

T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK(TIP) ANABİLİM DALI



**SERUM STREM-1/STREM-2 DÜZEYLERİNİN AİLESEL AKDENİZ
ATEŞİ OLAN HASTALARDA İNFLAMASYON İLE OLAN
İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meryem CEMİLOĞLU

Danışman

Doç.Dr. Oğuzhan ÖZCAN

HATAY – 2021

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANABİLİM DALI

**SERUM STREM-1/STREM-2 DÜZEYLERİNİN AİLESEL AKDENİZ
ATEŞİ OLAN HASTALARDA İNFLAMASYON İLE OLAN
İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Meryem CEMİLOĞLU

Danışman

Doç. Dr. Oğuzhan ÖZCAN

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 20.YL.019 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY -2021

T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK ANABİLİM DALI

**SERUM STREM-1/STREM-2 DÜZEYLERİNİN AİLESEL AKDENİZ
ATEŞİ OLAN HASTALARDA İNFLAMASYON İLE OLAN
İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Meryem CEMİLOĞLU

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından/....../ 2021 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oyçokluğu/oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Juri başkanı

Üye

Üye

Bu tez, Enstitümüz Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

.../.../...

Prof.Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hayatımda her zaman bilgilerinden faydalanacağım değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdullah ARPACI'ya teşekkür ediyor saygılarımı sunuyorum.

Yüksek lisansa başladığım ilk andan itibaren hayatımı değiştirip iyi ki tanışmışım dediğim, her açıdan daha iyi bir insan olmamı sağlayan ve tezimin her aşamasında benimle birlikte olan danışman hocam Doç.Dr. Oğuzhan ÖZCAN'a çok teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, yardımcı olan değerli hocam Dr.Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN'a teşekkür ederim.

Hayatı güzel kılan özellikleriyle örnek aldığım projenin başından sonuna kadar özveriyle çalıştığımız Dr.Öğr. Üyesi Gezmiş KİMYON'a çok teşekkür ederim.

Beni analiz ve yazım aşamalarında destekleyen ve bana her açıdan çok şey katan sevgili arkadaşım Filiz KAÇMAZ'a çok teşekkür ederim.

Beni büyütüp yetiştiren bugünlere gelmemi sağlayan her zaman destekçim olan canım annem Aysel CEMİLOĞLU ve babam Nihat CEMİLOĞLU'na canım kardeşlerim Şule, Ayşe ve İbrahim CEMİLOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Meryem CEMİLOĞLU

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. KALITSAL TEKRARLAYAN ATEŞ SENDROMLARI	3
2.2. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (FMF)	3
2.2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi Tarihçesi Ve Dağılımı	4
2.2.2. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde Tanı, Klinik Özellikleri Ve Tedavi.....	6
2.3. MEFV GENİ VE MUTASYONLARI.....	10
2.3.1. Genotip –Fenotip İlişkisi	11
2.3.2. Pirin Proteini Ve Fmf'deki Rolü.....	12
2.4. INTERLÖKİN-1BETA.....	12
2.4.1. Tümör Nekroz Faktörü- Alfa	15
2.4.2. İnflamasyon	16
2.4.3. Trem-1 Ve İnflamasyon.....	18
2.4.4. Strem-2.....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. ARAŞTIRMA YÖNTEMİ	22
3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE HAZIRLANMASI	22
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	23
3.4. ELISA YÖNTEMİ İLE ÖLÇÜLEN PARAMETRELER	23
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
4.BULGULAR	25
4.1. Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri.....	25

4.2. Aile öyküsü	26
4.3. Yıllık atak sayısı	26
4.4. Başvuru anında bulunan bulgular	26
4.5. Mutasyon sıklığı	27
4.6. Çalışma ve Kontrol Grubundaki İnflamatuvar Parametrelerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	27
4.7. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	28
4.8. Çalışma ve Kontrol Grubundaki ELİSA Parametrelerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	29
4.9. ELISA ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki Korelasyonlar	30
4.10. Normal ve Dirençli FMF	31
4.11. Nötrofil/Lenfosit oranları	31
4.12. ELISA parametrelerinin kendi aralarındaki korelasyonları	31
5.TARTIŞMA	33
6.SONUÇ	39
7.KAYNAKÇA	40
ÖZGEÇMİŞ	46
EKLER	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 FMF'in yaygın olduğu ülkeleri ve olası yayılım rotalarını gösteren dünya haritası.....	4
Şekil 2.2 FMF'den sorumlu iki ana mutasyonun olası dağılımını gösteren harita.....	5
Şekil 2.3 Ailesel Akdeniz Ateşi Semptom ve Belirtileri.....	8
Şekil 2.4. Pirin proteinin şematik görünümü.....	12
Şekil 2.5. Pirinin rolü ve FMF patogenezi.....	13
Şekil 2.6 TLR/IL-1 sinyal yolu.....	15
Şekil 2.7 TNF sinyalleşmesinin kritik rolü.....	16
Şekil 2.8 TREM-1 reseptörü ve çözünür proteinin düzenlenmesi.....	18
Şekil 2.9 TREM-1 / TLR / sTREM-1 yolu etkileşimi.....	19
Şekil 2.10 TREM2 ligandları, sinyalleri ve fonksiyonları.....	21
Şekil 2.11 Hasta ve kontrol gruplarında serum sTREM-1 düzeyleri.....	31

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Livneh ve arkadaşlarının oluşturduğu kriterler	6
Çizelge 2.2. Tel Hashomer kriterleri;	7
Çizelge 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri	25
Çizelge 4.2. Aile öyküsü.....	26
Çizelge 4.3. Yıllık atak sayısı.....	26
Çizelge 4.4. Başvuru anında bulunan bulgular.....	26
Çizelge 4.5. Mutasyon sıklığı	27
Çizelge 4.6. Çalışma ve Kontrol Grubundaki İnflamatuvar Parametrelerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	27
Çizelge 4.7. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	28
Çizelge 4.8. Çalışma ve Kontrol Grubundaki ELİSA Parametrelerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması.....	29
Çizelge 4.9. ELISA ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki Korelasyonlar	30
Çizelge 4.10. Normal ve Dirençli FMF	31
Çizelge 4.11. Nötrofil/Lenfosit oranları	31
Çizelge 4.12 ELISA parametrelerinin kendi aralarındaki korelasyonları.....	31

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Amiloid A
ALT	: Alanin aminotransferaz
ASC	: Apoptoz nokta benzeri protein
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre azotu
CARD	: Kaspaz toplanma bölgesi
CK	: Kreatinin kimaz
CRP	: C-reaktif protein
ELISA	:Enzim Bağlı İmmünosorbent Test
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FMF	: Ailesel Akdeniz Ateşi
IFN	: İnterferon
IL - 10	:İnterlökin-10
IL - 4	:İnterlökin-4
IL-1	: İnterlökin 1
I κ B- α	: I-kappa-B-alfa
LPS	: Lipopolisakkarit
MEFV	: Mediterranean Fever
MyD88	: Miyeloid Farklılaşma Birincil Cevap Geni 88
NET	: Nötrofil Hücre Dışı Tuzaklar
NF- κ B	: Nükleer Faktör NF-kappaB
PAN	: Poliarteritis Nodoza
PMN	: Polimorfonükleer
rpm	: Dakikada Devir Sayısı
SAA	: Serum Amiloid A
sTREM-1	: Miyeloid hücrelerde ifade edilen çözünür tetikleyici reseptör 1
TLR2	: Toll Benzeri Reseptör 2
TNF- α	:Tümör Nekroz Faktör Alfa

ÖZET

Serum sTREM-1/sTREM-2 Düzeylerinin Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda İnflamasyon İle Olan İlişkisinin Belirlenmesi

Amaç: Ailesel Akdeniz ateşi (FMF), peritonit, plörit, artrit veya erizipel benzeri eritemlerin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu çalışmada klinik olarak FMF tanısı konmuş atak ve remisyon hastalarının serumunda sTREM-1, sTREM-2, TNF- α ve IL-1 β düzeylerini ölçmeyi ve inflamasyonla olan ilişkilerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda romatoloji polikliniği'ne FMF tanısıyla başvuran 27 ataklı hasta ve remisyon döneminde 30 hasta olacak şekilde toplam 57 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak eşitlenmiş sağlıklı kontrollerden oluşan 30 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Alınan biyokimya kanları 1500 x g'de santrifüj edilmiş ve serumları ayrılmıştır. Daha sonra çalışma günü alınan örneklerden CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle, BUN, kreatinin, glikoz, albümin testleri ile ALT, AST ve kreatin kinaz aktivite düzeyleri spektrofotometrik yöntemle, ferritin düzeyleri ise elektrokemoluminesans yöntemle biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Ayrıca hastalardan EDTA'lı hemogram tüplerine tam kan alınarak aynı gün otoanalizörde tam kan sayımı yapılmıştır. Fibrinojen ve sedimentasyon düzeyleri ise aynı gün hematoloji laboratuvarında bulunan otoanalizörlerde ölçülmüştür. Serum sTREM-1, sTREM-2, IL-1 β ve TNF- α düzeyleri ise ELISA yöntemi ile çalışılmıştır.

Bulgular: Serum sTREM-1 ve IL-1 β düzeyleri FMF ataklı hasta grubunda kontrol ve remisyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). sTREM-2 ve TNF- α düzeylerinde gruplar arasında fark saptanmamıştır. Sedimentasyon atak grupta yalnızca kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken ($p=0,016$), fibrinojen ($p<0,001$) ve ferritin ($p=0,004$) düzeyleri FMF ataklı grupta kontrol ve remisyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CRP her üç grup arasında da anlamlı olarak farklı çıkmıştır ($p<0,001$). Ayrıca sTREM-1 ve IL-1 β düzeyleri ile CRP, sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri arasında zayıf ama anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0.291$ $p=0.05$, $r=0.370$ $p<0.001$ $r=0.465$ $p<0,001$).

Sonuç: Serum sTREM-1 düzeyleri FMF hastalarında inflamasyonla ilişkili olup FMF patogenezinde rol alıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, inflamasyon, sTREM-1, sTREM-2

ABSTRACT

Determination of the Relationship between Serum sTREM-1/sTREM-2 Levels and Inflammation in Patients with Familial Mediterranean Fever

Background and Aim: Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease characterized by recurrent episodes of fever accompanied by peritonitis, pleuritis, arthritis or erysipelas-like erythema. In this study, we aimed to measure the levels of sTREM-1, sTREM-2, TNF- α and IL-1 β in the serum of relapse and remission patients who were clinically diagnosed with FMF and to examine their relationship with inflammation.

Methods: In our study, a total of 57 patients, 27 patients with attacks and 30 patients in remission, who applied to the rheumatology outpatient clinic with the diagnosis of FMF, and 30 healthy controls equal in age and gender were included in the study. Collected biochemistry blood was centrifuged at 1500 x g and serum was separated. Afterwards, CRP levels of the samples taken on the working day were studied by nephelometric method, BUN, creatinine, glucose, albumin tests, ALT, AST and creatine kinase activity levels were studied by spectrophotometric method, and ferritin levels were studied by electrochemoluminescence method in the biochemistry laboratory. In addition, whole blood was taken from the patients in hemogram tubes with EDTA and complete blood count was performed on the same day in the autoanalyzer. Fibrinogen and sedimentation levels were measured on the same day in autoanalyzers in the hematology laboratory. Serum sTREM-1, sTREM-2, IL-1 β and TNF- α levels were studied by ELISA method.

Results: Serum sTREM-1 and IL-1 β levels were found to be significantly higher in the FMF attack patient group than in the control and remission groups ($p < 0.001$). There was no difference between the groups in sTREM-2 and TNF- α levels. While the sedimentation attack group was found to be significantly higher only in the control group ($p = 0.016$), fibrinogen ($p < 0.001$) and ferritin ($p = 0.004$) levels were found to be significantly higher in the FMF attack group compared to the control and remission groups. CRP was significantly different between all three groups ($p < 0.001$). In addition, a weak but significant correlation was found between sTREM-1 and IL-1 β levels and CRP, sedimentation and phyrinogen levels ($r = 0.291$ $p = 0.05$, $r = 0.370$ $p < 0.001$ $r = 0.465$ $p < 0,001$).

Conclusion: Serum sTREM-1 levels are associated with inflammation in FMF patients and may be involved in the pathogenesis of FMF.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, inflammation, sTREM-1, sTREM-2

1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), Doğu Akdeniz kökenli popülasyonlar arasında yüksek prevalansa sahip kalıtsal bir otoinflamatuvar hastalıktır (Lachmann 2017). Otozomal resesif olarak kalıtılan FMF hastalığı, MEFV genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alır ve 3505 nükleotid içeren 10 ekzondan oluşur. MEFV geninden pirin proteini kodlanmaktadır (Consortium 1997). FMF, 4 güne kadar devam eden tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterizedir. Tipik belirtiler arasında peritonit, sinovyal ataklar, erizipel benzeri eritem, miyalji, perikardit ve aseptik menenjit bulunur. Amiloid A (AA) amiloidoz, FMF'nin en önemli ve uzun sürede ortaya çıkan komplikasyonudur (Ozdogan ve Ugurlu 2019). Amiloidoz kötü prognoz göstergesi olup FMF hastalığının ciddi bir komplikasyonudur. Esas olarak böbrekleri ve gastrointestinal sistemi etkiler ancak karaciğer, dalak, kalp, tiroid ve testisler de tutulabilir (Lachmann 2017). FMF'de tedavi hedefleri, klinik atakları önlemek ve ataklar ile komplikasyonları arasında kronik subklinik inflamasyonu baskılamaktır (Ozen 2016). Kolşisin, akut FMF ataklarını kontrol etmede, amiloidozu önlemede ve tedavi etmede köklü etkinliğe sahip olup FMF tedavisinde altın standarttır (Zemer ve ark. 1974). Hastalık en yaygın olarak Sefarad Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplarda görülür. Önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Hastalığın patogenezinde MEFV genindeki mutasyona bağlı olarak pirin proteinindeki fonksiyon bozukluğu sorumlu tutulmuştur. Pirin proteininin inflamasyonun düzenlenmesinde işlevi olduğu düşünülmektedir. Miyeloid kökenli hücrelerde ve fibroblastlarda ifade edilen pirin, inflamatuvar yollarda görevli birçok protein gibi PYD ve SPRY protein bölgelerini içerir. Miyeloid kökenli proteinler arasında yer alan ve inflamasyonla ilişkili bir diğer mediyatör ise membranda bulunan ve reseptör görevi gören TREM ailesidir. Özellikle miyeloid kökenli fagositik hücre membranında yer alan TREM-1 ve daha az oranda bulunan TREM-2 en önemli üyeleridir. TREM-1 ve TREM-2'nin kanda çözünür halde bulunan formu ise sTREM-1 ve sTREM-2'dir (Klesney-Tait, Turnbull ve Colonna 2006). Bu proteinlerin inflamasyon yolağında NF-Kappa B (NF-κB) üzerinden

inflatuvar sitokinlerden başlıca görevli olan TNF - α ve IL-1 β salınımını artırdığı gösterilmiştir (Tammaro 2017).

Bu tez kapsamında FMF hastalığında atak ve remisyon dönemindeki hastalarda sTREM-1 ve sTREM-2'nin hastalık patogenezindeki rolü ile hastalık şiddeti ve diğer inflamatuvar belirteçlerle ile ilişkisi araştırılmıştır. İnflamasyon sürecinde olası rolü araştırılan bu inflamatuvar belirteçlerin belirlenmesi, FMF hastalığının patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunacak ve uzun vadede tedavi amaçlı hedef molekül olarak kullanılabilmelerini araştıracak yeni çalışmalara zemin hazırlayacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kalıtsal Tekrarlayan Ateş Sendromları

Kalıtsal periyodik ateş sendromları, açıklanamayan artrit, steril peritonit, plörezi ve / veya deri döküntüsünün eşlik ettiği, kendi kendini sınırlayan epizodik ateş nöbetleri ile karakterize bir kalıtsal ve inflamatuvar bozukluklar grubudur (Kastner 1997).

Bugüne kadar, bu sınıfta üç klinik hastalık tanımlanmıştır: Otozomal resesif olarak kalıtılan Ailesel Akdeniz Ateşi Hollanda tipi periyodik ateş ve otozomal dominant olarak kalıtılan Kalıtsal Ailevi Hibernian Ateşi'dir. Bunların yanı sıra vaka raporlarında hazırlanan fakat hastalık sınıflandırmasında henüz düzenlenmemiş, ancak klinik olarak ayırt edilebilir hastalıklar mevcuttur (Karenko, Pettersson ve Roberts 1992). Bu hastalıklardan bölgemiz Hatay'da yaşayan insanlar da en sık rastlanılan Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığıdır.

2.2 Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)

Ailesel Akdeniz Ateşinin şimdiki adı ilk olarak 1950'li yıllarda Heller ve ark. tarafından konulmuştur. Sendromun genetik kökenli olması ve Akdeniz havzasındaki insanlarda yüksek prevalans göstermesi nedeniyle bu isim verilmiştir (Heller, Sohar ve Sherf 1958). Ailesel Akdeniz ateşi, otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş, steril serozit, erizipel benzeri eritem, artralji, entezit, egzersiz sonrası bacak ağrısı, miyalji, sakroiliit ve alt ekstremitte sinoviti gibi epizodik olmayan kas-iskelet sistemi bulguları (Sönmez, Batu ve Özen 2016) ve artrit atakları ile karakterizedir (Ben-Chetrit E 1998). Ataklar, 12-72 saat arasında değişkenlik gösterirken kendi kendini sınırlar. Ataklar arasında haftalar ve yıllar sürebilen oldukça değişken ataksız periyotlar bulunur (Sarı, Birlik ve Kasifoğlu 2014). FMF hastalarının %65-90'ında ilk atakları 10 veya 20 yaşından önce ortaya çıkar (Ezra Sohar 1967).

2.2.1 Ailesel Akdeniz Ateşi Tarihçesi ve Dağılımı

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı, esas olarak Akdeniz'de yaşayan insanları etkilemekle birlikte, yirminci yüzyılda seyahat ve göç nedeniyle dünya çapında da görülmektedir. Türklerde 1/400 ile 1/1000 oranında görülür. İsrail, Aşkenaz olmayan (Sefarad) Yahudilerinde 1/1000'den biraz fazla fazla olup Aşkenazi Yahudilerinde bu sayı daha azdır. Ermenilerde ise 1/500 oranında görülür. Ürdün, Lübnan ve Suriye gibi Orta Doğu'daki diğer ülkelerde FMF ile ilgili birçok vaka vardır, ancak kesin yaygınlığı bilinmemektedir (Eldad Ben-Chetrit 2009).

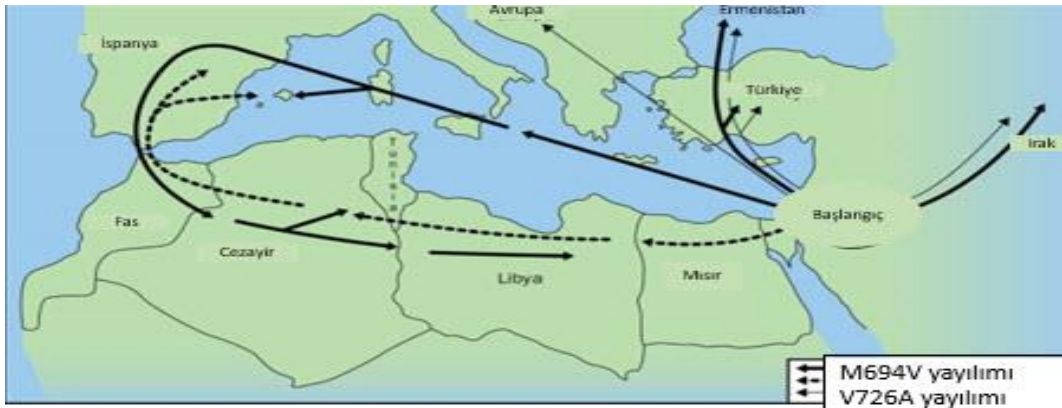


Şekil 2.1 FMF'in yaygın olduğu ülkeleri ve olası yayılım rotalarını gösteren dünya haritası

Daire boyutu, o ülkedeki FMF hastalarının sayısı ile orantılıdır. Oklar, hastalığın yayıldığı olası yolları gösterir. Kırmızı oklar, antik çağdaki MEFV mutasyonlarının göçünü gösterir. Sarı ok İpek Yolunu ve siyah oklar hastalığın geçişini belirtir (Ben-Chetrit Touitou 2009) .

Ailesel periyodik ateş sendromu, yirminci yüzyılın ikinci yarısında ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Fakat antik çağlardan itibaren periyodik ateş tanımı yapılmıştır. Örneğin Galen, MS 2. Yüzyılın başlarında farklı ay evrelerine atfettiği döngüsel ateşleri tanımlamıştır. 1802'de yayınlanan "Hastalıkların tarihi ve tedavisi üzerine yorumlar " başlıklı kitapta Heberden ilk FMF ataklarından bahsetmiştir (Adwan 2015). 1895'te Osler, periyodik olarak farklı iç organ belirtileri ve çeşitli kızarıklıklar ile ortaya çıkan 11 vakayı tanımlamıştır. Janeway & Mosenthal, 1908'de aralıklı ateş ve karın ağrısı olan genç bir kız olduğunu bildirmiştir. Vaka, "çözülmemiş bir teşhis sorunu" olarak anılmıştır (Janeway 1908). FMF'nin ilk doğru tanımı 1945'te Siegal tarafından yayınlanmıştır. "Şu anda çok az anlaşılan ve çoğu zaman teşhis edilemeyen hastalık" olarak tanımladığı 10

vakayı "iyi huylu paroksizmal peritonit" adı altında yayımlamıştır. O zamandan beri sendrom; Periyodik Peritonit, Ailesel Tekrarlayan Poliserozit, Cattan-Mamou hastalığı, Siegal-Cattan-Namou sendromu ve Periyodik Hastalık dahil olmak üzere birçok başka isimle anılmıştır (Adwan 2015). Literatürde paroksizmal sendrom, Tekrarlayan poliserozit dahil olmak üzere birçok başka isim yer almıştır (Reimann 1964). 1951'de 2 Fransız hekim, Cattan ve Mamou, FMF ile böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi fark etmiştir (Hartung 1954, Cattan ve Mamou 1951). Amiloidoz oluşumu 7 yıl sonra Lübnan'daki Beyrut Amerikan Üniversitesi'nde Tuqan tarafından bildirilmiştir (Tuqan 1958). 1972'de FMF'de profilaktik bir tedavi olarak kolşisinin piyasaya sürülmesi, atakların sıklığını ve amiloidozun tehlikeli komplikasyonunun insidansını önemli ölçüde azaltmıştır. On birinci yüzyılın başlarında İbn Sina kolşisini eklem ağrıları ve gut tedavisi için kullanmış ve "Kanon tıbbında" tanımlamıştır (Hartung 1954). İbn Sina'nın kolşisini tanımlamasından sekiz yüzyıl sonra, Fransız kimyagerler Pierre-Joseph Pelletier ve Joseph Bienaimé Caventou, sonbahar çiğdemi Colchicum autumnale'den izole etti ve ardından 1820'de kolşisin adını aldı. Bununla birlikte, 1972 yılından itibaren kolşisin, FMF'de profilaktik olarak kullanılmaktadır (Goldfinger 1972).



Şekil 2.2. FMF'den sorumlu iki ana mutasyonun olası dağılımını gösteren harita (Ben-Chetrit E 1998b)

M694V mutasyonu, ya Orta Doğu'dan denizciler aracılığıyla ya da daha sonra İspanya'nın Müslüman fethi sırasında kara göçü yoluyla doğuya doğru İspanya ve Kuzey Afrika'ya yayıldığı düşünülmüştür. V726A ayrıca Ortadoğu'dan Ermenistan'a oradan Türkiye ve Avrupa'ya yayıldığı düşünülmektedir.

1997 yılında FMF'e (MEFV geni) neden olan gen, Amerikan ve Fransız olmak üzere 2 ayrı grup tarafından konumsal klonlama ile tespit edildi ve kromozom 16'da yer aldığı ortaya kondu (Consortium 1997). 781 amino asitli bir protein olan gen ürünü, Amerikan grubu tarafından pyrin ve Fransız grubu tarafından marenostrin olarak adlandırıldı (Mare Nostrum: Latince Akdeniz için). 2002 yılında Martinon ve diğerleri tarafından "İnflamazom" adını verdikleri kaspaz-aktive edici bir kompleksin keşfi, pirinin hastalık sürecine katıldığı moleküler mekanizmaları çözmek için zemin hazırladı (Martinon, Burns ve Tschopp 2002). 2007'de, İsviçre'deki Papin ve arkadaşları, pirinin, özellikle kaspaz-1 ve interlökin-1 β olmak üzere inflamazomun çeşitli bileşenlerini bağladığını gösterdi. Bu moleküler düzeyde kesin hastalık sürecini ortaya çıkarıp çığır açan bir keşifti (Papin 2007).

2.2.2 Ailesel Akdeniz Ateşi'nde Tanı, Klinik Özellikleri ve Tedavi

FMF tanısında aile öyküsü, laboratuvar bulguları ve genetik yatkınlık oldukça büyük önem taşır. Hastalığın sınıflandırılmasında kullanılan Livneh ve Tel-Hashomer kriterleri vardır.

Çizelge 2.1. Livneh ve arkadaşlarının oluşturduğu kriterler

Majör Kriterler	Minör Kriterler
1. Peritonit (genelleştirilmiş)	1. İnkomples göğüs atakları
2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit	2. İnkomples artrit atakları
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	3. Egzersizle bacak ağrısı
4. Tek başına ateş	4. Kolşisine iyi yanıt
5. İnkomples abdominal ataklar	
Destekleyici Kriterler	

-
1. Aile öyküsü,
 2. Uygun etnik köken,
 3. Hastalık başlangıç yaşının 20'nin altında olması,
Atağın özellikleri;
 4. Yatak istirahatı gerektirecek kadar ağır olması,
 5. Kendiliğinden düzelmesi,
 6. Belirtisiz dönemler olması,
 7. Beyaz küre sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen testlerinden herhangi birinde ya da birkaçında geçici inflamatuvar yanıt bulgularının olması,
 8. Epizodik proteinüri/ hematüri,
 9. Patolojik olarak doğrulanmayan apandisit öyküsü
-

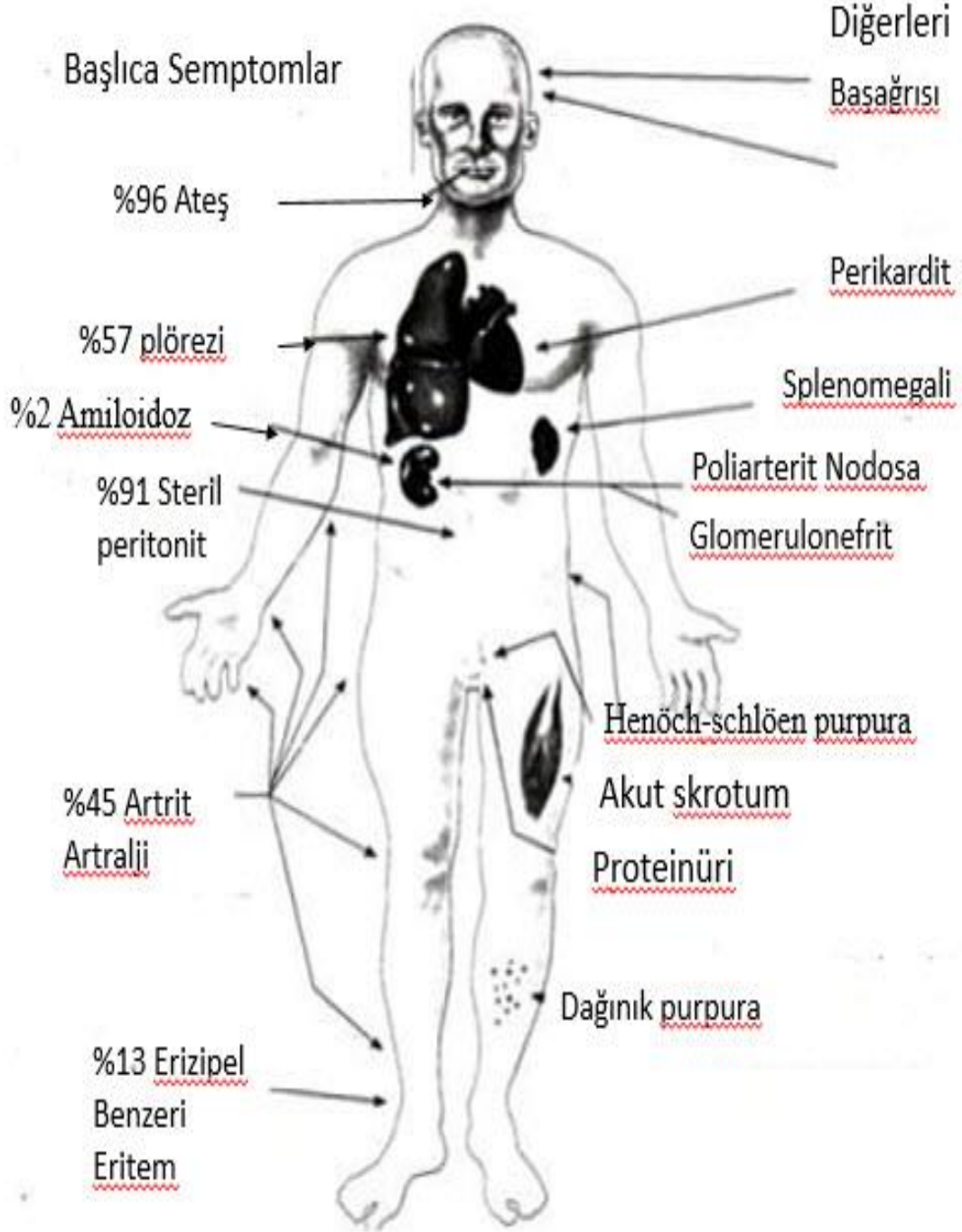
Kesin tanı; 1 veya daha fazla majör kriter veya 2 veya daha fazla minör kriter veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici kriter veya 1 minör kriter ile birlikte destekleyici kriterlerden ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir (Livneh 1997).

Çizelge 2.2. Tel Hashomer kriterleri;

Majör kriterler	Minör kriterler
1. Serozit ile tekrarlayan ateşli ataklar (peritonit, sinovit veya plörit)	1. Tekrarlayan ateşli ataklar
2. Predispozan bir hastalığı olmayan AA tipi amiloidoz	2. Erizipel benzeri eritem
3. Düzenli kolşisin tedavisine olumlu yanıt	3. Birinci derece akrabada FMF

Kesin tanı: 2 major kriter veya 1 major ve 2 minör kriter

Ailesel Akdeniz Ateşi Belirti ve Semptomları



Şekil 2.3 Ailesel Akdeniz Ateşi Semptom ve Belirtileri (Baskın E 2006)

Klinik Bulgular

Ateş: Tekrarlayan ateş, 38 °C ila 40 °C'ye kadar yükselebilir. Olağan döngü kendiliğinden hızla yükselir, ardından yükseliş sonrası durağan bir noktaya gelir ve 1-3 gün içinde hızlı bir düşüş izler (Lidar 2006).

Artrit: En yaygın ikinci semptomdur ve ataklar genellikle monoartikülerdir, alt ekstremitelerin (dizler ve ayak bilekleri) büyük eklemlerini içerir (Lidarve ark. 2005).

Karın ağrısı: Periton inflamasyonuna bağlı karın ağrısı, başlangıçta akut batın sendromları ile karıştırılabilecek peritonit belirtileri ile lokalize olur, yayılmaya başlar ve 12-48 saat içerisinde genellikle son bulur. Göğüs ağrısı, plörite veya perikardite bağlı olabilir. Plörit ağrısı tipik olarak tek taraflıdır ve 1-4 gün sürer. Plevral efüzyon gözlenebilir fakat atakla birlikte 48 saat içinde düzelir (Ezra Sohar ve ark. 1967).

Perikardit: Perikard inflamasyonuna bağlı oluşan perikardit 1-14 gün sürer ve hastalar birden fazla atak yaşayabilir (Kees 1997).

Erizipel benzeri deri lezyonu: Alt ekstremitede ve tipik olarak 10-35 cm boyutunda, ağrılı, sıcak ve keskin sınırlı görünümündedir. FMF'nin çocuklarda ortaya çıkan özelliği olabilir (Lidar 2013).

Akut skrotum: Skrotumun tek taraflı kademeli olarak şişmesi ile karakterizedir ve testis torsiyonundan ayırt edilmelidir (Livneh 1994).

Miyalji: Uzun süreli ateşli miyalji, yüksek ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler, ancak normal kas enzimleri ve EMG'de spesifik olmayan değişiklikler ile karakterizedir. Şiddetli ağrı ve hassasiyet ile ilişkilidir ve esas olarak alt ekstremiteleri etkiler (Kucuk 2014).

Proteinüri: FMF hastalarında amiloidoz dışındaki böbrek hastalıkları nedeniyle proteinüri gelişebilir ve protein 24 saatlik idrarda 0.5 g 'dan fazla olduğunda, bu seviyedeki FMF hastalarında vaskülit ve diğer glomerülonefrit nedenlerini ekarte etmek için böbrek biyopsisi önerilir (Kukuy 2013).

Renal sekonder (AA) amiloidoz: Böbrek hastalığına yol açan FMF'nin başlıca komplikasyonudur. Amiloidoz gelişimi için risk faktörleri başlıca M694V homozigot genotip tanıda gecikme, artrit ve ailede amiloidoz öyküsüdür. M694V mutasyonu

bakımından homozigot olan hastalar, diğer genotiplere göre 6 kat daha fazla amiloidoz riski taşır. (Van der Hilst, Simon ve Drenth 2005)

FMF hastalarında ataksız dönemde subklinik inflamasyon devam eder. SAA, subklinik inflamasyonun en önemli belirteçidir. Genlerinde homozigot veya birleşik heterozigot MEFV mutasyonlarını bulunduran hastalar daha yüksek SAA seviyelerine sahiptir.

Ailesel Akdeniz Ateşinde tedavi

Kolşisin dozundaki artış, SAA'da düşüğe ve hemoglobin seviyesinde bir artışa neden olmuştur (Duzova 2003). Kolşisin, 1972'den beri FMF tedavisinde temel dayanak noktası olmaya devam etmektedir. Atakları azaltır, yaşam kalitesini iyileştirir ve amiloidozu önler. Bir mikrotübül stabilizatörü olan kolşisin, pirini kodlayan gende (MEFV) mutasyonlar taşıyan FMF hastalarında pirin aktivasyonunu azaltır (Heilig ve Broz 2018). Genetik test ve moleküler çalışmalarda son gelişmeler, interlökin-1 inhibitörlerinin yeni tedavi ilaçlarının kullanılmasını sağlamıştır; Anakinra, Canakinumab ve Rilonacept gibi (Alghamdi 2017). Anti-IL-1 tedavileri, kolşisin direnci ve FMF ile ilişkili amiloidozu olan hastalar dahil olmak üzere genel FMF'nin tedavisinde etkili ve güvenli seçenekler gibi görünmektedir. Canakinumab, IL-1 β 'ye karşı yönlendirilmiş tamamen insan monoklonal bir antikorudur. (Kuemmerle-Deschner ve ark. 2020)

2.3 MEFV Geni ve Mutasyonları

MEFV gen mutasyonu, 16. kromozomun kısa kolunda bulunur ve 10 eksondan oluşur. En yaygın genetik mutasyonlar, Akdeniz havzasındaki FMF vakalarının % 85'inden fazlasından sorumlu olan ekson 2 ve ekson 10'da kodlanmıştır. Bugüne kadar, MEFV geni için toplam güncel dizi varyantı sayısı 317'dir (Sarrauste de Menthière ve ark. 2003). "MEFV" Pirin veya marenostin olarak adlandırılan ve bağışıklık sisteminde önemli bir rol alan pirin proteinini kodlar. Patojenik MEFV mutasyonlarının çoğu, C-terminal ucunun yakınında bulunur (Consortium 1997). FMF ile ilişkili başlıca mutasyonlar; M680I, M694, E148 Q ve V726A dahil olmak üzere, hastaların çoğu homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar barındırır (Park ve ark. 2020). FMF'li hastaların Yahudi, Arap, Ermeni ve Türk

popülasyonları arasındaki heterozigot mutasyonların taşıyıcı sıklığı yaklaşık % 10'dur (Park ve ark. 2020).

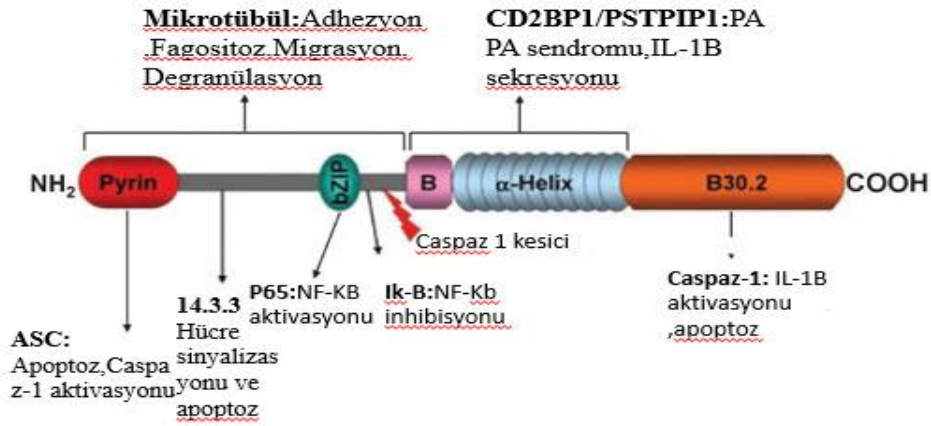
2.3.1 Genotip –Fenotip ilişkisi

Bazal ve pik akut faz reaktan konsantrasyonu heterozigot MEFV'de taşıyıcılarda kontrolden daha yüksektir ve bu da taşıyıcılarda "proinflamatuvar" bir fenotip olduğunu düşündürür (Lachmann 2006). Ek olarak, bir çalışma, akut romatizmal ateş, artralji, romatoid artrit ve yılda dört kereden fazla ateşli atakların, FMF'li çocukların asemptomatik heterozigot ebeveynlerinde daha fazla olduğunu göstermiştir (Sönmez 2016). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışma, düşük penetranslı mutasyonların yüksek penetranslı mutasyonlardan daha az semptomla ilişkili olduğu mutasyonların "doz etkisini" öne sürmektedir (Federici 2012).

Daha şiddetli ve erken başlangıçlı hastalık, hem homozigot hastalarda hem de M694V için birleşik heterozigotta M694V ile ilişkilidir (Ozturk 2012). M694V'den sonra en yaygın ikinci mutasyon, FMF'deki patojenik rolünün hala belirsiz olduğu ekson 2'deki E148Q'dur. Sağlıklı popülasyonun % 1'inden fazlasında bulunması, iyi huylu bir polimorfizm olabileceğini düşündürmektedir (Marek-Yagel 2009). FMF'deki fenotip-genotip korelasyonları kesin olarak çözülmemiştir, ancak bazı araştırmacılar, pirin proteininin 694 amino asidini metiyoninden valine (M694V) değiştiren spesifik bir MEFV mutasyonu olan hastalarda daha şiddetli hastalık ekspresyonu ve amiloidoza duyarlılığın arttığını gözlemlemiştir. MEFV, proinflamatuvar sitokinler IL-1 β ve IL-18'in bölünmesini ve salınmasını katalize eden makromoleküler pirin inflammasom kompleksini çekirdekletiren ve piroptoz adı verilen bir inflamatuvar hücre ölümü formunu indükleyen pirin proteinini kodlar (Park 2020).

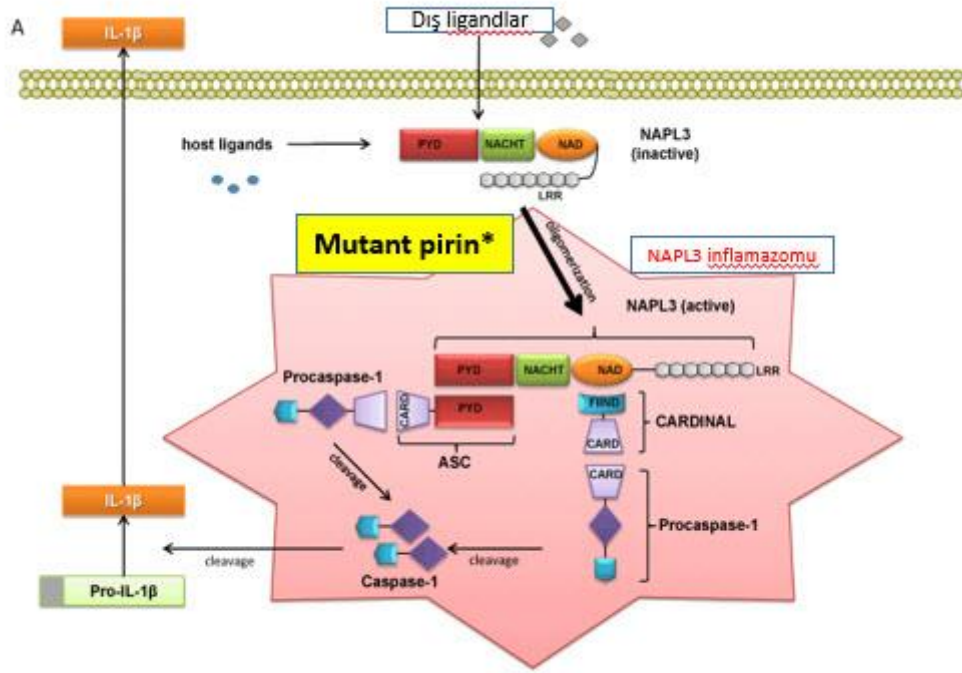
2.3.2 Pirin Proteini ve FMF'deki Rolü

MEFV geni tarafından kodlanan pirin proteini, FMF atakları sırasında inflamasyonun yaygın olarak görüldüğü bölgelerde bulunan olgun nötrofiller, eozinofiller ve monositlerde güçlü bir şekilde ifade edilir (Schaner ve Gumucio 2005). Pirin, patojen enfeksiyonlara yanıt olarak inflamasyon komplekslerini birleştiren bir hücre içi reseptördür. Pirin, moleküler kalıpları (patojen veya konakçı kaynaklı tehlike molekülleri) doğrudan tanımaz, bunun yerine enfeksiyonun neden olduğu sitoplazmik homeostazdaki bozukluklara yanıt verir.



Şekil 2.4. Pirin proteinin şematik görünümü (Chae, Aksentijevich and Kastner 2009)

Pirin, dört farklı bölgeden oluşur. bZIP transkripsiyon faktörü temel alanı, B-box alanı, α -sarmal (sarmal bobin) etki alanı ve B30.2 alanı. Her alan, pirinin çeşitli protein-protein etkileşimlerinden sorumludur. Pirin tüm N-terminal yapısı boyunca mikrotübüllere bağlanır (Mansfield ve ark. 2001). Pirin alanı ve bZIP alanı arasında yer alan, serin 208, 209 ve 242, pirinin 14.3.3 ile etkileşimi için kritiktir (Jéru ve ark. 2005). Pirin çoğunlukla bağışıklık hücrelerinde (nötrofiller, monositler ve dendritik hücreler) bulunur ve ekspresyonu çeşitli sitokinler IFN - γ , LPS, TNF - α , IL - 4 ve IL - 10 tarafından artırılır (Heilig ve Broz 2018). Hem enfeksiyöz nedenlerle hem de inflamatuvar nedenlere bağlı olarak gelişen patolojilerde rol oynar.



Şekil 2.5. Pirinin rolü ve FMF patogenezi (David QH Wang 2014)

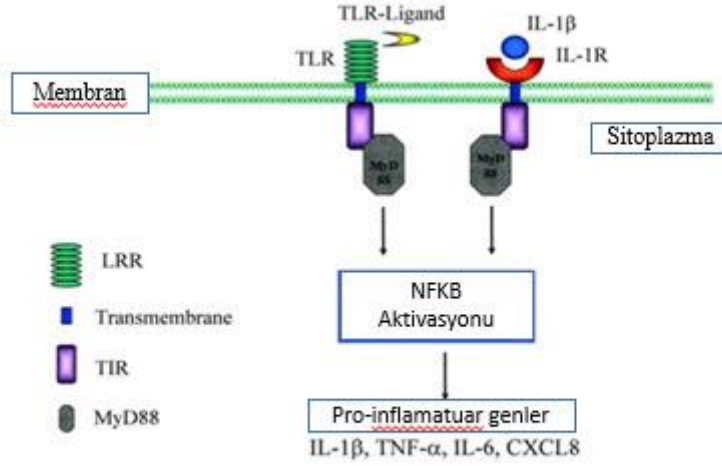
Pirin proteini, doğuştan gelen bağışıklıkta merkezi bir rol oynayan inflammasomların düzenlenmesinde görevlidir. İnflammasomlar, çok proteinli sitoplazmik kompleks grubu olan yapılardır. En bilineni NALP3 inflammasomu olup, yapısında ASC, Cardinal ve kaspaz 1 yapılarını içerir. İnflammasomlar eksojen ve konakçı ligandların etkisi ile aktive edilir. NALP3 oligomerizasyonu ardından PYD yoluyla ASC'ye sinyal gönderir ve kaspaz 1 ile ASC'nin homotipik CARD etkileşimi gerçekleşir. İkinci bir procaspase-1 molekülü, Cardinal'in NALP3 ile etkileşimi yoluyla toplanır. Bu temel adımlar, kaspaz-1'in öncül procaspase-1'den aktivasyonunu ve nihayetinde inaktif öncüsü pro-IL-1 β 'dan aktif IL-1 β oluşumunu tetikler. İnflammasom aktivitesi normalde nötrofiller, eozinofiller, dendritik hücreler, olgun monositler, serozal ve sinoviyal fibroblastlar ile kolon ve prostat kanserinden türetilen hücrelerin sitoplazmasında gerçekleşir ve başta pirin proteini olmak üzere bazı sitoplazmik proteinler tarafından azaltılır. FMF'de MEFV geni mutasyonuna bağlı olarak oluşan mutant pirin proteini NALP3 inflammatuar yolağında anormal işleyişe yol açar. MEFV genindeki hastalığa neden olan mutasyonların mutant pirin proteininde oluşan “fonksiyon kaybı” ile mi, yoksa mutant pirinde oluşan “fonksiyon kazancı” ile mi olduğuna yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ileri sürülmüştür. Fonksiyon kaybı modelini destekleyen Papin ve ark. pirin knockdown'un bir sonucu olarak kaspaz-1 aktivasyonunda ve IL-1 β

sekresyonunda bir artış gösterdi (Papin ve ark. 2007). Hesker ve ark. MEFV geninden yoksun bir fare hattındaki inflammatuar uyaranlara yanıt olarak, makrofajlar tarafından IL-1 β salınımının arttığını göstermiştir (Hesker ve ark. 2012). Fonksiyon kazancı modeline uygun olarak Booty ve ark. sağlıklı kontrollere kıyasla FMF hastalarında mutant pirin ekspresyonunda önemli bir artış göstermiştir (Booty ve ark. 2009). Yu vd. Aktif pirinin ASC ve PTSP1 ile etkileşime girerek bir trimoleküler kompleks oluşturduğunu ve bu kompleksin doğrudan kaspaz-1'i aktive ettiğini ve IL-1 β salgılanmasına yol açtığını göstermişlerdir (Yu ve ark. 2007). 2011 yılında Chae ve ark. FMF ile ilişkili mutasyonları içeren insan B30.2 alanına sahip fare ile homozigot knock-in farelerin NLRP3'ten bağımsız bir şekilde büyük miktarlarda IL-1 β salgıladığını göstermişlerdir (Chae ve ark. 2011). Bu veriler, FMF ile ilişkili mutasyonların fonksiyon kazanımı mutasyonları olduğu yönündeki hipotezi destekler niteliktedir. Bu nedenle FMF'in bir pirin inflammatozomopati olduğunu ileri sürmüşlerdir (Chae ve ark. 2011). Sonuç olarak her iki durumda da Kaspaz -1 aktivasyonu artar. Aktive kaspaz -1 inaktif haldeki Pro- IL-1 β 'yı aktif formu olan IL-1 β 'ya çevirir. IL-1 β 'da proinflammatuar sitokinlerin aktivasyonunu tetikler. Sitokinler FMF'de inflamasyon akut faz proteinlerinin oluşumu sağlar. TNF α , IL-6, IL-8 gibi sitokinler inflamasyonda büyük rol oynayıp FMF'de IL-1 β ile birlikte çalışırlar. Ataklar sırasında bireylerin interlökin (IL) -1, IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü TNF - α düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Baykal ve ark. 2003). Özellikle IL-1 ligand ve reseptör ailesi genel olarak akut ve kronik inflamasyon ile ilişkilidir. IL-1 ailesinin 11 üyesinden IL-1 β ise özellikle sistemik veya lokal otoinflammatuar hastalıkların patogenezinde rol alır (Dinarello 2011).

2.4. IL- 1 β

Aynı zamanda endojen pirojen olarak da adlandırılan IL- 1 β , hem transkripsiyonel olarak hem de posttranskripsiyonel olarak düzenlenir. Başlıca monositler ve makrofajlardan eksprese edilir. IL - 1 β , mikrobiyal patojenler veya TNF- α ve IL - 1 β 'nın kendisi dahil sitokinler tarafından aktive edilebilen Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) dahil olmak üzere bir dizi yolak yoluyla transkripsiyonel olarak indüklenir. Bu yollar, transkripsiyon faktörlerinin, özellikle NF - κ B'nin indüklenmesine yol açar (Goto ve ark. 1999). IL-1 β promoterinin transkripsiyonel aktivasyonu, pro IL-1 β ekspresyonuyla sonuçlanır. TLR'lerin ve IL-1R'nin sinyal yolu, TLR ligandları, NF - κ B'nin aktivasyonuna ve TNF- α , IL - 1 β ve

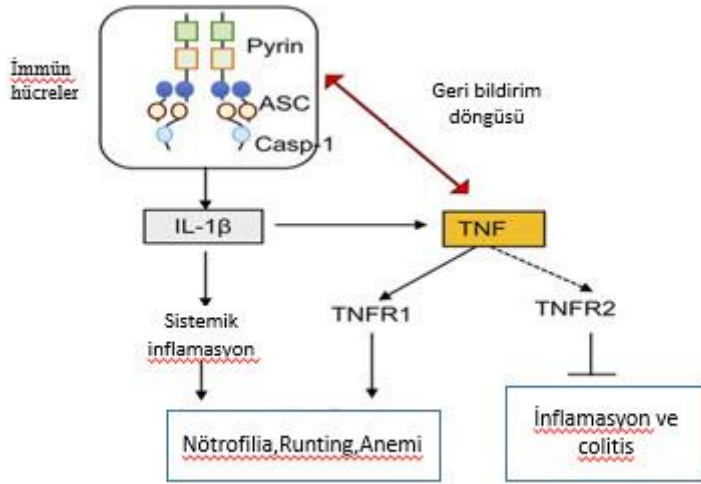
CXCL8 gibi sitokinlerin ve kemokinlerin transkripsiyonuna yol açan diğer molekülleri toplar.



Şekil 2.6 TLR/IL-1 sinyal yolu (Pope ve Tschopp 2007)

Şekilde TLR ve IL- 1β'nin ligandlarıyla birleşmesi NF - κB'nin aktivasyonuna yol açar ve bu da proinflamatuvar sitokin IL - 1β, TNF-α ve CXCL8 gibi proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili genlerinin transkripsiyonuyla sonuçlanır (Pope ve Tschopp 2007). IL-1β, steril inflamasyonu tetikleyebilir ve nötrofil aracılı otoinflamatuvar bozukluklara yol açar (Lukens ve ark. 2013). Her bir otoinflamatuvar bozuklukta bozulan hücre ölümünün doğası buna sebep olabilir. Nekrotik hücre ölümü biyoaktif IL-1α salmasına rağmen, IL-1β kaspaz-1 ve / veya kaspaz-8 aracılı olgunlaşma ve salım gerektirir. Bu nedenle, başlatılan hücre ölümünün türüne bağlı olarak, IL- 1β, steril inflamasyonu başlatabilir ve teşvik ederek hastalık patogenezi tetikleyebilir. FMF'nin bir fare modelinde, anormal kaspaz-1 aktivasyonunun IL-1β 'nin olgunlaşması ve salınmasına aracılık eder (Sharma ve ark. 2017).

2.4.1. Tümör Nekroz Faktörü- Alfa



Şekil 2.7 TNF sinyalleşmesinin kritik rolü (Sharma et al. 2019)

TNF, doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücreleri, endotel hücreler ve fibroblast hücreleri tarafından ifade edilir (MacEwan 2002). TNF- α -dönüştürücü enzim aracılı (TACE aracılı) kesilmesi ile membrana bağlı TNF (mTNF, 26 KDa) ve çözünür TNF (sTNF, 17 KDa) olmak üzere 2 biçimde bulunur. TNF'nin her iki formu 2 transmembran reseptörü, TNFR1 ve TNFR2 aracılığıyla sinyal verir. TNF sinyalleşmesine yanıt olarak apoptozis ve inflamatuvar sitokin üretimi indüklenmektedir. TNF, pirin ifadesini ve inflamasyon aktivasyonunu destekler (Sharma ve ark. 2019). FMF'li hastalarda ve FMF'in fare modelinde TNF sinyallerinin sıklıkla arttığı gözlenmektedir (Sharma ve ark. 2017).

2.4.2 İnflamasyon

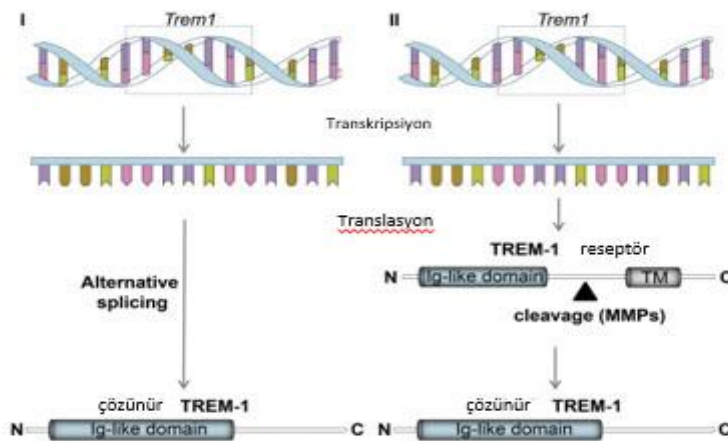
FMF'in inflamatuvar atakları, nötrofil ve etkilenen bölgelere polimorfonükleer nötrofillerin (PMN) akışı ile karakterizedir (Dinarello ve Van der Meer 2013). Nötrofiller, radikal oksijen türleri (ROS) üretmek için NADPH oksidazın aktivasyonu serin proteazlar ve antimikrobiyal proteinlerin salınması dahil olmak üzere bulaşıcı ajanları yok etmek için oluşmuşlardır. Ek olarak, nötrofiller, sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasıyla inflamasyonun sürdürülmesinden sorumludurlar. Son on yılda, nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET) salınımı, birçok bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan inflamasyon görülen hastalıkta PMN'lerin efektör mekanizması olarak tanımlanmıştır (Branzk ve

Papayannopoulos 2013). NET'ler, PMN'lerin granül bileşenleri ile süslenmiş kromatin liflerinden oluşan hücre dışı yapılardır. NET'lerin oluşumunda rol oynayan moleküler yollar tam olarak aydınlatılmamış olsa da, otofaji gibi çeşitli inflamatuvar uyaranlar veya mekanizmalar NET'lerin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (Mitroulis 2011). Ayrıca, son çalışmalar otofaji ve otoinflamasyon arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (Bachetti 2013). Bu nedenle, NET'lerin salınımı, FMF atağının ilk saatlerinde gözlemlenen bir fenomendir ve inflamatuvar atak çözüldükçe azalır (Apostolidou 2016). Ek olarak, immünoablottama ile değerlendirilen remisyon ve kontrol PMN'lerine kıyasla, FMF ataklarında PMN'lerinden NET türevli proteinler arasında hem öncül pro IL-1 β hem de olgun IL-1 β proteini düzeyleri artmıştır (Bachetti ve ark. 2013). Bu sonuçlar NET'lerin, FMF ataklarının inflamatuvar yanıtı sırasında PMN'lerde üretilen biyoaktif IL-1 β eksprese ettiğini göstermektedir (Apostolidou ve ark. 2016). Atak sırasında daha fazla nötrofil toplanır ve daha fazla sitokin salınır. Nötrofilardan salınan sitokinler oldukça geniş bir spektrum gösterirler. Bu sitokinler içerisinde yer alan önemli bir protein de sTREM ailesidir.

TREM proteinleri, inflamasyon, kemik homeostazi, nörolojik gelişim ve pıhtılaşma dahil çeşitli hücre süreçlerine katılan bir hücre yüzeyi reseptör ailesidir. İlk tanımlanan TREM-1, inflamasyonu artırmak için hareket eder. Diğer TREM proteinleri makrofajlar, mikrogliya, dendritik hücreler, osteoklastlar ve trombositlerin farklılaşmasını ve işlevini düzenler (Klesney-Tait ve ark. 2006). TREM kümesi, TREM-1, TREM-2 ve farede TREM-3'ü kodlayan genlerden oluşur (Klesney-Tait ve ark. 2006). Tüm bu reseptörler, immünooglobulin "süper ailesinin" üyeleridir ve tek bir değişken tipte immünooglobulin alanı içerir (Allcock 2003). TREM-1, TREM-2 ve TREM-3, bir immünoreseptör tirozin bazlı aktivasyon motifi (ITAM) içeren DAP12 ile birleşir ve inflamasyonun tetiklemesine yol açar (Vivier, Nunès ve Vély 2004)

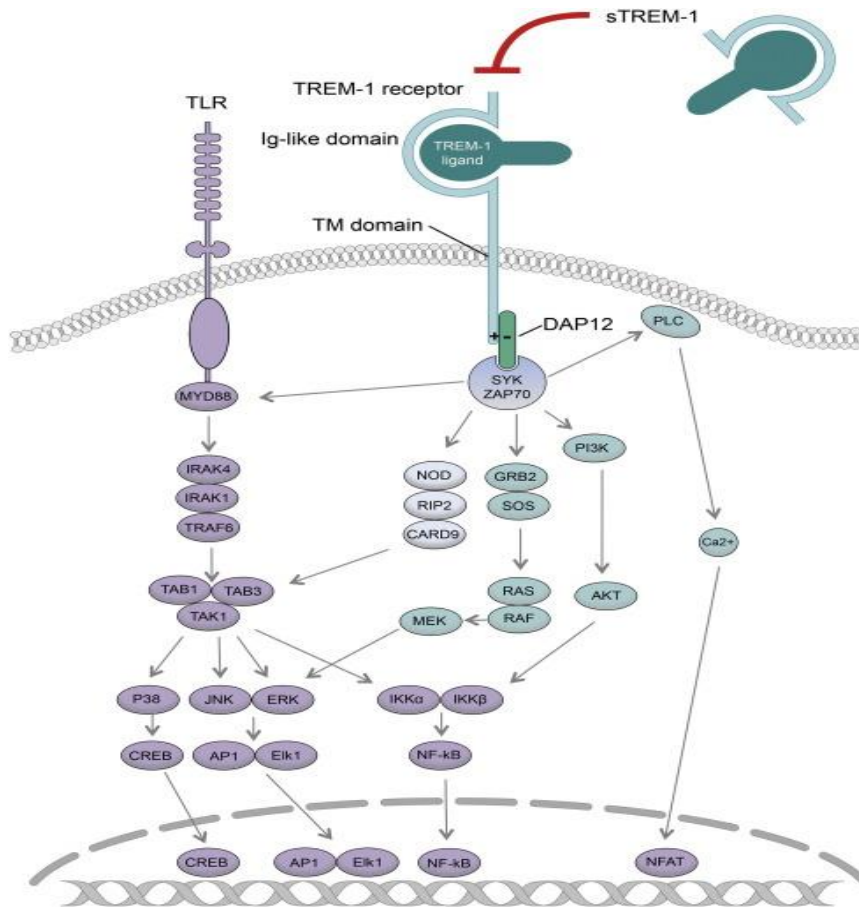
2.4.3 TREM-1 ve inflamasyon

Miyeloid hücreler-1 üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör (TREM-1), inflamatuvar yanıtı güçlendirip sepsis ve kanser patogenezinde rol oynar. Son çalışmalar, TREM-1 aktivitesinin zayıflamasının makrofajlarda sitoprotektif ve antiinflamatuvar etkilere yol açtığı gösterilmiştir (Feng ve ark. 2019). TREM ailesi, immüoglobulin ailesinin bir üyesidir. Reseptör, hücre dışı bir immüoglobulin alanı, bir transmembran bölgesi ve sitoplazmada kısa bir kuyruk dahil olmak üzere üç parça içerir (Colonna ve Facchetti 2003). Önceki çalışmalar, TREM-1'in İnflamatuvar bağırsak hastalığı, akut pankreatit, gut artriti ve ateroskleroz gibi bazı hastalıklarda anahtar rol oynadığını göstermiştir. TREM-1 iki formda hücre zarında vardır. Zira bağlı reseptör ve çözünür protein olarak bulunur. Membrana bağlı TREM-1, 3 farklı alana sahiptir: Ig benzeri bir yapı (ligand bağlanmasından sorumludur), bir trans-membran parçası ve bir adaptör molekülü TYROBP (TYRO protein tirozin kinaz bağlayıcı protein), daha sık DAP12 olarak adlandırılan: (12 kDa'lık DNAX aktive edici protein) ile ilişkili sitoplazmik kuyruktan oluşur (Colonna 2003). TREM-1 ve DAP12'den oluşan bu kompleks, DAP12'den sinyal iletimi için gereklidir ve AP1, c-Fos, c-Jun ve NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu indükler. NF- κ B proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri ve hücre yüzeyi moleküllerini kodlayan genleri kopyalar. Ek olarak, TREM1 ile indüklenen PI3K ve ERK yolağı aktivasyonu, pro-apoptotik faktörleri etkisiz hale getirerek mitokondriyal bütünlüğü ve hücre sağkalımını teşvik edebilir. (Yuan ve ark. 2016)



Şekil 2.8 TREM-1 reseptörü ve çözünür proteinin düzenlenmesi

Çözünür TREM-1 proteini (sTREM-1) oluşumunun iki hipotezinin grafiksel gösterimi. sTREM-1'in oluşum mekanizması için iki hipotez öne sürülmüştür. İlk hipotez transkripsiyon üzerine, Trem1 geninin alternatif splicingi ile yalnızca immünoglobulin benzeri alanı (Ig benzeri alan) içeren daha küçük bir proteinin senteziyle sonuçlanabilir. Bu proteine sTREM-1 (I: sol) adı verilir. İkinci hipotez ise translasyon süreci, Ig benzeri alan ve bir transmembran alanından (TM) oluşan TREM-1 reseptör proteinini üretir. Bu reseptör, metaloproteinazlar (MMP'ler) tarafından proteolitik bölünme üzerine, sTREM-1 protein oluşumuyla sonuçlanabilir (II: sağ)(Tammaro et al. 2017).



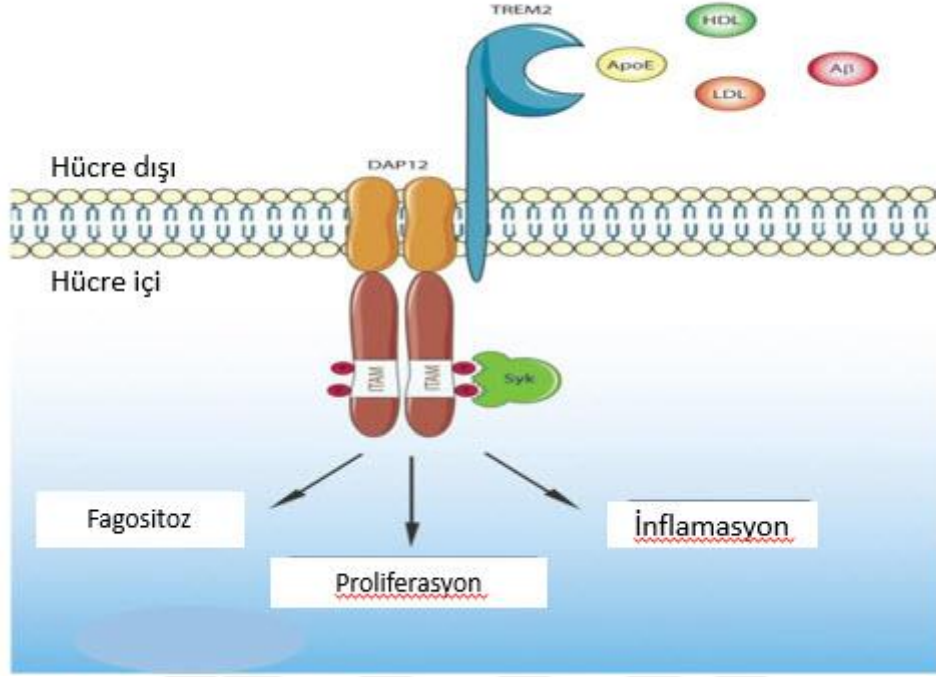
Şekil 2.9 TREM-1 / TLR / sTREM-1 yolu etkileşimi

TREM-1, TLR ve NLR kombine sinyal yollarının şematik gösterimi. TREM-1'in hücre dışı kısımdaki İmmünoglobulin benzeri (Ig) alan ligand bağlanmasından sorumluyken, transmembran (TM) alanı adaper molekülü DAP12 ile birleşir. DAP12'ye bağlandıktan sonra, protein tirozin kinazlar SYK ve ZAP70 salgılanır, bu da PLC, PI3K ve ERK yollarının, inflamatuvar gen transkripsiyonunun upregülasyonuna yol açar. TREM-1 ligandını temizleyerek sTREM-1, bu inflamatuvar yolun devamlılığını inhibe edebilir (Tammaro ve

ark. 2017). sTREM-1'in, hem steril hem de bulaşıcı hastalık ortamlarında hem biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak kullanılma ihtimalleri yüksektir. Moleküler yapı açısından, sTREM-1, transmembran ve hücre içi alandan yoksundur; dolayısıyla sinyal iletim özelliği yoktur. Ligand bağlanmasından sorumlu bölge olarak önerilen ekto alan olarak da bilinen reseptörün hücre dışı kısmını (Ig benzeri alan) sergiler. Şimdiye kadar, sTREM-1'in ana işlevi, TREM-1 inflamatuvar aktivitesinin nötralizasyonu gibi görünmektedir (Roe, Gibot ve Verma 2014). sTREM-1 salgılandıktan sonra, enfeksiyon veya inflamasyon sırasında biyolojik sıvıda tespit edilebilir. Steril inflamasyonda, sTREM-1'in renal IR, hemodiyalizdeki kronik böbrek hastalığı hastaları, miyokard enfarktüsü, İnflamatuvar bağırsak hastalığı, akut gut inflamasyonu ve romatoid artrit sırasında arttığı tanımlanmıştır. Bununla birlikte, sTREM-1'in steril inflamasyondaki biyolojik önemi, enfeksiyon hastalıklarında enfeksiyon ve inflamasyonun prediktörü olarak öneminin aksine, hala belirsizdir. sTREM-1 yeni bir biyobelirteç adayı olsa da, steril inflamasyondaki işlevini ortaya çıkarmak için deneyler gereklidir (Tammaro ve ark. 2017).

2.4.4 sTREM-2

TREM2, miyeloid hücrelerde (TREM) eksprese edilen tetikleyici reseptörler olarak adlandırılan bir reseptör ailesine aittir. TREM ailesinin üyeleri, V-immünoglobulin hücre dışı alanlara ve sitoplazmik kuyruklara sahip hücre yüzeyi transmembran glikoproteinlerdir (Li and Zhang 2018). TREM2 geni, insan kromozomu 6p21'de bulunur ve 230 amino asitlik bir glikoproteini kodlar (Allcock 2003). TREM2 geni, dendritik hücreler, granülositler, osteoklastlar, Kupffer hücreleri ve alveolar makrofajlar gibi dokuya özgü makrofajlar dahil miyeloid hücrelerin bir alt grubunda ifade edilir (Hu 2014). Ekspresyonu, inflamasyon tarafından modüle edilir, ancak inflamatuvar etkiler in vitro ve in vivo zıt görünmektedir. Anti-inflamatuvar moleküllerin ekspresyonu TREM2 ekspresyonunu artırırken, TNF-a, IL1 β veya lipopolisakkarid (LPS) gibi proinflamatuvar moleküllerin ekspresyonu, in vitro TREM2 ekspresyonunu azaltır (Bhattacharjee 2016). TREM2, hücre içi adaptör DAP12 aracılığıyla etki eder (Daws 2001).



Şekil 2.10 TREM2 ligandları, sinyalleri ve fonksiyonları

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Yöntemi

Bu çalışmada Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne FMF tanısıyla başvuran hastalardan kan alınmıştır. FMF dışında inflamatuvar hastalığı olanlar ile kronik böbrek hastaları, onkoloji hastaları, akut ve kronik enfeksiyonu olan hastalarla 18 yaş altı ve gebe hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. FMF hastalarından 27 birey atak sırasında ve 30 birey de remisyon döneminde olan hastalarından olmak üzere toplam 60 örnek ile yaş ve cinsiyet olarak eşitlenmiş sağlıklı kontrollerden de 30 örnek toplanmıştır. Böylece toplamda 87 örnek çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındı (Karar no:12 04/06/20). Çalışmaya dahil olan bireylerden aydınlatılmış onam formu alındı ve hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi.

3.2 Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

FMF tanısı almış hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alınan kanlar 10 cc'lik antikoagülansız jelli biyokimya tüplerine ve 2 cc'lik EDTA içeren tüplere alındı. Ayrıca koagülasyon için sitrat içeren tüplere 2 cc'lik kan alındı. Biyokimya kanları 1500 x g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılıp biyokimyasal analizler için çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

3.3 Biyokimyasal Analizler

CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle (Siemens Advia 1200, Japan), kan üre azotu (BUN), kreatinin, glikoz konsantrasyonları ile alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve kreatin kinaz (CK) aktivite düzeyleri spektrofotometrik yöntemle otoanalizörde (Siemens Advia 1800, Japan) çalışılmıştır. Serum ferritin düzeyleri immunoassay cihazında (Siemens Advia Centaur Xp, USA) elektrokemoluminesans yöntem ile çalışılmıştır. Hemogram örnekleri, alındıktan 2 saat içerisinde aynı gün tam kan sayımı cihazında (Mindray BC6800, China) ölçülmüştür. Fibrinojen ve sedimentasyon düzeyleri ise hematoloji laboratuvarında bulunan koagülasyon ve sedimentasyon otoanalizörleri ile

çalışılmıştır (Stago Compact Max, Netherlands). SAA düzeyleri kemiimmünesans yöntemiyle çalışılmıştır.

Genetik Analiz

Daha önce tanısı konmuş genetik analizi yapılmış hastalardan çalışma yapılmıştır.

3.4 ELISA Yöntemi ile Ölçülen Parametreler

ELISA yöntemiyle ölçülen parametreler için Thermo Scientific/MultiscanGo UV (ABD) cihazı ve yıkayıcı (Thermo Scientific ,Finlandiya) kullanıldı.

sTREM-1 ölçümü tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (BT LAB sTREM-1-ELİSA Kit, Cat. No: E0310Hu) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar Lineer kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 5-2000 pg/ml ve hassasiyet 2.53 pg/ml'dir. Presizyon, intra-assay CV< % 8, inter-assay CV< % 10' tir.

sTREM-2 ölçümü tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (MyBiosource sTREM-2- ELİSA Kit, Cat. No.: MBS2604204) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar Lineer kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 10-0,156 ng/ml ve hassasiyet 0,05 ng/ml'dir. Presizyon, intra-assay <8 ve inter-assay için CV< % 12'tir.

TNF- α tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Legend max- TNF- α -ELİSA Kit, Cat. No.:430207) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 15.6-1.000 pg/mL ve hassasiyet 0,1 ng/ml'dir. Presizyon, intra-assay CV <2.3-10.8 ve inter-assay için CV< % 5-6.7'tir.

IL- 1 β tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Legend Max-, IL- 1 β -ELİSA Kit, Cat. No.: 437007) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar Lineer kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 2.0-125 pg/mL ve hassasiyet 0.5 pg/mL dir. Presizyon, intra-assay CV<% 6-11.6 ve inter-assay için CV< % 7.2-13.1 'tir.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda hasta verileri SPSS 21.0 paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Kategorik verilerde tanımlayıcı istatistik sayı ve yüzde olarak verildi. Grupların istatistiksel olarak tanımlanmasında grup sayısı (n), ortalama (Ort), standard Sapma (SS), ortanca, maksimum ve minimum değerleri verilmiştir. Grupların normal dağılımını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında One-way ANOVA ve Kruskal-Wallis testi uygulandı. One-way ANOVA'da anlamlı farklılık gösteren grupları karşılaştırmak için Tukey Post-hoc analizi yapıldı. Kruskal-Wallis testinde fark çıkan grupların karşılaştırılması için Bonferroni düzeltilmeli ($p < 0.0167$) Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin arasındaki korelasyonlar için Spearman korelasyon analizleri kullanıldı.

4.BULGULAR

Çizelge 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Kontrol	Atak	Remisyon	p
	Ort. ± SS Ortanca (min-maks)	Ort. ± SS Ortanca (min-maks)	Ort. ± SS Ortanca (min-maks)	
Hasta sayısı (n)	32	27	33	-
Cinsiyet*	-	-	-	
- Kadın (%)	22 (% 69)	12 (% 44)	17 (% 51)	0,232
- Erkek (%)	12 (% 71)	14 (% 56)	15 (% 49)	
Yaş (yıl)	30,8 ± 6,72 30 (20-46)	31,2 ± 10,2 31 (17-58)	30,2 ± 11,1 26 (17-60)	0,605
WBC (10 ³ /µL)	7,34 ± 1,86 7,17 (4,3; 10,9)	9,35±4,72 8,77 (3,4-29,4)	7,72 ± 2,10 7,39 (3,88-12,38)	0,08
Nötrofil (10 ³ /µL)	4,37±1,33 4,14 (2,64-7,44)	6,51 ± 4,45 5,44 (1,9;25,9)	4,65 ± 1,66 4,53 (1,22;8,93)	0,01^a
Lenfosit (10 ³ /µL)	2,36 ± 0,66 2,5 (0,98;3,65)	2,17 ± 0,87 2,11 (0,5;4,29)	2,41 ± 0,92 2,28 (1,06;6,13)	0,51
Monosit (10 ³ /µL)	0,41 ± 0,12 0,41 (0,18;0,75)	0,56 ± 0,43 0,44 (0,05;2,17)	0,56 ± 0,49 0,44 (0,28; 3,14)	0,195
Eozinofil (10 ³ /µL)	0,17 ± 0,12 0,12 (0,03;0,45)	0,17 ± 0,13 0,13 (0,00;1,13)	0,16 ± 0,18 0,12 (0,00;0,96)	0,738
Bazofil (10 ³ /µL)	0,03 ± 0,02 0,03 (0,01;0,08)	0,03 ± 0,02 0,03 (0,00;0,06)	0,03 ± 0,01 0,03 (0,01;0,06)	0,874
RBC**	4,72 ± 0,40 4,68 (4,10;5,56)	5,04±0,62 5,00 (3,99;6,66)	4,93 ± 0,5 4,94 (4,01;5,95)	0,051
HGB (g/dL)	13,96 ± 1,57 13,75 (10,8;17,0)	13,5 ± 1,69 14,0 (8,6;16,0)	14,2 ± 1,5 13,8 (12;17,3)	0,059
HCT (%)**	41,4 ± 3,78 40,7 (34,3;48,9)	40,9 ± 4,41 42,1 (28,1;47,3)	42,6 ± 3,84 41,8 (36,7;50,4)	0,235
PLT (10 ³ /µL)	258 ± 66,8 246 (159;395)	284 ± 98,7 237 (174;554)	272 ± 65,8 266 (148;451)	0,57

* Ki-kare testi, **ANOVA testi, diğer parametreler için Kruskal Wallis testi yapıldı. a, b ve c ikili kıyaslamalarda istatistiksel anlamlılığı göstermek üzere, a: Kontrol ve Atak b: Kontrol ve Remisyon c: Atak ve Remisyon

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hemogram parametreleri incelendiğinde yalnızca nötrofilde kontrol ve atak grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Nötrofil için Kruskal Wallis testinden sonra ikili grup

karşılaştırması için Mann-Whitney u testi yapılmış olup burada anlamlılık $p<0.05/3$ olarak alınmıştır.

Çizelge 4.2. Aile öyküsü

Aile öyküsü	Atak	Remisyon
Var	11 (% 40,7)	10 (% 45,5)
Yok	16 (% 59,3)	22 (% 54,5)
Toplam	27 (% 100)	32 (% 100)

*Ki kare test

Aile öyküsü açısından FMF atak ve remisyon grupları açısından fark bulunmamıştır ($p=0.448$). Hastaların hiç birinde amiloidozis tespit edilmemiştir.

Çizelge 4.3. Yıllık atak sayısı

Yıllık atak	Atak	Remisyon
Normal	18 (% 66,7)	31 (%93,9)
Dirençli	9 (% 33,3)	2 (% 6,1)
Toplam	27 (%100)	33 (% 100)

*Ki kare testi

FMF atak grubunda dirençli vakalar remisyon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,09$).

Çizelge 4.4. Başvuru anında bulunan bulgular

Başvuru anında bulunan bulgular	Atak (n,%)
Erizipel benzeri eritem	4 (13,3)
Artrit	4 (13,3)
Peritonit	16 (53,3)
Ateş	5 (16,7)
Plevrit	1 (3,3)
Toplam	30 (100)

Başvuru sırasında alınan bulgularda atak sırasında en yüksek oranda (%53,3) peritonit vakasıyla karşılaşılmıştır.

Çizelge 4.5. Mutasyon sıklığı

Mutasyon sıklığı	Atak	Remisyon	P
M694V	15 (% 32)	10 (%23,3)	0,048
M680I	4 (% 8,5)	4 (% 9,3)	1,000
R202Q	10 (% 21,3)	9 (% 20,9)	0,419
V726A	4 (% 8,5)	6 (%14)	1,000
G138G	5 (%10,6)	3 (% 7)	0,448
A165A	5 (%10,6)	4 (% 9,3)	0,718
R241K	0	1 (% 2,3)	1,000
E148Q	4 (% 8,5)	5 (% 11,6)	1,000
P369S	0	1 (% 2,3)	1,000
Toplam	47 (% 100)	43 (% 100)	

*Ki-kare testi

Mutasyon sıklığı açısından en sık M694V mutasyonu olup M694V mutasyonu atak grubunda remisyon grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,048)

Çizelge 4.6. Çalışma ve Kontrol Grubundaki İnflamatuar Parametrelerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol	Atak	Remisyon	P
	Ort. ± SS Ortanca (min- maks)	Ort. ± SS Ortanca (min- maks)	Ort. ± SS Ortanca (min- maks)	
Sedimentasyon (mm/h)	7,5 ±5,89 4,0 (2;19)	19,9 ± 29,4 10,0 (0,2;140)	8,39 ±6,80 5,0 (2;25)	0,016^a
Fibrinojen (mg/dl)	302 ± 50,7 293 (175;402)	422 ± 107 413 (266;698)	319 ± 72,6 316 (213;461)	<0,001^{a,c}
Ferritin (ml/ng)	66,4 ± 87,8 25,5 (6;314)	100 ± 76,4 70,6 (8;288)	47,4 ± 39,8 37,8 (5,5;177)	0,004^{a,c}
CRP(mg/l)	1,40 ± 1,36 0,91 (0,14;5,15)	41,8 ± 57,2 17,8 (3,11;199)	3,61 ± 3,27 3,30 (0,14;13,9)	<0,001^{a,b,c}
SAA (mg/L)	-	43,5 ± 54,0 13,5 (0,0;196)	9,79 ± 8,90 7,00 (2,00;43,7)	0,062

Kruskal Wallis testi. a, b ve c ikili kıyaslamalarda istatistiksel anlamlılığı göstermek üzere, a: Kontrol ve Atak b: Kontrol ve Remisyon c: Atak ve Remisyon

Sedimentasyon atak grupta yalnızca kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, fibrinojen ve ferritin FMF ataklı grupta kontrol ve remisyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CRP her üç grupta anlamlı olarak farklı çıkmıştır. SAA düzeylerinde ise atak ve remisyon grubu arasında herhangi bir fark görülmemiştir.

Çizelge 4.7. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Biyokimya Parametreleri	Kontrol	Atak	Remisyon	p
	Ort. ± SS Ortanca (min- maks)	Ort. ± SS Ortanca (min- maks)	Ort. ± SS Ortanca (min- maks)	
Kreatinin (mg/dL)	0,77 ± 0,14 0,76 (0,54;1,06)	0,7 ± 0,14 0,69 (0,48;1,05)	2,95 ± 11,7 0,78 (0,44;64,0)	0,37
BUN (mg/dL)*	11,35 ± 3,12 11,0 (6;18)	11,1 ± 2,67 11,0 (6;17)	10,93 ± 3,92 11,0 (5;20)	0,94
ALT(U/L)	28,9 ± 18,2 23,0 (10;76)	21,8 ± 11,1 20,0 (9;56)	22,5 ± 10,5 22,0 (10;65)	0,41
AST(U/L)	20,9 ± 9,67 17,0 (11;42)	23,7 ± 20,4 19,0 (8;96)	28,0 ± 21,26 22,00 (11;119)	0,03^b
Albumin(g/dL)*	4,6 ± 0,27 4,6 (4,1;5,1)	4,6 ± 0,28 4,6 (3,9;5,3)	4,74 ± 0,3 4,8 (4,00;5,40)	0,34
Glukoz(mg/dL)	86,6 ± 10,53 86 (67;103)	93,8 ± 18,4 91,0 (74;149)	98,4 ± 58,0 85 (75;397)	0,84
Mikroalbumin (mg/gr kreatinin)	0,49 ± 0,34 0,3 (0,3;1,5)	39,4 ± 119 11,5 (1,12;606)	64,9 ± 188 9,69 (1,66;983)	<0,001^{a,b}
CK(U/L)	74,5 ± 17,8 71 (47;115)	82,9 ± 47,6 64 (29;204)	102 ± 55,9 93 (33;271)	0,29

*ANOVA, diğer testler için Kruskal Wallis. a, b ve c ikili kıyaslamalarda istatistiksel anlamlılığı göstermek üzere, a: Kontrol ve Atak b: Kontrol ve Remisyon c: Atak ve Remisyon

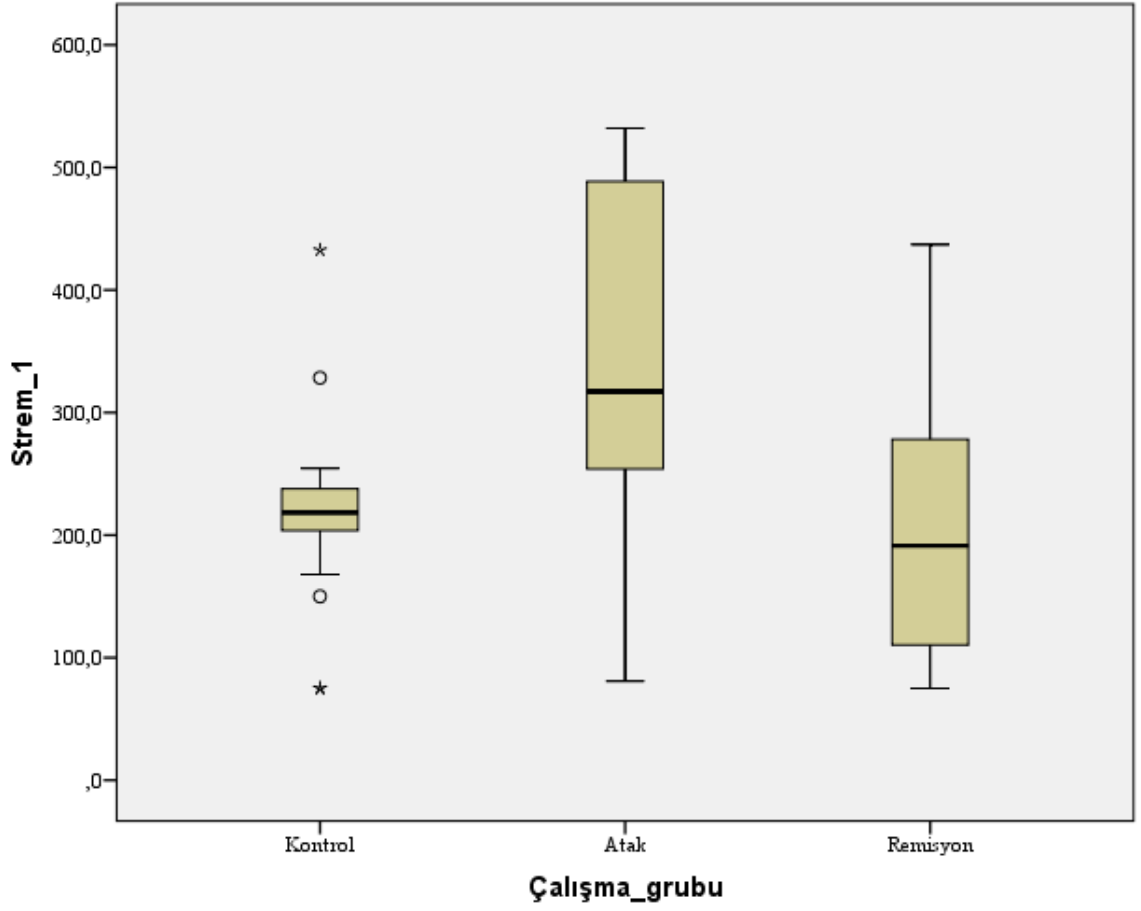
Rutin biyokimya parametreleri incelendiğinde AST kontrol ve remisyon grupta anlamlı olarak farklı bulunurken, Mikroalbumin her iki hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çizelge 4.8. Çalışma ve Kontrol Grubundaki ELISA Parametrelerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Biyokimya Parametreleri	Kontrol	Atak	Remisyon	p
	Ort. ± SS Ortanca (min-maks)	Ort. ± SS Ortanca (min-maks)	Ort. ± SS Ortanca (min-maks)	
sTREM-1 (pg/mL)	217 ± 65 218 (75;432)	346 ± 132 317 (80;532)	197 ± 103 191 (75;437)	<0,001^{a,c}
sTREM-2 (ng/ml)*	0,65 ± 0,36 0,60 (0,09;1,34)	0,73 ± 0,46 0,64 (0,16;1,85)	0,66 ± 0,36 0,57 (0,16;1,4)	0,75
TNF-α (pg/mL)	57,2 ± 32,9 51,6 (13,5;127)	93,0 ± 92,0 76,8 (19,2;436)	54,7 ± 29,0 50,7 (15,6;121)	0,29
IL-1β (pg/mL)	7,7 ± 7,63 5,28 (2;36,4)	17,1 ± 13,9 13,8 (2;53,4)	15,3 ± 12,1 12,6 (2;49)	0,003^{a,b}

*ANOVA, diğer testler için Kruskal Wallis. a, b ve c ikili kıyaslamalarda istatistiksel anlamlılığı göstermek üzere, a: Kontrol ve Atak b: Kontrol ve Remisyon c: Atak ve Remisyon

sTREM-1 FMF ataklı hasta grubunda kontrol ve remisyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. sTREM-2 ve TNF- α 'da gruplar arasında fark saptanmazken, IL-1 β her iki hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.



Şekil.11. Hasta ve kontrol gruplarında serum sTREM-1 düzeyleri

Çizelge 4.9. ELISA ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki Korelasyonlar

		Sedimentasyon	Fibrinojen	Ferritin	CRP	SAA
sTREM-1	r	0,291	0,370	0,121	0,465	0,076
	p	0,005	<0,001	0,265	<0,001	0,577
sTREM-2	r	0,097	-0,089	0,053	0,085	-0,262
	p	0,368	0,410	0,626	0,427	0,051
TNF- α	r	0,219	0,210	0,121	0,199	-0,118
	p	0,040	0,051	0,271	0,064	0,388
IL-1β	r	0,258	0,285	0,107	0,381	-0,128
	p	0,015	0,007	0,329	<0,001	0,346

*Spearman korelasyon analizi

sTREM-1 ile sedimentasyon, fibrinojen ve CRP arasında zayıf ama anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. sTREM-2 ile akut faz reaktanları arasında bir korelasyon saptanmamıştır. TNF- α ile sedimentasyon arasında zayıf ama anlamlı korelasyon

saptanmıştır. IL-1 β ile sedimantasyon, fibrinojen ve CRP arasında zayıf ama anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Çizelge 4.10. Normal ve Dirençli FMF

Parametreler	Normal (Atak)	Dirençli (Atak)	P
	Ort. \pm SS Ortanca (min-maks)	Ort. \pm SS Ortanca (min-maks)	
Strem-1(pg/mL)	359 \pm 138 338 (80,8;532)	320 \pm 119 269 (217;526)	0,304
IL-1 β (pg/mL)	16,7 \pm 14,8 13,1 (2;53,4)	17,9 \pm 12,6 16,7 (2;36,3)	0,561
CRP(pg/mL)	43,6 \pm 65,6 17 (3,11;199)	34,7 \pm 34,3 19,7 (3,11;92,7)	0,668

Normal ve Dirençli FMF hastaları arasında sTREM-1 , IL-1 β ve CRP arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Çizelge 4.11 Nötrofil/Lenfosit oranları

Parametreler	Kontrol	Atak	Remisyon	p
	Ort. \pm SS Ortanca (min-maks)	Ort. \pm SS Ortanca (min-maks)	Ort. \pm SS Ortanca (min-maks)	
Nötrofil/lenfosit	1,94 \pm 0,73 1,84 (0,96;5,26)	3,81 \pm 3,76 2,57 (1,09;15,52)	2,13 \pm 1,15 1,96 (0,51;7,06)	0,007^a

Kruskal Wallis. a, b ve c ikili kıyaslamalarda istatistiksel anlamlılığı göstermek üzere, a: Kontrol ve Atak b: Kontrol ve Remisyon c: Atak ve Remisyon

Nötrofil/Lenfosit oranında kontrol ve atak grubu arasında anlamlı derecede farklılık saptanmıştır.(p=0,007)

Çizelge 4.12 ELISA parametrelerinin kendi aralarındaki korelasyonları

Parametreler		Strem_1	Strem_2	TNF- α	IL_1beta
Strem_1	r	1,000	0,170	0,170	0,069
	p		0,112	0,113	0,520
Strem_2	r	0,170	1,000	0,168	0,101
	p	0,112		0,120	0,346
TNF- α	r	0,170	0,168	1,000	0,29
	p	0,113	0,120		0,005
IL_1beta	r	0,069	0,101	0,297	1,000
	p	0,520	0,346	0,005	

Elisa parametreleri arasında TNF- α ve IL-1 β arasında zayıf ama anlamlı bir korelasyon saptanmıştır

5.TARTIŞMA

Günümüzde FMF patogenezinin aydınlatılmasında önemli aşamalar kaydedilmiş olmasına rağmen hastalık gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammıştır. Bu çalışmada atak ve remisyon döneminde bulunan FMF hastalarında TREM ailesi üyelerinden serum sTREM-1 ve sTREM-2 seviyeleri incelendi. Ayrıca bu belirteçlerin IL-1 β ve TNF- α ile CRP, sedimentasyon, fibrinojen, ferritin ve SAA ile ilişkisi araştırıldı. Sonuçta FMF hastalarında atak döneminde serum sTREM-1 düzeyleri kontrol ve remisyon dönemindeki hastalara göre anlamlı derecede yüksek iken sTREM-2 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hasta grupta sTREM-1 ile IL-1 β , sedimentasyon, fibrinojen ve CRP düzeyleri arasında zayıf ama anlamlı korelasyon mevcuttu. Buna ilave olarak IL-1 β ise hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek olup sedimentasyon, fibrinojen ve CRP ile anlamlı derecede korele idi. Atak ve remisyon hastaları arasında ise IL-1 β açısından anlamlı fark görülmedi. Serum TNF- α düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı değişiklik saptanmadı.

FMF, tanımlanan kalıtsal periyodik ateş sendromlarının en eski ve en sık görülenidir. Akdeniz havzasından gelen popülasyonlar FMF için en yüksek riski taşımaktadır, ancak dünyanın birçok yerinde giderek daha fazla tanınmaktadır. Otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların çoğunda, pirin adlı bir proteini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Bu proteinin, FMF'nin patogenezinde önemli bir rol oynayan IL-1 β aracılı bir inflamasyon düzenleyicisi olarak hareket ettiği gösterilmiştir. FMF hastalarında gözlenen inflamasyon, periferal dokulara nötrofil akışı ve akut faz reaktanlarının artmış serum seviyeleri ile karakterizedir (Omenetti ve ark. 2014).

Bu amaçla hem atak hem de remisyon dönemindeki FMF hastaları çalışmaya dahil edilmiş ve yaş ve cinsiyet açısından eşitlenmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır (Çizelge 1). Hastaların demografik ve klinik verileri incelendiğinde aile öyküsü yönünden ataklı ve remisyonlu hastalarda fark saptanmaz iken (Çizelge 2), mutasyon sıklığı açısından M694V mutasyonu en sık mutasyon olup (%55,3) atak grubunda remisyon grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Çizelge 5) (p=0,048). Literatürde M694V mutasyonu ülkemizden bildirilen en sık mutasyon olarak gösterilmiştir (Yılmaz ve

ark 2001; Cekin ve ark. 2017). Ancak mutasyon sıklığı bölgesel farklılıklar gösterebilir. Hatay bölgesinde yapılan bir başka çalışmada 2600 hasta taranmış ve R202Q mutasyonu en sık mutasyon olarak bildirilmiştir (Arpacı ve ark. 2021). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde R202Q mutasyonu %42,2 olarak ikinci en sık mutasyon olarak en sık mutasyonlar arasında yer almıştır. Türkiye FMF açısından endemik bir bölge olduğu için halen yeni mutasyonlar saptanmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada ayrıca hasta ve kontroller arasında hemogram parametreleri de değerlendirilmiş ve yalnızca nötrofilde kontrol ve atak grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.01$). Pirin-Marenostrin proteini özellikle nötrofillerde yer almakta ve her dokuda bulunmamaktadır. Pirin-Marenostrin proteininin görevi, nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektir. Ancak MEFV genindeki herhangi bir mutasyon pirin proteininin anti-inflamatuvar görevini engellemekte, sonuçta nötrofil aktivasyonu ortaya çıkmaktadır (Kastner 1998). Önceki çalışmalarda ataklı hastalarda nötrofil yüksekliği gösterilmiştir (Ozen 2001; Davtyan 2008). Bu nedenle çalışmamızda atak döneminde saptanan nötrofil yüksekliği literatürle uyumlu olup beklenen bir bulgudur. Ayrıca nötrofil/lenfosit oranı da hesaplanmış ve nötrofil lehine artış saptanmıştır.

FMF de inflamasyonun patogenezinde başlıca sorumlu hücreler bölgeye toplanan miyeloid kökenli fagositlerdir. Bu fagositik hücrelerin başında nötrofiller gelir. Nötrofiller inflamatuvar olaylarda sitokin salınımından sorumludur. Bu sitokinler interferonlar, TNF- α , IL-1, 6 'dan oluşur (Akdoğan 2018). FMF'de atak döneminde inflamasyon alanına toplanan nötrofiller yeni sitokin salınımı ile bölgeye daha fazla nötrofil toplanmasını sağlar ve böylece inflamasyonun şiddetlenerek devam eder. Ayrıca nötrofillerin geciken apoptozisi de inflamasyonun sınırlandırılmasındaki gecikmenin bir diğer nedeni olarak ileri sürülmüştür (Akgul, Moulding ve Edwards 2001). FMF patogenezinde nötrofillerin bu önemli rolleri nedeniyle son zamanlardaki çalışmalar nötrofiller ve nötrofillerle ilişkili reseptörler üzerine odaklanmıştır. Nötrofillerde inflamatuvar süreçlerden sorumlu reseptörlerden biri nötrofil membranında bulunan TREM-1 ve onun plazmada çözünür halde dolaşan formu olan sTREM-1'dir. Bu çalışmada sTREM-1 düzeyleri ataklı FMF hastalarında kontrol ve remisyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$) (Çizelge 8) (Şekil 11). Normalde membranda bulunan TREM-1 reseptörü uyarıldığında, inflamasyon, sitokin üretimi, nötrofil degranülasyonu ve fagositoz ile sonuçlanır (Radsak 2004). TREM-1 etkilerini DAP12 isimli adaptör bir protein aracılığıyla

gösterir. Uyarılan DAP12 aracılı sinyal sonuçta AP1, c-Fos, c-Jun ve NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu indükler. NF- κ B proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri ve hücre yüzeyi moleküllerini kodlayan genlerin transkripsiyonunu başlatır. Bu proinflamatuvar sitokinler arasında IL - 1 β , IL - 2, IL - 6, IL - 8, IL - 12p40 ve TNF - α bulunur (Georgin-Lavialle ve ark. 2019). Sitokinlere ek olarak, TREM-1 stimülasyonunu takiben reaktif oksijen türleri, laktoferrin ve miyeloperoksidazın yukarı regülasyonu, ayrıca nötrofil degranülasyonu yoluyla inflamasyonu güçlendirir (Radsak ve ark. 2004). Dolayısıyla TREM-1 özellikle myeloid kökenli fagositlerin dahil olduğu inflamasyonda merkezi bir rol oynar. TREM-1'in çözünür formu olan sTREM-1 ise TREM-1'den metalloproteinazlar aracılığı ile kesilerek plazmada serbest halde bulunur ve ölçülebilir bir mediyatördür (Gómez-Piña 2007) Romatolojik hastalıklar açısından, sTREM-1 seviyelerinin çeşitli otoimmün koşulların hastalık aktiviteleri ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Bassyouni 2017). Bununla birlikte, literatürde doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hastalıkları olan FMF gibi otoinflamatuvar patolojilerde sTREM-1 seviyeleri hakkında yeterli veri mevcut değildir. Yapılan bir çalışmada sTREM-1 seviyelerinin, amiloidozsuz FMF grubuna ve sağlıklı kontrollere kıyasla FMF amiloidoz grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (Ugurlu 2021). Diğer bir çalışmada ortalama sTREM-1 seviyesi, atak geçiren ve remisyonundaki hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Aynı çalışmada sTREM-1 ile CRP ve SAA proteini seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamazken sTREM-1'in ortalama oranı, SAA protein seviyesi normal olmasına rağmen, AA amiloidozu olan FMF hastaları arasında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Buna göre sTREM-1 plazma seviyeleri, amiloidozlu FMF hastalarını spesifik olarak tanımlamak için doğru bir araç olabilir diye önerilmiştir (Gorlier ve ark. 2019). Ancak bizim çalışmamızda SAA düzeyi gruplar arasında anlamlı derecede farklı değildi. Yine başka bir yayında sTREM-1'in akut faz reaktanı olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür (Cao, Gu ve Zhang 2017). Bizim çalışmamızda serum sTREM-1 düzeylerinin ataklı hastalarda anlamlı derecede yüksek olması TREM-1'in inflamasyonla bu doğrudan ilişkisi nedeni ile olabilir. Diğer taraftan TREM-1'in inflamasyonu başlatıcı etkisinin aksine sTREM-1 dolaşımında serbest halde bulunduğundan sadece ligandlar için bağlanma bölgesi içerir ancak hücre içi inflamatuvar yolları tetikleyemez. Diğer bir deyişle membranda bulunan TREM-1 ligandları ile yarışır. Çünkü sTREM-1'in TREM-1 ligandını temizleyerek, bu inflamatuvar yolun devamlılığını inhibe edebileceği ileri sürülmüştür (Tammaro ve ark. 2017). Bu nedenle bizim

çalışmamızda FMF ataklarında dolaşımdaki serbest formun yüksek bulunmasının bir diğer nedeni de sTREM-1'in inflamasyon üzerine olası inhibitör etkisi olabilir.

Ayrıca bu çalışmada sTREM ve CRP, sedimentasyon ve fibrinojen arasında zayıf ama anlamlı korelasyon saptandı (sTREM-1 için sırasıyla $r=0.465$, $p<0.001$; $r=0.295$, $p=0.005$ ve $r=0.370$, $p<0.001$, Çizelge 8). Ancak ferritin düzeyleri ile bir korelasyon yoktu. FMF hastalığında özellikle atak döneminde CRP, sedimentasyon ve ferritin gibi akut faz reaktanlarının ve fibrinojen gibi koagülasyon faktörlerinin hastaların kliniğine göre değişmekle birlikte yükseldiği önceden beri bilinmektedir. Bu nedenle söz konusu parametreler hastaların takip ve tedavilerinde rutin olarak ölçülen laboratuvar parametrelerdir. Bu çalışmada sedimentasyon düzeyleri atak geçiren grupta yalnızca kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken ($p=0,016$), fibrinojen ($p=0,001$) ve ferritin ($p=0,04$) düzeyleri ise ataklı grupta kontrol ve remisyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Çizelge 6). CRP ise her üç grupta da anlamlı olarak farklı çıkmıştır ($p<0,001$). Sedimentasyon akut faz reaktanı olup inflamatuvar hastalıklarda yükselir. Akut faz reaksiyonu, organizmanın bakteriyel, viral veya parazitik enfeksiyon gibi dış patojenlere veya FMF gibi otoimmün hastalıklarda ortaya çıkan erken ve oldukça karmaşık bir reaksiyonunu temsil eder (Ebersole ve Cappelli 2000). Sedimentasyonun eritrositlerin, dansitelerinin plazmadan daha fazla olması nedeniyle in vitro ortamda çökmesi prensibine dayanır. Önce tek aks boyunca agregre olarak rulo formasyonu meydana getirirler, böylece oluşan partiküllerin ağırlıkları yüzey alanlarına göre arttığından eritrositlerin plazma içinde düşme hızı da artar (Sarı 2007). Normalde eritrositlerin çeperleri negatif yüklüdür ve birbirlerini iter. Bu negatif yüklülük hali “zeta” potansiyeli olarak adlandırılmaktadır. Akut fazda başta fibrinojen olmak üzere ortaya çıkan proteinler ya da makromoleküller az ya da çok zeta potansiyelini azaltarak eritrositlerin rulo formasyonu oluşturmalarına ve daha çabuk çökmelerine neden olurlar. Bu yüzden inflamasyon sırasında vücutta sedim ölçümü yapıldığında çökme hızında normalden fazla artış görülür. İnflamasyon sırasında fibrinojen düzeyinin yavaş artmasına bağlı olarak sedimentasyon geç yükselir (>24 saat) ve fibrinojen yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle inflamasyon sonlandıktan sonra da haftalarca yüksek kalabilir (Kutlucan A ve ark. 2012). FMF hastalığı da inflamatuvar bir hastalık olduğundan bu çalışmada atak döneminde sedimentasyon yüksekliği beklenen bir bulgudur. Atak dönemi sona erdikten sonra akut faz reaktanlarının azalmasına bağlı olarak sedimentasyon düzeyi de normale iner. CRP'de tıpkı sedimentasyon gibi bir diğer akut faz

reaktantıdır. FMF takiplerinde kullanılır. Ancak sedimentasyona göre daha hassas olup inflamasyona daha erken yanıt verir (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015). Bu çalışmada CRP değerleri sedimentasyondan farklı olarak hem atak hem de remisyon grubunda anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.01$). Ayrıca CRP değerleri atak grup ile remisyon grup arasında da farklı idi ($p<0,01$) (Çizelge 10). CRP, omurgalılarda ve birçok omurgasızda homologları olan, inflamasyona karşı sistemik yanıtta katılan filogenetik olarak yüksek oranda korunmuş bir plazma proteindir. Plazma konsantrasyonu, uzun süredir klinik amaçlar için kullanılan bir özellik olup inflamasyon sırasında artar. CRP, tipik olarak hücre ölümü sırasında açığa çıkan veya patojenlerin yüzeylerinde bulunan spesifik moleküler konfigürasyonlara bağlanan bir model tanıma molekülüdür. Doku hasarı veya enfeksiyonundan sonraki saatler içinde sentezindeki hızlı artış, konak savunmasına katkıda bulunduğunu ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin bir parçası olduğunu düşündürür (Black, Kushner ve Samols 2004). IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinler tarafından düzenlenir (Ebersole ve Cappelli 2000). Bu nedenle CRP sistemik inflamasyonun önemli bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir ve esas olarak karaciğerdeki hepatositler tarafından inflamasyon ve doku hasarına yanıt olarak sentezlenir (Bansal ve ark. 2014). CRP inflamasyondan sonraki 8-12 saatte yükselmeye başlar ve 72 saat içinde çarpıcı belirgin yüksek seviyeye ulaşır (Gani ve ark. 2009). Literatürde FMF’de CRP’nin atak döneminde ESR, IL-6 ve TNF- α gibi diğer sitokinlerle birlikte yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Baykal 2003; Ahsen 2013). Yine bazı çalışmalarda ise remisyon döneminde de CRP yüksekliğinin devam ettiği gösterilmiştir (Yildirim 2012, Tunca 1999). Bizim çalışmamızda CRP beklendiği gibi atak döneminde yüksekti. Ancak remisyon grupta da CRP değerlerinin yüksek olması CRP’nin inflamasyona karşı bu yüksek hassasiyeti ile açıklanabilir. Çünkü bilindiği gibi FMF hastalarında remisyon döneminde de subklinik bir inflamasyon devam etmektedir (Kelesoglu 2016). Bu yükseklik remisyon hastalarında devam eden subklinik inflamasyonun bir göstergesi olabilir.

Bu çalışmada TREM ailesinin bir diğer üyesi olan serum sTREM-2 düzeyleri de ölçülmüş ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Çizelge 8). sTREM-2, sTREM-1’den farklı olarak başlıca mikroglia, dentritik hücreler, makrofajlar ve osteoklastlardan salgınır (Hu 2014). İnflamasyonla ilişkili çeşitli hastalıklarda olası rolleri bir çok çalışmada incelenmiş ancak çelişik sonuçlar ortaya konmuştur. İlk çalışmalar, TREM-2 hücre dışı alanının LPS veya lipoteikoik asitler (LTA) gibi mikrobiyal ürünleri

bağlayabildiğini ortaya koymuştur (Daws 2003). TREM-2'nin ayrıca inflamatuvar sinyali de modüle ettiği bu yönüyle anti-inflamatuvar özellikleri olduğu gösterilmiştir (Rosciszewski 2018). Bir başka çalışmada TREM-2 knock-in farelerden üretilmiş makrofajlarda TLR uyarımı ile TNF- α ve IL-6 dahil olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinlerin daha yüksek oranda salındığı gösterilmiştir (Turnbull ve ark. 2006). Yine bir başka çalışmada TREM-2'nin aşırı ekspresyonunun TNF- α , IL1 β ve NOS2'nin gen transkripsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (Takahashi, Rochford ve Neumann 2005). TREM-2 ayrıca çeşitli patolojik fare modellerinde anti-inflamatuvar yollar aracılığıyla sinyal verdiği ileri sürülmüştür (Kawabori ve ark. 2015). Diğer taraftan, bazı çalışmalar TREM-2'nin proinflamatuvar sinyali desteklediğini bildirmiştir (Kobayashi 2016). Bu son bulgular, TREM-2'nin inflamatuvar süreçler üzerinde daha karmaşık bir etkisini kuvvetle göstermektedir (Gratuze, Leyns ve Holtzman 2018). Ancak özellikle makrofaj aktivasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (Turnbull ve ark. 2006)). Ancak FMF'de sTREM-2 düzeyini ölçen bir çalışma mevcut değildir. Bizim yaptığımız çalışmada sTREM-2'nin serum düzeylerinde hasta ve sağlıklı kontroller arasında fark saptanmayışının bir nedeni TREM-2'nin nötrofillerden daha çok makrofajlar üzerinde eksprese edilmesi olabilir. Makrofajlar bilindiği gibi sadece dokuda bulunan hücreler olup normal şartlarda dolaşımda bulunmazlar. Bu nedenle TREM-2'nin çözünmüş formu olan sTREM-2 dolaşımda anlamlı düzeylere ulaşmamış olabilir (King, Herrin ve Justement 2006, Sharif ve Knapp 2008).

Bizim çalışmamızda ayrıca IL-1 β ve TNF- α düzeyleri de bakılmış ve IL-1 β düzeyleri sTREM-1'e benzer şekilde hem atak hem de remisyon hastalarında kontrol gruba anlamlı derecede yüksek iken atak ve remisyon arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,003$) (Çizelge 8). Önceki çalışmalarda FMF ile ilişkili mutasyonların fizyolojik bir sonucu olarak pirin proteininin PRP / SPRY bölgesinin kaspaz-1 ile doğrudan etkileşimine dayandığı ve kaspaz-1 yoluyla IL-1 β üretiminde bir artışa neden olduğu öne sürülmüştür (Papin ve ark. 2007). İlginç bir şekilde, pirinin hem bir inhibitör hem de bir IL-1 β aktivatörü olarak hareket ettiği gösterilmiştir (Papin ve ark. 2007). Buna ek olarak, pirin mutasyonlarının artmış NLRP3 bağımlı IL-1 β sekresyonundan da sorumlu olduğu gösterilmiştir (Chae ve ark. 2011). Sonuçta IL-1 β hücre içi inflamatuvar yollarda NF- κ B ile ilişkili olarak rol alır ve FMF'de yükselmesi beklenir. Yüksek IL-1 β ve NF- κ B seviyeleri FMF'nin inflamatuvar belirtilerinden sorumlu olduğundan, IL-1 β sinyallesinin veya NF- κ B aktivasyonunun blokajının FMF tedavisi için olası yeni hedefler olabileceği öne sürülmüştür (Meinzer ve

ark. 2011). Bir çalışmada, serum IL-1 β seviyeleri FMF'nin ataksız dönemindeki kontrollere göre daha yüksek bulunmuş ve IL-1 β seviyelerinin yükselmesinin subklinik inflamasyonun izlenmesinde önemli olabileceği ileri sürülmüştür (Yildirim ve ark. 2012). Ancak başka bir çalışmada IL-1 β seviyelerinin ataklar sırasında veya ataksız dönemlerde FMF hastalarında serum seviyesinde bir artış bulunamamıştır (Gang ve ark. 1999). Bizim çalışmamızda ayrıca IL-1 β ile CRP, sedimentasyon ve fibrinojen arasında korelasyon bakılmış ve zayıf ama anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla, $r=0.258$, $p=0.015$, $r=0.285$, $p=0.007$ ve $r=0.382$, $p<0.001$). Bu bulgu FMF’de hem atak hem de remisyon döneminde devam eden subklinik inflamasyonun varlığını destekler niteliktedir. Bu çalışmada serum TNF- α düzeyleri de bakılmış ancak hasta grup ile kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Çizelge 8). Tümör nekroz faktörü - α , çeşitli patofizyolojik süreçlerde rol oynayan çok işlevli, proinflamatuvar bir sitokindir. Makrofajların ve apoptozun aktivasyonu dahil olmak üzere sitokin ağının bir parçası olarak immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Grivennikov ve ark. 2005). İnflamasyon sırasında, TNF- α lökosit göçünü teşvik eden ve vasküler geçirgenliği artıran IL-1 ve diğer sitokinlerin ekspresyonunu uyarır. TNF- α inflamasyonla olan ilişkisi nedeniyle FMF hastalarında birçok çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada FMF hastalarında özellikle atak döneminde akut faz reaksiyonu ile IL-6, TNF- α , sIL-2r, ESR, CRP ve fibrinojen seviyeleri artmıştır (Baykal ve ark. 2003). Başka bir çalışmada dolaşımdaki lökositlerde TNF- α , interlökin-1 6, interlökin-6 ve interlökin-8'in serum seviyeleri ölçülüp bunların, ataksız FMF hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (Notarnicola 2002). Diğer taraftan TNF- α düzeylerinin değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada LPS ile uyarılan kan hücrelerinden türetilen süpernatantlarda TNF- α , IL- 1 β ve IL-6 serum seviyesinin FMF atakları sırasında değişmediğini göstermişlerdir. (Gang ve ark. 1999). Bizim çalışmamızda da TNF- α 'nın hasta grupta kontrol gruba göre değişmemiş olmasının bir nedeni TNF- α nın nispeten dolaşımdaki yarı ömrünün kısa olması ileri sürülebilir (Schattner ve ark. 1991).

6.SONUÇ

Sonuç olarak serum sTREM-1 seviyeleri FMF hastalarında atak durumunda remisyon ve kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup IL-1 β ve akut faz reaktanlarından olan CRP, sedimentasyon ve fibrinojen ile zayıf fakat anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu sTREM-1'in FMF hastalarında inflamasyonun patogenezinde potansiyel bir mediyatör olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

Çalışmamızda TREM-1'in nötrofil ve monosit üzerindeki reseptör düzeyleri ölçülmeyp serum sTREM düzeyleri ölçülmüştür. sTREM düzeyleri nötrofil ve fagositlerdeki TREM-1 düzeylerini yansıtmayabilir.

Diğer bir kısıtlılık ise hasta grubu seçilirken aynı genetik mutasyonu taşıyan hastalar değil tüm FMF hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu nedenle aynı genetik mutasyonu taşıyan ve nötrofil üzerinde TREM-1 ekspresyonunu ölçen daha geniş vaka grubuna sahip ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKÇA

1. Adwan, M. H. (2015) A brief history of familial Mediterranean fever. *Saudi Med J*, 36, 1126-7.
2. Ahsen, A., M. S. Ulu, S. Yuksel, K. Demir, M. Uysal, M. Erdogan & G. Acarturk (2013) As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation*, 36, 1357-62.
3. Akgul, C., D. A. Moulding & S. W. Edwards (2001) Molecular control of neutrophil apoptosis. *FEBS Lett*, 487, 318-22.
4. Alghamdi, M. (2017) Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*, 36, 1707-1713.
5. Allcock, R. J., A. D. Barrow, S. Forbes, S. Beck & J. Trowsdale (2003) The human TREM gene cluster at 6p21.1 encodes both activating and inhibitory single IgV domain receptors and includes NKp44. *Eur J Immunol*, 33, 567-77.
6. Apostolidou, E., P. Skendros, K. Kambas, I. Mitroulis, T. Konstantinidis, A. Chrysanthopoulou, K. Nakos, V. Tsironidou, M. Koffa, D. T. Boumpas & K. Ritis (2016) Neutrophil extracellular traps regulate IL-1 β -mediated inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 75, 269-77.
7. Arpacı, A., S. Doğan, H. F. Erdoğan, Ç. El & S. E. Cura (2021) Presentation of a new mutation in FMF and evaluating the frequency of distribution of the MEFV gene mutation in our region with clinical findings. *Mol Biol Rep*, 48, 2025-2033.
8. Bachetti, T., S. Chiesa, P. Castagnola, D. Bani, E. Di Zanni, A. Omenetti, A. D'Ossualdo, A. Fraldi, A. Ballabio, R. Ravazzolo, A. Martini, M. Gattorno & I. Ceccherini (2013) Autophagy contributes to inflammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis*, 72, 1044-52.
9. Bansal, T., A. Pandey, D. D & A. K. Asthana (2014) C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *J Clin Diagn Res*, 8, ZE21-4.
10. Baskın E, S. Ü. 2006 Familial Mediterranean Fever. In *Current Rheumatology*, 101-108
11. Bassyouni, I. H., S. Fawzi, T. A. Gheita, R. H. Bassyouni, A. S. Nasr, S. A. El Bakry & N. Afifi (2017) Clinical Association of a Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Immunol Invest*, 46, 38-47.
12. Baykal, Y., K. Saglam, M. I. Yilmaz, A. Taslipinar, S. B. Akinci & A. Inal (2003) Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol*, 22, 99-101.
13. Ben-Chetrit E, L. M. 1998a. Ailevi Akdeniz ateşi. In *Lancet* 659-664
14. ---. 1998b. Familial Mediterranean fever. In *Lancet* 659-664
15. Ben-Chetrit, E. & I. Touitou (2009) Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*, 61, 1447-53.
16. Bhattacharjee, S., Y. Zhao, P. Dua, E. I. Rogaev & W. J. Lukiw (2016) microRNA-34a-Mediated Down-Regulation of the Microglial-Enriched Triggering Receptor and Phagocytosis-Sensor TREM2 in Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One*, 11, e0150211.
17. Black, S., I. Kushner & D. Samols (2004) C-reactive Protein. *J Biol Chem*, 279, 48487-90.
18. Booty, M. G., J. J. Chae, S. L. Masters, E. F. Remmers, B. Barham, J. M. Le, K. S. Barron, S. M. Holland, D. L. Kastner & I. Aksentijevich (2009) Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*, 60, 1851-61.
19. Branzk, N. & V. Papayannopoulos (2013) Molecular mechanisms regulating NETosis in infection and disease. *Semin Immunopathol*, 35, 513-30.
20. Cao, C., J. Gu & J. Zhang (2017) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases. *Front Med*, 11, 169-177.
21. CATTAN, R. & H. MAMOU (1951) [14 Cases of periodic disease, 8 of which are complicated by kidney diseases]. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*, 67, 1104-7.
22. Cekin, N., M. E. Akyurek, E. Pinarbasi & F. Ozen (2017) MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene*, 626, 9-13.
23. Chae, J. J., I. Aksentijevich & D. L. Kastner (2009) Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*, 146, 467-78.
24. Chae, J. J., Y. H. Cho, G. S. Lee, J. Cheng, P. P. Liu, L. Feigenbaum, S. I. Katz & D. L. Kastner (2011) Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity*, 34, 755-68.

25. Colonna, M. (2003) TREMs in the immune system and beyond. *Nat Rev Immunol*, 3, 445-53.
26. Colonna, M. & F. Facchetti (2003) TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis*, 187 Suppl 2, S397-401.
27. Consortium, A. I. O. O. P. T. I. F. 22 August 1997. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever Author links open overlay panel. 797-807.
28. Consortium, F. F. (1997) A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*, 17, 25-31.
29. David QH Wang, L. B., Ornella de Bari, Tony Y Wang and Piero Portincasa. 2014. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. In *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*.
30. Davtyan, T. K., V. A. Harutyunyan, G. S. Hakobyan & S. A. Avetisyan (2008) Heightened endotoxin susceptibility of monocytes and neutrophils during familial Mediterranean fever. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 52, 370-8.
32. Daws, M. R., L. L. Lanier, W. E. Seaman & J. C. Ryan (2001) Cloning and characterization of a novel mouse myeloid DAP12-associated receptor family. *Eur J Immunol*, 31, 783-91.
33. Daws, M. R., P. M. Sullam, E. C. Niemi, T. T. Chen, N. K. Tchao & W. E. Seaman (2003) Pattern recognition by TREM-2: binding of anionic ligands. *J Immunol*, 171, 594-9.
34. Dinarello, C. A. (2011) Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117, 3720-32.
35. Dinarello, C. A. & J. W. van der Meer (2013) Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol*, 25, 469-84.
36. Duzova, A., A. Bakkaloglu, N. Besbas, R. Topaloglu, S. Ozen, F. Ozaltin, Y. Bassoy & E. Yilmaz (2003) Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*, 21, 509-14.
37. Ebersole, J. L. & D. Cappelli (2000) Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000*, 23, 19-49.
38. Eldad Ben-Chetrit I, I. T. 29 September 2009. Familial Mediterranean Fever in the World. In *Arthritis Care & Research*, 1447-1453.
39. Ezra Sohar, M., M. Joseph Gafni, M. Mordehai Pras & M. Harry Heller. 01 AGUSTOS 1967. Familial Mediterian Fever A survey of 470 cases of and rewiev of the literature. In *The Amerikan journal of Medicine*, 227-253.
40. Federici, S., G. Calcagno, M. Finetti, R. Gallizzi, A. Meini, A. Vitale, F. Caroli, M. Cattalini, R. Caorsi, F. Zulian, A. Tommasini, A. Insalaco, M. P. Sormani, M. Baldi, I. Ceccherini, A. Martini & M. Gattorno (2012) Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Ann Rheum Dis*, 71, 1961-5.
41. Feng, C. W., N. F. Chen, C. S. Sung, H. M. Kuo, S. N. Yang, C. L. Chen, H. C. Hung, B. H. Chen, Z. H. Wen & W. F. Chen (2019) Therapeutic Effect of Modulating TREM-1 via Anti-inflammation and Autophagy in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*, 13, 769.
42. Gang, N., J. P. Drenth, P. Langevitz, D. Zemer, N. Brezniak, M. Pras, J. W. van der Meer & A. Livneh (1999) Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 26, 890-7.
43. Gani, D. K., D. Lakshmi, R. Krishnan & P. Emmadi (2009) Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*, 13, 69-74.
44. Georjin-Lavialle, S., A. Fayand, F. Rodrigues, C. Bachmeyer, L. Savey & G. Grateau (2019) Autoinflammatory diseases: State of the art. *Presse Med*, 48, e25-e48.
45. Giancane, G., N. M. Ter Haar, N. Wulffraat, S. J. Vastert, K. Barron, V. Hentgen, T. Kallinich, H. Ozdogan, J. Anton, P. Brogan, L. Cantarini, J. Frenkel, C. Galeotti, M. Gattorno, G. Grateau, M. Hofer, I. Kone-Paut, J. Kuemmerle-Deschner, H. J. Lachmann, A. Simon, E. Demirkaya, B. Feldman, Y. Uziel & S. Ozen (2015) Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 74, 635-41.
46. Goldfinger, S. E. (1972) Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*, 287, 1302.
47. Gorlier, C., J. Sellam, L. Laurans, T. Simon, I. Giurgea, J. P. Bastard, S. Fellahi, S. Deshayes, G. Grateau, H. Ait Oufella & S. Georjin-Lavialle (2019) In familial Mediterranean fever, soluble TREM-1 plasma level is higher in case of amyloidosis. *Innate Immun*, 25, 487-490.
48. Goto, M., K. I. Katayama, F. Shirakawa & I. Tanaka (1999) Involvement of NF-kappaB p50/p65 heterodimer in activation of the human pro-interleukin-1beta gene at two subregions of the upstream enhancer element. *Cytokine*, 11, 16-28.

49. Gratuze, M., C. E. G. Leyns & D. M. Holtzman (2018) New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 13, 66.
50. Grivennikov, S. I., A. V. Tumanov, D. J. Liepinsh, A. A. Kruglov, B. I. Marakusha, A. N. Shakhov, T. Murakami, L. N. Drutskaya, I. Förster, B. E. Clausen, L. Tessarollo, B. Ryffel, D. V. Kuprash & S. A. Nedospasov (2005) Distinct and nonredundant in vivo functions of TNF produced by t cells and macrophages/neutrophils: protective and deleterious effects. *Immunity*, 22, 93-104.
51. Gómez-Piña, V., A. Soares-Schanoski, A. Rodríguez-Rojas, C. Del Fresno, F. García, M. T. Vallejo-Cremades, I. Fernández-Ruiz, F. Arnalich, P. Fuentes-Prior & E. López-Collazo (2007) Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *J Immunol*, 179, 4065-73.
52. HARTUNG, E. F. (1954) History of the use of colchicum and related medicaments in gout; with suggestions for further research. *Ann Rheum Dis*, 13, 190-200.
53. Heilig, R. & P. Broz (2018) Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur J Immunol*, 48, 230-238.
54. HELLER, H., E. SOHAR & L. SHERF (1958) Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med*, 102, 50-71.
55. Hesker, P. R., M. Nguyen, M. Kovarova, J. P. Ting & B. H. Koller (2012) Genetic loss of murine pyrin, the Familial Mediterranean Fever protein, increases interleukin-1 β levels. *PLoS One*, 7, e51105.
56. Hu, N., M. S. Tan, J. T. Yu, L. Sun, L. Tan, Y. L. Wang & T. Jiang (2014) Increased expression of TREM2 in peripheral blood of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*, 38, 497-501.
57. Janeway TC, M. H. 1908. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. In *Arch Intern Med.* , 214–225
58. Jéru, I., S. Papin, S. L'hoste, P. Duquesnoy, C. Cazeneuve, J. Camonis & S. Amselem (2005) Interaction of pyrin with 14.3.3 in an isoform-specific and phosphorylation-dependent manner regulates its translocation to the nucleus. *Arthritis Rheum*, 52, 1848-57.
59. Karenko, L., T. Pettersson & P. Roberts (1992) Autosomal dominant 'Mediterranean fever' in a Finnish family. *J Intern Med*, 232, 365-9.
60. Kastner, D. L. (1997) Intermittent and periodic arthritic syndromes. *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*.
61. --- (1998) Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hosp Pract (1995)*, 33, 131-4, 139-40, 143-6 passim.
62. Kawabori, M., R. Kacimi, T. Kauppinen, C. Calosing, J. Y. Kim, C. L. Hsieh, M. C. Nakamura & M. A. Yenari (2015) Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) deficiency attenuates phagocytic activities of microglia and exacerbates ischemic damage in experimental stroke. *J Neurosci*, 35, 3384-96.
63. Kees, S., P. Langevitz, D. Zemer, S. Padeh, M. Pras & A. Livneh (1997) Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM*, 90, 643-7.
64. Kelesoglu, F. M., E. Aygun, N. K. Okumus, A. Ersoy, E. Karapinar, N. Saglam, N. G. Aydin, B. B. Senay, S. Gonultas, E. Sarisik, M. Z. Can, S. Atay, D. Basbug, F. K. Tiryaki, S. Ozer, R. B. Durmus, F. Orem, T. Atay, A. Acar, Y. Yilmaz, S. Kaya, A. Ciftkaya, Z. Sarac, C. C. Makar, B. Saracoglu, G. Dogdu & R. E. Omeroglu (2016) Evaluation of subclinical inflammation in familial Mediterranean fever patients: relations with mutation types and attack status: a retrospective study. *Clin Rheumatol*, 35, 2757-2763.
65. King, R. G., B. R. Herrin & L. B. Justement (2006) Trem-like transcript 2 is expressed on cells of the myeloid/granuloid and B lymphoid lineage and is up-regulated in response to inflammation. *J Immunol*, 176, 6012-21.
66. Klesney-Tait, J., I. R. Turnbull & M. Colonna (2006) The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol*, 7, 1266-73.
67. Kobayashi, M., H. Konishi, A. Sayo, T. Takai & H. Kiyama (2016) TREM2/DAP12 Signal Elicits Proinflammatory Response in Microglia and Exacerbates Neuropathic Pain. *J Neurosci*, 36, 11138-11150.
68. Kucuk, A., I. A. Gezer, R. Ucar & A. Y. Karahan (2014) Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 57, 97-104.
69. Kuemmerle-Deschner, J. B., R. Gautam, A. T. George, S. Raza, K. G. Lomax & P. Hur (2020) A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*, 59, 2711-2724.

70. Kukuy, O., A. Livneh, A. Ben-David, J. Kopolovic, A. Volkov, Y. Shinar, E. Holtzman, D. Dinour & I. Ben-Zvi (2013) Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol*, 40, 2083-7.
71. Lachmann, H. J. (2017) Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 31, 596-609.
72. Lachmann, H. J., B. Sengül, T. U. Yavuzşen, D. R. Booth, S. E. Booth, A. Bybee, J. R. Gallimore, M. Soytürk, S. Akar, M. Tunca & P. N. Hawkins (2006) Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)*, 45, 746-50.
73. Li, J. T. & Y. Zhang (2018) TREM2 regulates innate immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 15, 107.
74. Lidar, M., A. Doron, A. Barzilai, O. Feld, N. Zaks, A. Livneh & P. Langevitz (2013) Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 27, 912-5.
75. Lidar, M., R. Kedem, A. Mor, D. Levartovsky, P. Langevitz & A. Livneh (2005) Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 32, 859-62.
76. Lidar, M., M. Yaqubov, N. Zaks, S. Ben-Horin, P. Langevitz & A. Livneh (2006) The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 33, 1089-92.
77. Livneh, A., P. Langevitz, D. Zemer, N. Zaks, S. Kees, T. Lidar, A. Migdal, S. Padeh & M. Pras (1997) Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 40, 1879-85.
78. Livneh, A., I. Madgar, P. Langevitz & D. Zemer (1994) Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. *J Urol*, 151, 431-2.
79. Lukens, J. R., P. Vogel, G. R. Johnson, M. A. Kelliher, Y. Iwakura, M. Lamkanfi & T. D. Kanneganti (2013) RIP1-driven autoinflammation targets IL-1 α independently of inflammasomes and RIP3. *Nature*, 498, 224-7.
80. MacEwan, D. J. (2002) TNF ligands and receptors--a matter of life and death. *Br J Pharmacol*, 135, 855-75.
81. Mansfield, E., J. J. Chae, H. D. Komarow, T. M. Brotz, D. M. Frucht, I. Aksentijevich & D. L. Kastner (2001) The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*, 98, 851-9.
82. Marek-Yagel, D., I. Bar-Joseph, E. Pras & Y. Berkun (2009) Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *J Rheumatol*, 36, 2372.
83. Martinon, F., K. Burns & J. Tschopp (2002) The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 10, 417-26.
84. Meinzer, U., P. Quartier, J. F. Alexandra, V. Hentgen, F. Retornaz & I. Koné-Paut (2011) Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 41, 265-71.
85. Mitroulis, I., K. Kambas, A. Chrysanthopoulou, P. Skendros, E. Apostolidou, I. Kourtzelis, G. I. Drosos, D. T. Boumpas & K. Ritis (2011) Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1 β and autophagy-related signaling in gout. *PLoS One*, 6, e29318.
86. Omenetti, A., S. Carta, L. Delfino, A. Martini, M. Gattorno & A. Rubartelli (2014) Increased NLRP3-dependent interleukin 1 β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis*, 73, 462-9.
87. Ozdogan, H. & S. Ugurlu (2019) Familial Mediterranean Fever. *Presse Med*, 48, e61-e76.
88. Ozen, S., E. Demirkaya, B. Erer, A. Livneh, E. Ben-Chetrit, G. Giancane, H. Ozdogan, I. Abu, M. Gattorno, P. N. Hawkins, S. Yuce, T. Kallinich, Y. Bilginer, D. Kastner & L. Carmona (2016) EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 75, 644-51.
89. Ozen, S., D. Uckan, E. Baskin, N. Besbas, H. Okur, U. Saatci & A. Bakkaloglu (2001) Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*, 19, S68-71.
90. Ozturk, C., O. Halicioglu, I. Coker, N. Gulez, S. Sutcuoglu, N. Karaca, G. Aksu & N. Kutukculer (2012) Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol*, 31, 493-501.
91. Papin, S., S. Cuenin, L. Agostini, F. Martinon, S. Werner, H. D. Beer, C. Grütter, M. Grütter & J. Tschopp (2007) The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ*, 14, 1457-66.
92. Park, Y. H., E. F. Remmers, W. Lee, A. K. Ombrello, L. K. Chung, Z. Shilei, D. L. Stone, M. I. Ivanov, N. A. Loeven, K. S. Barron, P. Hoffmann, M. Nehrebecky, Y. Z. Akkaya-Ulum, E. Sag, B.

- Balci-Peynircioglu, I. Aksentijevich, A. Gül, C. N. Rotimi, H. Chen, J. B. Bliska, S. Ozen, D. L. Kastner, D. Shriner & J. J. Chae (2020) Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nat Immunol*, 21, 857-867.
93. Pope, R. M. & J. Tschopp (2007) The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis Rheum*, 56, 3183-8.
 94. Radsak, M. P., H. R. Salih, H. G. Rammensee & H. Schild (2004) Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses: differential regulation of activation and survival. *J Immunol*, 172, 4956-63.
 95. REIMANN, H. A. (1964) PERPLEXITIES OF A PERIODIC ENTITY. *JAMA*, 190, 241.
 96. Roe, K., S. Gibot & S. Verma (2014) Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1): a new player in antiviral immunity? *Front Microbiol*, 5, 627.
 97. Rosciszewski, G., V. Cadena, V. Murta, J. Lukin, A. Villarreal, T. Roger & A. J. Ramos (2018) Toll-Like Receptor 4 (TLR4) and Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2 (TREM-2) Activation Balance Astrocyte Polarization into a Proinflammatory Phenotype. *Mol Neurobiol*, 55, 3875-3888.
 98. Sarı, İ., M. Birlik & T. Kasifoğlu (2014) Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol*, 1, 21-33.
 99. Sarrauste de Menthère, C., S. Terrière, D. Pugnère, M. Ruiz, J. Demaille & I. Touitou (2003) INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res*, 31, 282-5.
 100. Schaner, P. E. & D. L. Gumucio (2005) Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 4, 67-76.
 101. Schattner, A., M. Lachmi, A. Livneh, M. Pras & T. Hahn (1991) Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. *Am J Med*, 90, 434-8.
 102. Sharif, O. & S. Knapp (2008) From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology*, 213, 701-13.
 103. Sharma, D., A. Malik, C. Guy, P. Vogel & T. D. Kanneganti (2019) TNF/TNFR axis promotes pyrin inflammasome activation and distinctly modulates pyrin inflammasomopathy. *J Clin Invest*, 129, 150-162.
 104. Sharma, D., B. R. Sharma, P. Vogel & T. D. Kanneganti (2017) IL-1 β and Caspase-1 Drive Autoinflammatory Disease Independently of IL-1 α or Caspase-8 in a Mouse Model of Familial Mediterranean Fever. *Am J Pathol*, 187, 236-244.
 105. Sönmez, H. E., E. D. Batu & S. Özen (2016) Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res*, 9, 13-20.
 106. Takahashi, K., C. D. Rochford & H. Neumann (2005) Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med*, 201, 647-57.
 107. Tammaro, A., M. Derive, S. Gibot, J. C. Leemans, S. Florquin & M. C. Dessing (2017) TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacol Ther*, 177, 81-95.
 108. Tunca, M., G. Kirkali, M. Soytürk, S. Akar, M. B. Pepys & P. N. Hawkins (1999) Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet*, 353, 1415.
 109. TUQAN, N. A. (1958) Periodic disease: a clinicopathologic study. *Ann Intern Med*, 49, 885-99.
 110. Turnbull, I. R., S. Gilfillan, M. Cella, T. Aoshi, M. Miller, L. Piccio, M. Hernandez & M. Colonna (2006) Cutting edge: TREM-2 attenuates macrophage activation. *J Immunol*, 177, 3520-4.
 111. Ugurlu, S., B. H. Egeli, I. M. Bolayirli & H. Ozdogan (2021) Soluble TREM-1 Levels in Familial Mediterranean Fever Related AA-Amyloidosis. *Immunol Invest*, 50, 273-281.
 112. van der Hilst, J. C., A. Simon & J. P. Drenth (2005) Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med*, 5, 87-98.
 113. Vivier, E., J. A. Nunès & F. Vély (2004) Natural killer cell signaling pathways. *Science*, 306, 1517-9.
 114. Yılmaz Engin, Seza Ozen, Banu Balcı, Ali Duzova, Rezan Topaloglu, Nesrin Besbas, Umit Saatci, Aysin Bakkaloglu and Meral Ozguc Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population
 115. Yildirim, K., H. Uzkeser, M. Keles, S. Karatay, A. Kiziltunc, M. D. Kaya & A. Yildirim (2012) Relationship between serum interleukin-1beta levels and acute phase response proteins in patients with familial Mediterranean fever. *Biochem Med (Zagreb)*, 22, 109-13.

116. Yu, J. W., T. Fernandes-Alnemri, P. Datta, J. Wu, C. Juliana, L. Solorzano, M. McCormick, Z. Zhang & E. S. Alnemri (2007) Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Mol Cell*, 28, 214-27.
117. Yuan, Z., M. Syed, D. Panchal, M. Joo, C. Bedi, S. Lim, H. Onyuksel, I. Rubinstein, M. Colonna & R. T. Sadikot (2016) TREM-1-accentuated lung injury via miR-155 is inhibited by LP17 nanomedicine. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 310, L426-38.
118. Zemer, D., M. Revach, M. Pras, B. Modan, S. Schor, E. Sohar & J. Gafni (1974) A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med*, 291, 932-4.



ÖZGEÇMİŞ

1996 Yılında Hatay'da doğdu 2014 yılında İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünü kazandı ve 2018 yılında mezun oldu. 2019 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalında Yüksek Lisansa başladı.



EKLER

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jan 06, 2021

This Agreement between Ms. Meryem Cemiloğlu ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	4983011127632
License date	Jan 06, 2021
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Arthritis & Rheumatology
Licensed Content Title	The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: Implications for therapy
Licensed Content Author	Jürg Tschopp, Richard M. Pope
Licensed Content Date	Sep 28, 2007
Licensed Content Volume	56
Licensed Content Issue	10
Licensed Content Pages	6
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title	Serum sTREM-1/sTREM-2 düzeylerinin Ailesel Akdeniz Ateği olan hastalarda İnflamasyon ile olan ilişkisinin belirlenmesi
Institution name	Hatay Mustafa Kemal University Medicine Faculty, Department of Medical Biochemistry
Expected presentation date	Aug 2021

ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jan 14, 2021

This Agreement between Ms. Meryem Cemiloğlu ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4987540820256
License date	Jan 14, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Lancet
Licensed Content Title	Familial Mediterranean fever
Licensed Content Author	Eldad Ben-Chetrit,Micha Levy
Licensed Content Date	Feb 28, 1998
Licensed Content Volume	351
Licensed Content Issue	9103
Licensed Content Pages	6
Start Page	659
End Page	664
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title	Serum sTREM-1/sTREM-2 düzeylerinin Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda İnflamasyon ile olan ilişkisinin belirlenmesi
Institution name	Hatay Mustafa Kemal University Medicine Faculty, Department of Medical Biochemistry
Expected presentation date	Aug 2021
Portions	Figure 1
Requestor Location	Ms. Meryem Cemiloğlu Hatay Mustafa Kemal University Medical Faculty Hatay, 31001Turkey

ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jan 15, 2021

This Agreement between Ms. Meryem Cemiloğlu ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4990100646524
License date	Jan 15, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Cell
Licensed Content Title	Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever
Licensed Content Author	The International FMF Consortium
Licensed Content Date	Aug 22, 1997
Licensed Content Volume	90
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	11
Start Page	797
End Page	807
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Title	Serum sTREM-1/sTREM-2 düzeylerinin Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda İnflamasyon ile olan ilişkisinin belirlenmesi
Institution name	Hatay Mustafa Kemal University Medicine Faculty, Department of Medical Biochemistry
Expected presentation date	Aug 2021
Portions	Figure-1
Specific Languages	turkish
Requestor Location	Ms. Meryem Cemiloğlu Hatay Mustafa Kemal University Medical Faculty

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jan 18, 2021

This Agreement between Ms. Meryem Cemiloğlu ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	4991760138625
License date	Jan 18, 2021
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Arthritis Care and Research
Licensed Content Title	Familial Mediterranean Fever in the World
Licensed Content Author	Isabelle Touitou, Eldad Ben-Chetrit
Licensed Content Date	Sep 29, 2009
Licensed Content Volume	61
Licensed Content Issue	10
Licensed Content Pages	7
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Title	Serum sTREM-1/sTREM-2 düzeylerinin Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda İnflamasyon ile olan ilişkisinin belirlenmesi
Institution name	Hatay Mustafa Kemal University Medicine Faculty, Department of Medical Biochemistry
Expected presentation date	Aug 2021
Portions	Table 1 Figure 1
Specific Languages	Turkish
Requestor Location	Ms. Meryem Cemiloğlu Hatay Mustafa Kemal University Medical F Hatay, 31001 Turkey Attn: Molecular Biology

ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jan 12, 2021

This Agreement between Ms. Meryem Cemiloğlu ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4986410170991
License date	Jan 12, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Pharmacology & Therapeutics
Licensed Content Title	TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives
Licensed Content Author	Alessandra Tamaro, Marc Derive, Sebastien Gibot, Jaklien C. Leemans, Sandrine Florquin, Mark C. Dessing
Licensed Content Date	Sep 1, 2017
Licensed Content Volume	177
Licensed Content Issue	n/a
Licensed Content Pages	15
Start Page	81
End Page	95
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title	Serum sTREM-1/sTREM-2 düzeylerinin Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda İnflamasyon ile olan ilişkisinin belirlenmesi
Institution name	Hatay Mustafa Kemal University Medicine Faculty, Department of Medical Biochemistry
Expected presentation date	Aug 2021
Portions	Figure:1-2
Specific Languages	Turkish

Ms. Meryem Cemiloğlu
Hatay Mustafa Kemal University Medical F

Requestor Location

Hatay, 31001
Turkey
Attn: Molecular Biology



ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jan 06, 2021

This Agreement between Ms. Meryem Cemiloğlu ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4983010734854
License date	Jan 06, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Lancet
Licensed Content Title	Familial Mediterranean fever
Licensed Content Author	Eldad Ben-Chetrit,Micha Levy
Licensed Content Date	Feb 28, 1998
Licensed Content Volume	351
Licensed Content Issue	9103
Licensed Content Pages	6
Start Page	659
End Page	664
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title	Serum sTREM-1/sTREM-2 düzeylerinin Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda İnflamasyon ile olan ilişkisinin belirlenmesi
Institution name	Hatay Mustafa Kemal University Medicine Faculty, Department of Medical Biochemistry