizi önerilir. MEFV gen analizinde en sık M694V, M680I, V726A ve E148Q mutasyonları görülür; bu mutasyonlar hastaların %85'inde bulunmaktadır (59). Klinik olarak AAA düşünülen hastaların genetik taramasında ancak % 80 oranında homozigot mutasyon ya da bileşik mutasyon görüldüğünden, kuvvetle AAA düşünülen hastalarda heterozigot mutasyon varlığında ya da her iki alelde mutasyon saptanmadığında da, tanı kesin kabul edilerek tedavi başlanmalıdır. Bu gibi durumlarda kolşisine tedavisine yanıt varlığı AAA tanısını destekler niteliktedir (60). Ailevi Akdeniz Ateşi tanısında gen analizi dışında spesifik laboratuvar testleri bulunmamaktadır. İnflamatuvar olayı yansıtan testler (C-reaktif protein, sedimantasyon hızı, fibrinojen, Serum amiloid A, tam kandaki lökosit sayısı, seruloplazmin, haptoglobulin) tanıya yardımcı olmaktadır.

Günümüzde Tell- hashomer kriterleri ve Livneh ve arkadaşlarının önerdiği klinik tanı kriterleri olmak üzere sık kullanılan iki sınıflama kriteri (tablo 3 ve 4) bulunmaktadır (61).

Tablo 3: Tell- hashomer Kriterleri

Tell- hashomer kriterleri	
Major Kriterler	Minör Kriterler
1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması 3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt	1. Tekrarlayan ateş atakları 2. Erizipel benzeri eritemin varlığı 3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 major veya 1 major +2 minör kriter	
Muhtemel tanı: 1 major + 1 minör kriter	

Tablo 4: Livneh Kriterleri

Livneh ve arkadaşlarının önerdiği kriterleri	
Major Kriterler	Minör Kriterler
1. Yaygın peritonit 2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Ateş (tek başına) 5. İnkomplet abdominal atak	1. İnkomplet Göğüs atağı 2. İnkomplet Eklem atağı 3. Egzersizle bacak ağrısı 4. Kolşisine iyi cevap
Destekleyici kriterler	
Ailesinde AAA bulunması Etnik kökenin uyumlu olması Atakların 20 yaşından önce başlaması Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi Atakların kendiliğinden geçmesi Ataklar arası semptom olmaması	Geçici enflamasyonu gösteren anormal test bulgularının varlığı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı) Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri Gereksiz laparotomi veya apendektomi hikayesi Akriba evliliği
Tipik Olmayan Ataklar: Vücut ısısının <38°C olması Atak süresinin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta) Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması Lokalize abdominal atakların olması Spesifik eklemler dışında eklem tutulumunun olması	
Tipik atak: Tekrarlayan ≥ 3 aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması; ateş $\geq 38^\circ\text{C}$	
Kesin tanı için; 1 major veya 2 minör veya 1 minör +5 destekleyici kriter gerekmektedir.	

2.1.2.8 Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi

AAA hastalığının ana tedavisi profilaktik günlük oral kolşisin kullanımıdır. AAA hastalarında günlük 1-2 mg kolşisin kullanımı tüm hastaların neredeyse tamamında amiloidoz gelişimini ve %60-70 hastada atak gelişimini önler. Kolşisin dozu en fazla 2 mg/gün'e kadar çıkarılabilir. Maksimum kullanılabilen dozda bile %20-30 hastada parsiyel yanıt alınmaktadır. %5'inde ise tedaviye hiç yanıt alınamamaktadır. Kolşisin AAA ataklarını önlemede etkisiz olsa bile proteinüri gelişimini engellemektedir. Amiloidoza bağlı proteinüri gelişse bile proteinüri artışını durdurduğu ve gerilettiği tespit edilmiştir. Atak döneminde semptomları baskılamada etkisi yoktur.

Kolşisinin antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkili bir ilaçtır. Polimorfonükleer hücrelerden sitokin salınımını engeller. E-selektin ve α selektin

salınımını engeller. Lökositin intraselüler fibriler yapısı bozduğu için kemotaksisi, mitoz ve ekstra selüler boşluğa kollajen transportu bozulur.

MEFV gen mutasyonu olan ve semptom saptanmayan hastalarda kolşisin tedavisi tartışmalıdır. Semptom gelişmediği halde subklinik inflamasyon gözlenen olgular mevcuttur. Özellikle M694V homozigot mutasyonu taşıyan, semptom gözlenmeyip amiloidoz gelişen hastalar da bildirilmiştir. M694V homozigot mutasyon taşıyan hastalara profilaktik kolşisin tedavisi önerilmektedir.

En sık gastrointestinal yan etkiler görülür. Nadir olarak kemik iliğini baskılar. Kas ağrıları yapabilir. Kolşisin kullanan erkek hastalarda infertilite (oligospermi, azospermi, sperm penetrasyon bozukluğu) gelişebilir.

Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda IL-1 inhibitörleri (*anakinra*, *rilonacept* , *canacunimab*) son dönemlerde önerilmektedir.

2.1.3 KRIYOPİRİN İLİŞKİLİ PERİYODİK SENDROMLAR

Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar [“Cryopyrin Associated Periodic Syndromes”(CAPS)], NLRP3 mutasyonu ile ilişkili, otozomal dominant geçişli, nadir görülen bir grup otoinflamatuvar hastalıklardır. NLRP3 geni 1q44 lokusunda bulunmaktadır. Kriyopirin proteini kodlayan NLRP3 geninde genellikle gende fonksiyon artışına (“*gain of function*”) neden olan heterozigot mutasyonlardan dolayı hastalık oluşmaktadır. Amerika’da insidansı 1/1000000 olarak kabul edilmektedir. Fransa’da ki prevalansı ise 1/360000 olarak raporlanmıştır (62, 63). CAPS hastaları sıklıkla sporadik vakalardır. Klinik belirtilerin şiddetine göre değişen üç tipi vardır.

- 1- Ailesel Soğuk İlişkili Otoinflamatuvar Sendrom [“Familial Cold Autoinflammatory Syndrome” (FCAS)]
- 2- Mackle-Well Sendromu (MWS)
- 3- Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık[“Neonatal onset Multisystemic Inflammatory Disease” (NOMID)/ Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artiküler Sendrom [“Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome” (CINCA)] (**Şekil 7**)

Bu hastalık grubuna “kriyopirinopatiler” adı verilmiştir.

Şekil-7: CAPS hastalıklarının hafif klinik bulguları olandan şiddetli klinik bulguları olan hastalığa göre sıralanışı

RANGE OF SEVERITY OF CAPS INFLAMMATION		
mild FCAS	moderate MWS	severe NOMID

2.1.3.1 PATOFİZYOLOJİSİ:

CAPS grubu hastalıklara neden olan sorumlu gen NLRP3, NLR ailesi üyesi olup, doğal bağışıklık sisteminde görev alan Kryopyrin proteinini kodlar. Kryopyrinin normal fonksiyonu, kaspaz-1 ve adaptör proteinlerle makromolekül kompleksi oluşturur, ki bu yapıya NLRP3 inflamazomu denir. Doğal bağışıklık sistemini aktivasyonunda DAMPs (“*Danger associated molecular patterns*”) ve PAMPs (“*Patogen associated molecular patterns*”) gibi çeşitli stimülanlar bulunmaktadır. Bu stimülanlar NLRP3 inflamazomunu aktive eder. Kaspaz-1 aktive olur ve pro-IL-1 β , aktif IL-1 β ’ya dönüştürülür (64,65). CAPS’in patofizyolojisinin merkezinde monosit, makrofaj ve kondrosit hücrelerinden, aktif IL-1 β ’nın aşırı üretilmesi yatmaktadır. IL-1 β , ateş ve inflamasyonu indükler, hastalıklarda görülen semptomların gelişmesine neden olur. IL-1 β ’nın sekresyonu nötrofil migrasyonunu ve kapiller duvar kaçaklarını artırır. Bu durum non-pürütik ürtiker benzeri kızarıkların oluşmasına neden olur. CAPS hastalıkları otozomal dominant kalıtmıli olup, genellikle NLRP3 genindeki missense mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Fakat klinik CAPS hastalıklarıyla ilişkili ise, mutasyon saptanan hastalarla benzer öneme sahiptir. Klinik belirtilerin ağırlığı ve tedavide IL-1 β blokörlerinin etkisi, mutasyonlardan bağımsız olarak, IL-1 β ’nın aşırı üretimine bağılıdır (66).

2.1.3.2 CAPS KLİNİK

1- Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome;FCAS)

Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom (FCAS) ilk 1940'da tanımlanmış olup, CAPS grubu hastalıkların en hafif klinik seyirli olanıdır. Doğduktan hemen sonra ya da yaşamın ilk 6 ayında başlar. FCAS, soğuğa maruziyet sonrası gelişen tekrarlayan ateş, artralji ve ürtiker benzeri kızarıklarla karakterizedir. Soğuğa hassasiyet hemen hemen spesifik bulgusu olup, klinik belirtiler soğuğa maruziyetten ya da hızlı sıcaklık düşüşlerinden 1-2 saat içinde ortaya çıkar. Kızarıklık genellikle ilk tespit edilen belirti olup, CAPS'in üç alt tipinde de anahtar bulgusudur. Bu kızarıklar, gezici makülopapüler kızarıklar olup, ürtikeri andırır tarzdadır ve genellikle püritik olmayan döküntülerdir. Tipik olarak kaşıntısızdır, ancak kaşıntılı, ağrılı ya da hepsi bir arada olabilir. Lezyonların histopatolojik incelemesinde karakteristik olarak, retiküler dermiste aralıklı intersitisyel nötrofil infiltrasyonu mevcuttur (67). Perivasküler ya da peri-ekrin nötrofil infiltrasyonu CAPS'i düşündürmelidir. Ataklar genellikle 24 saatten kısa sürer. Baş ağrısı, terleme, uyuşukluk ve %5'in azında amiloidoz görülür. Diğer sık görülen semptomlar, konjunktivit, kas ağrısı, bulantı.

2-Muckle-Wells Sendromu (MWS)

MWS, kliniği orta şiddette olan CAPS grubu hastalık olup, ilk 1962'de tanımlanmıştır. MWS'da da FCAS gibi tekrarlayan ateş, ürtiker benzeri döküntü ve artralji görülmesine rağmen, MWS'da, FCAS'tan farklı olarak, bu semptomların çıkması sıcaklık değişimiyle ilişkili değildir (**Şekil-8**). Hastaların %70'inde sensörinöral işitme kaybı gelişir (67). Bunlara ek olarak, konjunktivit çoğunlukla episklerit ve iridosiklitile ilişkilidir. MWS hastaları genellikle günlük kronik semptomları vardır. AA tipi amiloidoz uzamış kronik inflamasyona bağlı olup, genelde proteinüriyle başlar ve renal yetmezlik gelişir. Amiloidoza bağlı birçok ağır komplikasyonlar görülebilir. MWS hastalarının yaklaşık % 25'inde amiloidoz gözlenir.

Şekil-8: MWS’de gözlenen ürtiker benzeri cilt döküntüsü



3-Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık[“Neonatal onset Multisystemic İnflammatory Disease” (NOMID)/ Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artiküler Sendrom [“Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome” (CINCA)]

CINCA/NOMID en ağır kripyrinopatidir. Bu sendrom ilk olarak Prier&Griscelli ve Hassink&Goldsmith tarafından 1980’lerin başında tanımlanmıştır. FCAS ve MWS gibi periyodik ateş ve ürtiker benzeri cilt döküntüleri mevcut olup, NOMID’de hemen hemen bütün hastalarda santral sinir sistemi anomalileri gelişir. Bu anomaliler işitme kaybından aseptik menenjitte kadar çok çeşitlidir. Sonuç olarak mental retardasyon

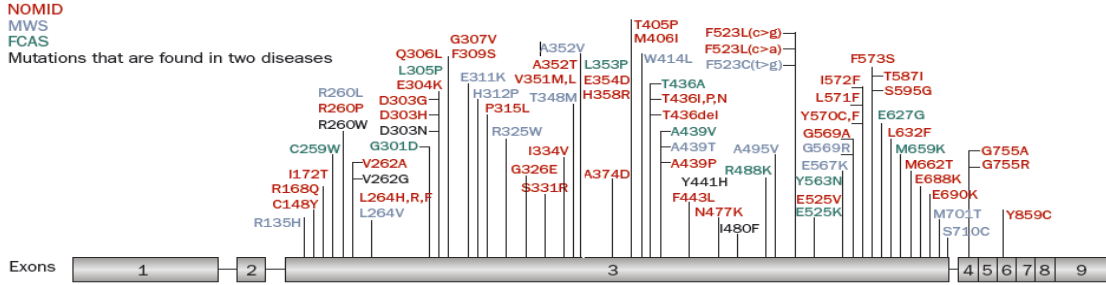
gelişir. semptomlar hastalığın şiddetinin değişkinliğiyle ilişkilidir. Ufak çocuklarda baş ağrısı, kusma, huzursuzluk, fundoskopide papilödem semptomları görülür.

Progresif işitme kaybı persistan kohlear inflamasyona bağlı gelişir. Kohlear inflamasyonu gadolinium kontrastlı MR görüntülemeyle tespit edilmektedir. Bu fenotipte MWS'ye göre kemik ve eklem tutulumu daha ağırdır. NOMID/CINCA hastalarında belirgin osteoartropati, genişlemiş eklem ve özellikle uzun kemik epimetafizyel kıkırdakta aşırı büyüme görülür. Aşırı büyümüş kıkırdak yapılarının histolojik incelemesinde kartilaj hücre kolonlarında komple disorganizasyon ve kıkırdak içeriğinde düzensiz metakromazi oluşmaktadır, fakat inflamatuvar hücre infiltrasyonu yoktur. Kıkırdak aşırı büyümesi 3 yaşından önce başlar. Sonuçta, osteoartropati aşırı büyüme, iskelet gelişimi sırasında oluşan deformiteler, erken gelişen dejeneratif artropati gelişir. Patellanın ve distal femurun aşırı büyümesi NOMID/CINCA için karakteristik bir bulgudur. Hastalar çoğunlukla prematür doğar. Ek olarak hastaların üçte birinde tipik yüz görünümü vardır; frontal belirginleşme, eğer görünümlü burun ve fasial hipoplazi. Yaş ilerledikçe, MWS'de olduğu gibi, NOMID/CINCA'da da AA tipi amiloidoz gelişir.

Cryopyrinopatileri birbirinden ayırmak güçtür. Örtüşen çok bulguları vardır. 2007 yılında Brezilya'da, hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında genotip fenotip ilişkisine bakılmış, NLRP3'te bulunan aynı mutasyon hem FCAS hem de CINCA/NOMID'li hastalarda saptanmıştır. Ancak son dönemlerde mutasyonlarla kliniğin şiddeti arasında bağlantı saptanmıştır (A352V MWK ile ilişkilendirilirken, L353P FCAS ile ilişkilendirilmektedir) (68). CAPS hastalarının neredeyse hemen hemen tamamında ekzon 3'deki missense mutasyonlar sorumludur (69) (**Şekil-9**).

NLRP3 geninde klinikle ilişkilendirilen V198M, Q703K ve R488K gibi varyantların etkinliği tam olarak bilinmemektedir. Sağlıklı popülasyonun %1'in üzerinde bu varyantlara saptanmış olmasına rağmen klinikte hafif şikayetlerle ilişkilendirilmesi düşük penetranslı mutasyonlar diye adlandırılmasına neden olmuştur (68,71).

Şekil-9: NLRP3 mutasyonlarının ekzonlara göre dağılımı



2.1.3.3. Prognoz

CAPS ömür boyu süren bir hastalıktır. FCAS'ın uzun dönem prognozu iyidir ancak tekrarlayan ataklar yaşam kalitesini etkiler. MWS ve CINCA/NOMID prognozları, amiloid birikimi nedeniyle oluşan organ yetmezliklerine bağlıdır. Sistemik amiloidoz böbrek yetmezliğine neden olabilir ve hasta 5-10 yıl içerisinde kaybedilir. Yaşam kalitesi, nörolojik, oküler, kemik ve eklem tutulumlarıyla işitmenin bozulması nedeniyle etkilenir. Erken teşhis ve tedavi inflamasyonu baskılar ve prognozu iyileştirir. Tedaviye hemen başlanması uzun dönem prognozun iyileştirilmesi için, özellikle aseptik menenjit gelişimi ve eklemlerdeki etkilenim açısından, yaşamsal ve önemlidir.

2.1.3.4. TANI

CAPS'in tanısı öykü, klinik bulgular ve nihai olarak genetik confirmasyonla konur. Pediatrik romatolog, göz, KBB, radyolojik değerlendirme ilişkili hastalıkların ayırt edilmesinde yardımcı olur.

2.1.3.5. Laboratuvar Bulgular

CRP ve serum AA gibi akut-faz proteinlerin seviyesinde yükseklik vardır. Nötrofili görülür. Beyin omurilik sıvısı çalışmalarında, MWS ve CINCA/NOMID hastalarında polimorfonükleer hücrelerde artış, protein konsantrasyonlarında yükseklik ve intrakranial basınç artışı görülebilir.

Beyin görüntülemesinde tipik olarak sulkusların belirginleşmesi ile birlikte ventriküler dilatasyon ve santral atrofi saptanır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme kemik ve eklem tutulumlarını tanımlamada yardımcı olur. Radyolojik görüntülemelerle özellikle distal femurda metafizyel yıpranma ve kadeh görüntüsü, büyüme plağında genişleme saptanır. Gadoliniumkontrastlı MR görüntülemesinde kondro-osseöz bileşkede beneklenme görülür.

2.1.3.6. Histolojik Bulgular

Ürtiker benzeri cilt lezyonlarında saptanan histolojik bulgular CAPS hastaları için karakteristik bulgulardır. Aşırı büyümüş kıkırdak dokusunun histolojik bulguları çoğunlukla mevcuttur. Kartilaj hücre kolonlarında komplek disorganizasyon ve kıkırdak içeriğinde düzensiz metakromazi oluşmaktadır, fakat inflamatuvar hücre infiltrasyonu yoktur.

2.1.3.7. TEDAVİ

Hastalığın patofizyolojisi IL-1 yolağını ilgilendirdiği için IL-1'i hedefleyen tedaviler geliştirildi. IL-1 reseptör antagonisti olan *anakinra*, çözünmüş IL-1 reseptör tuzaklayıcısı *rilonacept* ve IL-1 monoklonal antikoru olan *canakinumab* CAPS hastalarında, mutasyon saptansın ya da saptanmasın, etkin olarak kullanılmaktadır. Ek olarak ateş, cilt döküntüsü, konjuktivit, eklem ağrısı ve sistemik inflamasyonu baskıladığı, ayrıca MWS'lu hastalardaki işitme kaybının geri döndürüldüğü, ESR,CRP ve SAA seviyelerinin baskılandığı tespit edilmiştir (72). Anakinra tedavisi ile NOMID hastalarında menenjitin geriletildiği, oküler ve koklear inflamasyonun baskılandığı gösterilmiş olup; NOMID tedavisinde FDA onayı almış tek ilaçtır (73). Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç ve kortikosteroid tedavisi atak zamanı geçici rahatlamaya neden olur. Kolşisin ise etkisizdir.

2.1.4. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR İLİŞKİLİ PERİYODİK SENDROM (TRAPS)

Bu sendrom ilk defa 1982 yılında Williamson ve arkadaşları tarafından, İrlanda-İskoç kökenli bir ailede tekrarlayan ateş ataklarına eşlik eden, karın ağrısı, miyalji ve eritemler şeklinde tanımlanmış ve Familial Hibernian Ateőı olarak adlandırılmıştır. Birçok etnisiteden TRAPS vakaları bildirilmiştir.

1999 yılında McDermott ve ark. tarafından hastalığın 12p13.3 lokusunda TNFRSF1A genindeki mutasyonlarla ilişkili olduğu saptandı. Kalıtımı şekli otozomal dominant geçişlidir. Çoğunlukla sporadik vakalar saptanmıştır. İnfevers verilerineğore 100’den fazla mutasyon bildirilmiştir. TNFRSF1A geni TNF reseptörünü kodlar. 55 kDA TNF reseptörü hücre membranında eksprese olur ve bu reseptörün proinflamatuvar etkisi vardır. Reseptör NF- κ β üzrinden inflamasyonu, Kaspaz-3 enzim aktivasyonu ile apoptozisi aktive eder. TNFRSF1A mutasyonları otoinflamatuvar etkiye yol açar. Mutasyona bağlı olarak hücre yüzeyindeki reseptör ekspresyonu azalır, anormal oligomerizasyon vve katlanmalar nedeniyle endoplazmik retikulumda retansiyona neden olur. TNF mutant formadaki reseptöre bağlanamamasına ve bu da ligant bağımsız sinyallerin azalmasına neden olur, TNF’nin indüklediği apoptoziste düşüş gözlenir. Endoplazmik Retikulumdahatalı katlanmışproteinlerin birikmesi strese neden olur ve buna cevap olarak proinflamatuvar mediatörler salınır. Bu inflamatuvar etki, TNF-TNF reseptör etkileşiminden bağımsız gerçekleşir. Stoplazmada biriken mutant TNFR1 oligomerleri “Death Domain” (DD)’in sinyal kaskatlarını uyarmasına neden olur. Bu olay ligant bağımsız olup, inflamatuvar yanıtı neden olur.

2.1.4.1. KLİNİK

TRAPS’ta da diğer otoinflamatuvar sendromlar gibi ateş, ağrı ve inflamatuvar bulgularla karakterize akut ataklar görülmektedir. Diğer otoinflamatuvar hastalıklaragre daha uzun atak süresine sahiptir, göz ve cilt bulguları daha çok göze çarpar. Atak süresi 6 gnle 6 hafta arasında değişmekle birlikte, ortalama 1-4 hafta kadardır (4). Atak sırasında ateş, kas ağrıları, cilt bulguları, göz semptomları ve abdominal bulgular görülebilir. Atakları minör travmalar, stres, aşırı egzersiz ve enfeksiyonlar

tetikleyebilmektedir. Ateş genellikle 38 C'nin üzerinde olup hemen hemen tüm hastalarda atak süresince devam eder. Şiddetli miyalji TRAPS'ın majör klinik bulgusudur ve hastaların hemen hemen tümünde gözlenir. Miyalji atağın seyrine göre artabilir ya da azalabilir. TRAPS hastalarında cilt döküntüleri kendine has, belirgin gövde ve ekstremitelerde maküler alanlar ve eritem şeklinde meydana gelir. Miyaljinin olduğu kas bölgesinin üzerinde görülen gezici, eritematöz döküntüler TRAPS için karakteristiktir. Lezyonlar selülide ve yara benzeri, genelde sıcak, dokunmaya hassas ve ağrılı lezyonlar olup süperfasya ya da derin perivasküler mononükleer infiltrasyonlardan meydana gelir. Fasyaya yerleşen inflamasyon kas ağrılarının temelini oluşturur (75). Daha nadir olarak bazı hastalarda ürtiker plakları da görülebilir. TRAPS'ta artrit oldukça nadir olup, genelde erozyon yapmayan, asimetrik bir monoartrit şeklindedir. Buna karşın vakaların % 70-80'inde ataklar sırasında artralji görülmektedir. TRAPS'ta ataklar sırasında göz bulguları da sıklıkla görülebilir. En sık periorbital ödem ve konjonktivit görülmektedir. Ataklar sırasında genellikle abdominal bulgular, peritoneal irritasyon ve inflamasyondan kaynaklanan karın ağrısı meydana gelir. Buna zaman zaman kusma ve kabızlık da eşlik edebilir. Kimi hastalarda göğüs ağrısı da mevcuttur. Skrotal infiltrasyon nadir olsa da bu hastalıkta da görülmektedir.

Sistemik amiloidoz TRAPS'ta %25 oranda görülebilen ciddi bir komplikasyondur.

2.1.4.2. Laboratuvar

SAA , CRP gibi akut faz reaktan proteinlerinde klinik ataklarla ilişkili olarak artış görülür. Lökositoz ve trombositoz gözlenir.

2.1.4.3. TANI

Spesifik tanı TNFRSF1A genindeki mutasyonların saptanmasıyla konur. Çoğunlukla 2,3,4 ve 6. Ekzonlar arasında tek nükleotid içeren missense mutasyonlar görülür. Bu bölge reseptörün birinci ve ikinci sisteinden zengin ekstraselüler bölgesini oluşturur (CRD1 ve CRD2). Genotip- fenotip çalışmaları sistein rezidülerini ilgilendiren mutasyonların daha ağır fenotiple ilişkili olduğu ve daha yüksek insidansla amiloidoz

geliştiği çalışmalarla gösterilmiştir. TRAPS hastalığı ile ilşkili mutasyonlar ful penetrans olmasına rağmen, 2 TNFRSF1A varyantı, R92Q ve P46L, asemptomatik aile üyelerinde de saptandı. R92Q varyantı sağlıklı popülasyonda %2-8 arasında gözlenmektedir(76). Bu iki varyant varlığında asemptomatik ya da hafif klinik şikayeti olan hastaların olması nedeniyle, R92Q ve P46L varyantları için düşük penetranslı mutasyon (“*low penetrance mutation*”) terimi kullanılmaktadır (77).

En sık görülen mutasyonlar ise T50M ve C33Y mutasyonlarıdır (78,79).

2.1.4.4. TEDAVİ

TRAPS hastaları atak dönemlerinde kortikosteroid ilaçlara yanıt vermektedir. Ancak bir sonraki atakta dozu artırmayıhtıyacđ doğabilmektedir. Atakların uzun sürmesi ve sık tekrarlaması durumunda, bu durum problemlere neden olmaktadır. Son dönemlerde tedavide rekombinant insan TNF reseptör Fc füzyon proteini olan *Etanercept* tercih edilmektedir. Eurofevers grubunun bir çalışmasında *Etanercept*, TRAPS hastalarının %87’sinde etkili bulunmuştur (80). Tedavinin ilerleyen dönemlerinde *Etanercept*’e karşı yanıtta azalma tariflenmiştir. Bu durumda anti IL-1 tedavisine geilmesinrilmektedir (81,82). Son dönemlerde anti TNF monoklonal antikor (infiximab) tedavisi de TRAPS hastalarında denenmektedir.

2.1.5. HİPER İMMÜNGLOBULİN D SENDROMU/ MEVALONAT KİNAZ EKSİKLIğİ (HIDS/MKD)

Hiperimmünglobulin D sendromu otozomal resesif geçişli olup, tekrarlayan ateş ataklarıyla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. İlk defa 1984 yılında tekrarlayan ateş ve Ig D seviyesi yksekliliğiyks olan 6 hastada tanımlandı. Bu sendrom nadir görülen bir hastalıktır. Batı Avrupada (zellikle Hollanda’da) daha yaygındır.

HIDS’te, mevalonat kinazı kodlayan MVK geninde mutasyonlar vardır. Mevalonat kinaz genellikle peroksizomlarda eksprese edilir. Bu enzim mevalonik asidin

5-fosfomevalonik aside dönüşümünü sağlar. Mevalonik asid sterol (kolesterol, steroid hormonlar, vitamin D, safra tuzları) ve isoprenoidin ana prekürsörüdür. HIDS hastalarında %1-8 mevalonat kinaz rezidüel enzim aktivitesi olması nedeniyle, metabolik hastalık olan ve aynı gende mutasyonlar saptanan mevalonik asidürüli hastalara göre daha hafif kliniği vardır.

MVK mutasyonu olan hastalarda farnesil fosfat ve geranilgeranil pirofosfat yoktur; bu iki molekül isoprenoid sentezinin ara ürünüdür ve protein prenilasyonunda substrat olarak kullanılır (83). Geranilgeranil pirofosfat yetersizliğinden IL-1 β kontrolsüz salınımı olur, bu kliniğin alevlenmesine neden olur (84). Yapılan çalışmada hasta hücre ya da hücre kültürlerine dışarıdan Geranilgeranil pirofosfat verildiğinde IL-1 β salınımı normale döndüğü saptandı. Yine mevalonat kinaz enzim yetersizliğinin pirin biyolojisi ile ilişkili olarak, prenilasyon yetersizliği ve isoprenoid yokluğu nedeniyle RhoGTPaz aktivitesi azalır ve RhoA bağımlı Rac1 GTPaz aktivitesi artışı ile IL-1 β hiper sekresyonu görülür. Rac1 inhibisyonu Monosit hücre kültüründe IL-1 β 'in aşırı ekspresyonunu önler (85). HIDS hastalarında RhoA inaktivitesi IL-1 gen transkripsiyonunu artırır. Rho GTPaz inaktivasyonunun tetiklemesiyle NLRP3 ya da diğer inflamazom aktivasyonları gözlenir(86). Son dönemlerde çıkan yayınlarda HIDS ve AAA hastalarında RhoA sinyal yolağına bağlı olarak Pirin inflamazomunun aktivasyonu gerçekleştiği belirtilmektedir (87, 88).

2.1.5.1. Klinik

Hastaların çoğu yaşamın ilk yılında bulgu vermektedir. Ataklar 3-6 gün arasında sürmektedir. 4 ile 6 haftada bir ataklar tekrarlar. Halsizlik ve baş ağrısı atağın başlamasının habercisidir. Ateş, karın ağrısı, bulantı ve kusma görülür. Bazen aşı, travma, stres, cerrahi operasyon, enfeksiyon atakları tetikleyebilir. Kimi hastalarda ataklarda artrit gelişebilir. Atak esnasında kimi zaman ağrılı eritematöz makül geçürülür. Ciltteki kızarıklıklar gezici karakterde değildir. Oral ve vajinal aftlar görülebilir. Henoch-Schönlein purpurası ve eritema elevatum diuturnum rapor edilen vakalar vardır. Servikal lenfadenopati, HIDS'in sık görülen belirtilerindendir. Kimi vakalarda

splenomegali görülür. Siemiatkowska AM ve ark. 2013 yılında yaptığı çalışmada 3 retinitis pigmentosalı hastada MVK geninde mutasyon raporladı.

Mevalonik asidürili hastalarda mevalonat kinaz enzimi tamamen yetersiz olup klinik ağır seyreder. Hastalarda dismorfizm ve hepatosplenomegali varır. Bu hastalarda ateş, kızarıklık, artralji ile karakterize periyodik ataklar gelişir.

2.1.5.2. Laboratuvar

Çoğu HIDS hastasında Ig D seviyesi yüksektir. Ig D seviyesi yüksekliği tek başına tanı koydurucu değildir. Diğer otoinflamatuvar hastalıklarda da Ig D seviyesi yükselebilmektedir. Ig D yüksekliği olan hastaların % 80'inde Ig A yüksekliği de saptanmaktadır. Ig D seviyesi normal olan HIDS hastaları da vardır. Özellikle 2-3 yaşın altı çocukların %20'sinde Ig D seviyeleri normal çıkabilir. Hastalarda ataklarda, daha az ataklar arasında ESR, CRP yüksekliği, lökositoz görülür. Atak döneminde idrarda mevalonik asit seviyesinde yükselme saptanabilir.

2.1.5.3. Tanı

HIDS tanısı için klinik araştırma, genetik test, serum Ig D ölçümü, idrarda mevalonat bakılması gibi birçok yöntem önerilmektedir. Ig D seviyelerini yorumlarken, kronik enfeksiyon, immün yetmezlik sendromları, Hodgkin Hastalığı ve diğerperiodikateş sendromları gibi hastalıklarda da etkilendiği göz önüne alınmalıdır (75). MVK geninde analizi yapıldığında laboratuvarlarda en sık V377I ve I268T mutasyonları saptanmaktadır (78). Ayrıca S52N gibi düşük penetranslı mutasyonda çok sık rastlanmaktadır (89). Klinik belirtilere rağmen %25 hastada mutasyon saptanamamaktadır.

2.1.5.4. Tedavi

HIDS hastalığında çok çeşitli önerilen tedaviler vardır. Bazı hastalar kolşisin tedavisine yanıt vermektedir. Kortikosteroid, intravenöz immün globulin ve siklosporin gibitedaviler denenmiş ve değişik oranlarda başarı elde edilmiştir. Küçük çalışma gruplarında etanercept ve simvastatin için ilerlemekaydedilmiştir. Erken çalışma gruplarında anakinranın etkinliği gösterilmekle beraber, geniş

Çalışma grubu sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır. HIDS hastalığının kısa yaşam sresiyleilişkili değildir. Ancak nadir de olsa, HIDS ilişkili amiloidoz bildirilmiştir.

2.2. Monogenik Geçişli Diğer Otoinflamatuvar Hastalıklar

2.2.1. NLRP12 İlişkili Otoinflamatuvar Hastalık (FCAS2)

CAPS hastalıklarının bir alt grubu olarak da kabul edilmektedir. Soğukla ilişkili ürtiker, işitme kaybı, aftöz ülserler, LAP, karın ağrısı gibi CAPS kliniği gösteren ve NLRP3 mutasyonu tespitedilemeyen kimi hastalarda NLRP12 mutasyonu saptanmıştır (90).

2.2.2. IL-1 Reseptör Antagonist Eksikliği (DIRA)

IL-1 Reseptör Antagonist Eksikliği hastalığı otozomal resesif kalıtılan, IL1RN genindeki mutasyonlardan dolayı gelişen IL-1 reseptör antagonist eksikliği nedeniyle IL-1'in aşırı çalışmasıyla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. DIRA kliniğinde perinatal başlangıçlı püstüler dermatit, eklemlerde şişlik, ağrılı multifokal osteolitik lezyonlar ve periost iltahabı gözlenmektedir (91). Tedavisinde Anakinra kullanılmaktadır.

2.2.3. Piyojenik Artrit- Piyoderma Gangrenosum- Akne Sendromu (PAPA)

PAPA sendromu otozomal dominant kalıtlı, PSTP1P1 geninde mutasyonlarla karakterize otoinflamatuvar bir hastalık olup, klinikte steril eroziv artrit genellikle görülmektedir. Puberte döneminde başlayan, yetişkin dönemde de görülen ağır kistik akneler mevcuttur. Piyoderma gangrenosum ekstremitelerden gelişmekle birlikte, tüm cilde multifokal yayılım göstermektedir. Nadir olarak hastalarda erişkin başlangıçlı insln bağımlı diabetes mellitus ve proteinüri görülmektedir. PAPA tedavisi dominat klinik bulgulara göre verilmektedir. PAPA sendromlu hastalarda klinik bulguların baskılanmasında Anakinra tedavisi etkili bulunmuştur. İnfliximab tedavisi de bu hastalarda kullanılmaktadır (92)

3. ARAÇ VE YÖNTEMLER

Nisan 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji, Çocuk Gastroenteroloji, Çocuk Nefroloji, Çocuk Genel Polikliniği ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerinden bölümümüze yönlendirilen 0-18 yaş arası otoinflatuar hastalık (OİH) ön tanısı olan 286 çocuk hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara, önceden klinik kriterlere bakılmaksızın MEFV, NLRP3, TNFRSF1A ve MVK genleri Sanger dizileme mutasyon analizleri, tez veri toplama çalışmaları başlamadan önce laboratuvar sorumlu ekip tarafından yapılmıştı.

Hasta seçimi:

Çalışma retrospektif dosya taraması yöntemiyle yapıldı. Hastaların epidemiyolojik, klinik bulguları ve tedaviye yanıtları, hastane dosya arşiv kayıtlarından elde edildi. (Tablo-5).

Tablo-5: Hastaların epidemiyolojik ve klinik bulgu kriterleri

Epidemiyolojik bulgular	yaş, cinsiyet, aile hikayesi, inflamatuvar belirtilerin başlangıç yaşı
Klinik bulgular	ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, eklemde şişlik ve kızarıklık, bulantı, kusma, ishal, lenfadenopati, aft, tonsillit, baş ağrısı, konjuktivit, periorbital ödem, kas ağrısı, ciltte döküntü, alerjik rinit, eksudatif farenjit, hepatosplenomegali, sensörinöral işitme kaybı, mental retardasyon, şikayetlerin süresi ve frekansı, ilaç kullanımı (kolşisin, steroid, anakinra, etanercept, canacunimab)

Çalışmamız iki gruptan oluşturuldu. Birinci grup tekrarlayan ateş ve karın ağrısı, artrit ve cilt döküntüsü gibi yakınmalar nedeniyle otoinflatuar hastalıklar ön tanısıyla

bölümümüze konsulte edilen 194 hastadan (OIH); ikinci grup ise AAA düşünülen ve MEFV gen analizi yapılarak mutasyon bulunmayan(AAA-WT) ve daha sonra MVK, NLRP3 ve TNFRSF1A gen analizleri yapılmış 92 hastadan oluşmaktaydı. Amacımız çocukluk çağı kalıtsal otoinflatuar hastalık grubunda AAA, HIDS, CAPS ve TRAPS hastalığı ile ilişkili MEFV, NLRP3, TNFRSF1A ve MVK genlerindeki mutasyon dağılımını görmek, tedaviye yanıt da dahil olmak üzere genotip-fenotip ilişkisini belirlemek ve ayrıca ülkemizde en sık görülen otoinflatuar hastalık olan AAA hastalığının MEFV gen mutasyonu negatif olan grubunda söz konusu genlerinin katkısını saptamaktı.

Hastaların dosya taramasından elde edilen klinik ve epidemiyolojik verilerle retrospektif olarak klinik skorlamaları tarafımda yapıldı. Skorlamada AAA hastalığı için Tell- hashomer kriterleri uygulandı. CAPS, TRAPS, HIDS hastalıkları için Silvia Federici ve arkadaşlarının 2015 yılında geliştirdikleri Eurofever tanı ve sınıflama kriterleri kullanıldı(78). **Tablo-3'te** belirtilen kriterlere göre 2 major ya da 1 major, 2 minör bulgusu olan ile 1major,1 minör bulgusu olanlar (muhtemel tanı) da dahil edilerek AAA olarak yorumlandı; CAPS, TRAPS ve HIDS için tablo-6'da belirtilen Eurofever tanı kriterlerine göre sırasıyla ≥ 52 , ≥ 43 , ≥ 42 puanlar eşik değer olarak kabul edildi.

Hastalar, kan örneği alınmadan önce bilgilendirilmişlerdi ve imzalı onam formları alınmıştı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.

Tablo-3:Tell- hashomer Kriterleri

Major Kriterler	Minör Kriterler
1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması 3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt	1. Tekrarlayan ateş atakları 2. Erizipel benzeri eritemin varlığı 3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 major veya 1 major +2 minör kriter	
Muhtemel tanı: 1 major + 1 minör kriter	

Tablo-6: Eurofever klinik tanı/sınıflama kriterleri (78)

MKD		CAPS		TRAPS	
<u>BULUNAN</u>	<u>SKOR</u>	<u>BULUNAN</u>	<u>SKOR</u>	<u>BULUNAN</u>	<u>SKOR</u>
Başlangıç yaşı ≤ 2	10	Ürtikeryal döküntü	25	Periorbital ödem	21
Aftöz stomatit	11	Nörosensoryal işitme kaybı	25	Epizot süresi >6 gün	19
Jeneralize büyümüş lenf nodları ve splenomegali	8	Konjuktivit	10	Gezici cilt döküntüsü	18
Ağrılı lenf nodları	13			Miyalji	6
İshal (ara ara)	20			Aile Öyküsü	7
İshal (sürekli)	37				
<u>OLMAYAN</u>		<u>OLMAYAN</u>		<u>OLMAYAN</u>	
Göğüs Ağrısı	11	Eksudatif farenjit	25	Kusma	14
Karın Ağrısı	15			Aftöz Stomatit	15
Eşik değer ≥ 42		Eşik değer ≥ 52		Eşik değer ≥ 43	

3.1.DNA İZOLASYONU

Hastaların periferik kan örneklerinden QIAamp DNA Kit (QiagenGmbH, Hilden, Almanya) ile DNA elde edilmişti. Elde edilen DNA ürünlerinin konsantrasyon ve saflık dereceleri spektrofotometri cihazıyla ölçülmüştü. Ölçüm için 1 µlgenomik DNA spektrofotometreye yüklenmişti. Örneklerin 260 nm ve 280 nm dalga boylarında elde edilen ölçümlerinin oranı ile DNA'nın saflığı ve DNA'nın miktarı ng/µl cinsinden belirlenmişti. Polimeraz Zincir Reaksiyonunda (PCR) kullanılacak DNA'nın saflığı 1,7 ile 1,9 arasında,

konantrasyonu ise 20-60 ng/μl arasında olacak şekilde gerektiğinde sulandırılmıştı. Elde edilen DNA örnekleri -20°C’de saklanmıştı.

3.2.PCR ve Dizileme Aşaması

MEFV geninin 2.,3.,5. ve 10. Ekzonları, **NLRP3 geninin** 3. Ekzonu, **TNFRSF1A geninin** 2.-7. Ekzonları, **MVK geninin** 2.-11. ekzonları hazır primer kiti (SeqFinder Sequencing System MEFV Kit, NLRP3 Kit,TNFRSF1A Kit, MVK Kit ; GML A.G., Wallerau, İsviçre) kullanılarak amplifiye edilmişti. Uygulamada kullanılan PCR reaksiyonlarının içeriği sırası ile **Tablo-7-11’de** belirtilmiştir.

Tablo-7: MEFV geni Ekzon 2, 3, 5ve 10’un PCR protokolü

İçerik	Hacim (μL) /Materyal
GML PCR Miks	7.5
GML Taq Polimeraz	0.2
FMF Ekzon 2,3,5 or 10 Primer Miks	1.0
G/C Enhancer	3.0
Distile Su	2.0
Genomik DNA (20-60 ng/μl)	1.5
Toplam	15

Tablo-8: NLRP3 geni Ekzon 3 için PCR protokolü

İçerik	Hacim (μL) /Materyal
GML PCR Miks	7.5
GML Taq Polimeraz	0.2
CAPS Primer Miks	1.0
GML Enhancing Buffer	2.0
Distile Su	3.0
Genomik DNA (20-60 ng/μL)	1.5
Toplam	15

Tablo-9: TNFRSF1A geni Ekzon 2- 7 için PCR protokolü

İçerik	Hacim (µL) /Materyal
GML PCR Miks	7.5
GML Taq Polimeraz	0.2
TRAPS Primer Miks	1.0
GML Enhancing Buffer	2.0
Distile Su	3.0
Genomik DNA (20-60 ng/µL)	1.5
Toplam	15

Tablo-10: MVK ekzon 2, 3, 4, 5, 8 ve 10 için PCR protokolü;

İçerik	Hacim (µL) /Materyal
GML PCR Miks	7.5
GML Taq Polimeraz	0.2
MVK Primer Miks	1.0
GML Enhancing Buffer	2.0
Distile Su	3.0
Genomik DNA (20-60 ng/µL)	1.5
Toplam	15

Tablo-11: MVK ekzon 6, 7, 9 ve 11 için PCR protokolü;

İçerik	Hacim (µL) /Materyal
GML PCR Miks	7.5
GML Taq Polimeraz	0.2
MVK Primer F	1.0
MVK Primer R	1.0
GML Enhancing Buffer	2.0
Distile Su	3.0
Genomik DNA (20-60 ng/µL)	1.5
Toplam	15

Applied Biosystems GeneAmp PCR System 9700 (ThermoFisher Scientific Inc., Foster City, CA, ABD) cihazında PCR işlemleri 35 siklus olarak gerçekleştirilmişti (**Tablo-12**).

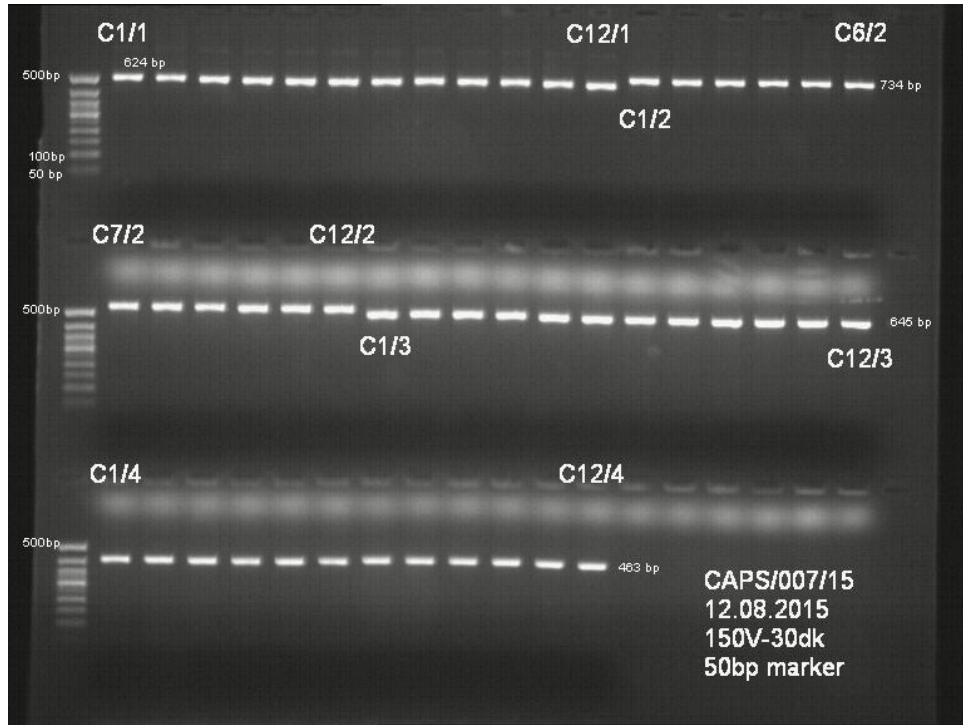
Tablo-12: Thermal-cycler Protokolü

Aşama	Açıklama	Sıcaklık	Zaman
1	Aktivasyon	95°C	10 dk.
2	Amplifikasyon 35 Siklus	95°C	45 sec
		60°C	1 dk.
		72°C	
3	Final Ekstensiyon	72°C	7 dk.
4	Durma	4°C	

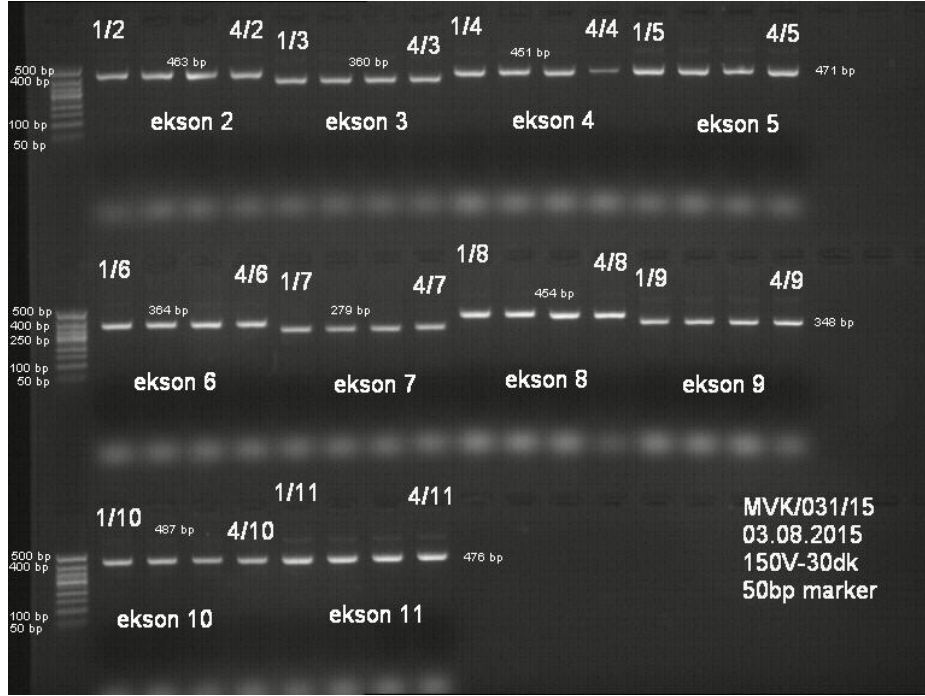
PCR ürünleri %2'lik agaroz jel elektroforezde yürütülmüştü. MVK geni ekzon 2 için 463 bp, ekzon 3 için 360bp,ekzon 4 için 451bp, ekzon 5 için 471bp, ekzon 6 için 364bp, ekzon 7 için 279bp, ekzon 8 için 454bp, ekzon 9 için 348bp, ekzon 10 için 487bp ve ekzon11 için 476bp'lık PCR ürünü (**Şekil-11**); NLRP3 geni 3.ekzon için

624,734, 645 ve 464 bp'lik 4 adet PCR ürünü (**Şekil-10**); TNFRSF1A geniekzon 2-3 için 690 bp, ekzon 4-5 için 593 bp, ekzon 6-7 için 458 bp'lik PCR ürünleri (**Şekil-12**), MEFV geni ekzon 2 için 768 bp, ekzon 3 için 440 bp, ekzon 5 için 354 bp ve ekzon 10 için 747 bp'lik PCR ürünleri (**Şekil-13, 14, 15 ve 16**) elde edildiği, jelin ultraviyole (UV) ışığa veren transilluminatör (VilberLourmant, Eberhardzell, Almanya) ile incelenmesiyle saptanmıştı. Transilluminatör cihazına bağlı olan bilgisayar sistemi kullanılarak fotoğraflar alınmıştı.

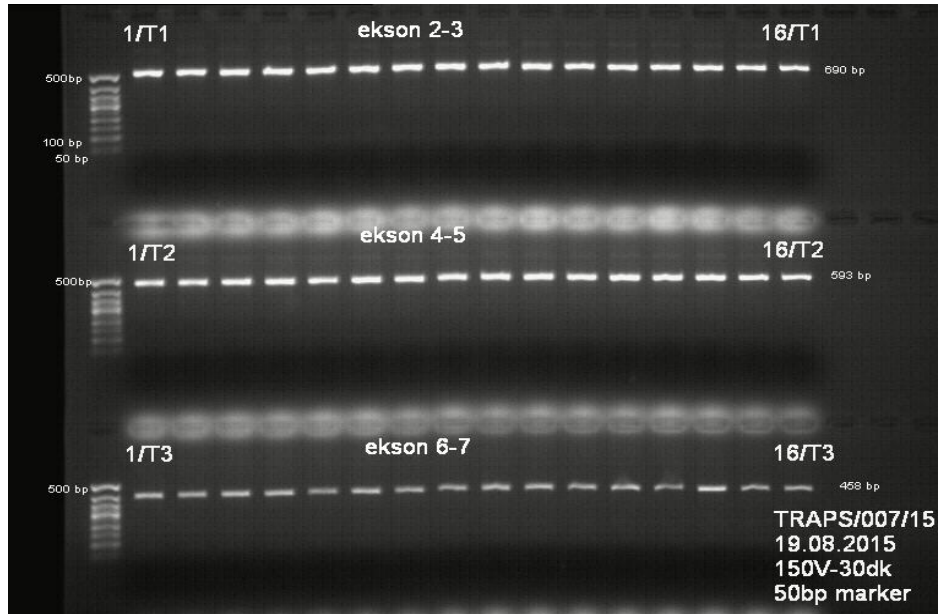
Şekil-10: NLRP3 geni 3. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü



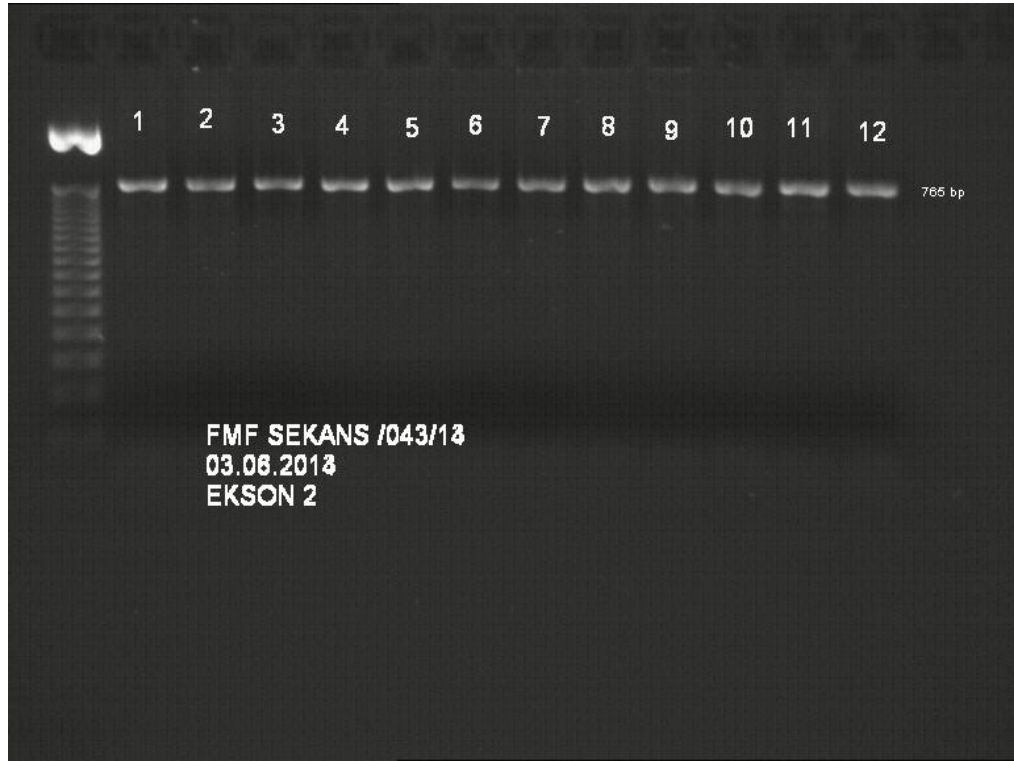
Şekil-11: MVK geni 2-11. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü



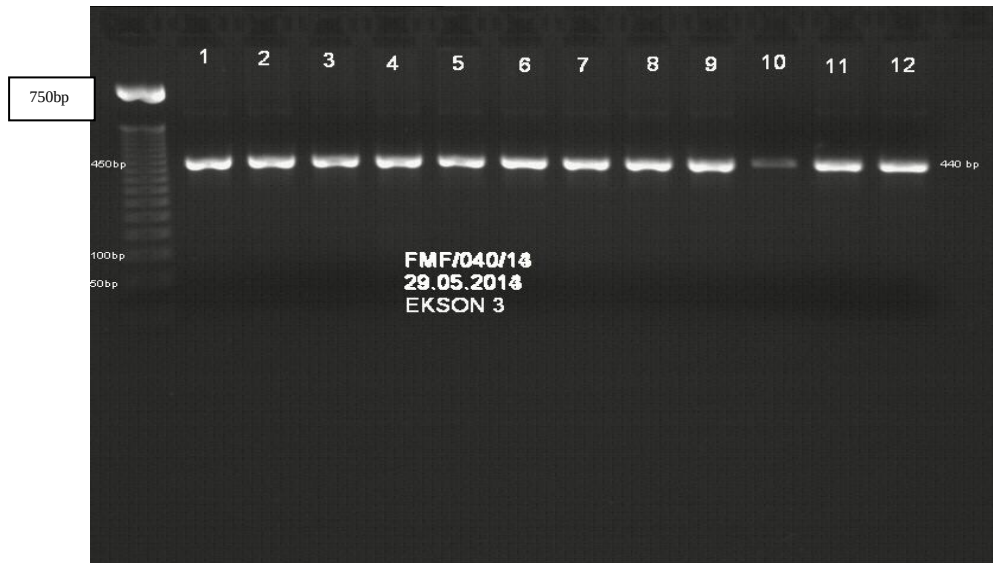
Şekil-12: TNFRSF1A geni 2- 7 . Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü



Şekil-13: MEFV geni 2. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü



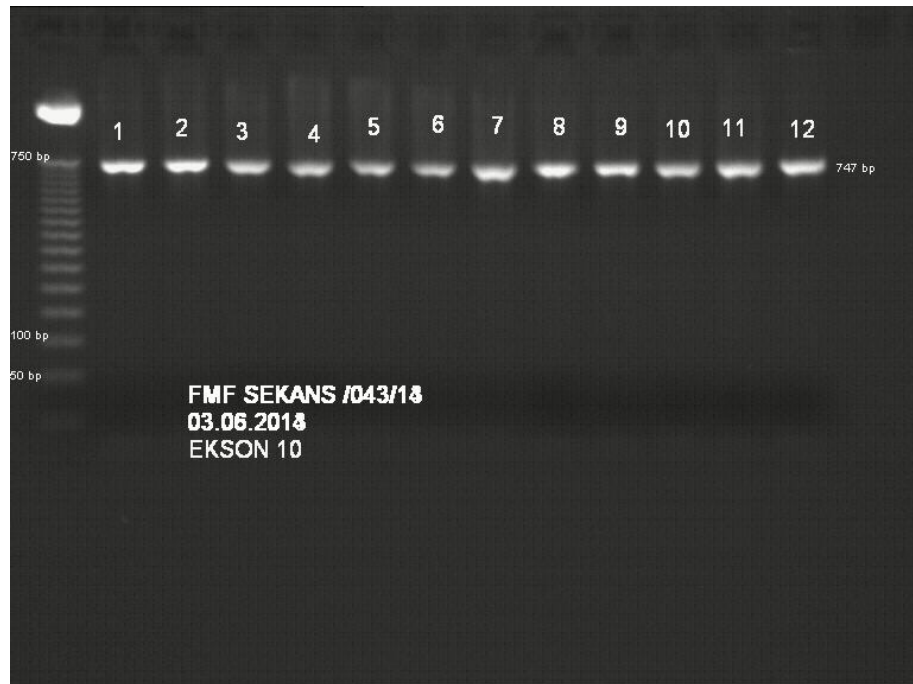
Şekil-14: MEFV geni 3. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü



Şekil-15: MEFV geni 5. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü



Şekil-16: MEFV geni 10. Ekzon PCR ürünü fragmanları jel elektroforez görüntüsü



Jel elektroforezde PCR ürünlerinin varlığı saptandıktan sonra, PCR ürünlerinin PCR artefaktlarından temizlenmesi için, GML firmasına ait ExoSAP ürünü (GML A.G., Wallerau, İsviçre) kullanılarak, ilgili ürünlerdeki enzimatik reaksiyonlarla “clean-up” aşaması gerçekleştirilmişti. Daha sonra ilgili PCR ürünleri, ABI PrismBigDyeTerminator v3.1 kit (ThermoFisher Scientific Inc., Foster City, CA, ABD) ile dizi analizine hazırlanmıştı. Bunun için ABI Genetic Analyzer 3500XL kapiller elektroforez sekans cihazı (ThermoFisher Scientific Inc., Foster City, CA, ABD) kullanılmıştı. Sekans verileri Ensemble veritabanı kullanılarak Seqscape 3 analiz programı ile analiz edilmişti.

3.3.İstatistik

Veriler χ^2 testi ve Mann-WhitneyU test ile değerlendirilerek istatistiksel anlamlılıklarına bakıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

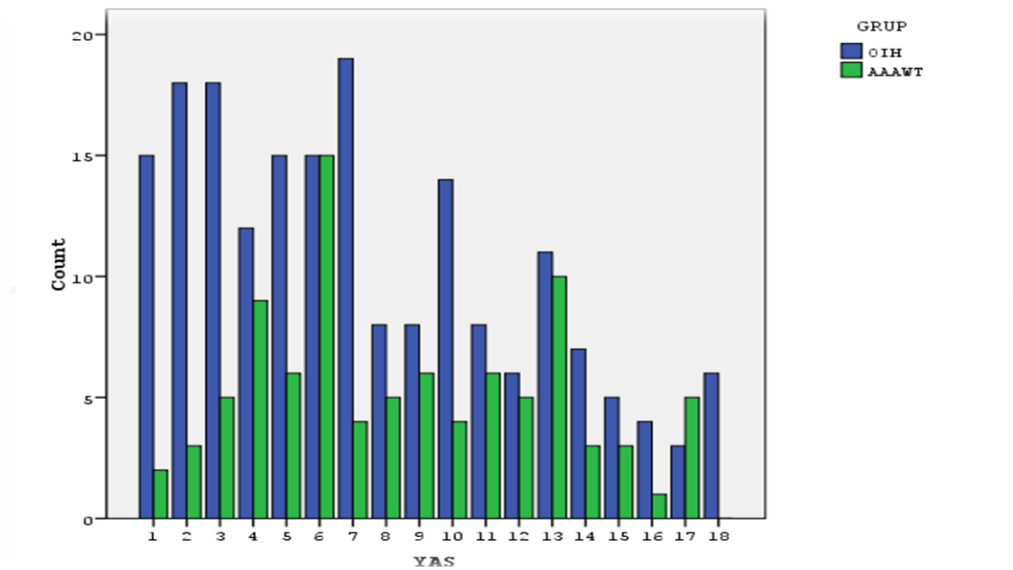
4.BULGULAR

Çalışma Şubat 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında, toplam 286 çocuk hastada gerçekleştirildi. Başvuran hastaların 150'si erkek, 136'sı kız idi. Çalışmanın yaş ortalaması $7,76 \pm 4,624$ idi. Ortanca yaş 7 idi.

286 hasta iki alt gruptan oluşmuştu. Birinci çalışma grubunda otoinflamatuar hastalık (OIH) ön tanısı olan 194 çocuk hasta mevcuttu. İkinci grupta ise AAA ön tanısı nedeni ile daha önceden MEFV gen analizi yapıp “mutasyon negatif ” (AAA-WT) çıkan 92 hasta mevcuttu.

194 hastanın 111'i erkek, 83'ü kız idi. Yaş ortalaması $7,43 \pm 4,733$, ortanca yaş 7 idi. 92 hastadan oluşan AAA-WT grubunda ise 53 kız ve 39 erkek mevcuttu. Bu grubun ortalama yaşı $8,53 \pm 4,318$, ortanca yaş 8 idi (**Tablo 13**)(**Şekil-17**).

Şekil-17: Başvuran hastaların yaşlara göre dağılımı



Tablo-13: OİH grubu ve AAA-WT grubunda cinsiyet dağılımı

		CINSİYET		Total
		KIZ	ERKEK	
GRUP	OİH	33	111	194
	AAA-WT	53	39	92
	Total	136	150	286

4.1.Gen Mutasyonları Analiz Sonucu

Çalışmamızda her iki hasta popülasyonunda NLRP3, TNFRSF1A, MVK ve MEFV gen mutasyon analizleri gerçekleştirilmiştir.

Birinci grup (OİH) gen mutasyon analizleri sonucunda, 194 olgunun 6'sında (%3)patojenik mutasyon saptandı. 1 olguda (%0,5) TNFRSF1A geninde N116S heterozigot mutasyon saptandı. 5 olguda MVK geninde mutasyon vardı. Bunlardan 4'ü V377I heterozigot, biri N205S heterozigot mutasyonları idi. NLRP3 geninde ise patolojik mutasyon saptanmadı (**Tablo-14**).

Tablo-14: OİH grubu hastalarda saptanan patojenik mutasyonlar

Gen	Mutasyon tipi	Mutasyon sayısı	% (n/194)
TNFRSF1A	N116S	1 hasta	0,5
MVK	V377I	4 hasta	2
MVK	N205S	1 hasta	0,5
NLRP3	-	-	-
TOPLAM		6 hasta	3

OİH grubunda patojenik mutasyonlar dışında düşük penetranslı olarak adlandırdığımız mutasyonlar (Q703K, V198M, R92Q, S52N) da gözlendi. 194 hastanın

67'sinde 3 genden birine ait düşük penetranslı mutasyon mevcuttu. Çalışmaya bu mutasyonlar dahil edildiğinde 194 OİH hasta popülasyonunda mutasyon sayısı 73 e çıktı ve mutasyon oran %37 (73/194) olarak belirlendi. NLRP3 geni için bu oran %10 (20/194), MVK için %21 (41/194), TNFRSF1A için ise %6 (12/194) idi (**Tablo-15**).

Tablo-15: OİH grubunda tüm mutasyon dağılımı

	Hasta Sayısı	OİH (n/194)%	Grubu
TNFRSF1A			
<i>Patojenik Mutasyon</i>			
N116S	1	0,5%	
<i>Düşük Penetranslı Mutasyon</i>			
R92Q	11	5,6%	
Ara Toplam	12	6%	
MVK			
<i>Patojenik Mutasyon</i>			
V377I	4	2%	
N205S	1	0,5%	
<i>Düşük Penetranslı Mutasyon</i>			
S52N	36	19%	
Ara Toplam	41	21%	
NLRP3			
<i>Patojenik Mutasyon</i>	YOK		-
<i>Düşük Penetranslı Mutasyon</i>			
Q703K	17	9%	
V198M	3	1,5%	
Ara Toplam	20	10%	
Toplam	73	37%	

Sadece düşük penetranslı mutasyon dağılımı incelendiğinde OİH popülasyonunun tümü için dağılım; NLRP3 geni Q703K için %9 (17/194), V198M için %1,5 (3/194); MVK geni S52N için %19 (36/194); TNFRSF1A geni R92Q için %5,6 (11/194) idi (**Tablo-16**).

Tablo-16:OİH grubunda düşük penetranslı mutasyonlar

Gen	Mutasyon tipi	Mutasyon sayısı	% (n/194)
TNFRSF1A	R92Q	11 hasta	5,6
MVK	S52N	36 hasta	19
NLRP3	Q703K	17 hasta	9
NLRP3	V198M	3 hasta	1,5
TOPLAM		67 hasta	35

4.2.Klinik Skorlama Sonuçları:

Klinik tanıyı güçlendirmek ve genotip ilişkisini netleştirmek amacıyla ile OİH hasta popülasyonunun klinik bulguları Federici ve ark.(2015)'nin klinik skorlama cetveli ile değerlendirildi (78). Toplam 44 hastada (%22; 44/194) skor pozitif bulundu; bunların 16'sı MVK, 16'sı TRAPS , 12'si CAPS idi.

Skorlamanın pozitif bulunduğu 44 hastanın sadece 1'inde patolojik mutasyon mevcuttu (MVK; V377I). Oran %2 olarak belirlendi. 6'sında düşük penetranslı mutasyon vardı ve oran %14 dü. OİH grubu mutasyon oranı, skor pozitif ve negatif hasta popülasyonu mutasyon oranı ile karşılaştırıldı. OİH ve skor negatif popülasyon mutasyon oranları arasında fark gözlenmezken skor pozitif grup ile bu iki popülasyon arasında anlamlı fark saptandı (p=0.002). Şaşırtıcı olarak skor pozitif grupta mutasyon oranları düşmüştü (**Tablo-17**).

Tablo-17: OIH grubunda, klinik skor pozitif ve skor negatif grupta mutasyon oranı

Tablo 5. OIH grubunda klinik skor pozitif ve skornegatif grupta mutasyon oranı

Gen	Mt tipi	Mt sayısı	OIH% (n/194)	SKOR+ (44 hasta) (≥ 52 , ≥ 43 , ≥ 42)	% n/skor pozitif n/44	SKOR- (150 hasta) (≥ 52 , ≥ 43 , ≥ 42)	% n/skor negatif n/150
TNFRSF1A	N116S	1	0.5%	-	-	-	-
TNFRSF1A	R92Q	11	5.5%	2 hasta	17% (2/16)	10 hasta	6% (10/178)
MVK	V77I	4	2.0%	1 hasta	19% (3/16)	3 hasta	24% (38/156)
MVK	N205S	1	0.5%	-	-	1 hasta	-
MVK	S52N	36	19%	2 hasta	-	34 hasta	-
NLRP3	Q703K	17	9%	1 hasta	17% (2/12)	12 hasta	7% (14/182)
NLRP3	V198M	3	1.5%	1 hasta	-	2 hasta	-
TOPLAM		73	37% (73/194)		16% (7/44)		41% (62/150)

4.3.Klinik Skorlamaların tüm sonuçları (Federici ve ark. temel alınmıştır):

OIH grubunda CAPS için klinik skor eşik değerinin üzerinde (≥ 52) toplam 12 hasta (%6) mevcuttu. Bunların hiçbirinde patolojik mutasyon saptanmadı. İki hastada (%17) ise düşük penetranslı mutasyon saptandı. Bunlardan birinde (%8,3) Q703K heterozigot, bir hastadada (%8,3) V198M heterozigot saptandı. Düşük penetranslı mutasyon saptama oranı, klinik skor 52 puan üzeri ve 52 puan altı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,454$).

Eşik değer 50 puan kabul edildiğinde skorlamada 30 hasta (%15) klinik tanı aldı. 6 hastada (%20) düşük penetranslı mutasyon saptandı. 5 hastada (%17) Q703K heterozigot, bir hasta (%3) V198M heterozigot saptandı. Q703K varyantı saptama oranı ile ilgili olarak, klinik skor eşik değeri 50 olması ile 52 puan olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,4861$). Skoru 50 eşik değerinin altındaki hastalarda varyant değişiklik saptama oranı %9 (14/164) idi. 12 hastada (%7) Q703K

heterozigot, 2 hastada V198M değişikliği vardı. Düşük penetranslı mutasyon saptama oranı klinik skor 50 puan üzeri ve 50 puan altı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,06$).

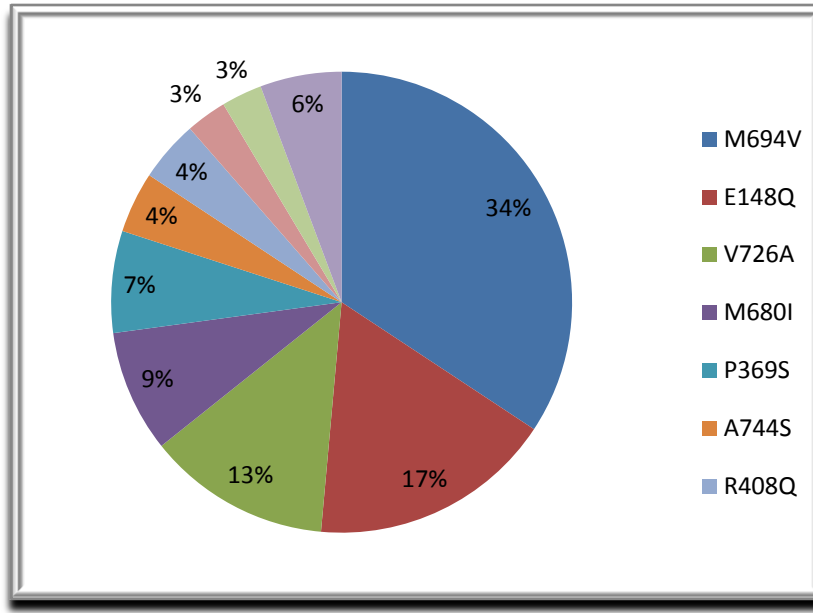
TRAPS için klinik skor eşik değeri (≥ 43) üzerinde OİH grubunda toplam 16 hasta vardı. 16 hastanın ikisinde (%13) R92Q heterozigot mutasyonu mevcuttu, patolojik mutasyon saptanmadı. Eşik değerin altında olan 178 hastanın 10'unda (%6) mutasyon vardı. Klinik skor eşik değeri (≥ 43) üstünde kalan ile altında kalan hastalar arasında mutasyon oranları açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,273$). Klinik skor eşiği 40 olarak kabul edildiğinde, eşik değerin üzerinde 19 hasta tespit edildi. İki hastada (%11) R92Q varyantı saptandı. Klinik skorlaması varsayılan eşik değerin (≥ 40) altında olan hastalarda mutasyon saptanma oranı %6 (10/175) idi. Varsayılan eşik değerin (≥ 40) üstünde kalan hastalar ile altında kalan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,854$). Klinik skor eşik değeri 40 ile 43 puan arasında mutasyon saptama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,854$).

OİH grubu içinde HIDS için klinik skor eşik değeri (≥ 42) üzerinde toplam 16 hasta mevcuttu. 3 hastada (%19) MVK geninde düşük penetranslıya da patojenik olan mutasyonlar saptandı. 1 hastada (%6) patolojik mutasyonlardan V377I heterozigot mevcuttu. 2 hastada (%13) ise S52N varyantı saptandı. Eşik değerin altında ise 178 hasta mevcuttu. 38 hastada (%21) düşük penetranslı (34 hastada S52N varyantı) ya da patojenik mutasyon (1 hastada N205S heterozigot, 3 hastada V377I heterozigot) vardı. Klinik skor eşik değeri (≥ 43) üstünde kalan ile altında kalan hastalar arasında fark yoktu ($p=0,273$). Klinik skorlamada eşik değeri ≥ 40 kabul edilirse, 29 hasta (%15) klinik tanı aldı. Toplam 7 hastada (%24) (7/29) düşük penetranslı ya da patojenik olan mutasyonlar saptandı. 1 hastada (%3) V377I heterozigot mutasyonu, 6 hastada (%21) S52N varyantı saptandı. Klinik skor varsayılan eşik değeri (≥ 40) üstünde kalan ile altında kalan hastalar arasında mutasyon oranları açısından fark yoktu ($p=0,667$). Klinik skor eşik değeri 40 ile 42 puan arasında mutasyon saptama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,677$).

OİH grubunda MEFV Gen Mutasyon Analiz Sonuçları:

OİH grubunda MEFV gen mutasyon analizi de gerçekleştirilmişti. 62 hastada (%32) patojenik mutasyon saptandı. Mutasyon tipleri **Şekil-18** ve **Tablo-18** de özetlenmiştir.

Şekil-18: OİH grubu MEFV gen mutasyon dağılımı



4 hastada M694V homozigot, 16 hastada M694V heterozigot, 9 hastada E148Q heterozigot, 8 hastada V726A heterozigot, 5 hastada M680I heterozigot, A744S iki, K695R iki, R761H iki, L649V bir, P369S bir, T267I bir, Q778Sf*4 bir, 761_764 dup CCGC heterozigot mutasyonları bir hastada bulundu (**Tablo-18**). 8 hastada bileşik heterozigot mutasyonlar saptandı. Bunlardan 2'si E148Q/M694V bileşik heterozigot idi. Diğer 6 hasta sırası ile M694V/R761H bileşik heterozigot, M694V/A744S bileşik heterozigot, M680I/V726A bileşik heterozigot, E148Q/P369S bileşik heterozigot, P369S/ R408Q bileşik heterozigot, R202Q/P369S/R408Q/R501R bileşik heterozigot olarak belirlendi. Bir hastada da R202Qhomozigot/ P369Shomozigot/ R408Qhomozigot/ R501R homozigot birlikteliği mevcuttu.

Tablo-18: OİH grubunda saptanan MEFV mutasyonların tipleri

Mutasyon	Hasta Sayısı	
M694V/-	16	25,8% (16/62)
E148Q/-	9	14,5% (9/62)
V726A/-	8	12,9% (8/62)
M680I/-	5	8% (5/62)
M694V/M694V	4	6,4% (4/62)
E148Q/M694V	2	3,2% (2/62)
A744S/-	2	3,2% (2/62)
K695R/-	2	3,2% (2/62)
R761H/-	2	3,2% (2/62)
P369S/-	1	1,6% (1/62)
L649V/-	1	1,6% (1/62)
T267I/-	1	1,6% (1/62)
Q778Sf*4/-	1	1,6% (1/62)
761_764 dup CCGC/-	1	1,6% (1/62)
M680I/V726A	1	1,6%(1/62)
M694V/A744S	1	1,6% (1/62)
M694V/R761H	1	1,6% (1/62)
E148Q/P369S	1	1,6% (1/62)
P369S/R408Q	1	1,6% (1/62)
R202Q/P369S/R408Q/R501R Heterozigot	1	1,6% (1/62)
R202Q/P369S/R408Q/R501R Heterozigot	1	1,6% (1/62)
R202Q/R202Q/P369S/P369S/	1	1,6% (1/62)
R408Q/R408Q/R501R/R501R Homozigot		
<u>TOPLAM</u>	62	

Mutasyonlar 10. ekzon ilişkisi açısından değerlendirildi. 10. ekzonu ilgilendiren hasta sayısı 46 (%69) idi. Bunlardan 7'sinde her iki allelde de 10. ekzonu ilgilendiren homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyon saptandı(**Tablo-19**). En az bir mutasyonu ekzon 10'da olan bileşik heterozigot ya da homozigot mutasyonu olan toplam 9 hasta saptanmıştır. 36 hastada ise heterozigot mutasyonları vardı.

Tablo-19: OİH grubunda MEFV geninin 10. Ekzonunda saptanan mutasyonlar

Mutasyon	Hasta Sayısı
M694V/-	16 37% (16/46)
V726A/-	8 17% (8/46)
M680I/-	5 11% (5/46)
A744S/-	2 4% (2/46)
K695R/-	2 4% (2/46)
R761H/-	2 4% (2/46)
L649V/-	1 2% (1/46)
M694V/M694V	4 9% (4/46)
Q778Sf*4/-	1 2% (1/46)
M680I/V726A	1 2% (1/46)
M694V/A744S	1 2% (1/46)
M694V/R761H	1 2% (1/46)
E148Q/M694V	2 4% (2/46)
TOPLAM	46

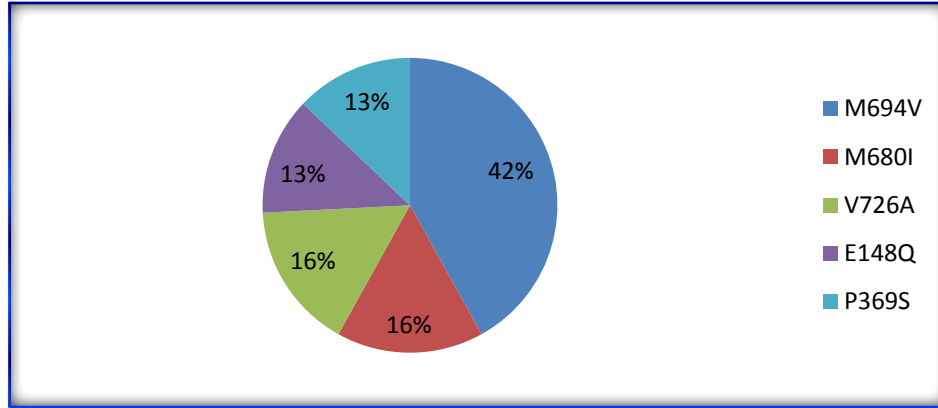
OİH grubu hastalar klinik açıdan Tell- hashomer kriterleri ile değerlendirildi. Mutasyon saptanan 62 hastanın 29'u (%47) Tell- hashomer kriterlerine uygundu. Gen mutasyon dağılımı **Tablo-20** ve **Şekil-19** da gösterilmiştir. Mutasyon saptanmayan 132 hastadan 36 hasta (%27) kriterlere uyuyordu.. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p=0,015$).

Tell- hashomer kriteri negatif olan 129 hastanın 33'ünde mutasyon (%26) mevcuttu. Pozitif ile negatif kriter mutasyon saptama oranı farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,0072$).

Tablo-20: OİH grubunda Tell- hashomer kriterlerine uyan hastalarda saptanan MEFV gen mutasyonları

Mutasyon	Hasta Sayısı	Oran
M694V/M694V	4	14% (4/29)
M694V/-	9	31% (31/29)
V726A/-	4	14% (4/29)
M680I/-	4	14% (4/29)
E148Q/-	3	10% (3/29)
P369S	1	3% (1/29)
M680I/V726A	1	3% (1/29)
E148Q/P369S	1	3% (1/29)
R202Q/R202Q/P369S/P369S/R408Q/ R408Q/R501R/R501R	1	3% (1/29)
R202Q/P369S/R408Q/R501R	1	3% (1/29)
Toplam	29	

Şekil-19: Tell-hashomer skoru ile klinik tanı alan hastalarda MEFV geni mutasyon dağılımı

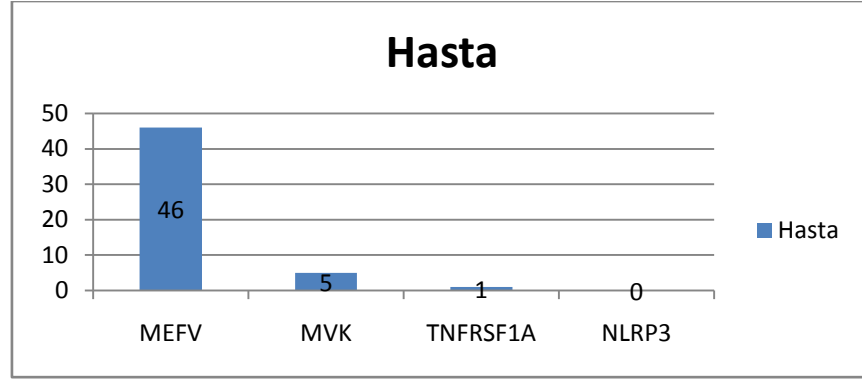


OİH Tell- hashomer kriteri pozitif olan toplam 65 hastada ise diğer 3 gene ait mutasyon gözlemlendi (%38). 6 hastada NLPR3 Q703K mutasyonu, 16 hastada MVK mutasyonu (14 hasta S52N , 1 hasta V377I heterozigot, 1 hasta N205S heterozigot), 3 hastada da TNFRSF1A R92Q mutasyonu saptandı. Sonuçlar genel OİH grubu verilerinden farklılık göstermedi.

OİH grubu hastalar MEFV geni dahil 4 gen mutasyonu açısından değerlendirildiklerinde 52 olguda (%27) dört genin birinde patolojik mutasyon saptandı. 52

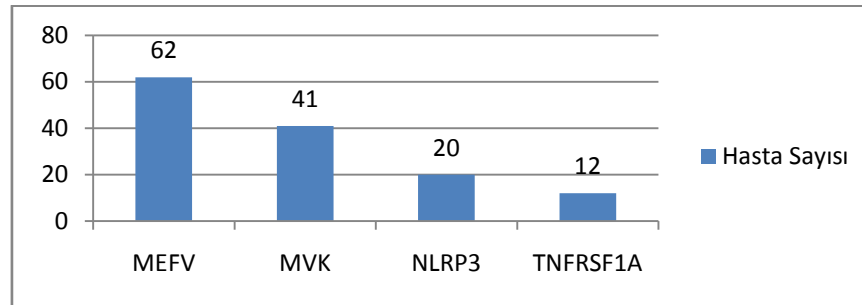
hastanın 46'sı (%88) MEFV, 5'i (%10) MVK, biri(%2) TNFRSF1A genindeki mutasyonlardı **(Tablo-21)**

Tablo-21:OİH Grubu Patolojik Mutasyon dağılımı



OİH grubunda düşük penetranslı mutasyonlar da dahil edildiğinde toplam 135 hastada (%69) mutasyon saptandı. 62'si MEFV (%61), 41'i MVK (%41), 20'si (%20) NLRP3, 12'si (%12) TNFRSF1A genindeki mutasyonlardı **(Tablo-22)**

Tablo-22 OİH grubu hastalarda genlere göre mutasyon dağılımı



4.5.İkinci Çalışma Grubu Sonuçları (AAA-WT):

İkinci hasta grubumuz AAA ön tanısıyla başvuran ancak ekzon 2, 3,5 ve 10'u kapsayan MEFV gen mutasyonları analizinde mutasyon saptanmayan (AAA-WT) 92 çocuk hastadan oluşmaktaydı. Bu hastalarda NLRP3, TNFRSF1A ve MVK gen mutasyon analizleri gerçekleştirildi. 92 hastada 4 gendeki mutasyon oranı %3 (3/92) idi . Bunlardan ikisi CAPS hastalıkları için NLRP3 geninde saptanan I313V heterozigot mutasyonuydu. Biri ise MVK geninde V377I heterozigot mutasyonu idi. TNFRSF1A gen analizinde patolojik mutasyon saptanamadı (**Tablo-23**).

Tablo-23. AAA-WT grubunda saptanan patolojik mutasyonlar (92 Hasta)

Gen	Mutasyon tipi	Mutasyon sayısı	% (n/92)	Klinik Skor
NLRP3	I313V	2 hasta	2	65,25
MVK	V377I	1 hasta	1	31
TNFRSF1A	-	-	-	-
TOPLAM		3 hasta	3	

Düşük penetranslı mutasyonlar da göz önünde bulundurulduğunda, AAA-WT 92 hastada toplam mutasyon sayısı 45, oranı %49 (45/92) idi.NLRP3 için mutasyon oranı %20 (18/92) idi [13 hastada (%14) Q703K heterozigot, 3 hastada (%3) V198M heterozigotmutasyon]. MVK geni için mutasyon oranı%29 (27/92) idi [26 hastada S52N] (**Tablo-24**) .

Tablo-24. AAA-WT grubunda tüm mutasyonlar

Gen	Mutasyon tipi	Mutasyon sayısı	% (n/92)	Toplam %
MVK	V377I	1 hasta	1	%29
	S52N	26 hasta	28	
NLRP3	I313V	2 hasta	2	%20
	Q703K	13 hasta	14	
	V198M	3 hasta	4	
TNFRSF1A	-	-	-	-
TOPLAM		45 hasta	49	

Düşük penetranslı mutasyonlar da dahil edildiğinde TNFRSF1A, NLRP3 ve MVK genlerinde saptanan mutasyonların tümü açısından OİH grubu ile AAA-WT grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,07$).

Ancak NLRP3 geni tek başına düşünüldüğünde AAA-WT grubu mutasyon oranı, OİH grubu mutasyon oranından yüksekti(%20 ye %10). Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,0312$).

Tek başına MVK genindeki mutasyonların oranı açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,127$) (**Tablo-25**).

Tablo-25. TNFRSF1A, NLRP3 ve MVK genlerinde saptanan mutasyonların tümü açısından OİH grubu ile AAA-WT karşılaştırması

Gen	OİH Mutasyon (%)	AAA-WT Mutasyon (%)	χ^2
MVK	41/194 (%21)	27/92 (%29)	p: 0,127
NLRP3	20/194(%10)	18/92(%20)	p: 0,0312*
TNFRSF1A	12/194(%6)	-	-
TOPLAM	73/194(%38)	45/92 (%49)	0,07

AAA-WT grubu klinik skora üzerinden değerlendirildiğinde CAPS için 1 olgu (klinik skoru:65) eşik değeri (>52) üzerinde idi. Bu olgu NLRP3 mutasyon taramasında I313V heterozigot bulunmuştu. Skor eşiği 50 olarak değerlendirildiğinde 92 olgunun 9'unda skor eşik değeri üzerindeydi. 9 olgunun 5'inde mutasyon mevcuttu (%55);birinde daha önce sözü edilen patojenik mutasyon bulunmuştu; 4'ünde düşük penetranslı mutasyon (3'ü Q703K heterozigot, 1'i V198M heterozigot) mevcuttu. Skoru eşik değeri altında olan hastalarda bu oran %14 (12/83) idi. AAA-WT CAPS için skor pozitif grupta NLRP3 genine ait mutasyon oranı skor negatif gruptan yüksekti; fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00416$). AAA-WT grubu skor pozitif grup oranları OIH skor pozitif gruptan da yüksekti. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,0376$) (Tablo-26).

Tablo-26. Klinik skor yüksekliğine göre gruplar arası NLRP3 mutasyon dağılımı

	OIH	AAA-WT	$\chi^2 p=$
Skor ≥ 50	30 Hasta	9 Hasta	
NLRP3 Mutasyon	6 Hasta	5 Hasta	
Olan Hasta	%20	%55	$P=0,0376$

AAA-WT grubunda 11 hastada Tell- hashomer kriteri pozitif. OIH grubunda Tell- hashomer kriterine uyan 65 hastanın 7'sinde (%11) NLRP3 geninde düşük penetranslı mutasyon varken, AAA-WT grubu hastalarda Tell- hashomer kriterine uyan 11 hastanın 4'ünde (%36) NLRP3 ilişkili düşük penetranslı mutasyon saptandı. AAA-WT grubuna ait Tell-Hashomer pozitif olan hastalarda CAPS ilişkili NLRP3 mutasyon oranı daha yüksekti. İstatistiksel olarak kıyaslandığında iki grup arasındaki fark anlamlı idi ($p=0,0256$).

HIDS için klinik skora uygulandığında AAA-WT, 92 hastanın 5'inde eşik değeri, 42'nin üzerinde idi. Hiçbirinde patolojik mutasyon saptanmadı. 1 olguda S52N düşük penetrans mutasyonu mevcuttu. Eşik değeri 40 olarak değerlendirildiğinde 9

olgunun 3'ünde (%33) S52N mutasyonu gözlemlendi. Skoru eşik değerin altında olan hastalarda bu oran benzer biçimde %28 (26/83) idi. Klinik skor varsayılan eşik değeri (≥ 40) üstünde kalan ile altında kalan hastalar arasındaki mutasyon oranları açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,656$).

AAA-WT grubu hastalarda Tell- hashomer kriterine uyan 11 hastanın 3'ünde MVK ilişkili mutasyon saptandı. OİH grubunda Tell- hashomer kriterine uyan 65 hastanın 14'ünde (%21) MVK geninde mutasyon varken, İstatistiksel olarak kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,672$).

AAA-WT, 92 olgunun hiçbirinde TNFRSF1A geni için mutasyon ya da düşük penetranslı mutasyon saptanmadı.

Tüm hastalar düşünüldüğünde (n:286) NLRP3, MVK ve TNFRSF1A genlerinde toplam 286 hastanın 9 hastada (%3) patolojik mutasyon saptandı. Düşük penetranslı mutasyonlar da dahil edildiğinde, 118'inde (%41) mutasyon saptandı. Toplam 9 hastada ise (%3) patolojik mutasyon saptandı (**Tablo 27**)

Tablo-27: 286 hastanın gruplara ve genlere göre mutasyon dağılımı

Gen	OİH (n:194)		AAAWT (n:92)		Tüm Hastalar (n: 286)	
	<i>tüm mutasyonlar</i>	<i>patolojik</i>	<i>Tüm mutasyonlar</i>	<i>Patolojik</i>	<i>tüm mutasyonlar</i>	<i>Patolojik</i>
TNFRSF1A	12(%6) 11x R92Q (%5,6) 1x N116S (%0,5)	1(%0,5) 1x N116S (%0,5)	-	-	12(%4) 11x R92Q (%3,8) 1x N116S (%0,3)	1(%0,3) 1x n116s
NLRP3	20(%10) 17 x Q703K (%9) 3x V198M (%1,5)	-	18(%20) 13x Q703K (%15) 3x V198M (%3) 2x I313V (%2)	2(%2) 2x I313V (%2)	38(%13) 6x V198M (%2) 30x Q703K (%10) 2x I313V (%0,7)	2(%0,7) 2x I313V
MVK	41(%21) 4 x V377I 1x N205S 36x S52N (%19)	5(%3) 4 x V377I 1x N205S	27(%29) 26x S52N %28 1x V377I %1	1(%1) 1x V377I	68(%24) 62x S52N (%22) 5x V377I (%1,7) 1x N205S	6(%2) 5 x V377I 1x N205S
Toplam	73/194 %38	6/194 %3	45/92 %49	3/92 %3	118/286 %41	9/286 %3

4.6.Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamıza alınan 286 hastanın klinik bulguları sıklık sırasına göre tablo-28’da belirtilmiştir.

Tablo-28:Mutasyon görülen hastalarda mutasyon saptanan genlere göre klinik sepmomların görülme sıklığı ve oranı

	Tüm Hastalar				
	Genel(n:286)	MEFV(n:62)	NLRP3(n: (38)	TNFRSF1A(n:12)	MVK(n:68)
Ateş	220 (%77)	42(%68)	33(%87)	10(%83)	49(%72)
Karın ağrısı	184(%64)	36(%58)	27(%71)	5(%41)	40(%59)
Eklem ağrısı	110(%38)	26(%42)	16(%42)	4(%33)	32(%47)
Tonsillit	115(%40)	24(%39)	19(%50)	5(%41)	24(%35)
Cilt döküntüsü	74(%26)	21(%34)	13(%34)	5(%41)	18(%30)
Aft	98(%34)	21(%34)	16(%42)	5(%41)	23(%34)
Konjunktivit	49(%17)	12(%19)	10 (%26)	6(%50)	11(%18)
Bulantı-kusma	86(%30)	11(%18)	11(%29)	4(%33)	13(%19)
ishal	63(%22)	11(%18)	7(%18)	4(%33)	14(%21)
Myalji	56(%20)	11(%18)	7(%18)	6(%50)	12 (%18)
Eklem şişliği	7(%10)	12(%19)	3(%8)	1(%8)	7(%10)
Soğuk-ürtiker	17(%6)	3(%5)	2(%5)	2(%17)	5(%7)

MEFV geninde mutasyonu bulunan 62 hastanın klinik bulguları değerlendirildiğinde, ateş hastaların %68’inde (42/62), karın ağrısı %58’inde (36/62), eklem ağrısı %42’sinde (26/62), tonsillit %39’unda, cilt döküntüsü ve aft %34’ünde (42/62) mevcuttu(Tablo-28).%19’unda (12/62) ise eklem şişliği mevcuttu. Eklem şişliği MEFV mutasyonu olan grupta 286 hastalık tüm gruba göre yüksekti. MEFV mutasyonu olanlarla, tüm hastalarda görülen eklem şişliği oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıktı ($p=0,01$).

NLRP3 geninde varyant ya da mutasyon çıkan toplam 38 hastanın klinik bulguları tablo-28’de belirtilmiştir. NLRP3 geninde mutasyon saptanan hastalarda konjuktivit NLRP3, TNFRSF1A ve MVK geni mutasyonları saptanmayan hastalara göre yüksek çıkması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,04$). Diğer klinik bulgulara istatistiksel olarak anlamlılık saptanamadı.

Mutasyon ya da varyant saptanan 12 TRAPS hastasının %83’ünde ateş (10/12), %50’sinde (6/12) konjuktivit ve myalji, karın ağrısı, cilt döküntüsü, aft ve tonsillit %41’inde (5/12) mevcuttu. Mutasyon saptanan hastalarında miyalji ve konjuktivit NLRP3, TNFRSF1A ve MVK geni mutasyonları saptanmayanlara göre daha yüksek oranda idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (myalji için $p=0,008$, konjuktivit için $p=0,0006$). Diğer klinik bulgulardaki oransal farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı.

MVK geninde mutasyon ya da varyant saptanan 68 hastanın %72’sinde (49/68) ateş, %59’unda (40/68) karın ağrısı, %47’sinde (32/68) eklem ağrısı, %35’inde (24/68) tonsillit, %34’ünde (23/68) aft, %30’unda (18/68) cilt döküntüsü, %21’inde (14/68) ishal, %19’unda (13/68) bulantı kusma mevcuttu. Mutasyon saptanan hastalarda bulantı-kusmanın NLRP3, TNFRSF1A ve MVK geni mutasyonları saptanmayanlarla karşılaştırıldığında düşük oranda çıkması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,0190$)

OİH grubunda Tell- hashomer klinik kriterlerine uyan 65 hastadan, ateş %96’sında (63/65), karın ağrısı %85’inde (55/65), eklem ağrısı %72’sinde (47/65), aft %58’inde (38/65), tonsillit %49’unda (32/65) mevcut idi. Myalji MEFV gen mutasyonu bulunan hastaların %18’inde (11/62) varken, klinik olarak FMF tanısı konan hastaların %40’ında (26/65) mevcuttu. Bulantı, kusma %38’inde (25/65), ciltte döküntü %38’inde (25/65), baş ağrısı %34’ünde (22/65), ishal %32’sinde (21/65), konjuktivit %32’sinde (21/65) idi. Eklemlerde şişlik %28’inde (18/65), göğüs ağrısı %26’sında (17/65) bulunmaktaydı (**Tablo-29**).

Tablo-29: Klinik skor yüksekliği olan hastalarda semptomların görülme oranları

Tüm Hastalar					
	Genel(n:286)	AAA (65)	CAPS(n:13)	TRAPS(n:26)	HIDS(n:21)
Ateş	220 (%77)	3 (%96)	10(%77)	23(%88)	20(%95)
Karın Ağrısı	184(%64)	5 (%85)	5(%38)	18(%69)	12(%57)
Tonsillit	115(%40)	2(%49)	7(%54)	8(%31)	14(%67)
Eklem Ağrısı	110(%38)	7(%72)	6(%46)	13(%50)	4(%19)
Aft	98(%34)	8 (%58)	5(%38)	5(%19)	16(%76)
Bulantı-Kusma	86(%30)	25(%38)	4(%30)	6(%23)	13(%62)
Ciltte Döküntü	74(%26)	5(%38)	13(%100)	8(%31)	9(%43)
Baş ağrısı	66(%23)	2(%34)	5(%38)	9(%35)	3(%14)
İshal	63(%22)	1(%32)	2(%15)	3(%11)	18(%86)
LAP	45(%16)	5(%23)	1(%8)	3(%11)	5(%24)
Myalji	56(%20)	6(%40)	3(%23)	8(%31)	3(%14)
Konjunktivit	49(%17)	1(%32)	5(%38)	6(%23)	8(%38)
Periorbital Ödem	36(%12)	8(%28)	4(%30)	13(%50)	3(%14)
Allerjik Rinit	44(%15)	4(%22)	3(%23)	6(%23)	3(%14)
Soğukla Agreve	17(%6)	(%6)	2(%15)	3(%11)	-
Eksudatif Farenjit	39(%14)	2(%18)	-	7(%30)	5(%24)
Göğüs Ağrısı	33(%11)	7(%26)	-	7(%30)	1(%5)
Hepatomegali	19(%7)	(%2)	1(%8)	-	2(%10)
Splenomegali	14(%5)	(%5)	2(%15)	-	2(%10)
Eklemde Şişlik	27(%9)	8(%28)	3(%23)	4(%15)	1(%5)
Gezici Rush	8(%2)	3(%5)	2(%15)	4(%15)	3(%14)

Tell- Hashomer kriterlerine uyan hastalarda saptanan ateş ($p=0,000$), karın ağrısı ($p=0,000$), eklem ağrısı ($p=0,000$), bulantı-kusma ($p=0,008$), ishal ($p=0,01$), aft ($p=0,000$), myalji($p=0,000$), baş ağrısı ($p=0,005$), konjuktivit($p=0,000$), periorbital ödem ($p=0,000$), cilt döküntüsü ($p=0,012$) ve göğüs ağrısı ($p=0,000$) şikayetleri oranı tüm hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı idi. Kritere uyan hastaların diğer şikayetlerindeki oransal farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı.

286 hastada CAPS klinik skorlamasına göre eşik değerin üzerinde olan 13 CAPS hastası mevcuttu; tamamında ciltte döküntü (%100) vardı. Ateş %77'sinde(10/13), karın ağrısı (5/13), aft (5/13), baş ağrısı (5/13) ve konjuktivit (5/13) %38'inde, eklem ağrısı %46'sında (6/13), tonsillit %54'ünde (6/13) mevcut idi. Periorbital ödem ve bulantı-kusma %30'unda (6/13) vardı. CAPS klinik skoru eşik değerin üzerinde çıkan hastalardaki karın ağrısı oranı, CAPS, TRAPS veya HIDS skoru düşük olan hastalarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,04$).

Klinik skorlamaya göre eşik değerin üzerinde olan 26 TRAPS hastasının %88'inde (23/26) ateş,%69'unda (18/26) karın ağrısı, %50'sinde (13/26) eklem ağrısı ve periorbital ödem, %35'inde (9/26)baş ağrısı, %31'inde (8/26) miyalji, tonsillit ve cilt döküntüsü, %30'unda (7/26) farenjit ve göğüs ağrısı, %23'ünde (6/26) bulantı-kusma, konjuktivit ve alerjik rinit mevcuttu.TRAPS klinik skoru eşik değerin üzerinde çıkan hastalardaki periorbital ödem ve göğüs ağrısı oranı, CAPS, TRAPS veya HIDS skoru düşük olan hastalarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (periorbitalödem için $p=0,00$, göğüs ağrısı için $p=0,04$).

Klinik skorlamaya göre eşik değerin üzerinde olan 21 HIDS hastasının %95'inde (20/21) ateş,%86'sında (18/21) ishal, %76'sında (16/21) aft, %67'sinde(14/21) tonsillit, %62'sinde (13/21) bulantı-kusma, %57'sinde (12/21) karın ağrısı, %43'ünde (9/21) cilt döküntüsü, %38'inde (8/21) konjuktivit, %24'ünde (5/21) lenfadenopati ve farenjit mevcuttu.HIDS klinik skoru eşik değerin üzerinde çıkan hastalardaki tonsillit oranı, CAPS, TRAPS veya HIDS skoru düşük olan hastalarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00$). Aft ($p=0,001$), bulantı- kusma ($p=0,0006$), ishal ($p=0,00$) ve ciltte döküntü ($p=0,012$) için de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Kolşisin ve Steroid Tedavisi:

Çalışmaya katılan 286 hastanın 62'si kolşisin (%22) kullanımı mevcuttu. 38 hastada (%61)kolşisin tedavisine yanıt vardı. OİH grubunda 50 hasta, AAA-WT grubunda 12 hasta kolşisin kullanım öyküsü vardı. OİH grubunda 31 hastada (%62, 31/50) tedaviye yanıt varken, AAA-WT grubunda 5 hastada (%42, 5/12) tedaviye yanıt alındı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,814$).

MEFV geninde mutasyon bulunan 20 hasta kolşisin tedavisi almıştı. 15 hastada (%75) tedaviye yanıt vardı.

AAA Tell- hashomer kriterine uyan 32 hasta kolşisin tedavisi alıyordu. 25 hastada (%78) kolşisine yanıt vardı. MEFV gen mutasyonu olanlar ile Tell-hashomer klinik kriterlerine uyan hastalar arasında kolşisin tedavisine yanıt açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,412$).

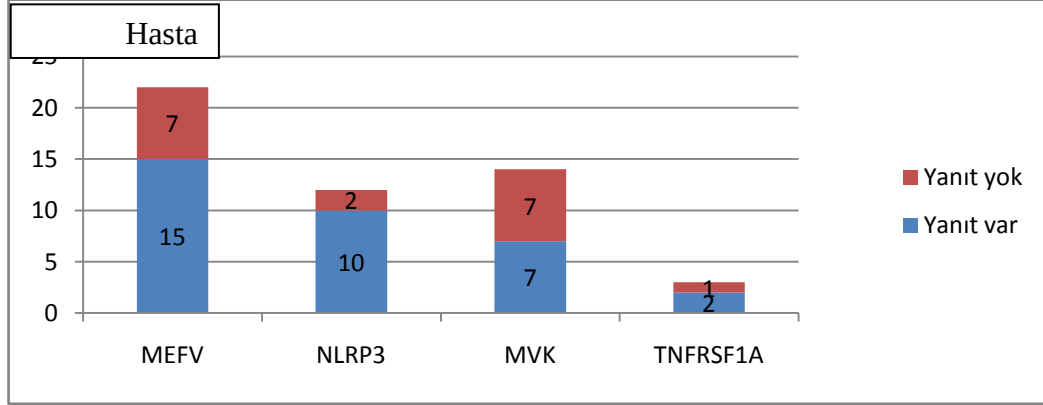
NLRP3 geninde mutasyonu olan 12 hastada kolşisin kullanım öyküsü vardı. 10 hastada (%83, 10/12) tedaviye yanıt vardı. MVK geninde mutasyonu olan 14 hasta kolşisin tedavisi almıştı. 7 hastada (%50, 7/14) kolşisine yanıt vardı. TRAPS ile ilişkili gende mutasyon saptanan iki hastada kolşisin kullanım öyküsü vardı. Sadece bir hastada tedaviye yanıt alınıyordu (**Tablo-30**).

CAPS klinik skoru yüksek olup kolşisin kullanan sadece bir hasta vardı ve tedaviye yanıt yoktu.

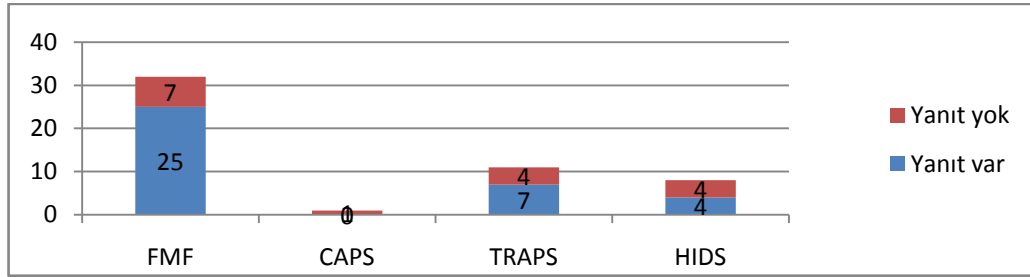
HIDS klinik skoru eşik değerin üstünde 8 hasta kolşisin tedavisi almıştı. 4'ünde (%50, 4/8) kolşisine yanıt vardı.

TRAPS klinik skoru eşik değerin üstünde olan 9 hastada kolşisin tedavisi alıyordu. 7'sinde (%78, 7/9) tedaviye yanıt vardı (**Tablo-31**)

Tablo-30: Mutasyonu olup kolşisin tedavisi alan hastaların genlere göre dağılımı ve yanıt ilişkisi



Tablo-31: Klinik skoru yüksek olup kolşisin tedavisi alan hastaların klinik tanılarına göre dağılımı ve yanıt ilişkisi



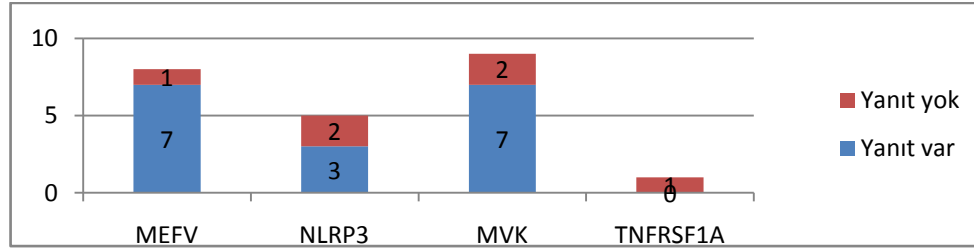
Çalışmaya alınan tüm hastaların 48'i kortikosteroid ilaçlar kullanmıştı. 31 hasta tedaviye yanıt vermişken, 17 hasta tedaviye yanıtıydı. OİH grubunda 44 hasta, AAA-WT grubunda 4 hastada kortikosteroid ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. OİH grubunda 28 hastada kortikosteroid tedavisine yanıt varken, AAA-WT grubunda 3 hastada tedaviye yanıt vardı.

Çalışmaya alınan tüm hasta popülasyonu açısından kolşisin tedavisine yanıt ile kortikosteroid ilaçlara yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,938$).

Kortikosteroid tedavisi alan 8 hastada MEFV gen mutasyonu vardı. Bu 8 hastanın 7'sinde (7/8) (%88) tedaviye yanıt vardı. NLRP3 geninde mutasyon saptanan 5 hastada

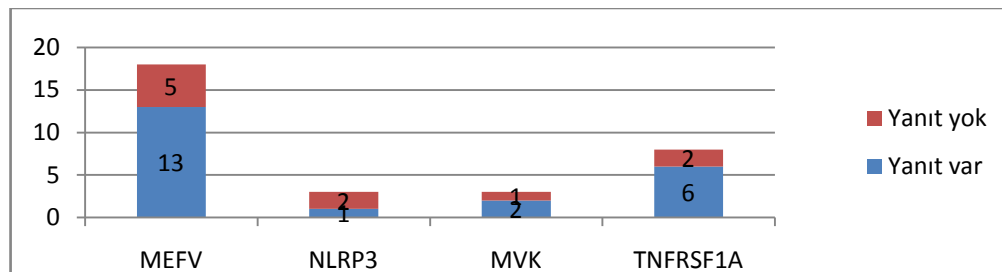
kortikosteroid tedavisi almaktaydı. Bunlardan üçünde (3/5) (%60) tedavi yanıtı mevcuttu. MVK geninde mutasyonu olan 9 hasta kortikosteroid tedavi öyküsü vardı. 7 hastada tedaviye yanıt vardı. TNFRSF1A geninde mutasyon olan bir hastada kortikosteroid tedavi öyküsü vardı ve tedaviye yanıtıydı (**Tablo-32**)

Tablo-32: Mutasyonu olan Kortikosteroid tedavisi alan hastaların genlere göre dağılımı ve tedavi ilişkisi



Tell- hashomer kriterlerine uyan 18 hasta kortikosteroid tedavisi almaktaydı. 13 hastada (13/18) (%72) tedaviye yanıt vardı. CAPS klinik skor eşik değerin üzerinde olup kortikosteroid tedavisi alan üç hasta mevcuttu. Birinde (1/3) tedaviye yanıt vardı. HIDS klinik skor eşik değerin üzerinde olan üç hasta kortikosteroid tedavisi almakta olup, iki hastada (2/3) tedaviye yanıt vardı. TRAPS için klinik skor eşik değeri üzerinde olan 8 hasta kortikosteroid tedavisi görmekteydi. 6 hastada (6/8) (%75) tedaviye yanıt vardı (**Tablo-33**).

Tablo-33: Klinik skoru yüksek olup Kortikosteroid tedavisi alan hastaların hastalıklara göre dağılımı ve tedavi ilişkisi



TARTIŞMA

Otoinflamatuvar Hastalıklar (OIH) tekrarlayan ateş ataklarıyla birlikte serozal zarların tutulumu, inflamasyon atakları ve ataklar arası sağlıklı dönemin gözlenmesi, akut faz reaktanlarında yükseklik saptanması ile seyreden ve periyodik ateş, peritonit, plevrit, perikardit, artrit ve cilt döküntüleri eşlik ettiği bir hastalıklar grubudur. Genetik yönden monogenik kalıttan multifaktöriyel hastalıklara kadar çok geniş yelpazedeki hastalıkları kapsar. Klinik olarak örtüşen bulgular olması nedeniyle bu hastalık grubuna tanı konması güçtür. Bu nedenle özgün klinik tanı kriterleri ile bir skorlama sisteminin geliştirilmesi ihtiyacı doğmaktadır.

OİH'in ayırıcı tanısında genetik testlerin katkısının olabileceğine dair yeni ve az sayıda yayın mevcuttur (78,93,94). Bu yayınlar çok az sayıda olduklarından sonuçları hala tartışmalıdır.

Türkiyeden OİH ile ilgili çok genli kapsamlı bir çalışma henüz mevcut değildir. Çalışmamız ülkemizde çocukluk çağı otoinflamatuvar hastalıklarda CAPS, TRAPS, MVK ve AAA ilişkili NLRP3, TNFRSF1A, MVK ve MEFV genlerini içeren ve hasta klinik bulgularını kapsamlı tartışan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda OİH grubu olarak 194 hasta ve AAA-WT grup olarak 92 hasta olmak üzere toplam 286 çocuk hasta incelenmiş; OİH grubunda NLRP3, TNFRSF1A, MVK ilişkili olarak hastaların %3'ünde patolojik mutasyon saptanmıştır. Çalışmaya düşük penetranslı mutasyonlar dahil edildiğinde 194 OİH hasta popülasyonunda mutasyon oranı %37'ye çıkmıştır. NLRP3 genmutasyonu %10; MVK gen mutasyonu %21; TNFRSF1A gen mutasyonu ise %6 olarak belirlenmiştir.

Literatür verileri genelde çalışmamızdan biraz daha yüksek mutasyon oranları vermekte, kimi çalışmalar ise benzer sonuçlar yansıtmaktadır. Federici ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1215 hastada MEFV, NLRP3, TNFRSF1A ve MVK gen analizleri yapılmış (MEFV geni için ekzon 2, 3, 5 ve 10, NLRP3, TNFRSF1A ve MVK genleri için tüm ekzonları çalışılmıştı) ve %31 oranında mutasyon saptanmıştı. Gen analizi yapılan hastaların %9'unda MVK genini, %13'ünde TNFRSF1A genini ve

%8'inde NLRP3 genini ilgilendiren (düşük penetranslı mutasyonlar da dahil) mutasyonlar saptanmıştır.

Federici'nin çalışmasıyla bizim çalışmamızın toplam mutasyon oranları hemen hemen birbirine yakın iken, patolojik mutasyon oranı bizim çalışmada daha düşük çıktı (Çalışmamızda analiz ettiğimiz dört gene ait ekzonlar, Federici'nin çalışmasında saptanan mutasyonların tamamını kapsamaktaydı). Ayrıca patolojik mutasyonların yelpazesi çalışmamızda Federici'ye göre çok dar idi. Federici çalışmasında çok geniş bir mutasyon dağılımı yansıtmakta idi (78)

Aynı çalışmada bu hastalıklarla ilgili altın standart grup oluşturulmuştu. Bu grupta altın standartlar, AAA için MEFV geninde en az biri ekzon 10'u ilgilendiren iki adet mutasyon (R202Q hariç) varlığı, CAPS için NLRP3 geninde V198M ve Q703K haricindeki mutasyonlardan birinin varlığı, HIDS için MVK geni her iki alelinde mutasyon (S52N, P165L ve H20Q hariç) varlığı, TRAPS için TNFRSF1A geninde R92Q ve P46L haricindeki bir mutasyon varlığı idi. Federici ve ark.'nın bu çalışmasında altın standartta sahip hasta grubunda mutasyon oranı %18 idi: CAPS in %5'i (67/1215), HIDS in %6'sı (74/1215), TRAPS in %7'si (86/1215) altın standart gruba girmekte idi.

Çalışmamız bu tür bir skorlama için az sayıda hasta kapsıyordu ancak benzer kriterlerle altın standart grup oluşturulduğunda, CAPS için hastaların %0,7'si (2/286), TRAPS için %0,3'ü (1/286) bu gruba girmekte idi. HIDS için altın standart grubuna giren hasta yoktu. Toplam mutasyon oranı %1 idi

Aynı çalışmada MEFV gen mutasyonu saptanan hasta oranı %41saptamışlardı. Altın standart grubuna giren hastaların oranı ise %24 idi. Bizim çalışmada ise OİH grubunda MEFV geni mutasyon oranı % 32,altın standart gruba uyan hasta oranımız ise %5idi.

Jesus ve ark., 2012 yılında 102 hastayı otoinflamatuvar hastalıklar yönünden değerlendirmişlerdi. Klinik bulgularla 28 hasta CAPS, 31 hasta TRAPS, 17 hasta AAA, 17 hasta Mevalonat Kinaz Eksikliği (MKD) ve 9 hasta Blau sendromu olarak

değerlendirilmişti. Klinik bulgularla ilgili hastalıkların gen analizleri (sırasıyla NLRP3, TNFRSF1A, MEFV, MVK ve NOD2; çalışmada ilgili genlerde çalışılan ekzonlar hakkında bilgi yok) yapılmış ve CAPS klinik tanısı alan hastaların %21'i (6/28), TRAPS'ın %23'ü (7/31), AAA'nın %18'i (3/17), MKD'nin %18'i (3/17) ve Blau Sendromunun %89'u (8/9) genetik tanıyla doğrulanmıştı. Böylece tüm hastaların %27'sini genetik sonuçla doğrulamışlardı. Çalışmada düşük penetranslı mutasyonları dışlamamışlardı. AAA ve MKD için homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyonları genetik tanı olarak kabul etmişlerdi (95). Bizim çalışmada ise hastaların %13'ü CAPS için, %4'ü TRAPS için, %8'i AAA için genetik sonuçlarla konfirme idi. Çalışmamızda genetik açıdan doğrulanmış hastaların oranları Jesus ve ark. nın çalışmasına göre çok düşük çıktı(**Tablo-34**).

Tablo-34: Jesus, L.Federici ile Çalışmamızın Mutasyon Dağılımının Karşılaştırması

	CAPS	TRAPS	MVK	AAA	Toplam
Jesus 2012	%21	%23	%18	%18	%16
L.Federici 2006	%8,3	%6,6	%2	%27 (%43)*	%7
Çalışmamız	%13	%4	-	%8 (%32)*	%17

Bir başka çalışmada Federici ve arkadaşları (2006), 1118 AAA klinik tanı hastasında MEFV gen analizi (ekzon 2, 3, 5 ve 10) yapmışlar ve %43'ünde mutasyon saptamışlardı (77). Kliniği AAA'ya uymayan 286 hastaya TNFRSF1A gen analizi (ekzon 2, 3 ve 4) yapılmış ve %6,6 mutasyon saptanmıştı. NLRP3 için (ekzon 3) %8, MVK için (ekzon 2-9) %2'sinde homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyon saptamışlardı. Sonuçta hastaların %7'sinde CAPS, TRAPS ve HIDS ile ilişkili genetik sonuç elde etmişlerdi. Bizim çalışmamızda bu oran aynı şartlarda %17(50/286) idi.

Genel olarak CAPS, TRAPS ve HIDS hastalıklarının varyantlarını saptamada, söz konusu literatür verileri açısından benzer sonuçlarımız olmasına karşın, patolojik mutasyonlardaki oranımız ve mutasyon çeşitliliğimiz literatürdeki diğer çalışmalara göre çok azdı. Bunun bir nedeni bizim hasta popülasyonumuzun heterojen olması

olabilir. Jesus'un çalışmasında genetik analiz klinik tanı koyduktan sonra yapılmış idi. Bizim çalışmada ise klinik skorlama yapılmaksızın, çalışmaya katılan tüm hastalara genetik analiz uygulanmıştı. Bir diğer neden popülasyonumuzun etnik farklılıklar nedeni ile araştırdıklarımızdan farklı bir gen spektrumu yansıtmaya olasıdır.

Türkiye'de CAPS, TRAPS ve HIDS ile ilgili genetik çalışmalar çok sınırlı sayıdadır. Berdeli ve arkadaşları 2013 yılında MEFV gen analizi negatif çıkan otoinflamatuvar hastalık bulguları olan 194 hastaya NLRP3 gen analizi (NLRP3 için tüm ekzonlar) uygulamıştı. 25 hastada (%13) hastalık ilişkili mutasyon saptamışlardı. 19 hastada Q703K, iki hastada S726G, bir hastada V198M, 3 hastada A154G, S726G ve K610fsX613 *frameshift* mutasyonları vardı(96). Bizim çalışmada ise 286 hastanın 38'inde (%13) mutasyon saptandı. Bu hastaların 30'unda Q703K, 6'sında V198M, 2'sinde I313V mutasyonları vardı.

286 hastanın 92 hastası MEFV gen mutasyonu çıkmayan gruptu. Bu grupta NLRP3 mutasyon oranımız %20 idi. Gerek Berdeli'nin çalışmasında gerekse bizim çalışmamızda saptanan mutasyonların büyük çoğunluğunu düşük penetranslı mutasyonlar oluşturmaktaydı.

CAPS ilişkili, Q703K ve M198M mutasyonları sağlıklı kontrollerde %1'in üzerinde saptanmasına rağmen bazı çalışmalarda CAPS kliniği ile direkt olarak ilişkilendirilmiştir (97, 98). Bizim çalışmamızda AAA-WT grubunda klinik skor eşik değerinin üstünde olan hastaların yarısında Q703K mutasyonu bulunmaktaydı. Fark skor eşik değerinin altında olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamızda da CAPS Q703K mutasyonları klinik skorlama ile ilişkili bulundu.

2010 yılında Selime Akdeniz'in yaptığı tez çalışmasında otoinflamatuvar bulguları olan 30 hastanın TNFRSF1A gen analizi (TNFRSF1A geninin tüm ekzonları) sonucu hiçbir hastada klinikle ilişkili varyant saptanamamıştı (102). Bu çalışmada 286 hastanın 12'sinde (%4) TRAPS ilişkili mutasyona rastladık. 11 hastada R92Q, bir hasta da N116S mutasyonu vardı. Ancak çalışmanın ikinci grubu olan AAA-WT (n:92) grubu hastalarının hiçbirinde TNFRSF1A mutasyonu yoktu(**Tablo-35**).

Tablo-35: Türkiye’de CAPS ve TRAPS ile ilgili yapılan çalışmaların karşılaştırılması

	CAPS	TRAPS
BERDELİ 2013	%13	Çalışılmamış
Çalışmamız Bütün hasatalar	%13	%4
Çalışmamız AAA-WT	%20	- (0/92)
Akdeniz 2010	Çalışılmamış	- (0/30)

2014 yılında Melek Yüce ve Hasan Bağcı’nın yaptığı bir çalışmada AAA MEFV gen mutasyonu olan ve mutasyonu olmayan iki grupta R92Q mutasyon dağılımına (RFLP yöntemiyle bakılmış) bakmışlardır (103). MEFV geninde iki mutasyonu olan 223 hasta ile mutasyonu hiç olmayan 205 hasta incelenmiştir. Mutasyon olan grupta R92Q saptanma oranı %2,7 (6/223), mutasyonu olmayan grupta ise bu oran %3,9 (8/205) çıkmıştı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştı. Çalışmanın genelinde ise bu oran %3,3 idi. Bizim çalışmada ise tüm hastalarımızda R92Q görülme oranı %6 idi.

Türkiye’de yapılan çalışmalar, sonuçlarımızı destekler nitelikteydi. Çıkan bu sonuçlar, Türkiye popülasyonunda mutasyon ilişkili HIDS, CAPS ve TRAPS hastalıklarının Avrupa topluluklarına oranla daha az görülebileceği fikrini de akla getirmekteydi. Toplak ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları bir çalışma dolaylı yoldan

bu görüşü destekler nitelikteydi. Çalışmalarında, klinik olarak TRAPS düşündükleri 199 hastanın %98'i Avrupa ülkelerinden, %1'i Türkiye'nin de içinde bulunduğu doğu-güney Akdeniz bölgesinden (Türkiye, İsrail ve Kuzey Afrika ülkeleri) hastalardı. CAPS in%89'u Avrupadan, %2'si doğu-güney Akdenizden idi. HIDS için ise bu oran %94'e, %1 idi.

Doğu-güney Akdenizden başvuran hastaların %73'ü AAA, %0,6'sı TRAPS, %1'i CAPS ve %0,3'ü HIDS hastalarından oluşmaktaydı. Bu çalışmada AAA düşünülen tüm hastaların %86'sında, CAPS düşünülen hastaların %78'inde, TRAPS düşünülen hastaların %96'sında, HIDS hastaların %83'ünde ilgili genlerde mutasyon saptanmıştı. Ancak mutasyonların tipi ve coğrafi dağılımı hakkında net bir bilgi yoktu (Çalışmaya alınan genlerin tüm ekzonları taranmıştı) (99).

Ülkemizde en sık rastlanan otoinflamatuar hastalık AAA'dır. Taşıyıcılık oranı %20 ve hastalığın ülkemizde görülme sıklığı 1/1073'tür. AAA ile ilgili ülkemizde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda uygulanan kriterlere göre değişmekle birlikte başvuran hastaların %19-87 arasında mutasyon saptama oranları mevcuttu. Bizim çalışmada bu oran %32 idi.

Ülkemizde en sık M694V, mutasyonu gözlenmektedir ve MEFV mutasyonlarının ortalama %40'ını oluşturmaktadır (100). Ülkemizde sık görülen mutasyonlar M694V, M680I (G>C), V726A ve E148Q'dur. Bu mutasyonlar MEFV mutasyonlarının %80'den fazlasını kapsamaktadır(101).

Bizim çalışmamızda M694V %34 oranında, E148Q % 17, V726A %13 ve M680I %9'unu oluşturmaktaydı. Mutasyon dağılımı açısından benzer sonuçlar elde ettik.

Çalışmamızda CAPS, TRAPS ve HIDS hastaları için yapılan genetik analizlerde saptanan mutasyonların büyük çoğunluğu düşük penetranslı mutasyonlardı. OİH grubuna göre AAA-WT grubunda Tell-hashomer kriterlerine uyan hastalarda CAPS ilişkili Q703K mutasyon varlığı istatistiksel olarak yüksekti. Bu veri temelinde AAA kliniğinde, MEFV geninde mutasyon saptanmayan hastalarda, NLRP3 genindeki düşük penetranslı mutasyonların rolü olabileceği varsayılabilir.

Otoinflamatuvar hastalıklar klinik bulguları örtüşen hastalıklardır. Gen mutasyonları ayırıcı tanıyı kolaylaştırabilir ancak şu ana kadar eldeki literatür verileri ilgili genlerle ilişkili güçlü bir genotip-fenotip ilişkisi göstermemiştir. Çalışmamızdaki gen-klinik ilişkisi de düşük bir korelasyon yansıtmıştır. Düşük penetranslı ya da polimorfik mutasyonlar saptandığında klinisyen için durumu daha da güçleştirebilmektedir. De Pieri ve arkadaşları klinik tanısını netleştiremedikleri 42 otoinflamatuvar hastasına yapılan, MEFV, NLRP3, TNFRSF1A, MVK ve NLRP12 genlerinin tüm ekzonlarını kapsayan genetik analizlerin hiç birinde tanıyı konfirme edici sonuç elde edememişlerdi. 24 hastada ise düşük penetranslı mutasyonlar, 5 hastada MEFV (E148Q, A744S, P369S, M694V) ve 2 hastada MVK (V377I) için heterozigot mutasyonlar saptamışlardı. Bu sonuçlar yeni gen arama gereksinimi oluşturmaktadır (94).

Bu çalışmada 4 gen taranmasına rağmen pek çok hastanın genetik açıdan tanısı kesinleşmiş değildi. Klinik skorlamalar genmutasyon sıklığında iki alt grup hariç anlamlı bir farklılık yaratmadı. OIH skor pozitif grupta mutasyon oranı skor negatiften düşüktü. Skorlamamanın mutasyon ilişkisi desteklediği iki gruptan biri Tell- hashomer kriterleri ve pozitif MEFV gen ilişkisi, ikincisi de AAA-WT CAPS skor pozitif grupta yüksek NPLR3 gen korelasyonu idi.

Çalışmamızda klinik skorlamalara göre Tell- hashomer pozitif olan hastaların %47'sinde (29/67)MEFV gen mutasyonu vardı. CAPS skoru yüksek olanların %23'ünde (3/13), TRAPS skoru yüksek olanların %7'sinde (2/28) ve HIDS skoru yüksek olanların %19'unda (4/21) ilişkili genlerle ilgili düşük penetrasyonlu mutasyonları da kapsayan mutasyonlar mevcuttu.

Klinik bulgular değerlendirildiğinde, pek çok klinik bulgunun hastalık gruplarında paydaş olduğu ve ayırıcı tanıyı desteklemediği görüldü. Ancak konjunktivit ve NLPR3 geni, konjunktivit/myalji ile TNFRSF1A geni ve MEFV geni ve artrit ilişkisi özgün olarak belirlendi. Ek olarak OIH Tell- hashomer pozitif grupta, ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, aft, myalji, baş ağrısı, konjunktivit, periorbital ödem, cilt döküntüsü ve göğüs ağrısışikayetleri oranı tüm hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmamızda tedavide gerek kolşisin gerek steroid yanıtı ile gen mutasyonu arasında direkt ilişki gözlenmemiştir. Kolşisin kullanan hastalarda NLRP3 geninde mutasyonu olanların %83'ü (10/12), MVK mutasyonu taşıyanların %50'si (7/14) ve TNFRSF1A mutasyonu olanların %50'sinin (1/2) tedaviye yanıtı vardı. Bu mutasyonların hepsi düşük penetranslı mutasyonlardı.

Bu sonuçlar çocukluk çağı OİH'da, poligenik ya da multifaktöriyel mekanizmaların etkisinin olabileceği, bilinmeyen başka genlerde de mutasyonların olabileceği ya da konvansiyonel dizileme analizleriyle saptanamayan somatik mozaikizm olma olasılığını akla getirmektedir. Ayrıca incelenen genlerin tüm ekzonlarının analiz edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Halen mevcut klinik skorlamalar en azından bizim popülasyonumuz için etkin gözükmemektedir. Yeni skorlamalar oluşturulmalıdır

Sonuç olarak otoinflamatuar hastalıklar, tanısı güç konabilen buna karşın multiorganetkilenimleri ve amiloidoz riski nedeniyle aciliyeti olan hastalıklardır. Klinik tanı kriterleri, bilinen gen mutasyon analizleri (özellikle AAA grubu dışında) ve günümüz mutasyon analiz tekniklerinin tanısal etkinlikleriyeterli değildir. Gelecekte saptanacak yeni moleküller, moleküler yollar ve genler ile ileri teknoloji yeni nesil genetik analiz sistemleri sayesinde bu güçlüklerin de aşılabacağını ümit etmekteyiz.

Çalışmamız ülkemizde pediatrik OİH popülasyonu MEFV, NLRP3, MVK ve TNFRSF1A gen mutasyon dağılımı ilişkili ilk sonuçları yansıtmaktadır. OİH ile ilgili mutasyon dağılımının daha net ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda benzer çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1) Türkiye’de ilk defa OİH düşünölen hastalarda MEFV, TNFRSF1A, NLRP3 ve MVK gen mutasyon dağılımı saptandı.

2) OİH grubunda %32’sinde MEFV, %10’unda NLRP3, %21’inde MVK ve %6’sında TNFRSF1A genlerinde varyantsaptandı.

3)OİH grubunda MVK için %2,5’inde, TRAP için %0,5’inde patolojik mutasyonlar vardı. Bu grupta NLRP3 için patolojik mutasyon saptanmadı. Bu üç gen için toplam mutasyon oranı %3 idi.

4) AAAWT grubunda MVK için %29’unda, NLRP3 için % 20’sinde varyant saptandı. TNFRSF1A için herhangi bir değışiklik saptanmadı.

5) AAAWT grubunda MVK için %1, NLRP3 için %2 oranında patolojik mutasyon vardı. AAAWT grubunda patolojik mutasyon oranı %3 idi.

6) Çalışılan tüm hastalarda MVK geni için %24, NLRP3 geni için %13, TNFRSF1A için %4 oranında varyant saptandı.

7) Çalışılan tüm hastalarda patolojik mutasyon oranı MVK için %2, NLRP3 için %0,7, TRAPS için %3 idi. Bu üç genle ilgili tüm hastaların %3’ünde patolojik mutasyon vardı.

8) MEFV mutasyon saptanan hastaların %34’ünde M694V, %17’sinde E148Q, %13’ünde V726A, %9’unda M680I, %7’sinde P369S ve %20’si diğör mutasyonlardan oluşmaktaydı.

9) MEFV mutasyonları dışlandığında NLRP3 genindeki varyant değışiklikleri saptama oranı yükselmekteydi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğöriki gende bu ilişki kurulamadı.

10) Tell- hashomer kriterlerine uyan OİH grubu hastaların %45'inde MEFV gen mutasyonu saptandı.

11) CAPS klinik skoru MEFV geninde mutasyon saptanmayanlarda(%20), OİH grubuna göre (%10) NLRP3 geni varyantlarını saptama oranı iki kat artmakta idi. Bu farkistatistiksel olarak anlamlı idi.

12) AAAWT grubunda Tell- hashomer kriterlerine uyan hastaların %36'sında NLRP3 düşük penetranslı mutasyonları (Q703K, V198M) vardı. OİH grubunda bu oran %11 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

13) NLRP3 geninde mutasyonu olan hastalarda konjuktivitin yüksek oranda çıkması istatistiksel olarak anlamlı idi.

14) TNFRSF1A geninde mutasyonu olan hastalarda konjuktivit ve miyaljinin yüksek oranda çıkması istatistiksel olarak anlamlı idi.

15) MEFV geni mutasyonu olanlarda eklemlerde şişlik oranının tüm hastalara oranla yüksek çıkması istatistiksel olarak anlamlı idi.

16) OİH ile ilgili mutasyon dağılımının daha net ortaya konulabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

- 1-Ozen, S. & Bilginer, Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin *Nat. Rev. Rheumatol*,2013 [doi:10.1038/nrrheum.2013.174](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.174)
- 2-McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*.1999;97:133–44.
- 3-Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol*2006;18:108–17.
- 4-F. Ciccarelli, M. De Martinis and L. Ginaldi; An Update on Autoinflammatory Diseases; *Current Medicinal Chemistry*, 2014, 21, 261-269.
- 5-Sivapriya K. Vanaja¹, Vijay A.K. Rathinam¹, and Katherine A. Fitzgerald, Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights, *Trends in Cell Biology*, May 2015, Vol. 25, No. 5
- 6-Fitzgerald, K.A. (2010) NLR-containing inflammasomes: central mediators of host defense and inflammation. *Eur. J. Immunol.* 40, 595–598 Rathinam, V.A. et al. (2012) Regulation of inflammasome signaling. *Nat. Immunol.* 13, 333–342
- 7-Rathinam, V.A. et al. (2012) Regulation of inflammasome signaling. *Nat. Immunol.* 13, 333–342
- 8-Eldridge, M.J. and Shenoy, A.R. (2014) Antimicrobial inflammasomes: unified signalling against diverse bacterial pathogens. *Curr. Opin. Microbiol.* 23C, 32–41
- 9-Haitao Guo, Justin B Callaway, Jenny P-Y Ting; Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics; 29 June 2015; [doi:10.1038/nm.3893](https://doi.org/10.1038/nm.3893).
- 10- Zhao, Y. et al. (2011) The NLRC4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus. *Nature* 477, 596–600
- 11- Panchanathan, R. et al. (2011) Cell type and gender-dependent differential regulation of the p202 and Aim2 proteins: implications for the regulation of innate immune responses in SLE. *Mol. Immunol.* 49, 273–280

- 12- Chae JJ, Cho YH, Lee GS, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, Katz SI, Kastner DL.; Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity* 34, 755–768
- 13- Xu, H. et al. (2014) Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature* 513, 237–241
- 14- Abrevaya Marmaralı: Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec* No:12,1946
- 15- Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Lucherini OM, Sebastiani GD, Vitale A, et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Ann Med* 2012; 44: 664-73
- 16- Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M. et al. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 227-233
- 17- Coast Luigi Franchi and Gabriel Nuñez; A New Twist on the PYRIN Mediterranean coast; *Immunity*. 2011 May 27;34(5):695-7. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.004.
- 18- Embry CA, Franchi L, Nunez G, Mitchell TC. Mechanism of impaired NLRP3 inflammasome priming by monophosphoryl lipid A. *Sci Signal* 2011; 4:ra2
- 19- Samavati L, Rastogi R, Du W, Huttemann M, Fite A, Franchi L. STAT3 tyrosine phosphorylation is critical for interleukin 1 β and interleukin-6 production in response to lipopolysaccharide and live bacteria. *Mol Immunol* 2009; 46:1867–77.
- 20- Chae JJ. et al.; The B30.2 domain of **pyrin**, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production; *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jun 27;103(26):9982-7. Epub 2006 Jun 19.
- 21- Papin S. et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing; *Cell Death Differ*. 2007 Aug;14(8):1457-66. Epub 2007 Apr 13.
- 22- Yu et al. **Pyrimin** activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Mol Cell*. 2007 Oct 26;28(2):214-27.

- 23- V. U. Ozkurede and L. Franchi; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes; Immunology in clinic review series
- 24- Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean Fever, MEFV, is expressed early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. Blood 2000; 95: 3223-31
- 25- Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M. et al. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. Joint Bone Spine 2009; 76: 227-233.)
- 26- Demirturk L, Ozel AM, Cekem K, et al. Co-existence of Helicobacter Pylori on the frequency and severity of FMF attacks. Dig Liver Dis 2005; 37:153-8.
- 27- Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in Familial Mediterranean Fever. Rheumatol 1999;26:983–1986.)
- 28- Baykal Y¹, Saglam K, Yilmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A.;Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients.
- 29- İsmail Sarı, Merih Birlik, Timuçin Kasifoğlu; Familial Mediterranean fever: An updated review genetical,
- 30- Onen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2006; 26: 489-96
- 31- Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever--are they more frequent? Semin Arthritis Rheum 2007;36: 316-21.
- 32- Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. J Rheumatol 2006; 33: 1089-92
- 33- Vural B, Canturk NZ, Esen N, Solakoglu S, Canturk Z, Kirkali G, et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. Hum Reprod 1999; 14: 49-54.
- 34- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967; 43: 227-53.
- 35- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1996; 26: 612-27

- 36- Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1416-9.
- 37- Jarjour RA, Dodaki R. Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 2033-6.
- 38- Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2005; 32: 859-62.)
- 39- Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil* 1977; 16: 102-6.
- 40- Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 560-5.
- 41- Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen HE, Genc G, Kuru O. Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: S127-32. 66.
- 42- Langevitz P, Buskila D, Finkelstein R, Zaks N, Neuman L, Sukenik S, et al. Fibromyalgia in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21: 1335-7.)
- 43- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-53.
- 44- 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 (Baltimore)* 2005;84: 1-11
- 45- Livneh A, Langevitz P, Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 326-31)
- 46- Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*, 2006; 2:101-108
- 47- Familial Mediterranean fever—A review *Mordechai Shohat, MD, and Gabrielle J. Halpern, MBChB Genetics IN Medicine* • Volume 13, Number 6, June 2011
- 48- Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:577-609.

- 49- Babior BM, Matzner Y. The Familial Mediterranean Fever Gene - Cloned at Last.N. Engl. J Med. 1997 Nov 20; 337(21): 1548-49.
- 50- Familial Mediterranean Fever. Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology 7 th edition 2005: 1775-78.
- 51- Aksu K, Keser G. Coexistence of *vasculitis* with familial Mediterranean fever.*Rheumatology International*. 2011;31(10):1263–1274.
- 52- Cattan D. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: proved and non-proved associations; putative biological advantage. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:105–112.
- 53- Tuğlular S, Yalcinkaya F, Paydas S et al. A retrospective analysis for etiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey .*Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2003-05.
- 54- Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1149-1155.
- 55- Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2013.
- 56- Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*, 2006; 2:101-108.
- 57- Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatric nephrology*. 2003 Sep;18(9): 853-9. PubMed PMID: 12836090.
- 58- Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:577-609.
- 59- Acar C.B, Yalcinkaya F, Ekim M. Ailevi Akdeniz Atesi Patogenezi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2006, 15:151-155
- 60- Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis&Rheumatism* 2009;61:1447-1453.
- 61- Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of Familial mediterranean Fever. *Arthritis-Rheumatism* 1997; 40: 1879-85.

- 62-** Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 495-9.
- 63-** Hoffman HM, Yasothan U, Kirkpatrick P. Fresh from the pipeline: rilonacept. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 385-6
- 64-** Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic IL-1 mediated autoinflammatory and immunodeficiency syndromes: finding the right balance in response to danger signals. *Clin Immunol* 2010; 135: 210-22
- 65-** Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821-32
- 66-** Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3340-8)
- 67-** Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 615-20
- 68-** Ivona Aksentijevich and Daniel L. Kastner; Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges ; *NATURE REVIEWS | RHEUMATOLOGY VOLUME 7, AUGUST 2011*, 469-478
- 69-** Jesus AA, Silva CA, Segundo GR, et al. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare nonexon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol* 2008; 28: 134
- 70-** Rieber N, Gavrillov A, Hofer L, Singh A, Öz H, Endres T, Schäfer I, Handgretinger R, Hartl D, Kuemmerle-Deschner JA; Functional inflammasome activation assay differentiates patients with pathogenic NLRP3 mutations and symptomatic patients with low penetrance variants. *Clin Immunol*. 2015 Mar;157(1):56-64
- 71-** P.N. Hawkins, H.J. Lachmann, M.F. McDermott, Interleukin-1- receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 2583–2584.

- 72- R. Goldbach-Mansky, N.J. Dailey, S.W. Canna, et al., Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin- 1beta inhibition, *N. Engl. J. Med.* 355 (2006) 581–592.)
- 73- R. Goldbach-Mansky, N.J. Dailey, S.W. Canna, et al., Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin- 1beta inhibition, *N. Engl. J. Med.* 355 (2006) 581–592.)
- 74- F. Ciccarelli, M. De Martinis and L. Ginaldi; An Update on Autoinflammatory Diseases; *Current Medicinal Chemistry*, 2014, 21, 261-269
- 75- Cassidy, Petty; *Pediatric Rheumatology*, Saunders, 2015 p 647
- 76- DINA MAREK-YAGEL, YACKOV BERKUN, SHAI PADEH, MERAV LIDAR, Yael SHINAR, IFAT BAR-JOSEPH, HAIKE REZNIK-WOLF, PNINA LANGEVITZ, AVI LIVNEH, AND ELON PRAS Role of the R92Q *TNFRSF1A* Mutation in Patients With Familial Mediterranean Fever *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 1294–1298).
- 77- L Federici, C Rittore-Domingo, I Kone´-Paut, C Jorgensen, M Rodie` re, A Le Quellec, I Touitou. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients; *Ann Rheum Dis* 2006;65:1427–1432, mareg-yagel et. Al.
- 78- Federici S, et al.; Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers; *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206580
- 79- Lachmann HJ, et al.; The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry; *Ann Rheum Dis* 2013;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204184
- 80- Bulua, A. C. *et al.* Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose escalation study. *Arthritis Rheum.* 64, 908–913 (2012)
- 81- Jesus, A. A. *et al.* TNF-receptor associated periodic syndrome (TRAPS): description of a novel *TNFRSF1A* mutation and response to etanercept. *Eur. J. Pediatr.* 167, 1421–1425 (2008).

- 82-** Gattorno, M. *et al.* Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 58, 1516–1520 (2008)
- 83-** Lutz RJ, McLain TM, Sinensky M. Feedback inhibition of polyisoprenyl pyrophosphate synthesis from mevalonate in vitro: implications for protein prenylation. *J Biol Chem.* 1992; 267:7983–86.
- 84-** Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1 β secretion. *Arthritis Rheumatol.* 2006; 54:3690–95.
- 85-** Kuijk LM, Beekman JM, Koster J, Waterham HR, Frenkel J, Coffey PJ. HMG-CoA reductase inhibition induces IL-1 β release through Rac1/PI3K/PKB-dependent caspase-1 activation. *Blood.* 2008; 112:3563–73
- 86-** Van der Burgh R, Pervolaraki K, Turkenburg M, Waterham HR, Frenkel J, Boes M. Unprenylated RhoA contributes to IL-1 β hypersecretion in mevalonate kinase deficiency model through stimulation of Rac1 activity.
- 87-** Yong Hwan Park, Geryl Wood, Daniel Kastner and Jae Jin Chae; MDA Activation of the Pyrin Inflammasome through the RhoA Signaling Pathway in Familial Mediterranean Fever (FMF) and Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome (HIDS); 2015 ACR/ARHP Annual Meeting; September 29, 2015)
- 88-** Hao Xu, Jieliang Yang, Wenqing Gao, Lin Li, Peng Li, Li Zhang, Yi-Nan Gong, Xiaolan Peng, Jianzhong Jeff Xi, She Chen, Fengchao Wang & Feng Shao; Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome; *Nature* 513,237–241,11 September 2014
- 89-** Rowczenio et al.: PW02-015 - Eight years HPFS experience in a single UK centre. *Pediatric Rheumatology* 2013
- 90-** J  ru, I.; Duquesnoy, P.; Fernandes-Alnemri, T.; Cochet, E.; Yu,J.W.; Lackmy-Port-Lis, M.; Grimpel, E.; Landman-Parker, J.; Hentgen, V.; Marlin, S.; McElreavey, K.; Sarkisian, T.; Grateau, G.; Alnemri, E.S.; Amselem, S. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; **2008**, 105, 1614-1619.).
- 91-** Aksentjevich, I.; Masters, S.L.; Ferguson, P.J.; Dancey, P.; Frenkel, J.; van Royen-Kerkhoff, A.; Laxer, R.; Tedg  rd, U.; Cowen, E.W.; Pham, T.H.; Booty, M.;

Estes, J.D.; Sandler, N.G.; Plass, N.; Stone, D.L.; Turner, M.L.; Hill, S.; Butman, J.A.; Schneider, R.; Babyn, P.; El-Shanti, H.I.; Pope, E.; Barron, K.; Bing, X.; Laurence, A.; Lee, C.C.; Chapelle, D.; Clarke, G.I.; Ohson, K.; Nicholson, M.; Gadina, M.; Yang, B.; Korman, B.D.; Gregersen, P.K.; van Hagen, P.M.; Hak, A.E.; Huizing, M.; Rahman, P.; Douek, D.C.; Remmers, E.F.; Kastner, D.L.; Goldbach-Mansky, R. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N. Engl. J. Med.*, **2009**, *360*, 2426-2437.

92- Dierselhuis, M.P.; Frenkel, J.; Wulffraat, N.M.; Boelens, J.J. Anakinrafor flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology.(Oxford)*, **2005**, *44*(3), 406-408

93- Chandrakasan S, Chiwane S, Adams M, Fathalla BM. Clinical and genetic profile of children with periodic fever syndromes from a single medical center in South East Michigan. *J Clin Immunol.* **2014**;34:104–13.)

94- Carlo De Pieri, Josef Vuch, Eleonora De Martino, Anna M Bianco, Luca Ronfani, Emmanouil Athanasakis, Barbara Bortot, Sergio Crovella, Andrea Taddio, Giovanni M Severini and Alberto Tommasini. Genetic profiling of autoinflammatory disorders in patients with periodic fever: a prospective study. *Pediatric Rheumatology* (2015) 13:11

95- Jesus AA, Fujihira E, Watase M, Terreri MT, Hilario MO, Carneiro-Sampaio M, Len CA, Oliveira SK, Rodrigues MC, Pereira RM, Bica B, Silva NA, Cavalcanti A, Marini R, Sztajn bok F, Quintero MV, Ferriani VP, Moraes-Vasconcelos D, Silva CA, Oliveira JB. Hereditary autoinflammatory syndromes: a Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol.* 2012 Oct;32(5):922-32. doi: 10.1007/s10875-012-9688-x. Epub 2012 May 8.

96- A Berdeli, S Nalbantoglu, D Tigli, I Demirel, M Atan, and B Sozeri. Association of novel NLRP3 mutations with CAPS phenotype in Turkish patients. *Pediatric Rheumatology* 2013.

97- Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, Ross JB, Swan DC, Booth DR, Lachmann HJ, Bybee A, Gaudet R, Woo P, Feighery C, Cotter FE, Thome M, Hitman GA, Tschopp J, McDermott MF. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever,

cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum.* 2002 Sep;46(9):2445-52.

98- Verma D, Särndahl E, Andersson H, Eriksson P, Fredrikson M, Jönsson JI, Lerm M, Söderkvist P.; The Q705K polymorphism in NLRP3 is a gain-of-function alteration leading to excessive interleukin-1 β and IL-18 production. 2012;7(4):e34977. doi: 10.1371/journal.pone.0034977. Epub 2012 Apr 17.

99- Toplak, N. et al. An international registry on autoinflammatory disease: the Eurofever experience. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 1177–1182 (2012).

100- Yalcinkaya, F., et al., 2000. Genotype–phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 39, 67–72.

101- Yeşilada E. Et al.; Prevalence of known mutations and a novel missense mutation (M694K) in the MEFV gene in a population from the Eastern Anatolia Region of Turkey; *Gene* 511 (2012) 371–374.

102- Selime AKDENİZ, Periyodik Ateş Sendromlarında TNFRSF1A geninin Öneminin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, 2010, Antalya

103- Yuce M, Bağcı H, Analysis of TNFRSF1A gene R92Q Mutation in Familial Mediterranean Fever; *Int. J. Hum. Genet.* 14(3,4): 143-148 (2014)

104- Konuksever D, Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi, (2010), Ankara, S-5