



T.C.

İZMİR EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. M. Özgür ÇOĞULU

**ÇOCUKLARDA HİPERİMMÜNGLOBULİN D SENDROMUNUN
(MEVALONAT KİNAZ EKSİKLİĞİ) RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRME İLE KLİNİK KARAKTERİZASYONU, GENETİK
TANISI VE BİREYSEL TEDAVİ HEDEFİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze TOKGÖZ ERDİŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Afig BERDELİ

İZMİR- 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Özgür ÇOĞULU olmak üzere tüm Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyelerine,

Tezimi hazırlama sürecimde beni her konuda aydınlatıp yol gösterici olan, bilgisinden ve deneyimlerinden faydalandığım, yoğun çalışma temposunda ilgisini ve zamanını esirgemeyen çok değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Afif BERDELİ'ye,

Tez hastalarımı belirlememde, onlara ulaşmamda, sonuçları analiz etmekte yardımcı olup eksik kaldığım konularda deneyimlerini paylaşan başta doktora öğrencisi Sayın Berkay KIRNAZ olmak üzere tüm Moleküler Genetik Laboratuvar ekibine,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve bu zorlu eğitim sürecinde sırt sırta verdiğim çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatta en büyük şansım olduğuna inandığım, birlikte adım adım tüm zorlukları aştığımızı gördüğüm, beni her konuda destekleyen, sevgisini ve ilgisini benden asla esirgemeyen, hayat arkadaşım çok sevgili eşim Dr. Oğuz ERDİŞ'e,

Bugünlere gelmemi sağlayan bana olan inançlarını hep taze tutan, gücünün asla tükenmeyeceğine inandığım sevgili babama, benimle ağlayıp benimle gülen anneme, hayatında yeni bir döneme giren çok başarılı olacağına inandığım neşe kaynağım canımın içi kardeşime, eşim sayesinde hayatıma giren desteklerini, yardımlarını, sevgilerini esirgemeyen aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gamze TOKGÖZ ERDİŞ

İzmir-2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
TABLO DİZİNİ.....	IX
ŞEKİL DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Otoinflamatuvar Hastalıkların Etiyopatogenezi	3
2.3.1. İnflamazom.....	9
2.3.1.1. NLRP1 inflamazomu	11
2.3.1.2. NLRC4 İnflamazomu	12
2.3.1.3. NLRP3 İnflamazomu	12
2.3.1.4. AIM2 İnflamazomu	14
2.3.1.5. Pirin inflamazomu	14
2.3.2. Mevalonat yolağı.....	18
2.3.3. HIDS/MKD Moleküler Defekt.....	20
2.3.4. İnflamazom aktivasyonu ve IL-1B sekresyonu	21
2.3.5. Hiperimmünglobulin D Sendromunun Klinik Özellikleri	23
2.3.6. Hiperimmünglobulin D Sendromunun Laboratuvar Özellikleri.....	24
2.3.7. Tanı	26
2.3.7.1. Genetik Tanı	26
2.3.7.2. Ayırıcı Tanı	27

2.3.8. Tedavi.....	28
3. GEREÇ YÖNTEM.....	31
3.1. İn vitro çalışmalar	31
3.1.1. DNA İzolasyonu	32
3.1.2. DNA Kalitatif ve Kantitatif Kontrolü	32
3.1.3. Kütüphane Hazırlanması	32
3.1.4. Şablon Hazırlama ve Zenginleştirme	33
3.1.5. Yeni Nesil Dizileme	33
3.2. İn silico değerlendirme	33
3.2.1. SNV Etki Değerlendirme.....	33
3.2.1.1. Polyphen2.....	33
3.2.1.2. SIFT	34
3.2.2. MVK mutasyonlarının Modellemesi.....	34
3.3. İstatistiksel analiz	34
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55
8. EKLER	68

ÖZET

Amaç: Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Moleküler Tıp Laboratuvarı'na otoinflamatuar hastalık şüphesi ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Romatoloji ve Genel Pediatri polikliniklerinden yönlendirilen 2017-2021 yılları arasında yeni Yeni Nesil Dizileme sonucunda MEFV geninde mutasyon saptanmayan ancak Hiperimmunglobulin D sendromu (HIDS) açısından Mevalonat Kinaz (MVK) geninde mutasyon saptanan HIDS tanısı almış 9 olgunun incelendiği retrospektif bir çalışmadır. HIDS'in ayırıcı tanısının yapılabilmesi, tanı algoritmasının oluşturulabilmesi, klinikle genetik tanıyı bağdaştırabilmek ve HIDS ataklarının sebep olabileceği sekellerin en aza indirgenebilmesi adına uygun moleküler kişisel tedaviyi belirleyebilmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alınan 9 vaka ve bakım verenleri ile konuşularak vaka formu (atakların başlangıç yaşı, epizodlarla birliktelik gösteren belirtiler, kullanılan medikal tedavi, epizodlardaki laboratuvar bulguları) kaydedildi. Olgulardan daha önce çalışılan yeni nesil dizi analizleri kullanıldı. Elde edilen sonuçlar veri tabanlarına göre değerlendirildi. Araştırma dataları SSPS programında analiz edildi. $P < 0.05$ olduğunda istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 9 olgunun atak başlangıç yaşları ise $9,56 \pm 7,502$ (min. 3-max. 24) aydır. Olguların atak sırasında ateşleri 38.5°C ile 40°C arasında değişirken, atak süresi 3-10 gün, sıklığı da 2 ile 4 hafta arasında değişiklik göstermektedir. Dokuz hastanın dördünde V377I bileşik heterozigot (bir olguda p.Ile341HisfsTer22 HET/ p.Ile341leu HET novel mutasyonlar, bir olguda p.Gly18Arg HET., iki olguda p.Gly219Val HET novel mutasyon ile bileşik heterozigot) 2 olguda V377I homozigot, 3 olguda S52N heterozigot mutasyon saptanmıştır. Olguların ateşli ataklarına eşlik eden en sık semptomlar hastaların tamamında abdominal ağrı ve aftöz stomatit görülmüş olup %77,7 ile ishal, %77,8 ile kusmanın sıklıkla görüldüğü; %66,6 ile lenfadenopatinin ve aynı oranla atraljinin daha düşük görüldüğü tespit edilmiştir. Hastalardan S52N mutasyonu olan 3 olgunun ikisinin tedavisinde 1. Basamak nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, birinde kolşisin yeterli olmuş olup özellikle V377I mutasyonu olan olgularda biyolojik ajan kullanımı (beşinde kanakinumab, birinde anakinra) ile hastalık kontrol altına alınabilmektedir.

Sonuç: Otozomal resesif olarak kabul edilen monogenik otoinflamatuar hastalık olan HIDS hastalığının en sık görülen patojenik mutasyonu V377I bizim olgularımızda da çoğunlukla görülmüş olup literatürle uyumludur ancak novel mutasyonlar V377I mutasyonu ile bileşik heterozigot formda olmasıyla birlikte klinik HIDS ile uyumlu olarak tespit edilmiştir. S52N mutasyonu veri tabanlarında benign olarak değerlendirilmiş olup 3 olguda

heterozigot mutasyon olmasına rağmen hastalık klinik göstermiş ve tedavi ihtiyacı olmuştur. Bu açıdan değerlendirme yapıldığında ileri moleküler genetik incelemelerle MVK mutasyonlarının sınıflandırılmasının farklılaştırılmasına ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, aftöz stomatit, LAP bulgularıyla gelen hastalarda nadir olarak görülse de HIDS tanısının düşünülmesi gerekmekte olup tanıda gecikme hastaların yaşam kalitesini oldukça etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: otoinflamatuar hastalık, mevalonat kinaz mutasyonu, yeni nesil dizileme, Hiperimmunglobulin D sendromu



ABSTRACT

Clinical Characterization Of Hyperimmunoglobulin D Syndrome (Mevalonate Kinase Deficiency) In Children By Retrospective Assessment, Genetic Diagnosis And Objective Of Individual Treatment

AIM: Hyperimmunoglobulin D syndrome was not detected in the MEFV gene as a result of the new Next Generation Sequencing performed between 2017-2021 and referred from Ege University Faculty of Medicine, Pediatrics and Diseases, Pediatric Rheumatology and General Pediatrics outpatient clinics to Ege University Children's Hospital Molecular Medicine Laboratory with the suspicion of autoinflammatory disease. (HIDS) This is a retrospective study in which 9 cases diagnosed with HIDS with mutations in the Mevalonate Kinase (MVK) gene were examined. It is aimed to determine the appropriate molecular personal treatment in order to make the differential diagnosis of HIDS, to create a diagnostic algorithm, to reconcile the clinical with the genetic diagnosis, and to minimize the sequelae that may be caused by HIDS attacks.

MATERIALS AND METHODS: A questionnaire form (containing the age of onset of the disease, accompanying symptoms, family history, the treatment they received, the examinations performed during the attack) was filled in by interviewing the 9 patients included in the study and their parents. Previously studied next-generation sequencing analyzes of the cases were used. The results were evaluated according to databases. Research data were analyzed in the SPSS statistical program. Cases where $P < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS: The attack onset age of the 9 patients included in the study was 9.56 ± 7.502 (min. 3- max. 24) months. The fever of the cases during the attack varies between 38.5°C and 40°C , the duration of the attack varies between 3-10 days and the frequency of a varies between 2 and 4 weeks. V377I compound heterozygous in 4 of 9 patients (compound heterozygous with p.Ile341HisfsTer22 HET/ p.Ile341leu HET novel mutations in 1 case, p.Gly18Arg HET. in 1 case, p.Gly219Val HET novel mutation in 2 cases) V377I homozygous in 2 cases, in 3 cases S52N heterozygous mutation was detected. Abdominal pain and aphthous stomatitis were the most common symptoms accompanying the febrile episodes of the cases, and diarrhea was seen in 77.7% and vomiting in 77.8%; It was determined that lymphadenopathy with 66.6% and arthralgia with the same rate were lower. First-line nonsteroidal anti-inflammatory drugs were sufficient in the treatment of two of the 3 patients with S52N mutation, and colchicine in one of the patients, and the disease could be

controlled with the use of biologic agents (kanakinumab in five, anakinra in one), especially in patients with V377I mutation.

CONCLUSION: The most common pathogenic mutation of HIDS, a monogenic autoinflammatory disease that is accepted as autosomal recessive, V377I was mostly seen in our cases, which is consistent with the literature, but novel mutations were found to be in compound heterozygous form with the V377I mutation, which was consistent with clinical HIDS. The S52N mutation was evaluated as benign in databases, and although there were heterozygous mutations in 3 cases, the disease showed clinical signs and required treatment. When evaluated in this respect, we believe that there is a need to differentiate the classification of MVK mutations with advanced molecular genetic studies. Although it is rarely seen in patients presenting with recurrent fever, abdominal pain, aphthous stomatitis, and LAP findings, the diagnosis of HIDS should be considered, and the delay in diagnosis affects the quality of life of patients.

KEYWORDS: autoinflammatory disease, mevalonate kinase mutation, next generation sequencing, Hyperimmunoglobulin D syndrome

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. İnsanda Major Patern tanıma reseptörleri: Salgılanan ve dolaşan *	5
Tablo 2. İnsanda Major Patern tanıma reseptörleri: Hücre ilişkili	6
Tablo 3. TLR çeşitleri	7
Tablo 4. Olguların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı	35
Tablo 5. Vakaların yaş, cinsiyet ve geçirilen atakların özelliğine göre dağılımı	35
Tablo 6. Olguların yaş ve cinsiyete göre genetik yapıları	36
Tablo 7. Olguların klinik bulgularına göre dağılımı	37
Tablo 8. Olguların atak dönemlerinde laboratuvar değerlerinin ortalamaları	38
Tablo 9. Olguların atak sırasında üre, kreatinin değerleri ve protein/kreatinin oranları	38
Tablo 10. Olguların tedavi, başlama yaşı ve tedavi etkinliğine göre dağılımları	40
Tablo 11. Mutasyon tipi ile cinsiyet ilişkisi	41
Tablo 12. Mutasyonların tipi ile yaş, atak başlangıç yaşı, atakların süresi ve atak sıklığı ilişkisi	41
Tablo 13. Mutasyon tipi ile atak esnasında laboratuvar değerleri ilişkisi	42
Tablo 14. MVK geninde saptanan nükleotid yer değişimleri ve uygun aminoasit mutasyonları	43
Tablo 15. MVK geninde saptanan mutasyonlarını çeşitli biyoinformatik veri tabanlarının kullanımı ile in silico değerlendirilmesi	43

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. TLR'in hücrede bulunma yerleri.....	8
Şekil 2. Minimal NLRP1, NLRP3, IPAF ve AIM2 İnflamazomları..	10
Şekil 3. İnflamazom biyolojisi.....	10
Şekil 4. İnflamazomların sensörleri ve aktivatörleri.....	11
Şekil 5. NLRP3 İnflamazom Aktivasyonu için İki Sinyalli Bir Model.....	13
Şekil 6. NLRP1, NLRP3, NLRC4/IPAF, AIM2 ve Pyrin İnflamazomlarının yapı ve işlevinin şematik gösterimi	15
Şekil 7. Yersinia pestis efektörleri olan Yops'un pirin inflamazomu ile önerilen etkileşim modeli.....	16
Şekil 8. Pirin inflamazomunun düzenlenmesi için önerilen moleküler mekanizma.....	17
Şekil 9. Mevalonat Kinaz Yolağı	19
Şekil 10. MVK yolağı ve Pirin inflamazomu etkileşimi.	22
Şekil 11. Val377 yabani tip aminoasitin mutant Ile377 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi	44
Şekil 12. Ile341 yabani tip aminoasitin mutant Leu 341 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi	45
Şekil 13. Ile341 yabani tip aminoasitin mutant His 341 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi	46
Şekil 14. Gly219 yabani tip aminoasitin mutant Val219 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi	47
Şekil 15. p.Ile341His22 mutasyonu.....	48
Şekil 16. Ser 52 yabani tip aminoasitin mutant Asn52 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi	48
Şekil 17. Gly18 yabani tip aminoasitin mutant Arg18 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi	49

KISALTMALAR

- ALR** Absent in melanoma benzeri reseptör (Absent in melanoma Like Receptor)
- ASC** Kaspaz tanıma alanı içeren apoptoz ile ilişkili benek benzeri protein (Apoptosis-associated Speck-like Protein containing a CARD)
- CAPS** Kriyopirin ilişkili Periyodik Ateş sendromları (Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndrome)
- CINCA** Kronik İnfanitil Nörolojik Kutanoz Artiküler sendrom (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular)
- CRMO** Kronik Rekürren Multifokal Osteomyelit Sendromu (Chronic Recurren Multifocal Osteomyelitis)
- DAMP** Hasar ilişkili moleküler patern (Damage Associated Molecular Pattern)
- FCAS** Ailesel soğuk otoinflamatuvar hastalık (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)
- FMF** Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever)
- FPP** Farnesil pirofosfat
- GGPP** Geranilgeranil pirofosfat
- HIDS** Hiperimmunglobulin D Sendromu
- HMG-CoA** 3- hidroksi-3-metilglutaril koenzim A
- IL-1** İnterlökin 1
- IPP** İzopentenil pirofosfat
- IRF** İnterferon düzenleyici gen (Interferon Regulatory Factor)
- LPS** Lipopolisakkarit
- LRR** Lösinden zengin tekrarlar (Leucine Rich Repeat)
- MKD** Mevalonat kinaz enzim defekti
- MWS** Muckle-Wells sendromu
- NF- κ B** Nükleer faktör kappa B
- NOD** Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon domain (Nucleotide Binding Oligomerization Domain)
- NLR** NOD benzeri reseptör (NOD Like Receptor)
- NK** Doğal öldürücü hücre (Natural Killer)
- PAMP** Patojen ilişkili moleküler patern (Pathogen Associated Molecular Pattern)
- PAPA** Pyojenik Artrit, Pyoderma Gangrenozum ve Akne Sendromu
- PFAPA** Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit sendromu (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome)
- PBMC** Periferik kan mononükleer hücreleri

PRR Patern tanıma reseptörleri (Patern Recognition Receptor)

RIG Retinoik asit indüklenebilir gen (Retinoic Acid Inducible Gene)

TLR Toll benzeri reseptör (Toll Like Receptor)

TNF Tümör nekroz faktör

TRAPS Tümör Nekroz Faktör ilişkili Periyodik Ateş Sendromu (Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome)



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoinflamatuvar hastalıklar, doğal immün sistem düzenlemesindeki yetersizlik neticesinde vuku bulan, tekrarlayan sistemik inflamatuvar epizodlarla kendini gösteren ender görülen bir hastalık grubu olmakla birlikte; tekrarlayan ateş, lenfadenopati, serözit, muskuloskeletal sistem gibi başka sistemlerin tutulumu ile seyir göstermektedir. Bu hastalıkların atakları arasında ya da atakları esnasında otoantikör veya antjene spesifik T hücrelerinin gözlenmemesi, bu hastalıkları otoimmün hastalık grubundan ayırmaktadır. Otoinflamatuvar hastalıklar yaşamın ilk saatleri ile ilk dekadı içerisinde başlamaktadır. Ender görülmesi, farklı klinik bulgularla ortaya çıkmış olması ve dolayısıyla bu hastalıklar hakkında az bilgi sahibi olunması sebebiyle hastalar geç tanı alabilmektedir. Tanıda gecikme atakların tekrar etmesi sonucu kalıcı eklem ve organ hasarlarına neden olabilmektedir. En çok tanınan ve bilgi sahibi olunan otoinflamatuvar hastalık Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) olmakla birlikte Hiperimmünglobulin D Sendromu (HIDS) de bu grup hastalıkların arasındadır.

Günümüzde genetik çözümleme metotlarının gelişim göstermesiyle birlikte otoinflamatuvar hastalıklarla ilgili bilgi ve farkındalık artmış olup bu hastalıklarda tanı oranı da artmıştır. Dolayısıyla mutasyonların çeşitliliği ve sebep oldukları klinik tabloyu inceleyen çalışmalar da artış görülmüştür.

Bu çalışmamızda daha nadir olarak görülen HIDS'in ayırıcı tanısının yapılabilmesi, tanı algoritmasının oluşturulabilmesi, klinikle genetik tanıyı bağdaştırabilmek ve HIDS ataklarının sebep olabileceği sekellerin en aza indirgenebilmesi adına uygun moleküler kişisel tedaviyi belirleyebilmek amaçlanmıştır. 2017-2021 seneleri arasında Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Moleküler Tıp Laboratuvarı'na otoinflamatuvar hastalık şüphesi ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji ve Genel Pediatri polikliniklerinden yönlendirilen ve yapılan genetik analiz sonucunda MEFV geninde mutasyon saptanmayan ancak HIDS açısından Mevalonat Kinaz (MVK) geninde mutasyon saptanan HIDS tanısı almış olguların incelendiği retrospektif bir çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

“Periyodik hastalık” deyimini Hobart Reimann tarafından ilk kez 1948 yılında iyi huylu, ani ve geçici peritonit, periyodik ateş atakları, döngüsel nötropeni, belirli zamanlarda tekrarlayan eklem ağrısının görüldüğü yıllarca devam eden altı vakada bir sendrom olarak kullanıldı(1). 1958 senesinde Heller ve arkadaşları etnik olarak Akdeniz’e dayanan vakalarda daha fazla görülen, tekrar eden ateş, abdominal ağrı, artralji ve dermatolojik tutulumla birlikte bazı olgularda amiloidoz ile böbrek tutulumunun da görülebildiği otozomal resesif kalıtılan sendrom Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) olarak belirtilidi (2). Zaman içerisinde yapılan çalışmalarla birlikte otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtım gösteren, ateş atakları ile seyir gösteren başka genetik sendromların da ortaya çıkması ile birlikte bu tip hastalıklar “Hereditary Periyodik Ateş Sendromları” alt başlığında toparlanmıştır. 1984 yılında Van Der Meer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada altı hastada serum immünglobulin D düzeyinin yüksekliği ile seyir gösteren FMF’e benzer bir klinik tablonun olduğu tekrarlayan ateş, gastrointestinal sistem tutulumu, lenfadenopati, raş, aftöz stomatitle kendini gösteren otozomal resesif kalıtımı olan Hiperimmünoglobulin D Sendromu (HIDS) klinikiği ilk kez bildirilmiştir (3).

“Otoinflamatuar” terimi ise olarak 1999’da monogenik periyodik ateş sendromlarında lokalize inflamasyonun tanımında kullanılmıştır (4). Bu tip inflamasyonun mekanizmaları aydınlatıldıkça, bağışıklık sisteminin antijenden bağımsız hiperaktivasyonunun, inflamasyonun doku hasarına katkıda bulunduğu çok çeşitli hastalıklarda merkezi bir rol oynadığı netlik kazanmıştır.

Otoinflamatuar hastalıklar, sistemik inflamasyon atakları ile seyir gösteren, herhangi bir enfeksiyöz ajanın ya da otoantikor üretiminin olmadığı, daha çok bebeklik ve çocukluk döneminde başlayan temelde doğal immün sistemin regülasyonundaki sorunla ortaya çıkan hastalıklar grubu olup eşlik eden oto-antikor ve oto-reaktif T hücrelerinin bu süreçte yer almaması ile vücudun kendi hücre, protein ve dokularına immün cevabı gösterdiği otoimmün hastalıklardan ayrılmaktadır. Otoinflamatuar hastalıklar daha çok doğal bağışıklık sisteminin hücre ve moleküllerinin sebep olduğu abartılmış inflamasyon ile kendini göstermektedir. Bu hastalıkların çoğu mendeliyen kalıtım sergilemekle birlikte tekrarlayan ateş epizodları, serözal inflamasyon, kas, eklem, deri bulguları, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi semptomlarıyla kendini gösterir (5).

Otoinflamatuvar hastalıkların alt grubu olan periyodik ateş sendromları; FMF, Tümör Nekroz Faktör Reseptör 1 ilişkili Periyodik Ateş Sendrom (TRAPS), HIDS, Kriyopirin ilişkili Periyodik Ateş Sendromları (CAPS) içerir.

HIDS; tipik olarak lenfadenopati, abdominal ağrısı ve kandaki poliklonal immünglobulin D (IgD) yüksekliği ile bağlantılı tekrarlayan ateşli epizodlarla seyir gösteren, ender görülen, otozomal resesif kalıtım gösteren genetik hastalıktır.

2.2. Epidemiyoloji

Otoinflamatuvar hastalıklar genel olarak nadir görülen hastalık grubu olmakla monogenik otoinflamatuvar hastalıklar içerisinde en sık görüleni FMF; çoğunlukla Türk, Ermeni, Seferad Yahudileri ve Arap kökenli bireylerde görülmektedir (6). Türkiye’de yapılan bir saha araştırmasında hastalığın görülme sıklığı 1:1000 olarak bildirilmiştir (7).

HIDS üzerinden değerlendirme yapacak olursak; erkeklerde ve kadınlarda eşit derecede yaygın görülmektedir. Birleşik Krallık, Almanya, İtalya, Çek Cumhuriyeti gibi Kuzey Avrupa ülkeleri, Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya ve Arap yarımadası da olmak üzere dünyada HIDS olguları görülmüş olmasına rağmen, vakaların yaklaşık yüzde 60'ından fazlasının etnik köken olarak Hollandalı veya Fransız kökenli olduğu bildirilmiştir (3,8–11).

2.3. Otoinflamatuvar Hastalıkların Etiyopatogenezi

İnflamasyon; konakçı tarafından düzenlenen, irritan maddeler, patojenler, apoptotik hücreler gibi zararlı uyarılara karşı oluşturulan koruyucu doğal bağışıklık sisteminin oluşturduğu bir cevaptır. İnflamasyonun yetersiz kalması kalıcı enfeksiyona neden olabilirken, aşırı inflamasyon da kronik ya da sistemik inflamatuvar hastalıklara yol açabilmektedir(12). İmmün sistem savunması hem antijene özgü hem de antijenden bağımsız mekanizmalar gerektirir; bağışıklık sistemi doğal ve adaptif bağışıklık sistemi olarak ikiye ayrılır. Adaptif bağışıklık olarak adlandırılan immün yanıtın antijene özgü kolu, genetik rekombinasyon ile antijene özgü reseptör ile üretilen T ve B hücre klonlarının seçici çoğalmasının aracılık ettiği öğrenilmiş kendinden olan/kendinden olmayan ayırımına dayanmaktadır. Doğal (innate) immün yanıt ise; enfeksiyon ya da doku hasarlanması ile ortaya çıkan bakteriyel hücre duvar komponentleri gibi yabancı moleküllerin, hasarlı dokudan salınan veya üretilen interlökin IL-1, ürik asit kristalleri gibi moleküllerin tanınmasına dayanan hücre ve protein ilişkisi ile ilgilidir. Doğal bağışıklık sisteminin bileşenleri, konağın kendisini ve yabancı moleküllerin yerleşmiş olduğu mikrobiyomu içermektedir. Konağa ait

bileşenler, konağın hayatta kalması ve yabancı moleküllerin yok edilmesi de dahil geniş bir hücre, reseptör ve molekül dizisi ile vücudun fizyolojisini temel çizgisine geri döndürmede yer alan benzer bir bileşen yelpazesi yer almaktadır.

Konağa ait bileşenler;

- ✓ Fiziksel bariyerler; Deri hücreleri, epitel ve mukoz membran yüzeyleri, mukusun kendisi ve bağırsaklara patojen penetrasyonunu önleyen kan damarı endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar
- ✓ Epitel ve fagositik hücrelerdeki antimikrobiyal enzimler (örn. lizozim).
- ✓ İnflamasyon ile ilgili serum proteinleri (örn. kompleman bileşenleri, C-reaktif protein [CRP])
- ✓ Hücre yüzeylerinde ve fagosit granülleri içinde antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) (defensinler, katelisinler vb).
- ✓ Mikroorganizmaları algılayan ve bir savunma tepkisini işaret eden hücre reseptörleri (örneğin, Toll-Like Reseptörleri [TLR'ler]).
- ✓ Sitokinleri ve inflamatuvar yanıtın diğer araçlarını serbest bırakan hücreler (örn; makrofajlar, mast hücreleri, doğal öldürücü [NK] hücreler, lenfoid hücreler).
- ✓ Kemokinler, interferonlar (IFN'ler), interleukinler (IL'ler), lenfokinler ve tümör nekroz faktörü (TNF) dahil olmak üzere bağışıklık, inflamasyon ve hematopoezi düzenleyen sitokinler, hücre-hücre iletişim ve sinyal proteinleri.
- ✓ Fagositler (nötrofiller, monositler, makrofajlar).
- ✓ İnflamazom, doğuştan gelen inflamatuvar cevabı regüle eden santral bir sinyal sistemi.
- ✓ Mikrobiyom.

Doğal bağışıklık sistemi, çoğunlukla yabancı moleküllere özgü bileşenleri tanıyan ve bunlarla etkileşime giren çeşitli proteinler tarafından yönetilir. Bu proteinler, konak savunmasında “Patern tanıma reseptörleri” (PRR'ler) tarafından tanınırlar. PRR'ler tarafından tanınan mikroorganizmaların moleküler bileşenleri, “patojen ilişkili moleküler paternler” (PAMP'ler) olarak adlandırılır. Bu reseptörler ayrıca inflamasyon veya diğer nedenlerden kaynaklı doku hasarının bir neticesiyle salınan “hasarla ilişkili moleküler paternleri”

(DAMPS) tanır. PRR'ler iki geniş gruba ayrılabilir: Salgılanan, dolaşan proteinler/peptitler ile transmembran ve hücre içi sinyal ileten reseptörler.

Salgılanan ve dolaşan PRR'ler: Antimikrobiyal peptitleri (AMP'ler), kollektinleri, lektinleri, pentraksinleri ve C1q kompleman sistemini içerir (Tablo 1).

Tablo 1. İnsanda Major Patern tanıma reseptörleri: Salgılanan ve dolaşan *

PRR	Tanımlandığı Yer	Fonksiyonları
Antimikrobiyal Peptidler		
Defnesinler	Mikrobiyal Membranlar	Mikrobiyal hücre lizisi Opsonizasyon Kemoatraksiyon Adaptif immüniteyle bağlanma
Katellisidinler (LL-37)		
Kollektinler		
Clq	Mikrop bağlanmış antikor Mikrobiyal ve DAMP membranları	Kompleman aktivasyonu, opsonizasyon, efferositozis**, Embriyonik doku gelişimi
MBL	Mikrobiyal karbonhidratlar	Mikrobiyal lizis ve opsonizasyonun tanınmasıyla lektin yolunun aktivasyonu
Ficolins 1,2,3		
Galektinler		
Pentraksinler		
C-reaktif protein (CRP)	Bakteriyal karbonhidratlar	Mikrobiyal lizis ve opsonizasyonun tanınmasıyla klasik yolunun aktivasyonu
Pentraksin 3(PTX-3)		
PRR: Patern tanıma reseptörü; Clq: C1 kompleksinin birinci bileşeni; DAMP'ler: hasarla ilişkili moleküler modeller; MBL: mannoz bağlayıcı lektin.		
* Bu tablo önemli örnekler içerir ancak ayrıntılı değildir.		
**Eferositoz apoptotik hücrelerin fagositoz yoluyla uzaklaştırıldığı süreci ifade eder.		

Hücre içi ve transmembran sinyal ileten PRR'ler (Tablo 2); doğal immün sistemin parçası olan antijen sunan hücrelerde (makrofajlar, dendritik hücreler, monositler ve B lenfositleri) yapısal olarak bulunur. Tüm bu hücrelerde, transmembran sinyal ileten PRR'ler, nöbetçi görevi görür ve aktivasyonları ile diğer PRR'lerin hızlı bir şekilde düzenlenmesini indüklerler. Başlıca transmembran ve hücre içi sinyal ileten PRR'ler (Tablo 2);

- ✓ Plazma zarına bağlı ve hücre içi TLR'ler ve bunlarla ilişkili proteinler (lipopolisakkarit (LPS) bağlayıcı protein, CD14 ve MD-2),
- ✓ Makrofajlar ve dendritik hücre yüzeyinde C tipi lektin reseptörleri (dektin 1 ve 2),
- ✓ Makrofaj ile indüklenebilir C tipi lektin (MINCLE),

✓ NOD1 ve 2 olarak adlandırılan nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD) benzeri reseptörler (NLR'ler),

✓ Retinoik asitle indüklenebilir gen 1 (RIG-1) benzeri reseptörler (RLR'ler), Melanomla ilişkili farklılaşma proteini 5 (MDA5), genetik ve fizyoloji laboratuvarı 2 (LGP2) olarak adlandırılır (13,14).

Tablo 2. İnsanda Major Patern tanıma reseptörleri: Hücre ilişkili

PRR	TANIM	FONKSİYON
Plazma Membranına Bağlı		
TLR 1, 2, 4, 5, 6	Çeşitli mikrobiyal PAMP'ler ve doku kaynaklı DAMP'ler	Sitokin salınımı, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu
Makrofaj scavenger reseptörü	Gram negatif ve gram pozitif bakteriler	Sitokin salınımı, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu
Makrofaj mannoz reseptörü	Mikrobiyal mannan	Bakterilerin, mantarların opsonizasyonu
DeKtin-1 ve 2	Mantar beta-glukan	Bakterilerin, mantarların opsonizasyonu
Formil Peptid Receptörü	Bakteriyel membran N-formilmetionin	Opsonizasyon ve mikrobiyal lizis
İntrasellüler (sitoplazmik veya endolizozomal)		
TLR 3, 7, 8, 9, 10	Çeşitli mikrobiyal PAMP'ler	Sitokin salınımı, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu
NLR'ler (NOD1 ve 2)	Bakteriyel hücre duvarı peptidoglikan, MDP	Sitokin salınımı, bağışıklık hücresi aktivasyonu
RLR'ler (RIG-1)	Viral dsRNA	RNA ve DNA virüslerinin temizlenmesi
MDA5	Viral dsRNA	RNA virüslerinin temizlenmesi
LGP2	Viral RNA	RNA virüslerinin temizlenmesi

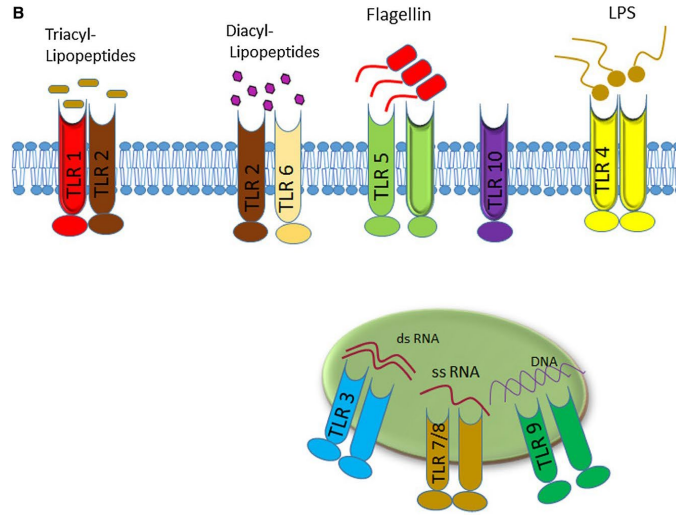
TLR'ler, mikrobiyal hücre duvarı bileşenleri, proteinler ve nükleik asitler dahil çeşitli PAMP'ları ve DAMP'ları tanır. TLR sinyali, proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genler de dahil çok sayıda geni tertipleyen transkripsiyon faktörlerinde değişikliklere yol açmaktadır(15,16). On insan TLR'si iyi tanımlanmıştır (Tablo 3.); bir 11. tespit edilmiştir. Doğal immün sistem hücrelerinin plazma membranında bulunan TLR'ler (TLR 1, 2, 4, 5, 6, 10) (Şekil 1.), patojenler farklı ligandlarını tanırlar. TLR2; aktif formunda ya TLR1 ya da TLR6 ile dimerleşir ve sırasıyla bakterilerden triaçil- ya da diaçil-lipopeptit'ini tanır. TLR5, bakterilerin flagellin proteinini algılamak; TLR4, gram-negatif bakterilerin LPS kısmı ile bağlanır. Hücre içi TLR'ler (TLR 7, 8, 9) genellikle hücreye giren patojenleri tanırlar (Şekil

1). TLR3 ve TLR7/8, sırasıyla virüslerin çift (dsRNA) ve tek sarmallı RNA'sını (ssRNA) tespit ederler. TLR9, hücre içi patojenlerin çift sarmallı DNA'sını seçici olarak tanımaktadır(17).

Tablo 3. TLR çeşitleri

PRR	Lokalizasyon	Ligand	Ligandın Kökeni	Mikrobiyal
TLR1	Hücre Zarı	Triaçil Lipoprotein	Bakteri	
TLR2	Hücre Zarı	Lipoprotein	Bakteriler, Virüsler, Parazitler	
TLR3	Endolizozom	dsRNA	Virüsler	
TLR4	Hücre Zarı	LPS	Bakteriler, Virüsler	
TLR5	Hücre Zarı	Kamçı	Bakteri	
TLR6	Hücre Zarı	Diaçil Lipoprotein	Bakteriler, Virüsler	
TLR7/8	Endolizozom	ssRNA	Virüsler, Bakteriler	
TLR9	Endolizozom	CpG-DNA	Virüsler, Bakteriler, Protozoa	
TLR10	Endolizozom	Bilinmeyen	Grip Virüsü, Listeria Monocytogenes	

TLR'ler interlökin-1 (IL-1) reseptörü ile homologdur ve transkripsiyon faktörleri NF-kappa-B'yi (B'deki kappa-hafif zincir geliştirici için nükleer faktör) ve aktive edici protein-1 (AP-1) indükleyen MyD88'e bağlı bir sinyal yolunu aktive ederler. Bu aktivasyon ile, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-6 (IL-6) ve pro-IL-1-beta dahil olmak üzere güçlü proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sağlar. TLR 3, 7, 8, 9 ve 10 hücre içerisinde endolizozomlarda, lizozomların bakteri ve virüslerin parçalanma ürünleri ile kaynaşmış sindirim enzimleri içerebilen zarına bağlı olarak bulunurlar. Bu TLR'ler, virüslerin ve bakterilerin nükleik asitleri tanır ve tip 1 IFN'lerin (alfa, beta, lambda) ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarırlar.



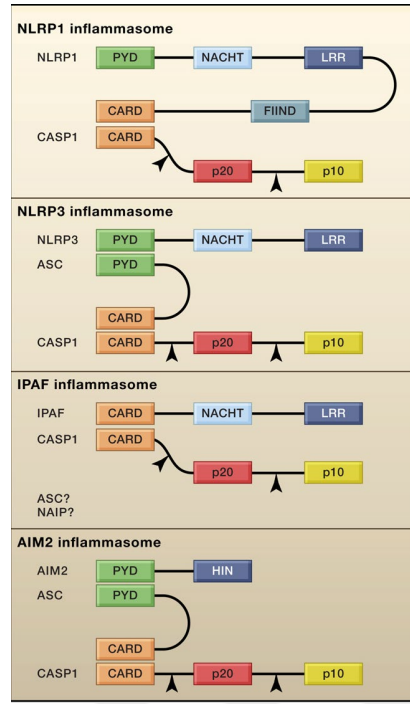
Şekil 1. TLR'in hücrede bulunma yerleri. CT, C terminali; Ig, immünoglobulin; IL-1, interlökin-1; LPS, lipopolisakarit; LRR, lösin zengin tekrarlar; NT, N terminali; TIR, Tollinterleukin-1 reseptör alanı; TLR, Tolllike reseptör(17)

Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD) benzeri reseptörler (NLR'ler), PAMPS ve DAMP'leri algılayan hücre içi PRR'lerdir. Bunlar, kaspaz-1 enzimini aktive eden ve daha sonra anahtar proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve IL-18'in aktif formlarını üreten bir multi-protein kompleksi olan inflamatuvarın anahtar bileşenleridir. NLR ailesi, genel olarak C-terminal lösin-zengin tekrarları (LRR'ler) ve N-terminal kaspaz aktivasyon bölümü (CARD) veya pirin bölümü (PYD) ile çevrili olan bir merkezi nükleotid bağlama ve oligomerizasyon (NACHT) alanının varlığı ile karakterizedir. LRR'lerin ligand algılama ve otoregülasyonda işlev gördüğü düşünülürken, CARD ve PYD sinyal akışındaki protein-protein etkileşimine aracılık ettiği düşünülmektedir. Tüm NLR ailesi üyeleri için ortak olan tek alan olan NACHT alanı ise sinyal kompleksinin ATP'ye bağlı oligomerizasyonu yoluyla aktivasyonunu sağlamaktadır(18). NLR'ler hücre içinde eksprese edilir ve çok çeşitli ligand sınıflarını, bakteriyel duvar bileşenlerini, toksinleri ve konaktan türetilen ligandları (ATP'ler, ürik asitler, hasarlı membran) tanıyarak inflamasyonu aktive ettikleri gösterilmiştir (19). NLR ailesinde nispeten daha iyi bilinenleri ve inflamazom bileşeni olan NOD1, tüm gram negatif bakterilerin ve belirli gram pozitif bakterilerin peptidoglikan yapılarını; NOD2, tüm gram pozitif ve negatif bakterilerde görülen bir peptidoglikan çeşidi olan muramil dipeptidi tanımaktadır (20,21).

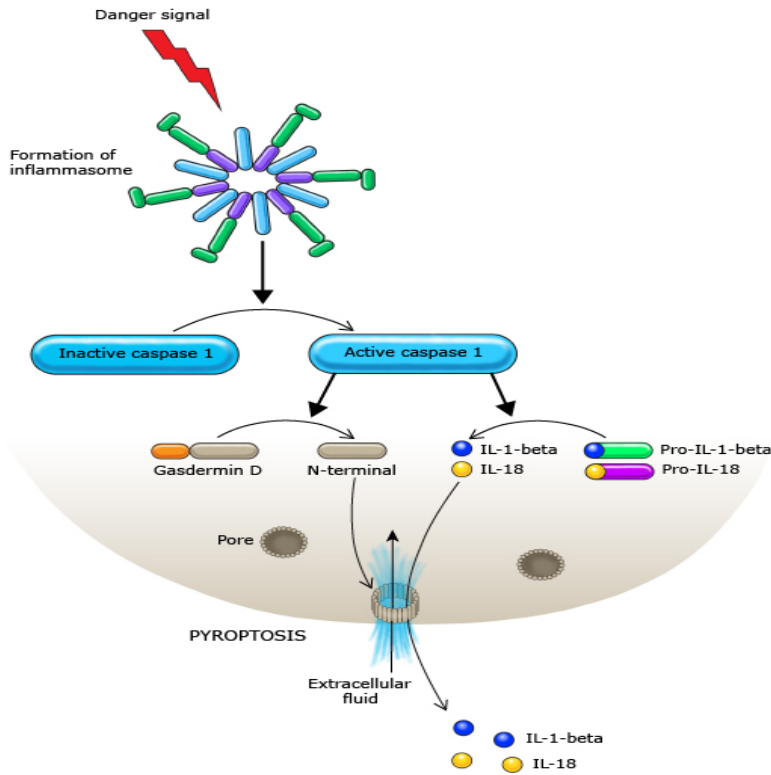
2.3.1. İnflamazom

İnflamazomlar, enfeksiyona neden olan patojenlere, konak proteinlerinden oluşan moleküllere, mikrobiyoma ve inflamatuvar hemostaz molekülüne karşı inflamasyonun başlatılması ve kaspaz-1 aktivasyonunun regüle edilmesinde görevli olan, PAMP'ları veya DAMP'ları algıladıktan sonra sitozolde toplanan multimerik protein kompleksleridir. İnflamazom kompleksini oluşturan proteinler benzer domeynlere sahiptirler; Ölüm domeyni (DD), ölüm efektör domeyni (DED'ler), kaspaz birleşim domeyni (CARD'lar) ve pyrin domeyni (PYD'ler) içeren dört protein ailesi bulunmaktadır (Şekil 2.). Bu alt familyadan ikisi; CARD'lar ve PYD'ler, homotipik protein-protein etkileşimleri yoluyla inflamazomların bir araya gelmesinde anahtar rol oynamaktadırlar. Pro-kaspaz-1 proteinlerinin oligomerizasyonu, otoproteolitik bölünmelerini aktif kaspaz-1'e indükler. Aktif kaspaz-1, sırasıyla pro-IL-1 β ve pro-IL-18 öncü sitokinlerini parçalayarak biyolojik olarak aktif formları olan IL-1 β ve IL-18 oluşumunu sağlar. Aktif kaspaz-1 ayrıca piroptoz olarak bilinen inflamatuvar bir hücre ölümü formunu indükleyebilir (12) (Şekil 3.)

İnflamazom isimleri, yapısını oluşturan proteinler ile ifade edilir. Çoğu inflamazom, bir veya iki NOD-benzeri reseptör ailesinden bir sensör protein içerirler ve NLRP1, NLRP3, NLRC4 bunlara örnektir; bununla birlikte, absent in melanoma 2 (AIM2) ve pirin gibi inflamazomlar da NLR olmayan inflamazomlar içerisinde sayılır(12). Ayrıca; NLRP2, NLRP6, NLRP7, NLRP12, RIG1 ve IFI16 gibi diğer PRR üyelerinin de inflamazomları oluşturduğu bildirilmiştir. RIG1 ve IFI16 inflamazom kompleksi hücre içi nukleotidler, konak veya konakçıya ait DNA ve RNA multimerlerini tanıyarak etkisizleştiren sistem olarak bilinmektedirler (Şekil 4).



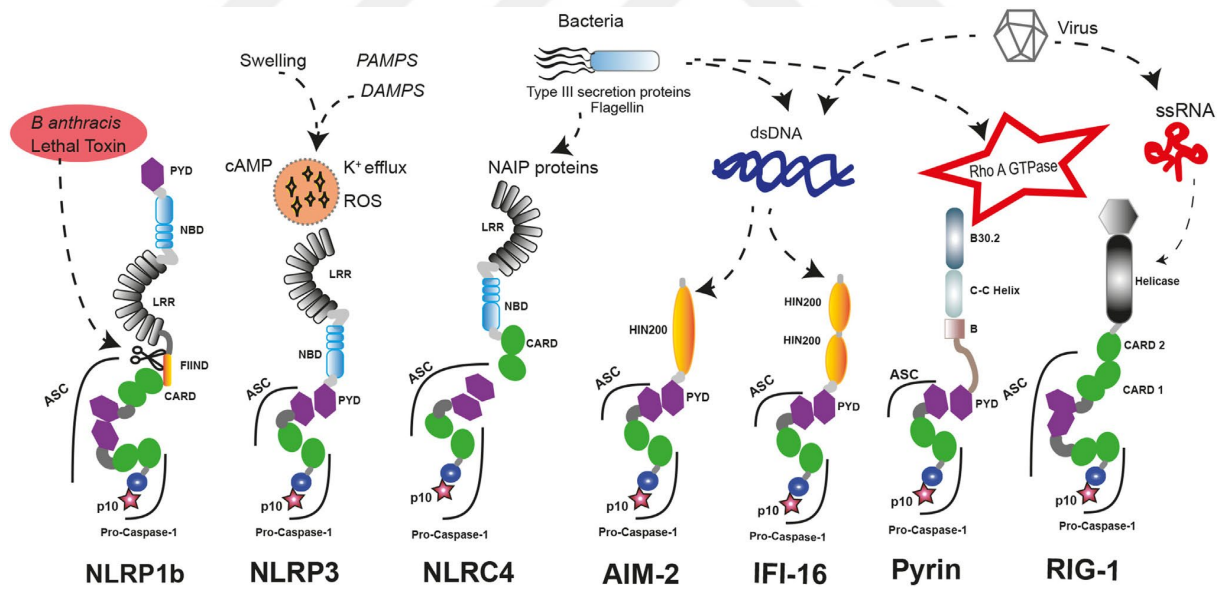
Şekil 2. Minimal NLRP1, NLRP3, IPAF ve AIM2 İnflamazomları. CARD, kaspaz alım alanı; FIIND, bulma işlevine sahip etki alanı; HIN, HIN-200/IF120x alanı; LRR, lösinden zengin tekrar; NACHT, nükleotid bağlama ve oligomerizasyon alanı; PYD, pirin alanı.



Şekil 3. İnflamazom biyolojisi Modified from: Mathur A, Hayward JA, Ming Man S. Molecular mechanisms of inflammasome signaling. J Leukoc Biol 2018; 103:233. Uptodate

2.3.1.1. NLRP1 inflamazomu

NLRP1 inflamazomu tanımlanan ilk inflamazom kompleksidir (22). Bu inflamazom kompleksi diğerlerinden farklı olarak farelerde *Bacillus anthracis* tarafından salgılanan antraks letal toksinin tarafından proteoliz yolu ile aktive edilmekteyken; insanda gram negatif ve gram pozitif bakterilerin peptidoglikan tabakası, muramil dipeptit (MDP) tarafından aktive edildiği gösterilmiştir (23). İnsanda NLRP1 inflamazom kompleksinde farelerden farklı olarak PYD domaini yer almakla birlikte MDP'leri uyarıları ile NLRP1 inflamazomu oligomerize olarak kaspaz-1 aktivasyonu ile birlikte inflamatuvar sitokinlerin salınımı uyarılmış olur. İnsanlarda NLRP1 esas olarak keratinositlerde eksprese edilir, PYD ve LRR alanlarındaki germ hattı fonksiyon kazanımı mutasyonları ile kendi kendini iyileştiren palmoplantar karsinom (MSPC) ve ailesel keratoz likenoides kronika (FKLC) dahil olmak üzere cilt hastalığı olarak kendini gösterir(24,25).



Şekil 4. İnflamazomların sensörleri ve aktivatörleri. (26) İnflamasom düzeneginde çok çeşitli patojenik ligandlar ve hücre içi araçlar yer alır. NLRP1b, ölümcül *Bacillus anthracis* toksini tarafından indüklenen N-terminallerinde proteolitik bölünmeye yanıt verir. NLRP3, patojenik veya steril hareketlerin neden olduğu hücre içi hasara yanıt veren genel bir hücre hasar sensörüdür. NLRC4, bakteriyel proteinleri NLR ailesi-apoptoz inhibe edici proteinler (NAIP'ler) aracılığıyla tanır ve NLRP1b'ye benzer şekilde ASC ile veya ASC'yi toplamadan inflamatuvarları bir araya getirebilir. Melanom 2'de (AIM2) ve interferonla indüklenebilir protein 16'da (IFI-16), HIN-200 alanları aracılığıyla dsDNA'yı algılar; bu arada, RIG-1, ssRNA'yı tespit ettikten sonra bir inflamazom düzenek yoluyla kaspaz-1'i aktive eder. Pirin inflamazomu, RhoA GTPaz'ı değiştiren

bakteriyel toksinler tarafından indüklenir. DAMP'ler, hasarla ilişkili moleküler modeller; PAMP'ler, patojenle ilişkili moleküler modeller; ssRNA, tek zincirli RNA, dsDNA, çift zincirli DNA.

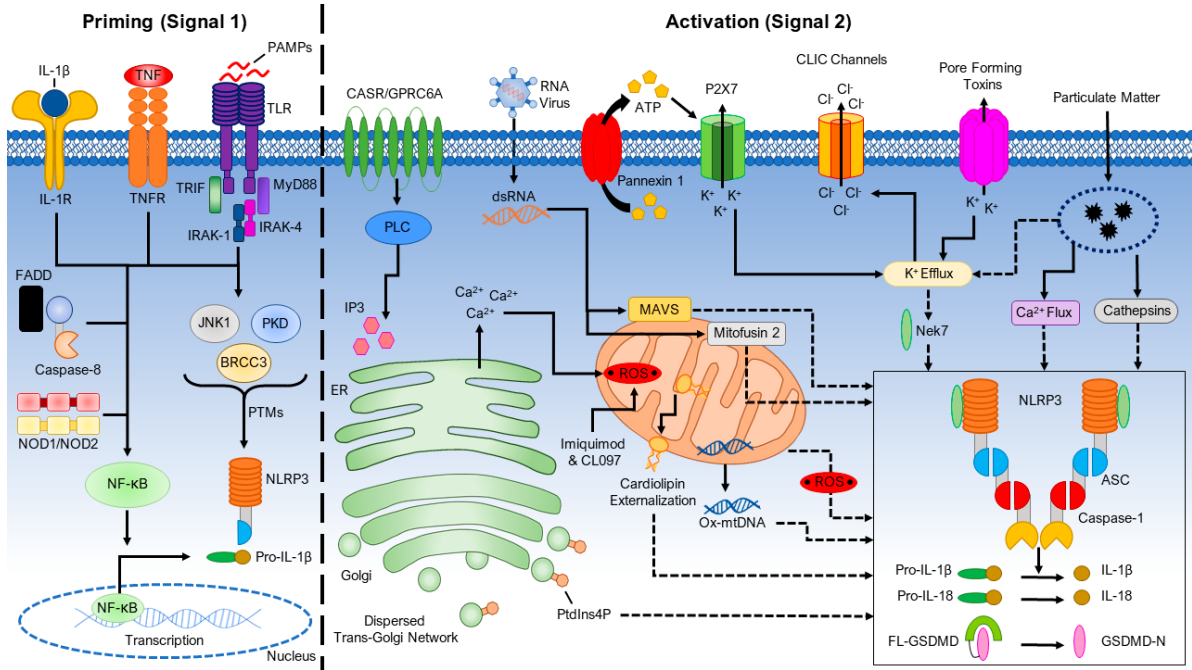
2.3.1.2. NLRC4 İnflamazomu

NLRC4 inflamazomu; *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* ve *Shigella flexneri* gibi tip III veya IV salgı sistemlerine sahip gram negatif bakteriler tarafından ve flagellin gibi bakteriyel virülans faktörlerinin tanınması ile uyarılır (27–32). NLRC4 inflamazomu bir CARD alanı içerir ve pro-caspase-1 ile doğrudan etkileşime girebilmektedir; ASC domaini *S. typhimurium*, *S. flexneri* ve *P. aeruginosa* ile uyarılarak kaspaz-1 aktivasyonu sağlanmaktadır (30). NLRC4'teki işlev kazanımı patojenik varyantlar; tekrarlayan ateş, halsizlik, splenomegali, kusma, aralıklı döküntü ve enterokolit ile sistemik otoinflamasyon ile karakterize edilen infantil enterokolite (AIFEC- autoinflammation with infantile enterocolitis) ve makrofaj aktivasyon sendromuna nedeni olabileceği gösterilmiştir (25).

2.3.1.3. NLRP3 İnflamazomu

NLRP3 inflamazomu (Şekil 4) bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara karşı konakçı immün savunması için önemlidir. Bu yüzden NOD benzeri reseptör ailesi içerisinde araştırması en çok yapılan grup olduğu görülmüştür. NLRP3, bir amino-terminal pirin alanından (PYD), bir merkezi nükleotid bağlama ve oligomerizasyon alanından (NOD; diğer adıyla NACHT alanı) ve bir C-terminal lösin bakımından zengin tekrar (LRR) alanından oluşan üçlü bir proteindir(33). Mikrobiyal bileşenler veya endojen sitokinler tarafından sağlanan bir ilk sinyal, NLRP3 inflamazomunu uyarır; hücre dışı ATP, gözenek oluşturan toksinler, gelen ikinci bir sinyal, NLRP3'ü aktive eder. Ayrıca, NLRP3 inflamazom aktivasyonunu düzenlemek için NLRP3'ün çoklu translayon sonrası modifikasyonları ve etkileşimli ortakları tanımlanmıştır. Makrofajlar için, tek başına NLRP3 aktivatörlerinin olması, inflamazom aktivasyonunu sağlamak için yetersizdir, aktivasyon için bir hazırlama sinyali (sinyal 1) gereklidir. Transkripsiyon faktörü NF-kB üretiminin sağlanabilmesi için TLR, NLR ve sitokin reseptörlerine ligandların bağlanması gerekir (34). NF-kB'nin uyarısıyla NLRP3 transkripsiyonu sağlanır ve “Sinyal 1” olarak adlandırılan bu basamak ile pro-IL-1 β uyarımı ile inflamazom 2. sinyale hazır hale getirilir. Aktivasyon sinyali (sinyal 2) hücre dışı ATP, gözenek oluşturan toksinler, RNA virüsleri ve partikül maddeler dahil olmak üzere çeşitli uyarılarla sağlanır. İyon akışı (K⁺ çıkışı, Ca⁺⁺ girişi vb.), mitokondriyal disfonksiyon

ile reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve lizozomal hasar dahil olmak üzere çoklu moleküler ya da hücresel olayları sinyal 2'yi indükleyerek NLRP3 aktivasyonu ile IL-1 β ve IL-18 açığa çıkarılır (35) (Şekil 5).



Şekil 5. NLRP3 İnflamazom Aktivasyonu için İki Sinyalli Bir Model (35). Hazırlama sinyali (sinyal 1, sol) mikrobiyal bileşenler veya endojen sitokinler tarafından sağlanır, bu da transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonuna ve ardından NLRP3 ve pro-interlökin-1 β 'nin (pro-IL-1 β) yukarı regülasyonuna yol açar. Kaspaz-8 ve FAS aracılı ölüm alanı proteini (FADD) ve NOD1/2, NF- κ B yolunu düzenleyerek hazırlama adımında yer alır. NLRP3, aktivasyonunu lisanslayan çeviri sonrası değişikliklerden geçer. Aktivasyon sinyali (sinyal 2, sağ) hücre dışı ATP, gözenek oluşturan toksinler, RNA virüsleri ve partikül madde dahil olmak üzere çeşitli uyarılarla sağlanır. İyon değişimi, mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve lizozomal hasar dahil olmak üzere çoklu moleküler veya hücresel olayların NLRP3 inflamasyonunu aktive ettiği gösterilmiştir. BRCC3, BRCA1/BRCA2 içeren kompleks alt birim 3; IL-1R, IL-1 β reseptörü; JNK1, JUN N-terminal kinaz 1; PKD, protein kinaz D; TLR, geçiş ücreti benzeri reseptör; TNFR, tümör nekroz faktörü reseptörü..

Kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromlar (CAPS), NLRP3 genindeki mutasyonların sebep olduğu üç otoinflamatuvar hastalık için ortak terimdir; Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCAS) CAPS'nin en hafif formudur, bunu Muckle-Wells sendromu (MWS) izlemekte olup en şiddetli formu da neonatal başlangıçlı çok sistemli inflamatuvar hastalıktır (NOMID) (36). NLRP3 inflamazomunun kristaller tarafından da aktive edildiğinin kabul

edilmesi, gut (monosodyum ürat kristalleri), psödogut (kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri) ve hatta aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın (kolesterol kristalleri) da potansiyel olarak otoinflamatuar olabileceğinin anlaşılmasına yol açmıştır.

2.3.1.4. AIM2 İnflamazomu

AIM2 inflamazomu, sitozoldeki DNA'yı algılamaktan sorumlu olup, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı kritik bir konak savunma mekanizması oluşturur. AIM2, bir N-terminal PYD (pirin) alanı ve bir C-terminal HIN (hematopoetik, interferon ile indüklenebilir ve nükleer lokalizasyon) alanı ile karakterize ALR protein ailesi üyesidir. HIN alanı, sitozolde dsDNA'ya bağlanmadan doğrudan sorumludur ve bu alanın, her iki DNA zincirine bağlandığı gösterilen iki OB (oligonükleotit/oligosakkarit bağlanma) kıvrımından oluştuğu ortaya koyulmuştur (37). PYD alanı, adaptör protein ASC'nin alınmasından, piropitozisten sorumludur. dsDNA, HIN alanına bağlandığında, PYD alanının HIN alanından yer değiştirmesi ve ASC'nin PYD alanı tarafından erişilebilir hale gelmesi sonucunda bir konformasyonel değişikliğin meydana geldiği düşünülmektedir. ASC, efektör protein olan kaspaz-1'i inflammatuar komplekse almak için hayati bir adaptör molekül olarak işlev görür. PYD alanına ek olarak, ASC, kaspaz-1'in CARD alanı ile doğrudan etkileşime giren bir CARD alanı içerir (38). *Listeria* ve *Francisella*, makrofajların ve dendritik hücrelerin (DC'ler) sitozolünde çoğalan hücre içi bakterilerin, CMV gibi viral patojenlerin, NLRP3 inflamazomu ile birlikte *A. fumigatus* gibi fungal patojenlerin DNA'larını algılar (38–41). AIM2'yi etkileyen patojenik varyantların aracılık ettiği hiçbir otoinflamatuar hastalık henüz tanımlanmamıştır.

2.3.1.5. Pirin inflamazomu

Adını Yunanca ateş kelimesinden alan pirin proteini (marenostrin; TRIM20 olarak da bilinir), kromozom16 üzerinde MEFV'den kodlanan 781 aminoasit, ~95 kDa proteindir. Pirin ekspresyonu doğal immün sistemin parçası olan granülositler, eozinofiller, monositler ve dendritik hücreler tarafından sağlanmaktadır. 5 farklı domainden oluşmaktadır. Proteinin N-terminal ucundaki PYD alanı, esas olarak inflammatuar süreçlerde yer alan 20'den fazla insan proteininde bulunur. PYD alanı aracılığıyla, protein inflamazom adaptör proteini olan ve kaspaz-1 aracılığıyla IL-1 β üretimini saplayan ASC'ye (*apoptosis-associated speck-like protein with a caspase*) bağlanır (42). İnflamazomun yapısında bZIP transkripsiyon faktör alanı bulunup NF- κ B ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. B-kutusu ve α -sarmal, sarmal-coil domeini, pirinin oligomerizasyonunda rol oynamaktadır (43). Bu iki alanın, hücre iskeletinin tanzimi için hayati bir protein olan prolin-serin-treonin fosfataz etkileşimli protein (PSTPIP1/CD2BP1) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). PSTPIP1/CD2BP1'deki missense

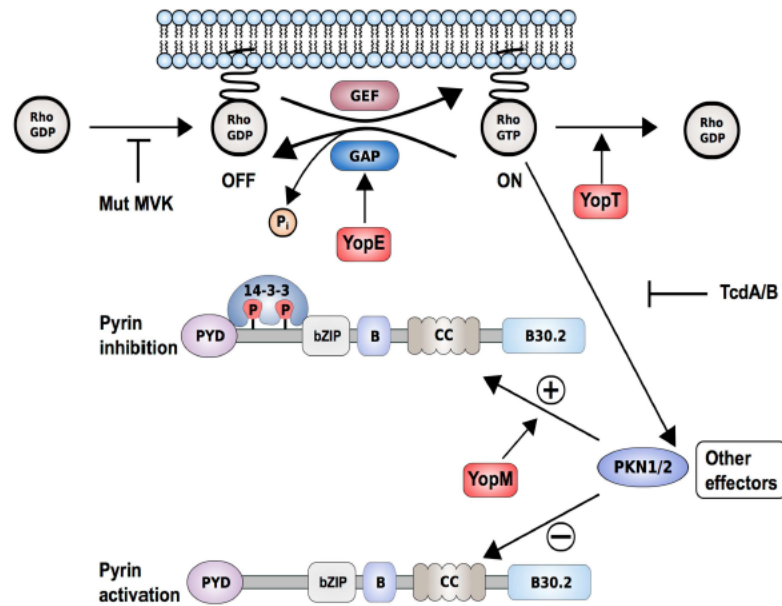
anlamlı mutasyonlar, piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne (PAPA) adı verilen baskın olarak kalıtsal otoinflamatuvar sendroma neden olduğu gösterilmiştir (45). Pirin inflamazomunun C-terminal bölgesindeki B30.2 domaini kaspaz-1 ile doğrudan etkileşime girmekte olup FMF gibi birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 6.).

Inflammasome	Structure	Stimulation signal	Downstream signal	Monogenic associated disorders
NLRP1		Bacterial toxins, (i.e. <i>Bacillus anthracis</i> toxin), intracellular ATP depletion, muramyl dipeptide	Auto-cleavage of FIIND	NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis (CROHN's disease (NAIAD); familial keratosis lichenoides chronica (FKLC); multiple self-healing palmoplantar carcinoma (MSPC)
NLRP3		Extracellular ATP, Pore forming toxins (i.e. Nigericin), Crystalline, Particulate structures (silica, alum, asbestos, amyloid-β)	ROS, K ⁺ efflux, intracellular Ca ²⁺ , cAMP, phagosomal rupture	Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS); familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS); Muckle-Wells syndrome (MWS); neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA)
NLRC4		Cytosolic flagellin (i.e. <i>Salmonella typhimurium</i>), Type III secretion system components (i.e. <i>Escherichia coli</i>)	Phosphorylation (Pkc δ kinase)	Syndrome of enterocolitis and autoinflammation associated with mutation in NLRC4 (SCAN4); macrophage activation syndrome (MAS)
AIM2		Cytosolic dsDNA from DNA viruses or cytosolic bacteria (i.e. papillomavirus, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	Direct recognition of dsDNA, pyroptosis	
Pyrin		RhoA-GTPase inactivation (i.e. <i>Bordetella pertussis</i> (pertussis toxin), <i>Burkholderia cenocepacia</i> (TccA), <i>Clostridium botulinum</i> (C3 toxin), <i>Clostridium difficile</i> (TcdB), <i>Histophilus somni</i> (tbpA), <i>Vibrio parahaemolyticus</i> (VopS), <i>Yersinia pestis</i> (Yops))	PKN1/2 inactivation, reduced pyrin 14-3-3 interaction	Familial Mediterranean fever (FMF); pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis (PAAND); mevalonate kinase deficiency (MKD)/hyperimmunoglobulinemia D syndrome (HIDS); pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome; WDR1 deficiency/PFIT

Şekil 6. NLRP1, NLRP3, NLRC4/IPAF, AIM2 ve Pyrin İnflamazomlarının yapı ve işlevinin şematik gösterimi. (46). Gösterilen minimal NLRP1, NLRP3, NLRC4/IPAF, AIM2 ve pirin inflamazomları, bunlara karşılık gelen uyarı sinyalleri, sonuçta ortaya çıkan aşağı akış etkileri ve ilişkili bozukluklar açıklanmıştır. İnflamazom oluşumu, kaspaz-1'in otokatalitik aktivasyonunu başlatır ve pro-enzimin aktif p20 ve p10 alt birimlerine bölünmesiyle sonuçlanır. Aktif enzim, heterodimerler şeklinde toplanır ve olgun IL-1β/IL-18 ve gasdermin D bölünmesinin salınmasına neden olur.

Pirin inflamazomunun aktivasyonu; N-terminali PYD alanı aracılığıyla ASC, pirin ile PYD-PYD homotipik etkileşimine girer, bu da mikrometre boyutundaki ASC beneklerinin oligomerizasyonunu indükler. Daha sonra, pro-kaspaz-1, ASC'nin kaspaz alım alanının (CARD) pro-kaspaz-1'in CARD alanı ile etkileşimi yoluyla beneklere alınır. Ortaya çıkan pro-kaspaz-1 moleküllerinin kümelenmesi, kaspaz aktivitesinin pro-IL-1β ve pro-IL-18'i aktif formuna dönüştürür (46). Bu sitokinler doğal bağışıklık sisteminin güçlü başlatıcıları ve güçlendiricileri olarak çalışır; ateş, hematopoez, lenfosit aktivasyonu, lökosit atraksiyonu ve antikor sentezi gibi çeşitli savunma süreçlerini indükler. Chae ve ark. ile Wang ve ark. tarafından iki farklı çalışmada translayon sonrası bir lipid modifikasyonu olan “geranilgeranilleme” yöntemiyle hücrel GTPazların Pyrin inflamazom aktivasyon mekanizması hakkında ayrıntılı veriler belirtilmiştir. Böylece, geranilgeranilasyonun substratı

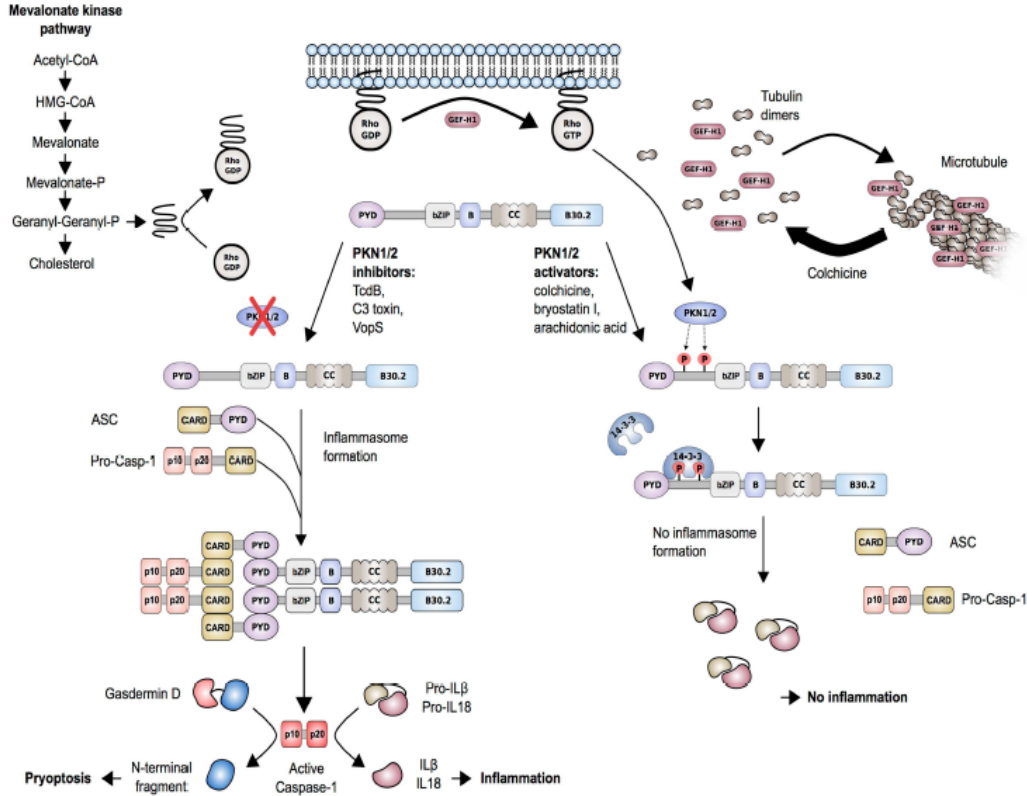
olan geranilgeranil pirofosfat sentezleyen ana metabolik mevalonat kinaz (MVK) yolağındaki hatalar, Pirin inflamazomu aktivasyonuna yol açar. Bu sebepten ötürü, Pirin inflamazomu ve hiperimmünglobulin D sendromu (HIDS)/ mevalonat kinaz (MVK) eksikliği patogenezinde oldukça önemlidir. MVK aracılı geranilgeranilasyon da IL-1 β salımını artırır. Pirin inflamazom aktivasyonunun anlaşılmasında büyük bir ilerleme Xu ve ark. tarafından, glikosiltransferaz içeren TcdB (*Clostridium difficile*) gibi çeşitli patojenler ve bunların toksinleri tarafından üretilen RhoGTPazların modifikasyonu ile inflamazomun aktivasyonun tetiklendiğini gösterilmesidir (47) (Şekil 7.). RhoA'da (Ras kinaz homolog gen aile üyesi) değişikliğe neden olan bakteriyel toksinler, RhoA'nın switch-I bölgesindeki çeşitli kalıntıların glikozilasyonuna, adenilasyonuna, ADP-ribosilasyonuna veya deamidasyonuna aracılık eder, guanin nükleotid bağlanmasını ve GTPaz aktivitesini inhibe ederek pirin inflamazomunun aktive edildiği görülmüştür (47). Park ve ark. RhoA'ya bağımlı serin/treonin-protein kinazlarının PKN1 ve PKN2'nin Ser208 ve Ser242 pozisyonlarında pirini doğrudan fosforile ettiğini gösterdi. Bu, pirinin şaperon proteinleri 14-3-3e ve 14-3-3 τ ile bir etkileşimi ile sonuçlanır. Bu etkileşim, pirini inaktifte durumda tutar ve aktif bir inflamasyon oluşumunu engeller. RhoA'nın bakteriyel toksinler yoluyla inaktivasyonu, PKN1 ve PKN2 aktivitesinde azalmaya neden olur ve fosforile edilmiş pirin düzeylerinin azalmasına sebep olur. Bu durum inhibitör 14-3-3 proteinlerinden pirini serbest bırakır ve aktif bir pirin inflamazomu oluşumunu kolaylaştırır (48) (Şekil 8).



Şekil 7. Yersinia pestis efektörleri olan Yops'un pirin inflamazomu ile önerilen etkileşim modeli.

(46) Yersinia pestis efektörleri YopE (GTP hidrolizini teşvik ederek) ve YopT (RhoA'nın plazma zarından ayrılmasını ve ayrılmasını katalize ederek) RhoA'yı etkisiz hale getirir. Bu, PKN1 / 2 aktivitesinin azalmasına

neden olur ve bu da bir pirin iltihabının bir araya gelmesini teşvik eder. *Clostridium difficile* toksini B/TcdB (glikosilasyon yoluyla) veya mevalonat kinaz yolunun (Mut-MVK) anahtar enzimlerindeki zararlı mutasyonlar gibi diğer bakteriyel toksinler de RhoA-inaktivasyonuna neden olur. Ek efektör YopM'yi konakçı hücreye teslim ederek *Yersinia pestis*, virülansı korur. YopM, pirinin PKN-1/2 aracılı fosforilasyonunu uyarır ve böylece konakçı kinazları kaçırarak pirin inflamazomunu inhibisyonunu sağlar.



Şekil 8. Pirin inflamazomunun düzenlenmesi için önerilen moleküler mekanizma (46).

Geranilgeranilasyon (mevalonat kinaz yolu) ve GEF-H1'in salınımı (yani mikrotübül polimerizasyon inhibitörü kolşisin yoluyla) RhoA aktivitesini indükler. RhoA efektör kinazlar, PKN1 ve PKN2, daha sonra pirinin fosforilasyonuna ve 14-3-3 inhibitör proteinlerine bağlanmasına neden olur. Bu mekanizma, PKN1/2 aktive edici maddeler ve GEF-H1'in salınması ile güçlendirilirken, düşük GEF H1 veya kusurlu MVK-yolu işlevi, PKN1/2'nin inaktivasyonuna yol açar. Pirinin azalmış fosforilasyonu, pirin inflammatuar aktivasyonu ve olgun IL-1b ve IL-18'in salınımı ile ilişkilidir. IL-1b ve IL-18'in salınması, gasdermin D'nin plazma zarı gözenek oluşturan N-terminal parçasının üretilmesiyle daha da kolaylaştırılır.

Pirin inflamazomu ile ilişkili hastalıklar:

Fosforilasyonun pirinin regülasyonundaki önemli rolüne ilişkin daha fazla kanıt, Nötrofilik Dermatozla giden Pirin İlişkili Otoinflammatuar Hastalık (PAAND) olarak bilinen dominant kalıtıma sahip yeni bir otoinflammatuar hastalık literatüre girmiştir. PAAND'a,

MEFV'nin ekson 2'sindeki 242 (Ser242Arg) veya 244 (Glu244Lys) konumunda, pirinin PKN aracılı fosforilasyonu için kritik olan amino asit bölgesindeki mutasyon neden olur.

Pirin inflamazomunu düzenleyen moleküler mekanizma üzerine açıklanan çalışmalar, FMF'nin patogenezi ve MEFV'deki mutasyonların aşırı inflamatuvar aktivasyona nasıl yol açabileceğini göstermiş olup, FMF ile ilişkili mutasyonların B30.2 alanında kümelenmesi gerçeği, mutasyonların bu alanın önemli bir düzenleyici rolüne müdahale edebileceğini ima eder. Dolayısıyla FMF'in bir pirin inflamazomopatisi olduğu teyit edilmiştir (48).

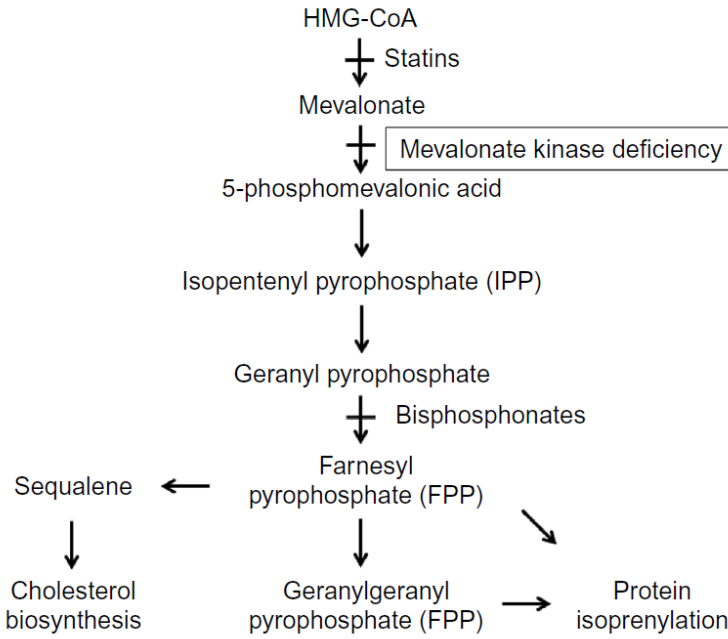
MVK, mevalonat/kolesterol yolunun anahtar enzimidir ve MVK'daki bialelik hipomorfik mutasyonlar mevalonat kinaz eksikliği (MKD)/hiperimmunoglobulinemi D sendromuna (HIDS) neden olur (49). Kras-geranilgeranilasyonun kaybı, kontrol edilmeyen bir TLR ile indüklenen inflamatuvar yanıtı neden olur ve pirin inflamasyonunun yapısal aktivasyonuna yol açar. RhoA ayrıca geranilgeranilasyona tabidir ve RhoA'nın sitozolden hücresel membrana translokasyonu, aktivasyonu için önemli bir adım, bu modifikasyona bağlıdır. Park ve arkadaşları (48), BMDM'lerde MVK yolunun inhibisyonunun, IL-1 β 'nin membrana bağlı RhoA ve pirin inflamatuvar bağımlı sekresyonunun salınımını indüklediğini gösterdi. IL-1 β üretimi, geranilgeranilpirofosfat eklenmesi veya PKN1 ve PKN2'nin kimyasal aktivasyonu yoluyla bloke edildi. Bu nedenle, MKD/HIDS'li hastalarda inflamasyona pirin inflamasyonu aracılık eder.

2.3.2. Mevalonat yolağı

Mevalonat yolu, hücrelere temel biyoaktif moleküller, hayati çoklu hücresel süreçler sağlayan önemli bir metabolik yoldur. Bu yol mevalonati, safra asitlerinin, lipoproteinlerin ve steroid hormonların vazgeçilmez öncüsü olan kolesterol gibi sterol izoprenoidlerine ve bir dizi hidrofobik moleküle, sterol olmayan izoprenoidlere dönüştürür. Mevalonat biyosentetik yolunun bu ara maddeleri, hücre içi sinyalleşmede yer alan çok sayıda proteinin transasyon sonrası modifikasyonunda önemli roller oynar ve hücre gelişimi, gen ekspresyonu, protein glikozilasyonu ve hücre iskeleti montajında esastır (50,51).

Mevalonat yolunun biyokimyası:

Mevalonat-izoprenoid yol, ilk olarak 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG)-CoA'nın asetil-CoA'dan asetoasetilCoA yoluyla sentezini içerir (Şekil 9). Doğada en yüksek düzeyde regüle edilen enzimlerden biri olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktaz (HMGR), HMG-CoA'nın mevalonik aside dönüşümünü katalize eder. HMGR, mevalonat yolunun hız sınırlayıcı enzimidir (50) (Şekil 9).



Şekil 9. Mevalonat Kinaz Yoluğu. Mevalonat yoluna genel bakış. Yol, HMG-CoA redüktaz eylemi yoluyla HMG-CoA'nın mevalonata dönüşmesiyle başlar. Mevalonat daha sonra mevalonat kinaz tarafından 5-fosfomevalonik aside dönüştürülür. MKD'de, bu adımda yolun inhibisyonu vardır, bu da mevalonik asit oluşumuna ve aşağı akış ürünlerinin tükenmesine yol açar. 5-fosfomevalonik asit nihayetinde protein prenilasyonu için substratlar olan izoprenoidler farnesil pirofosfat (FPP) ve geranilgeranil pirofosfat (GGPP) için öncü görevi gören geranil pirofosfata dönüştürülür. Bu yol, HMG-CoA redüktazı bloke eden statinler veya farnesil pirofosfat sentazı bloke eden bifosfonatlar kullanılarak da deneysel olarak inhibe edilebilir.

Mevalonat kinaz (MK), izoprenoid/kolesterol biyosentez yolunun HMGR'den sonra ikinci temel enzimidir ve mevalonik asidin fosforilasyonunu katalize eder. MK, HMGR'nin hız sınırlayıcı özelliklerine sahip olmamasına rağmen, MK aktivitesinin, izoprenoid/kolesterol yolundaki geranilpirofosfat, farnesilpirofosfat ve geranilgeranilpirofosfattaki ara ürünler tarafından geri besleme inhibisyonu yoluyla düzenlendiği gösterilmiştir (52). Mevalonat kinaz aktivitesinin kaybı hem mevalonik asit birikimine hem de bu aşağı akışlı bileşiklerde eksikliğe yol açar. Mevalonik Asidüri (MA) fenotipine sahip ciddi şekilde etkilenmiş hastalar plazma ve idrarda yapısal olarak yükselmiş mevalonik asit seviyelerine sahipken, daha hafif HIDS fenotipine sahip olanlar sadece ateşli krizler sırasında MA'ya sahiptir.

IPP sentezindeki eksikliğin, tRNA'nın modifikasyonlarında IPP'nin kendisinin gerekliliği de dahil olmak üzere, birkaç önemli aşağı akış sonucu vardır. Bununla birlikte, anahtar rol, protein prenilasyonuna aracılık eden izoprenoid farnesil pirofosfat (FPP) ve geranilgeranil pirofosfatın sentezindedir (Şekil 9). Bu izoprenoidler, hücrel proteinlerin C-

terminaline kovalent olarak bağlanır, proteinlerin membran lokalizasyonu ve küçük GTPazların Ras süper ailesi dahil protein aktivitesini düzenlenmesi için gereklidir. Bu G proteinleri, hücre döngüsü ve büyümesini, farklılaşmasını ve hücre içi iletimi kontrol eden önemli sinyal iletim olaylarına katılır. Son olarak, bazı izoprenoidlerin diğer aşağı akış rolleri arasında kolesterol, hem ve ubiquinon sentezi bulunur. Son zamanlardaki çalışmalar ile MKD'de görülen fenotip ve hücresel düzensizliklerin çoğunun yalnızca mevalonik asit birikiminden değil, aynı zamanda bu izoprenoid yol boyunca bozulmuş akıştan da kaynaklandığını göstermektedir (53).

2.3.3.HIDS/MKD Moleküler Defekt

MKD, klinik spektrumu hiper-IgD sendromundan ölümcül mevalonik asidüri formlarına kadar değişen, kromozom 12q24 üzerindeki MVK geninin mutasyonlarının sebep olduğu, ender görülen otozomal resesif otoinflamatuvar hastalıktır (54,55). MKD'den etkilenen bireylerde, her iki MVK aleli de mutasyon taşır. Bunların çoğu, bir aminoasit farklılaşmasıyla neticelenen yanlış anlamli mutasyonlardır, geri kalanı ise durma, çerçeve kayması ve ekleme mutantlarıdır. Bazı mutantlar tamamen aktivite eksikliğine sahiptir veya aşırı derecede kararsızdır ve bu nedenle etkin bir şekilde inaktiftir. Diğer mutasyonlar, düzgün protein katlanmasını bozar, stabiliteyi ve dolayısıyla aktiviteyi tehlikeye atar. Bu katlanma kusuru, artan sıcaklıkla kötüleşir ve bu durum, ateşli hastalarda klinik olarak anlamli olabilir(56). Hasta hücrelerinde etkili rezidüel aktivite, her iki mutantın kombinasyonuna bağlıdır. Hiçbir hastada tam enzim eksikliği ile sonuçlanan iki mutant barındığı bildirilmemiştir. Muhtemelen böyle bir fenotip uterin ölüme neden olacaktır. Hastalardaki rezidüel enzim aktivitesi, MA'da %0,5'in altında ve HIDS'te %1,8 ile %28 arasında değişir ve hastalığın ciddiyetinin bir göstergesidir (57,58). Hem rezidüel aktivitenin hem de protein ekspresyonunun ölçüldüğü hastaların çoğunda, toplam MK proteini miktarı, sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde azalır (59). Bu durum, protein stabilitesinin temel sorun olarak gösterir. Ağustos 2022 itibariyle, Infevers web veri tabanına 279 hastalıkla ilişkili varyant girilmiştir (60). 2018 yılında Infevers veri tabanına göre yayımlanan makalede MVK varyantlarının %60'ının patojenik veya olası patojenik olduğu gösterilmiştir (61).

Bildirilen hastaların çoğunda bileşik heterozigot mutasyonlar vardır. Mutant alellerin çoğunluğunu iki mutasyon oluşturur. En yaygın olanı, önemli miktarda rezidü enzim aktivitesi sağlayan ve yalnızca HIDS fenotipi ile ilişkili olan V377I mutasyonudur. Diğer yaygın mutasyon olan I268T, hasta homozigot olduğunda ciddi bir fenotip ile ilişkilidir, ancak

bileşik heterozigotlar daha az ciddi şekilde etkilenebilir. Kalan mutasyonlar, MVK geninin tüm uzunluğu boyunca dağılmış halde bulunur (53).

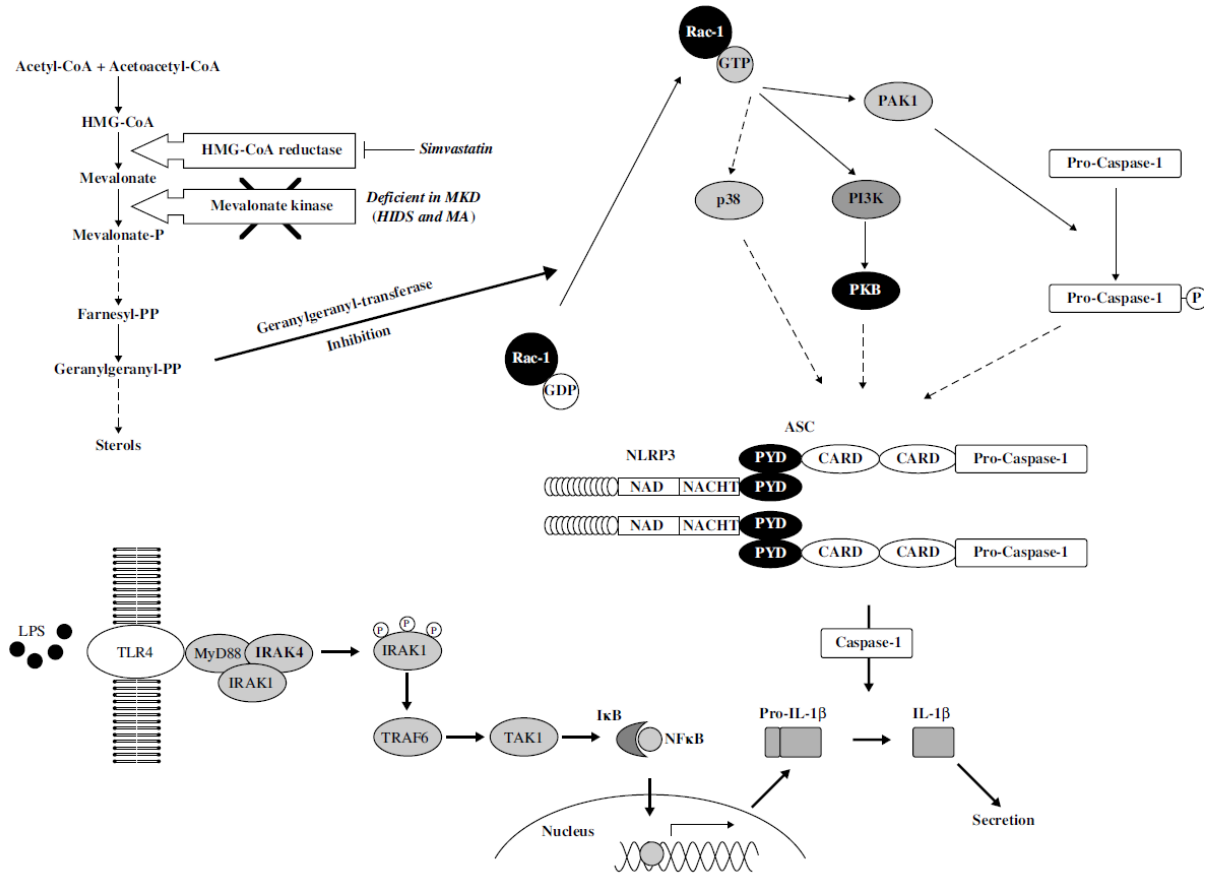
Defekt, MK substrat mevalonat birikmesine neden olur. Fazla mevalonat böbrekler yoluyla idrarla atılır. Bu durum da aşırı idrar mevalonat düzeyleri ile ilk MKD vakasının Hoffman ve ark. tarafından tanımlanmasına yol açmıştır (62). Üriner mevalonat konsantrasyonunun özellikle ateş atakları sırasında yüksek olduğu ve hafif derecede etkilenmiş HIDS hastalarında ciddi enzim eksikliği bulunanlara göre ciddi anlamda daha az olduğu gösterilmiş (63). Mevalonat birikimine ek olarak, etkilenen bireyler izoprenoid biyosentez dallarının en azından bazılarının üretimini azaltmıştır. İlginç bir şekilde, tüm metabolitlerin eşit bir şekilde etkilenmediği görülmüştür. Serum kolesterolü ekseriyetle normal sınırlar içerisinde kalır ve postmortal analizde karaciğer yeterli seviyelerde kolesterol, skualen ve dolikol içerdiği belirtilmiştir.

2.3.4. İnflamazom aktivasyonu ve IL-1 β sekresyonu

Tekrarlayan ateş ataklarına, karaciğer tarafından üretilen akut faz proteinlerini ve lökosit tarafından üretilen sitokinleri içeren çözünür aracılardan aracılık ettiği bir akut faz yanıtı eşlik eder. Atakları neyin tetiklediği bilinmemekle birlikte, büyük ölçüde sitokinlerin salınımının aracılık ettiği düşünülmektedir. MKD hastalarından alınan periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC), lipopolisakkarit (LPS) ile uyarıldığında IL-1 β , IL-6, IL-18 ve tümör nekroz faktörü (TNF) α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimin büyük ölçüde arttığı gösterilmiş (64). Ek olarak, MKD hastalarından alınan PBMC'ler, IL-1 β 'nin spontan salınımını arttırmıştır. IL-1 β , akut faz yanıtının güçlü bir indükleyicisi olduğundan, makrofajlardan ve monositlerinden salınan IL-1 β 'nin, MKD'deki ateş ataklarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. IL-1 β , sistein proteaz kaspaz-1 tarafından bölünme yoluyla pro-IL1 β 'den olgunlaştırılır. Ex vivo, sterol olmayan izoprenoidlerin azaltılmış üretimi gerçekten de kaspaz-1 aracılı IL-1 β sekresyonunda artışa yol açar (65) (Şekil 10.). Kaspaz-1'in aktivasyonuna inflamazom komplekslerinin aracı olduğu düşünülmekle birlikte, izoprenoidler düşük olduğunda kaspaz-1'i aktive edenin NLRP3 inflamazomu olduğu gösterilmiştir (66)

İlgili izoprenoidler GGPP ve FPP'dir (Şekil 10). Ancak inflamazomu tam olarak nasıl aktive ettiği bilinmemektedir. Olası olarak GTPazların ektopik aşırı aktivitesi gösterilmektedir. İzoprenil zincirleri hem bu proteinlerin uygun lokalizasyonu için hem de Rho guanin nükleotid ayrışma inhibitörlerine (RhoGDI'ler) bağlanmaları için gereklidir (67). GDI proteinleri GTPazlara bağlandığında aktivasyonu engelleyerek GTP-GDP değişimini

önler. Azalmış izoprenoid durumunda sadece birkaç GTPaz aktive olur. Böylece GTPazlar, Rac1 ve RhoA, yetersiz prenilasyon nedeniyle MKD fibroblastlarında aktivasyon ve lokalizasyonu değiştirmiştir. Özetle inflamasyon MKD'de en azından kısmen IL-1 β aracılıdır. Artan IL-1 β sekresyonu, sırayla GTPazların ektopik aktivasyonuna yol açan sterol olmayan izoprenoidlerin eksikliğinden kaynaklanır (53). MKD'de potansiyel olarak yer alan ve inflamatuvar aktivasyonu etkileyebilecek başka bir süreç de mitokondri işlevi olarak düşünülmekte (68) . Hücrelerdeki enerji üretimin çoğunu sağlayan mitokondriyal solunum zinciri, izoprenillenmiş bileşikler hem A ve ubikinon içerdiğinden etkilenebilir. Mitokondriyal işlev bozukluğunun, mitokondriyal ROS ve mitokondriyal DNA gibi diğer içeriklerin salınmasına yol açabileceği görülüyor. Her ikisinin de inflamazomları aktive edebildikleri gösterilmiştir (69,70) . Hasarlı mitokondri normalde otofaji ile temizlenir ancak otofaji bozulabilir ve bu proinflamatuvar uyarınları güçlendirebilir. Yukarıdaki mekanizmalara ek olarak, HIDS hastalarından alınan lenfositlerin apoptozunun bozulduğu ve bunun da uzun süreli inflamatuvar sinyallemeye katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (71).



Şekil 10. MVK yolağı ve Pirin inflamazomu etkileşimi (72). Mevalonat yolunun kaspaz-1 aktivasyonuna ve IL-1 β salınımına inhibisyonundan hipotetik moleküler olaylar. HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metilglutaril Ko-enzim A; MKD: mevalonat kinaz eksikliği; HIDS: hiperimmünoglobulinemi D, periyodik ateş

sendromu; MA: mevalonik asidüri; PP: pirofosfat; PAK1: proteinle ilişkili kinaz I; PKB: protein kinaz B; PI3K: fosfoinositid 3-Kinaz; MyD88: miyeloid farklılaşma birincil yanıt geni 88; TLR4: Toll benzeri reseptör 4; IRAK: interlökin-1 reseptörü ile ilişkili kinaz; TRAF6: TNF reseptörü ile ilişkili faktör 6; TAK1: TGF- β aktive edilmiş kinaz 1; NF κ B: nükleer faktör κ B. NLRP3 inflamazomu, NLRP3/kriyopirin ASC (bir CARD içeren apoptoz ile ilişkili benek benzeri protein) ve pro-kaspaz-1 proteinlerini içeren bir multiprotein kompleksidir. İnflamasyonun oligomerizasyonu, IL-1 β işlenmesine ve kaspaz-1 aktivasyonu yoluyla salınmasına yol açar. NALP: NACHT-LRR-PYD içeren protein; LRR: lösin açısından zengin tekrarlar; PYD: pirin alanı; NAD: NALP ile ilişkili alan; CARD: kaspaz alanı.

2.3.5. Hiperimmünglobulin D Sendromunun Klinik Özellikleri

HIDS hastalarının çoğunluğunda ataklar infantil dönemde başlar (8) ve bulguların medyan başlangıcının 6 ay olduğu gösterilmiştir (aralık bir hafta ile 10 yaş arası değişir) (73). Kızlar ve erkekler arasında eşit oranlarda görülmektedir. Ataklar devam eden ateş, lenfadenopati, splenomegali, artralji/artrit, abdominal ağrı ve cilt tutulumu ile kendini göstermekte olup sıklıkla baş ağrısı, diyare, kusma ve aftöz lezyonlar eşlik etmektedir. Ateş düştükçe bulgular gerilemeye başlar. Ataklar düzenli bir zaman aralığında tekrar etmemekle birlikte genellikle 4-8 haftada bir tekerrür ettiği gösterilmiştir (74). Ataklar, aşılama, küçük enfeksiyonlar, emosyonel instabilite, travma ve operasyon ile tetiklenebileceği gibi, çoğunlukla net bir tetikleyici etmen saptanmamıştır (71).

Ateş; HIDS epizodları, genellikle üşüme ve titremenin eşlik edebileceği hızlı ateş yükselmesi ile kendini gösterir. Ateş 38,5 °C'nin üzerine çıkmakta olup 40 °C'ye kadar yükselebileceği gösterilmiştir. Ateşli ataklar tipik olarak dört ile yedi gün sürmekte olup epizod sonlanana kadar ateş düşmez (73,74). Çoğu hasta veya ebeveynler; burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı, yorgunluk, vertigo, baş ağrısı ve hatta davranış değişiklikleri gibi prodromal semptomları tanıyarak ateşin yaklaşmakta olan başlangıcını tahmin edebilmektedirler.

Lenfadenopati; Ateşli bir epizod sırasında hastaların yüzde 90'ından fazlasında palpabl lenfadenopati görülmektedir. Servikal bölge en sık tutulan lokalizasyon olup hemen hemen tüm lenf nodu grupları etkilenebilir. Lenf düğümleri palpasyonda hassas ve/veya lastiksi olabilir. Lenf nodu biyopsileri, hiperplazi ve plazma hücrelerinin varlığıyla da çeşitli özgü olmayan değişiklikler gösterir (74).

Abdominal ağrı; Ateşle birlikte karın ağrısı, bir atağın temel özelliği olabilir ve hastaların takribi yüzde 85'inde bulunur (73). Ağrıya kusma (%71) ve/veya ishal (%72) eşlik edebilir. Ağrı düzeyi, akut karın durumunu taklit edebilir ve apendektomilere ve tanısallama amaçlı laparotomilere neden olmuştur ancak (74), apendiks normal bulunur. Abdominal

adezyonlar birkaç vakada bulunmuştur ve bazen mekanik ileusa neden olacak kadar geniştir (74).

Splenomegali; Palpe edilebilen splenomegali, çoğunluğu çocuk olan vakaların yaklaşık %50'sinde tespit edilmiştir (74). Yetişkinlerde splenomegali prevalansı belirsizdir.

Artralji/artrit; HIDS'li hastaların yüzde sekseni ateşli bir epizodla birlikte poliartralji yaşayabilir. Artraljisi olanların çoğu, nesnel artrit belirtileri geliştirir. Daha büyük eklemler, küçük olanlardan daha sık ve genellikle simetrik bir şekilde etkilenir. Eklem semptomları ateşli dönemin sonunda gerileme eğiliminde olup uzun dönemde eklem yıkımı ortaya çıkmamaktadır (74,75).

Mukokutanöz belirtiler; HIDS hastalarının yüzde 80'inden fazlasında deri belirtileri görülür. Eritematöz maküler döküntü en sık görülenidir ve bunu sıklıkta papüller, ürtiker, eritematöz nodüller ve peteşi izler. Erupsiyonlar tipik olarak, genele ayrı kalan ancak birleşme eğiliminde de olabilen çoklu lezyonlardan oluşur. Akral lezyonlar, gövde lezyonlarından daha sık görülür. Deri biyopsileri tipik olarak endotel büyümesini ve perivasküler inflamatuvar infiltratları gösterir (74,76). Aftöz ülserlerin genital ülser olsun veya olmasın yüzde 48,5 sıklıkta meydana geldiği bildirilmektedir (sıklık bildirilmemiştir). HIDS tanısı konmadan önce Behçet sendromu tanısı almış yaklaşık 100 kişilik bir vaka serisindeki üç hasta tarafından kanıtlandığı gibi, bunlar çok belirgin bir semptom olabilirler (73).

Diğer belirtiler; Atak sırasında hastaların yüzde 12'sine kadar serozit gelişebilir (77,78). Sekonder amiloidoz, HIDS'nin nadir fakat ciddi bir uzun vadeli komplikasyonudur (79–83).

2.3.6. Hiperimmünglobulin D Sendromunun Laboratuvar Özellikleri

Yüksek serum IgD ve IgA seviyeleri sıklıkla kaydedilmiştir. Bu seviyeler genellikle ataklar arasında bile yüksek kalır. Bu immünoglobulinler için referans aralıkları yaşa göre değişmektedir (84). Diğer immünoglobulinlerin seviyelerinin normal seviyelerde olduğu belirtilmiştir.

İmmünoglobulin D düzeyi; Adından da anlaşılacağı gibi HIDS, genellikle serum poliklonal IgD'sinin 14 mg/dL'nin (100 IU/mL) üzerinde yükselmesiyle karakterizedir (74) ancak, normal düzeyler de hastalığı dışlamaz (84–86). Hastaların %22'sinde IgD seviyelerinin epizodlar sırasında da arasında da yüksek olduğu belirtilmiştir (73). Başlangıçta etyolojik olarak patofizyoloji ile bağlantılı olduğu düşünülmüş olup, şimdilerde yüksek IgD düzeylerinin sistemik inflamatuvar sürece ikincil bir epifenomen olduğu düşünülmektedir. IgD yüksekliği,

ancak klinik özelliklerle uyumlu ise HIDS'i düşündürür. Adına HIDS rağmen, tek başına IgD yüksekliği tanıyı koydurmaz.

İmmünoglobulin A düzeyi; Vakaların %64 ile %80'inde serum IgA düzeyi yükselir (>260 mg/dL) (74,87,88). Yükselme tipik olarak IgA1 monomeri veya IgA2'den ziyade polimerik-IgA1'deki artıştan kaynaklanır (88).

Akut faz reaktanları; ataklar sırasındaki akut sistemik inflamatuvar süreçle ilişkili olarak akut faz reaktanlarında artış görülmektedir(74,89) :

- ✓ Periferik kandaki lökositler (ağırlıklı olarak nötrofiller)
- ✓ Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)
- ✓ C-reaktif protein (CRP)
- ✓ Ferritin
- ✓ Serum amiloid A (SAA)

Hastaların %45'i, ataklar arasında yüksek SAA seviyelerine sahip olmaya devam edebilir (90). Diğer akut faz reaktanları tipik olarak normale döner veya ataklar arasında sadece hafif yükselir.

Üriner mevalonik asit düzeyi; idrarda mevalonik asit atılımı, ateşli ataklar sırasında minimal düzeyde yükselebilir, ancak ataklar arasında tipik olarak normaldir (57). Buna karşılık, mevalonik asidüresi olan hastalarda idrar mevalonik asit seviyeleri kronik olarak yükselir ve genellikle daha yüksek seviyelere çıkar. Mevalonik asit atılımı, random bir idrar örneğinde mevalonik asidin kreatinine oranının belirlenmesiyle değerlendirilir. Yüksek bir oran (>20 mmol/mol kreatinin), HIDS'i düşündürür (91). Bununla birlikte, idrar mevalonik asit düzeylerini ölçmek için teknikler ve hassasiyetler büyük ölçüde değişmektedir (92). Bu nedenle, HIDS için doğrulayıcı bir test olarak idrar mevalonik asit-idrar kreatinin oranının kullanılması önerilmemektedir.

Üriner LTE4; HIDS'li 7 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi, ateşli ataklar sırasında idrarla lökotrien E4 (LTE4) atılımı yükselebilir. Alevlenmeler sırasında, etkilenen çocukların idrar LTE4 düzeyleri 46 ile 199 nmol/mol kreatinin ortalama 92 (normal <40 nmol/mol kreatinin) olarak tespit edilmiş olup asemptomatik dönemlerde 30 ile 40 nmol/mol kreatinin ortalama 36 nmol/mol kreatinin olarak ölçülmüştür (93). Bakteriyel veya viral hastalıkları olan HIDS olmayan 20 çocukta idrarda LTE4 saptanamadı. Üriner LTE4

düzeylerinin HIDS'in tanı kriteri olarak kullanıma hazır hale gelmesinden önce daha ileri çalışmalar ve test tekniklerinin standardizasyonu gereklidir.

2.3.7. Tanı

LAP, splenomegali, artralji/artrit, abdominal ağrı ve döküntüden bir veya daha çoğunun birliktelik gösterdiği birkaç gün süren aralıksız ateşi olan hastalarda HIDS'den şüphelenilmelidir. Tanıdan klinik gerekçelerle şüpheleniliyorsa, serum IgD ölçülmelidir (IgA da tipik olarak ölçülür ancak tanı için gerekli değildir). IgA seviyesi yüksek olsun ya da olmasın yüksek serum IgD bulgusu tanıyı doğrulamak için yeterlidir (79). IgD ve IgA için normal sınırlar yaşa göre değişiklik gösterir ve dikkate alınmalıdır. Normal serum IgD ve IgA seviyelerine sahip şüpheli klasik ancak varyant olmayan HIDS vakaları, genetik testlerle teşhis edilebilir (85,86). Aksi takdirde tanıyı doğrulamak için genetik analiz şart değildir ama; familial soyağacı oluşturmak için yararlıdır ve bir mutasyon tespit edildiği takdirde kesin tanı konulmuş olur.

Ailesinde HIDS öyküsü olmayan hastalarda hastalığın başlangıcından tanı alana kadar geçen ortalama zaman yaklaşık 14 yıldır ve hastaların yaklaşık 1/3'ü başlangıçta yanlış tanı alır (73). Ciddi, uzun vadeli komplikasyonların nadirliği göz önüne alındığında, HIDS tanısını doğrulamanın mantığı, kapsamlı tetkikler ve gereksiz ameliyatlara ilişkili morbiditeyi en aza indirmektir (92).

2.3.7.1. Genetik Tanı

HIDS ile ilişkili olarak MVK geninde en az 63 mutasyon kaydedilmiştir (57,59,91). Ağustos 2022 itibarıyla, Infevers web veri tabanına 279 hastalıkla ilişkili varyant girilmiştir (60). Klinik olarak HIDS şüphesi olan bir hastada daha önce rapor edilmiş bir bileşik heterozigot veya homozigot MVK mutasyonunun bulunması tanıyı koymaktadır. V377I mutasyonunun tanımlanması (en yaygın) doğrulayıcıdır (94). Bu mutasyonun yokluğunda, klinik HIDS şüphesi yüksek ancak IgD ve IgA seviyeleri normal ise MVK geninin tüm yapısının genetik dizilimi-Sanger analizi istenebilir. Bu yöntemle MVK geninde olan tüm ekson yerdeğişimleri- DNA varyantları, mutasyon veya polimorfizimler not edilmektedir. Ayrıca son yıllarda uygulanan NGS teknolojisi ile de MVK gen analizi yapılmaktadır. Bu yaklaşımla gende olası her hangibir DNA varyantı saptanabilmektedir. Bu tezde kullandığımız DNA varyantları da NGS ile saptanarak Sanger dizilim teknolojisi ile doğrulanmaktadır.

Negatif bir genetik analiz, HIDS ile uyumlu diğer pozitif klinik ve laboratuvar bulguları karşısında klinisyeni tanıdan caydırmamalıdır, çünkü büyük olasılıkla henüz tanımlanamayan başka mutasyonlar mevcuttur. Uyumlu klinik semptomları, fiziksel bulguları ve immünoglobulin seviyeleri olan hastaların yaklaşık ¼'ü MVK mutasyonlarına sahip değildir.

2.3.7.2. Ayırıcı Tanı

HIDS'nin ayırıcı tanısı yapılırken, tekrarlayan periyodik ateşin veya tekrarlayan, şiddetli karın ağrısının diğer nedenleri araştırılmalıdır. HIDS'yi düşündüren diğer klinik özellikler olmadan yüksek IgD olması durumunda diğer hastalıklardan şüphelenilmelidir. Ailede HIDS öyküsü olsa bile, bir çocuk veya yetişkin ateş ve abdominal ağrıyla geldiğinde, alternatif tanılar, özellikle bulaşıcı hastalıklar ve cerrahi acil durumlar düşünülmeli ve dışlanmalıdır.

- ✓ Cerrahi acil durumlar (apandisit, invajinasyon, perforate peptik ülser vb.)
- ✓ Tekrarlayan pankreatit
- ✓ Tekrarlayan, periyodik ateşin nedenleri; enfeksiyöz etiyojisi dışlanan tekrarlayan, periyodik ateşi olan hasta için etiyojisi bilinmeyen diğer sendromlar ya da nadir, kalıtsal hastalıklar düşünülebilir. Ateşli atakların uzunluğu ve ataklar arasındaki interval, atakların başlangıç yaşı, belirli klinik özellikler, belirli tedavilere verilen yanıt periyodik ateş sendromları arasında ayırım yapılmasına yardımcı olur. Eurofever sınıflandırma kriterleri, hangi periyodik ateş sendromunun daha olası olduğunu belirlemeye yardımcı olmak için kullanılabilir (95). FMF, TRAPS, PFAPA, Muckle-Wells Sendromu, CAPS, Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom, Mevalonik Asidüri ayırıcı tanı arasında sayılmaktadır.
- ✓ Tekerrür eden şiddetli karın ağrısının cerrahi olmayan nedenleri arasında kalıtsal veya edinsel anjioödem ve akut intermittan porfiria yer alır.
- ✓ Yüksek immünoglobulin D'nin nedenleri; adına rağmen, tek başına yüksek bir IgD seviyesi HIDS için patognomonik değildir. HIDS'yi düşündüren klinik özelliklerin yokluğunda, hastalar yüksek IgD'nin diğer nedenleri için değerlendirilmelidir. Hodgkin hastalığı, Sarkoidoz, Tüberküloz, Aspergilloz, Ataksi-telanjiyektazi, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)/edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) bu nedenler arasındadır.

2.3.8. Tedavi

Tedavide temel amaç, yaşam kalitesini iyileştirmek, semptomları hafifletmek ile amiloidoz oluşmasını ve büyüme gelişme geriliğini engellemektir. Tanı konulmadan önce hastalar tekrarlayan ateş nedeniyle başvurdıkları sağlık merkezlerinde enfeksiyon düşünülerek gereksiz antibiyotik kullanımına maruz kalmaktadırlar. Ayrıca ataklar sırasında şiddetli abdominal ağrı da olması nedeniyle tanısız laparotomi ve appendektomi cerrahilerinin yapıldığı bilinmektedir. Bu sebeplerden ötürü hastalığın tanısının konulması ve atakların kontrol altına alınması uygunsuz antibiyotik kullanımından ve gereksiz cerrahi operasyonların yan etkilerinden korumaktadır (96).

Mevalonat kinaz (MVK), kolesterol sentetik yolundaki 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enziminin aşağı yönünde bir enzimatik adımdır. Bu nedenle, bir HMG-CoA redüktaz enzim inhibitörünün (statin) kullanılması, HIDS epizodlarının tedavisi için 2000'li yıllarda mantıklı bir seçim gibi görünmüştür. Bununla birlikte, klinik deneyimler karışık sonuçlar vermiştir. Bu sonuçlar ve hastalık semptomlarının patogeneze ilişkin gelişen bir anlayış, statinlerin etkili olma ihtimalinin düşük olduğunu ve bunun yerine semptomları şiddetlendirme riskini artırabileceğini düşündürmüştür. İki mevalonik asidüri vakasında (MVK enzim aktivitesinin neredeyse veya tamamen yokluğu ve HIDS'den daha şiddetli bir fenotip), lovastatin ile tedavi daha kötü krizlerle sonuçlandığı gösterilmiştir(97) .

2004 yılında Simon ve ark.'nın gerçekleştirdiği bir yıllık bir çalışmada HIDS tanılı altı yetişkin hastaya statin tedavisi başlanarak gözlemlenmiştir. Statin ve plasebo kullanımı arasında atakların sıklığının azalması ve şiddetinin azalması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (98). Statinlerin kullanımı literatürde anlamlı sonuçlar doğurmamıştır.

Ateşli bir epizodun semptomlarını durdurmanın veya hafifletmenin evrensel olarak güvenilir bir yolu henüz tanımlanmamıştır. Ateşli epizodları ve ilişkili semptomları (örn., artralji/artrit, karın ağrısı) tedavisi için muhtelif farmakolojik ajanlar denenmiştir ve farklı neticeler saptanmıştır. Hastalıktan kaynaklanan uzun süreli sekel riski minimum olduğundan ilk olarak önemli yan etki riski minimal olan tedavi seçenekleri kullanılır. Hasta için tipik olan prodromal semptomların ilk belirtisinde semptomatik tedavi başlatılır. Bunlar burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı ve davranış değişikliklerini içermektedir. Ateş ve ilişkili semptomların başlamasını beklemek yerine

prodromal semptomların başlamasıyla tedaviye erken başlanırsa, atak semptomları belirgin şekilde gerilediği gösterilmiştir.

Birinci basamak tedaviyi oral Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar oluşturmaktadır. Atak başlangıcında prodromal semptomların başlangıcı ile tedaviye başlanır ve ortalama dört-yedi gün boyunca semptomlarına azalması amacıyla kullanılır. Tedavi bireysel hastalara göre ayarlanmalıdır. Herhangi bir NSAID kullanılabilir: genellikle, ebeveynleri ve klinisyenin rahatça kullanabileceği, çocuğun yaşına uygun dozlarda tedaviye başlanır. NSAID'nin etkinliği, genellikle ilk veya iki doz içinde belli olur. İlk doza kısmi bir yanıt varsa, üreticinin tavsiye ettiği maksimum değere kadar daha yüksek bir doz kullanılabilir ve etki gözlemlenebilir. Bazı hastalar belirli NSAID'lere diğerlerine nazaran daha iyi cevap verebileceği için eğer bir NSAID etkisizse, bir başkası denenmelidir. Hastalar ancak birkaç NSAID denenip başarısız olduktan sonra NSAID'lere dirençli olarak kabul edilir. Atak arası dönemlerde NSAİİ kullanımının atak sıklığını azaltmada etkinliği gösterilmemesi sebebiyle önerilmemektedir.

NSAİİ'ler hastalığın semptomlarını azaltmakta etkisiz kalırsa bir üst basamak tedaviye geçilerek oral kortikosteroid kullanımı 1mg/kg/g, maksimum 60mg/gün olacak şekilde tercih edilir. Prodromal dönem başlangıcında tek doz pulse verilmesi, günlük 30mg/gün olacak şekilde 3 gün süreyle prednizon/prednizolon ya da 1 mg/kg/g dozunda 14 günlük tedavi olacak şekilde farklı seçenekler mevcuttur (74,99). Randomize, kontrollü çalışmalar mevcut olmasa da bireysel raporlar genellikle bir ile iki hafta süreyle verilen oral glukokortikoidlere iyi yanıtlar olduğunu göstermektedir. Glukokortikoidlerin ateşi kontrol altına alması çoğunlukla bir veya iki gün sürer. Glukokortikoidlerin; gastrit, duygudurum bozukluğu gibi kısa vadede, yavaş büyüme, miyopati, kemik demineralizasyonu, glokom ve yüksek kan şekeri gibi uzun vadede gelişen potansiyel yan etkileri vardır.

Kortikosteroid tedavisinden de fayda görülüyorsa ve hastanın yaşam kalitesi belirgin olarak etkileniyorsa biyolojik ajanların tercih edilmesi önerilmektedir (96).

HIDS'teki ateşli ataklar diğer periyodik ateş sendromlarında olduğu gibi yüksek IL-1 düzeylerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir(72). IL-1 inhibitörleri arasında anakinra ve kanakinumab bulunur. Anakinra, günde bir kez uygulanan kısa etkili bir interlökin-1 reseptör antagonistidir (IL-1Ra). Profilaktik olarak anakinra tedavisi seçeneği sunulan HIDS'li dokuz vakada yapılan prospektif bir çalışmada, dokuz hastadan sekizine 1 mg/kg/gün, maksimum 100 mg/gün olacak şekilde 5-7 gün boyunca uygulanmış olup tedavi edilen 12 ataktan 8'inin semptom süresinde %50'den fazla azalma gösterilmiş, ayrıca atak şiddetinin

azalttığı belirtilmiş. Ancak atak sıklığında herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiş (100). Bir IL-1 beta blokeri olan kanakinumabın etkisinin başlangıcı daha yavaş olup yarı ömrü daha uzundur (4 ile 12 haftada bir uygulanır); bu nedenle profilaktik tedavi için kullanılır ancak epizodik tedavi için kullanılmaz.

Ateşli ataklar sırasında akut faz reaktanları TNF alfa, IL-1 beta ve IL-6 dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin yüksek olması semptomlara sistemik bir inflamatuvar sürecin neden olduğunu düşündürmektedir (101,102). Önleyici tedavide yükseldiği kanıtlanan bu sitokinlerin üretimini azaltmak amacıyla antisitokin biyolojik ajanları kullanılır. HIDS'teki ateşli atakların uzun dönemde sekellere sebep olmaması ve bu ajanların enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaması nedeniyle kullanımları açısından özenli olunması önerilmektedir. Bu sebeplerden ötürü; NSAİİ ve oral glukokortikoidler ile semptomatik tedavide başarısız olunan, epizodik olarak anakinra tedavisi kullanan ancak atakların şiddetinde ve sıklığında azalma olmayıp yaşam kalitesi belirgin olarak etkilenen hastalarda alternatif tedavi yöntemi olarak biyolojik ajanlar kullanılabilir. Profilaktik tedavi seçilir ve başarılı olunursa tedavinin sonlandırılması için en azından 6-12 ay kadar beklemek gereklidir. Bu süreçte klinisyen ve hasta uyumu önemlidir.

TNF inhibisyonu — Bir TNF alfa reseptör-immünoglobulin füzyon proteini olan etanercept, HIDS'li bazı hastalara uygulandığında farklı sonuçlar elde edilmiştir (103–108). Örnek olarak, bir vaka serisinde tedavi edilen 13 hastadan 4'ünün yanıt vermediği, 5'inin biraz yanıt verdiği ve 4'ünün ise iyi yanıt verdiğini bildirilmiş (73). Vaka raporları, homozigot MVK mutasyonu ile FMF E148Q gen mutasyonu olan (107,108) ya da HIDS ve TRAPS birlikte görülen hastaların tedavisinde etanerceptin spesifik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (103). Etanercept, amiloidozlu üç HIDS vaka raporunda etkili olmuştur (81).

IL-1 inhibisyonu — Monoklonal IL-1 inhibitörleri, kısa etkili anakinra ve uzun etkili kanakinumabı içerir. Kanakinumab, yalnızca IL-1 beta'ya bağlanarak hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimi bloke eder. Daha yavaş etki başlangıcı ve daha uzun yarılanma ömrü olması sebebiyle epizodik tedavi için uygun değildir. Ancak profilaktik olarak verilebilir. Kanakinumabın HIDS vakalarında başarılı olduğu birçok yayında gösterilmiştir (109–113). IL-1 blokajında kanakinumab anakinradan daha etkilidir (112). Anakinra ile başarılı tedaviye ilişkin artan sayıda vaka raporu vardır (73,105,111,112,114,115), ancak bu tedavi ile artan ateşli atak süresine dair bir vaka raporu da vardır (106). Literatürdeki vaka raporlarının bir incelemesinde, anakinra ile tedavi edilen 21 hastanın 19'unda tam veya kısmi yanıt vardı

(116). Anakinra etanersepte yanıt vermeyen bir hastada etkili olmuştur (105). Amiloidozlu bir hastada etkili olmamıştır(81).

IL-6 inhibisyonu — IL- 6 genellikle ateşli ataklar sırasında yükselir. Vaka raporları, IL-6 reseptörünün monoklonal antikör inhibitörü tosilizumab kullanan HİDS hastalarında ateşli atakların başarılı bir şekilde önlenmesini veya azaltılmasını göstermiştir (102,117,118).

Hastalığın patofizyolojisine veya diğer periyodik ateş sendromlu hastalarda başarılı kullanımına dayalı olarak HİDS için birtakım tedaviler denenmiştir. Ancak bu ilaçların yan etkinlerine nazaran etkili bir tedavi yöntemi olmadığı gösterilmiştir.

Kolşisin — Terapötik bir kolşisin denemesi, FMF dışlamada rol oynayabilse de HİDS'te kolşisin ile ilgili klinik deneyimlere bakıldığında etki varsa da minimal olduğu gösterilmiştir. Kolşisinin, semptomsuz atak aralıklarının süresini hafifçe uzattığı ve ateşli ataklar sırasında semptomların üzerinde çok az etkili olduğu veya hiç etkili olmadığına dair çalışmalar mevcut (74,78,99). Biyolojik ajanların da etkinliği göz önünde bulundurulduğunda HİDS için kolşisin kullanımı önerilmemektedir.

Siklosporin, intravenöz immunglobulin, talidomid ve kök hücre nakli önerilmeyen tedavi seçenekleridir.

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma otoinflamatuvar hastalıklar içerisindeki periyodik ateş sendromlarından HİDS/MKD'nin incelendiği bir çalışmadır. Bu amaçla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alınmıştır.

2017-2021 seneleri arasında Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Moleküler Tıp Laboratuvarı'na otoinflamatuvar hastalık şüphesi ile Ege Üniversitesi Çocuk Romatoloji ve Genel Pediatri polikliniklerinden yönlendirilen ve yapılan genetik analiz sonucunda MEFV geninde mutasyon saptanmayan ancak HİDS açısından Mevalonat Kinaz (MVK) geninde mutasyon saptanan HİDS tanısı almış olguların incelendiği retrospektif bir çalışmadır. Hastalardan ve ebeveynlerinde yazılı onam alındı. Hastaların hastalıkları ile ilgili soruları (epizod başlangıç yaşı, birliktelik gösteren bulgular, süreleri, atak dönemlerindeki ve ataklar arası dönemlerdeki laboratuvar bulguları, aile hikayesi, kullanılan farmakolojik tedavi) kapsayan anket formu dolduruldu.

3.1. İn vitro çalışmalar

PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher) kullanılarak hastaların periferik kanından genomik DNA elde edildi. Genomik DNA konsantrasyonları, Qubit™

dsDNA HS Assay Kit ile QUBIT 2.0 (Invitrogen) cihazı kullanılarak belirlendi. PCR çalışmaları sonucunda DNA örneklerinden elde edilen amplikonlar Ion PGM Template OT2 400 kiti ile amplifiye edildi. Ion PGM Hi-Q dizileme kiti kullanılarak Ion PGM Sisteminde (Thermo Fisher, ABD) dizilendiler. Referans genom olarak GRCh37/hg19 kullanıldı.

3.1.1. DNA İzolasyonu

Hastalardan EDTA'lı kan tüpüne alınan 1ml periferik kandan 200 mikrolitre alınarak genomik DNA elde edildi. Bu protokol için invitrogen purelink genomic Blood DNA Purification DNA izolasyon Kiti kullanıldı. DNA elde etme kit prospektüsüne göre yapıldı. Genomik DNA eldesinin aşamalarında edinilen solüsyonların amaçları;

Hücre lizis solüsyonu ile hücre membranının uzaklaştırılıp hücre içeriklerinin yüzeye çıkması sağlandı. Daha sonra Proteinaz K ile tüm hücresel ve nükleer histon proteinleri ve RNA'nın uzaklaştırılması sağlandı. Alkolle DNA'nın zarında presipitasyon basamağı ile yıkaması gerçekleştirildi. Membrana bağlanma basamakları neticesinde alkol, protein ve membran lipid kontaminasyonlarından çıkarmış halde en son yapılsın elüsyon basamağında DNA'nın saf olarak eldesi sağlanır. Elüsyon Tampon çözeltisi ile membrana bağlı kalan nükleik asitin %85-100 arasında bir örnek elde edilir.

3.1.2. DNA Kalitatif ve Kantitatif Kontrolü

2 mikrolitre (100 nanogram) DNA çözeltisi %1'lik agaroz jelde görüntülendi. DNA saflığının ölçülmesi için, NANODROP spektrofotometre cihazında 260/280 nanometre dalga boyunda ölçüm yapıldı. Kontrolü tamamlana DNA örnekleri, DNA sekans analizine başlamak üzere +4 derecede saklandı.

3.1.3. Kütüphane Hazırlanması

Kütüphane hazırlama için önce DNA konsantrasyonları eşitlendi ve ardından DNA örnekleri Ion AmpliSeq™ Library Kit 2.0 (Thermo Fisher, ABD) ile önceden tasarlanan primer havuzları ile amplifiye edildi. Amplikonlar, Ion Express Barcode X kiti ile barkodlandı ve AMPure™ XP Reaktifi ve Etanol kullanılarak saflaştırıldı. Saflaştırılmış amplikonların miktarları, QUBIT 2.0 (Invitrogen) ile nicelendirildi ve tüm amplikonların konsantrasyonları (ng/ul) eşitlendi. Daha sonra bir stok kitaplığı hazırlamak için bir araya getirildiler.

3.1.4. Şablon Hazırlama ve Zenginleştirme

Hazırlanan stok kitaplığı seyreltildi ve şablonun (şablon) oluşturulması, Ion PGM™ Template OT2 400 Kit (Ion Torrent™) protokolüne göre Ion OneTouch™ 2 cihazı (Ion Torrent™) kullanılarak gerçekleştirildi. Daha sonra Ion OneTouch™ ES (Thermo Fisher) cihazı ile Ion Sphere partikülleri (ISP) ile zenginleştirme yapılmıştır.

3.1.5. Yeni Nesil Dizileme

Son olarak zenginleştirilmiş ampikonlar çipe yüklendi (Ion 318™ Chip v2 BC) ve Ion PGM™ Sisteminde (Ion Torrent™) PGM Hi-Q (Ion Torrent™) kiti ile yarı iletken dizileme teknolojisine dayalı dizileme yapıldı. Veriler Ion Reporter programından alınarak değerlendirildi. Referans genom olarak GRCh37/hg19 kullanıldı.

3.2. İn silico değerlendirme

Çalışmamızda rastlanan mutasyonların proteinin yapısına ve fonksiyonuna nasıl etki ettiğini değerlendirmek için in silico çalışmalar gerçekleştirdik

Laboratuvar çalışmaları sonucunda elde edilen mutasyonların in silico araçlar kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla iki yaklaşım kullanılmıştır. İlk yaklaşımda varyantların olası patojenik etkilerini saptamak için ‘Single Nucleotide Variant (SNV) Prediction’ araçları kullanıldı. İkinci yaklaşımda ise bu mutasyonların MVK proteinin 3 boyutlu yapısına olan etkilerini değerlendirmek için 2R3V pdb kod numaralı protein modeli kullanıldı.

3.2.1. SNV Etki Değerlendirme

SNV patojenite değerlendirmesi için PolyPhen2 ve SIFT in silico araçlarını kullandık. Bu iki programı kullanmamızın sebebi her ikisinin de ayrı bakış açısı ile değerlendirme yapmasından kaynaklanmaktadır. Her iki programda temelini dizi benzerliğine göre skor vermektedir. PP2 ayrıca proteinin ikincil ve üçüncül yapısına göre birtakım parametreleri değerlendirir. SIFT amino asitlerin birbirlerine değişim olasılıkları üzerinden skor verir.

3.2.1.1. Polyphen2

Polyphen missens mutasyonların patojenite tahminini değerlendirme kullanılan bir araçtır. PP2 değerlendirmeyi ilgili amino asit dizinin korunmuş bölgelerine ve proteinin yapısal özelliklerine göre tayin eder. Amino asit değişiminin korunmuş bölgeye denk gelip

gelmediğini çeşit canlılarda bulunan benzer diziler ile filogenetik olarak karşılaştırır. Bunun dışında PP2 proteinin ikincil ve üçüncül yapısının özellikleri olan Phi/Psi dihedral açıları, amino asit değişikliği sonucuyla oluşan yan zincirin hacim/boyut farklılığı, Normalize B değeri ve çözücü erişilebilirliğine göre missens mutasyona bir değer verir. 1 ile 0 arasında değişir. 1 ve 1'e yakın değerler mutasyonun Patojenik veya Olası patojenik 0'a yakın değerler Bening olarak değerlendirir (Adzhubei et al., 2010).

3.2.1.2. SIFT

SIFT, bir amino asit ikamesinin patojenitesini belirleyebilmek amacıyla dizi koruma ve amino asit özelliklerini kullanan çok adımlı bir algoritmadır. SIFT 'de PP2 gibi ilgili protein dizisini benzer olan diziler ile karşılaştırır. Ardından PP2'den farklı olarak amino asit değişiminin değişim olasılığını hesaplar (Vaser et al., 2016).

3.2.2. MVK mutasyonlarının Modellemesi

MVK proteinin 3 boyutlu yapısını ve bu yapı üzerinde meydana gelen mutasyonların etkilerinin gözlemlemek için PYMOL protein görüntüleme ve biçimlendirme programını kullandık. PYMOL dışında missens mutasyonların yapısal olarak değişikliğini değerlendiren MİSSENSE3D programını kullandık.

3.3. İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) veri tabanı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Olguların sosyodemografik formlarına göre dağılımı Tablo 4'te gösterildiği gibidir. Olguların 5'i (55,6) erkek, 4'ü (44,4) kız çocuğuydu. Yalnızca bir kişinin (%11,1) annesi ve babası hasta, diğer 8 kişinin (%88,9) anne ve babası HIDS açısından sağlıklı bulundu. Ateş öncesi üşüme ve titreme semptomu olan 6 (%66,7) kişi olarak tespit edildi.

Tablo 4. Olguların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı

		N	%
Cinsiyet	Erkek	5	55,6
	Kız	4	44,4
Annenin HIDS açısından durumu	Hasta	1	11,1
	Sağlıklı	8	88,9
Babanın HIDS açısından durumu durumu	Hasta	1	11,1
	Sağlıklı	8	88,9
Ateş öncesi üşüme titreme	Var	6	66,7
	Yok	3	33,3
Toplam		9	100,0

Atakların başlangıcı en erken üçüncü ayda en geç yirmi dördüncü ayda olmaktadır. Olguların atak sırasında ateş dereceleri 38,5 ile 40 arasındadır. Atak sıklığı iki ile dört hafta arasında değişirken atak süreleri 3-10 gün arasındadır. Yedi numaralı olguda 18. ayda atak başlamış, 38,5 derece ateş ile en yüksek atak süresi yaşanmıştır.

Tablo 5. Vakaların yaş, cinsiyet ve geçirilen atakların özelliğine göre dağılımı

Olgu no	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Atak başlangıç yaşı (ay)	Ateş°C	Atak süresi (gün)	Atak sıklığı (hafta)
1	Kız	2,5	12	39-40	3	4
2	Erkek	8	24	39-40	4	3
3	Kız	3	4	39	3-4	2
4	Erkek	15	12	40	6	3
5	Kız	6	3	39-40	6-7	4
6	Kız	7	3	40	6-7	4
7	Erkek	6	18	38,5	10	4
8	Erkek	8	5	39-40	7	2
9	Erkek	11	5	39-40	4	2

Hastaların yaş, cinsiyete göre genetik yapıları tablo 6'daki gibidir. Dokuz hastada beş farklı varyant tespit edildi. Üç kişide p.Ser52Asn HET varyantı görülürken, iki kişide p.Gly219Val HET/p.Val377Ile HET varyantı tespit edilmiştir. p.Val377Ile HOM varyantı ise olgular arasından iki kişide saptanmıştır.

Tablo 6. Olguların yaş ve cinsiyete göre genetik yapıları

Olgu no	Cinsiyet	Yaş	Genetik
1	Kız	2,5	p.Ile341HisfsTer22 HET/ p.Ile341leu HET/ p.Val377Ile HET
2	Erkek	8	p.Ser52Asn HET
3	Kız	3	p.Gly18Arg HET/p.Val377Ile HET
4	Erkek	15	p.Val377Ile HOM
5	Kız	6	p.Ser52Asn HET
6	Kız	7	p.Ser52Asn HET
7	Erkek	6	p.Gly219Val HET/p.Val377Ile HET
8	Erkek	8	p.Gly219Val HET/p.Val377Ile HET
9	Erkek	11	p.Val377Ile HOM

Olguların 3'ünde ataklar sırasında lenfadenopati, lenf bezi hassasiyeti, konjonktivit ve ishal her zaman vardı. Dokuzunda yorgunluk, sekizinde abdominal ağrı, yedisinde ise baş ağrısı ve aftöz stomatit her zaman olarak bildirilmiştir. Perikardit, monoartrit, oligoartrit ve poliartrit ve erizipel benzeri döküntü hiçbir olguda görülmemiştir. Tablo 7'de klinik bulgular özetlenmiştir.

Tablo 7. Olguların klinik bulgularına göre dağılımı

	Her zaman (%)	Ara sıra (%)	Nadir (%)	Hiçbir zaman (%)
Lenfadenopati	3 (33,3)	2 (22,2)	1 (11,1)	3 (33,3)
Lenf bezi hassasiyeti	3 (33,3)	1 (11,1)	1 (11,1)	4 (44,4)
Splenomegali	-	-	1 (11,1)	8 (88,9)
Periorbital ödem	-	-	3 (33,3)	6 (66,7)
Konjonktivit	3 (33,3)	2 (22,2)	1 (11,1)	3 (33,3)
Boğaz ağrısı	4 (44,4)	1 (11,1)	1 (11,1)	3 (33,3)
Burun tıkanıklığı	1 (11,1)	2 (22,2)	1 (11,1)	5 (55,6)
Abdominal ağrı	8 (88,9)	1 (11,1)	-	-
İshal	3 (33,3)	4 (44,4)	-	2 (22,2)
Kusma	1 (11,1)	5 (55,6)	1 (11,1)	2 (22,2)
Göğüs ağrısı	-	1 (11,1)	1 (11,1)	7 (77,8)
Plevral efüzyon	-	1 (11,1)	-	8 (88,9)
Perikardit	-	-	-	9 (100,0)
Baş ağrısı	7 (77,8)	-	-	2 (22,2)
Yorgunluk	9 (100,0)	-	-	-
Artralji	2 (22,2)	3 (33,3)	1 (11,1)	3 (33,3)
Miyalji	2 (22,2)	3 (33,3)	1 (11,1)	3 (33,3)
Monoartrit	-	-	-	9 (100,0)
Oligoartrit	-	-	-	9 (100,0)
Poliartrit	-	-	-	9 (100,0)
Aftöz stomatit	7 (77,8)	1 (11,1)	1 (11,1)	-
Genital ülser	-	-	3 (33,3)	6 (66,7)
Makülopapüler döküntü	-	-	3 (33,3)	6 (66,7)
Erizipel benzeri döküntü	-	-	-	9 (100,0)
Ürtikeryal döküntü	-	-	3 (33,3)	6 (66,7)

Olguların atak dönemlerinde laboratuvar değerlerinin ortalamaları tablo 8'deki gibidir. WBC değerinin ortalamasının en yüksek olduğu dönem $18195,56 \pm 7483,09$ ile 2. atak zamanıdır. Aynı zamanda ANS değeri de benzer şekilde ikinci atakta en yüksek ortalamaya sahiptir.

Tablo 8. Olguların atak dönemlerinde laboratuvar değerlerinin ortalamaları

	1.Atak	2.Atak	3.Atak	Atak arası
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
WBC (mm ³)	14888,89±5119,19	18195,56±7483,09	17597,78±4377,96	7974,44±1448,57
ANS (mm ³)	8980,00±3602,87	12343,33±6653,45	11448,89±3883,94	3851,11±1519,63
ESR (mm/saat)	39,89±18,11	46,00±20,40	48,44±13,90	6,78±3,80
CRP (mg/L)	81,11±31,56	115,44±50,80	141,00±74,64	4,83±3,88
Ferritin (µg/L)	125,89±132,26	118,78±82,86	170,67±153,58	31,11±22,34
IGA (mg/L)	243,78±282,87	211,00±196,20	211,11±243,96	160,33±189,35
IGM (mg/L)	124,11±62,49	135,11±74,51	116,56±48,68	86,11±13,61
IGG (mg/L)	1056,44±357,95	1071,44±204,78	989,67±88,64	885,22±88,66
SAA (mg/L)	472,22±595,07	413,78±428,42	625,33±690,21	10,89±12,19

SS: standart sapma, WBC: lökosit sayısı, ANS: toplam nötrofil sayısı, ESR: sedimentasyon, IgA: İmmünglobulin A, IgM: immünglobulin M, IgG: immünglobulin G, SAA: serum amiloid A

Olguların atak sırasında üre ortalaması 30,11±9,48 (min. 18- max. 45), kreatinin ortalaması 0,41±0,15 (min. 0,12- max. 0,62) dir. Atak sırasında kaydedilen 0,26±0,10 (min. 0,11- max. 0,42) dir (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların atak sırasında üre, kreatinin değerleri ve protein/kreatinin oranları

Atak sırasında	N	Minimum	Maximum	Mean	St. Sapma
Üre (mg/dl)	9	18	45	30,11	9,48
Kreatinin(mg/dl)	9	0,12	0,62	0,41	0,15
Protein/kreatinin (İDRARDA)	9	0,11	0,42	0,26	0,10

Olguların tedavi, başlama yaşı ve tedavi etkinliğine göre dağılımları tablo 9’de gösterilmiştir. Başlangıç tedavisi olarak bütün olgular antipiretik (NSAİİ ve parasetamol) kullanmıştır. İkinci basamak tedavide iki olgu prednizolon kullanmış olup ateşi düşürmede etkili olduğu tespit edilmiştir. Üç kişi kolşisin kullanmıştır ancak bu olguların ikisinde herhangi bir etki görülmemiş olmakla birlikte iki numaralı olgunun atak sıklığında azalma görülmüş olup bu durumun da mevcut S52N heterozigot mutasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İki kişi kanakinumab kullanmış olup atak sıklığında azalma olup tedaviden fayda gördüklerini belirtmişlerdir. Yalnızca bir kişi dördüncü tedavide anakinra kullanılmış ve etki olarak atak sırasında semptomlarda gerileme görülmüştür (*Tablo 10*).



Tablo 10. Olguların tedavi, başlama yaşı ve tedavi etkinliğine göre dağılımları

Olg u	Tedavi 1	Başlam a yaşı	Tedavi 2	Başlam a yaşı	Tedavi etkinliği	Tedavi 3	Başlam a yaşı	Tedavi etkinliği	Tedavi 4	Başlam a yaşı	Tedavi etkinliği
1	Antipiretik/antiinflamatu ar	12 ay	Prednizolon	2 yaş	Ateş düşürmed e etkili	Kolşisin	2 yaş	Atak sıklığınd a azalma	Anakinr a	2.5 yaş	Atak sırasında semptomlard a gerileme
2	Antipiretik/antiinflamatu ar	24 ay	Kolşisin	5 yaş	Atak sıklığında azalma	-	-	-	-	-	-
3	Antipiretik/antiinflamatu ar	6 ay	Kanakinuma b	1 yaş	Atak sıklığında azalma	-	-	-	-	-	-
4	Antipiretik/antiinflamatu ar	1 yaş	Kolşisin	5 yaş	Etki yok	Kanakinuma b	7 yaş	Atak sıklığınd a azalma	-	-	-
5	Antipiretik/antiinflamatu ar	6 ay	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Antipiretik/antiinflamatu ar	6 ay	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Antipiretik/antiinflamatu ar	18 ay	Kanakinuma b	2,5 yaş	Atak sıklığında azalma	-	-	-	-	-	-
8	Antipiretik/antiinflamatu ar	5 ay	Kolşisin	2 yaş	Etki yok	Kanakinuma b	6 yaş	Atak sıklığınd a azalma	-	-	-
9	Antipiretik/antiinflamatu ar	5 ay	Prednizolon	2 yaş	Ateş düşürmed e etkili	Kanakinuma b	6 yaş	Atak sıklığınd a azalma	-	-	-

Mutasyon tipi ile cinsiyet arasındaki bağlantı incelendiğinde cinsiyet ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 11. Mutasyon tipi ile cinsiyet ilişkisi

		<i>Bening</i>	<i>Patojenik</i>	<i>p</i>
<i>Cinsiyet</i>	<i>Erkek</i>	1 (20,0)	4 (80,0)	0,383
	<i>Kız</i>	2 (50,0)	2 (50,0)	

Tablo 12’de gösterildiği gibi yaş, atak başlangıç yaşı, atakların süresi ve atak sıklığı ile mutasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Mutasyonlar İnfevers veri tabanında S52AN benign, V377I patojenik, G18R patojenik olarak tanımlanmış olup, p.Ile341HisfsTer22, p.Ile341Ileu ve p.Gly219Val mutasyonları henüz tanımlanmamıştır.

Tablo 12. Mutasyonların tipi ile yaş, atak başlangıç yaşı, atakların süresi ve atak sıklığı ilişkisi

		<i>Mean</i>	<i>Std. Deviation</i>	<i>p</i>
<i>Yaş</i>	Bening	7,000	1,0000	1,000
	Patojenik	7,583	4,8210	
<i>Atak başlangıç yaşı</i>	Bening	10,00	12,124	0,433
	Patojenik	9,33	5,574	
<i>Atakların süresi</i>	Bening	5,67	1,528	0,791
	Patojenik	5,67	2,582	
<i>Atak sıklığı</i>	Bening	3,67	,577	0,214
	Patojenik	2,83	,983	

Tablo 13’te olguların mutasyon tipi ile atak esnasında laboratuvar değerleri ilişkisi gösterilmiştir. Buna göre atak esnasındaki WBC, ANS, ESR, CRP, ferritin, üre ve kreatinin değerleri ile mutasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Mutasyon tipi ile IG A, IG M, IG G ve protein/kreatinin oranı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre patojenik mutasyon tipine sahip olgularda IG A, IG M, IG G ve protein/kreatinin oranı daha yüksektir.

Tablo 13. Mutasyon tipi ile atak esnasında laboratuvar değerleri ilişkisi

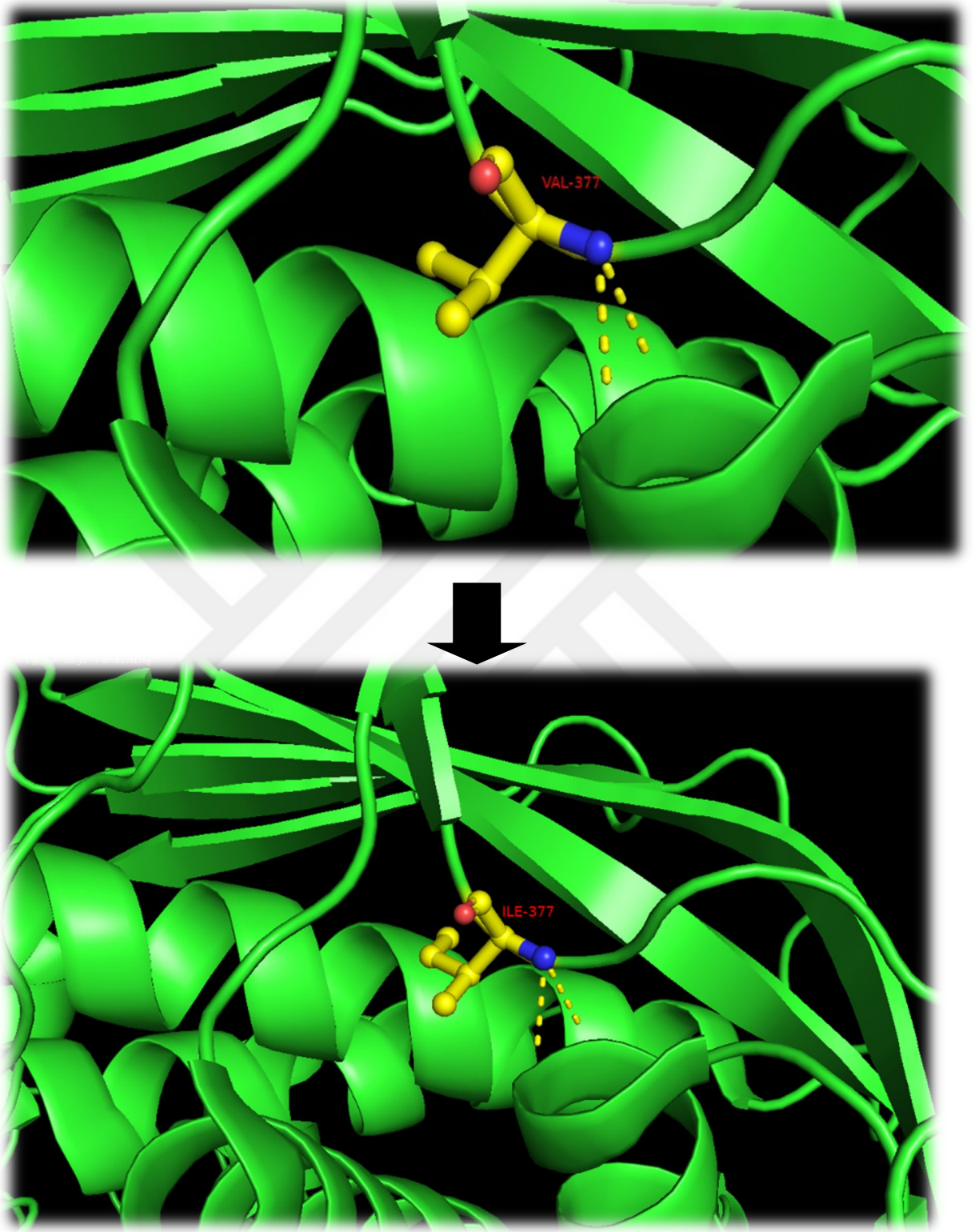
		Mean	Std. Deviation	P
WBC (mm3)	Bening	15888,88	192,45	0,437
	Patojenik	17396,66	5766,16	
ANS (mm3)	Bening	9944,44	254,58	0,439
	Patojenik	11413,88	4330,89	
ESR (mm/saat)	Bening	37,55	5,73	0,606
	Patojenik	48,38	19,09	
CRP (mg/L)	Bening	86,00	24,47	0,154
	Patojenik	125,77	42,71	
Ferritin (µg/L)	Bening	83,33	20,88	0,121
	Patojenik	166,00	137,01	
IGA (mg/L)	Bening	55,88	25,29	0,039
	Patojenik	305,00	259,38	
IGM (mg/L)	Bening	79,66	19,22	0,020
	Patojenik	148,05	37,41	
IGG (mg/L)	Bening	894,00	93,14	0,039
	Patojenik	1111,77	136,16	
SAA (mg/L)	Bening	52,00	65,24	0,039
	Patojenik	729,66	357,54	
Üre (mg/dl)	Bening	28,67	8,38	1,000
	Patojenik	30,83	10,66	
Kreatinin (mg/dl)	Bening	0,39	0,05	0,517
	Patojenik	0,42	0,18	
Protein/kreatinin (idrar)	Bening	0,16	0,04	0,039
	Patojenik	0,31	0,08	

Tablo 14. MVK geninde saptanan nükleotid yer değişimleri ve uygun aminoasit mutasyonları

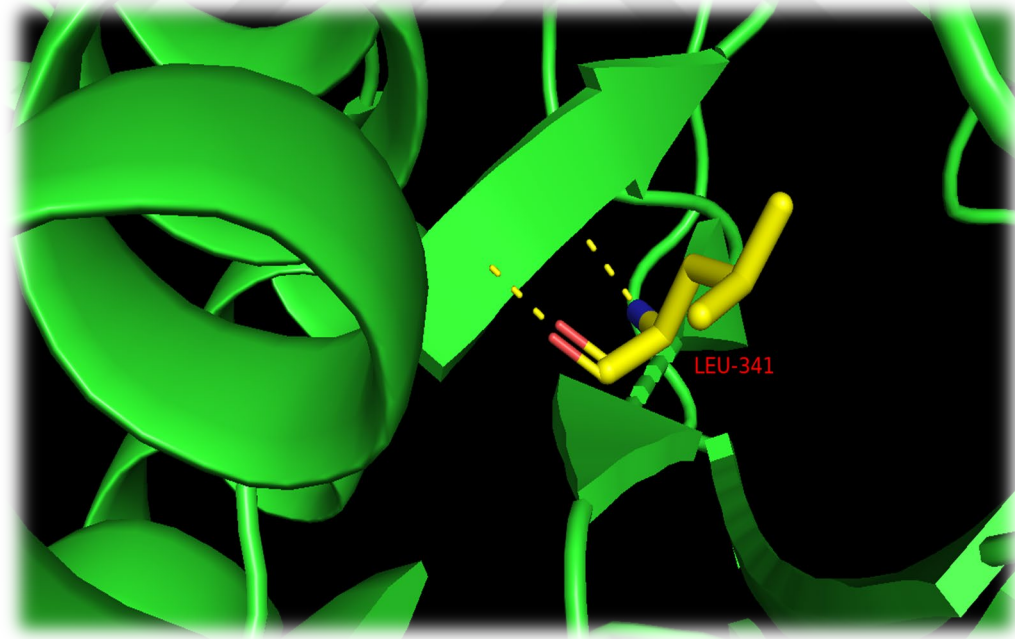
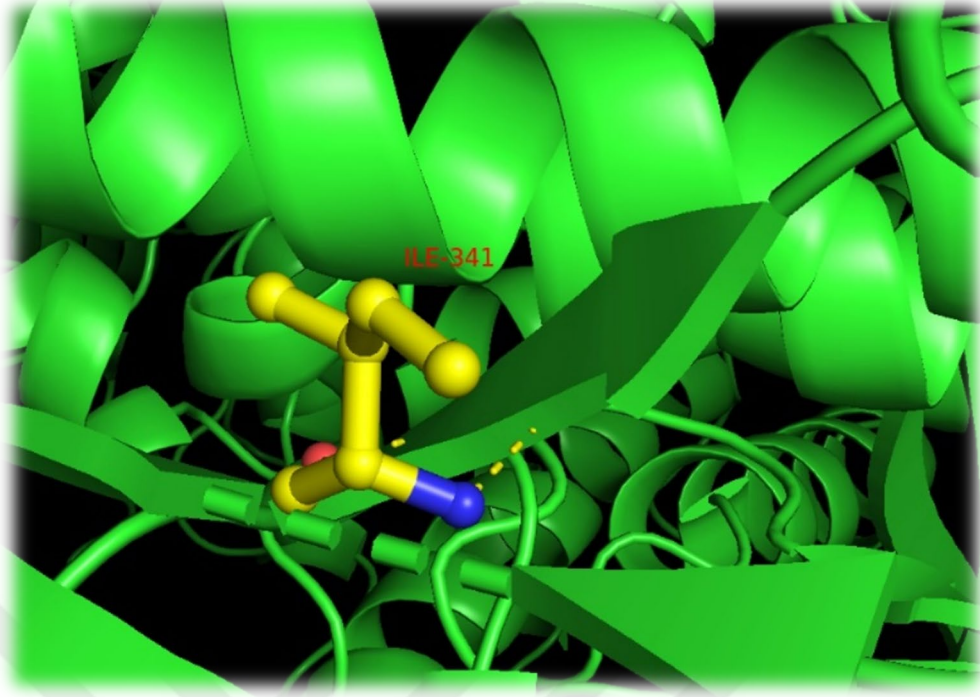
Amino Asit Değişimi	Varyant Tipi	dbSNP	Ekzon	cDNA
p.Val377Ile	SNV	rs28934897	11	c.1129G>A
p.Ser52Asn	SNV	rs7957619	3	c.155G>A
p.Gly18Arg	SNV	rs772552059	2	c.52G>A
p.Gly219Val	SNV	Novel	7	c.656G>T
p.Ile341Leu	SNV	Novel	10	c.1021A>C
p.Ile341Hisfster22	SNV	Novel	10	c.1020_1021insCACTC

Tablo 15. MVK geninde saptanan mutasyonlarını çeşitli biyoinformatik veri tabanlarının kullanımı ile *in silico* değerlendirilmesi

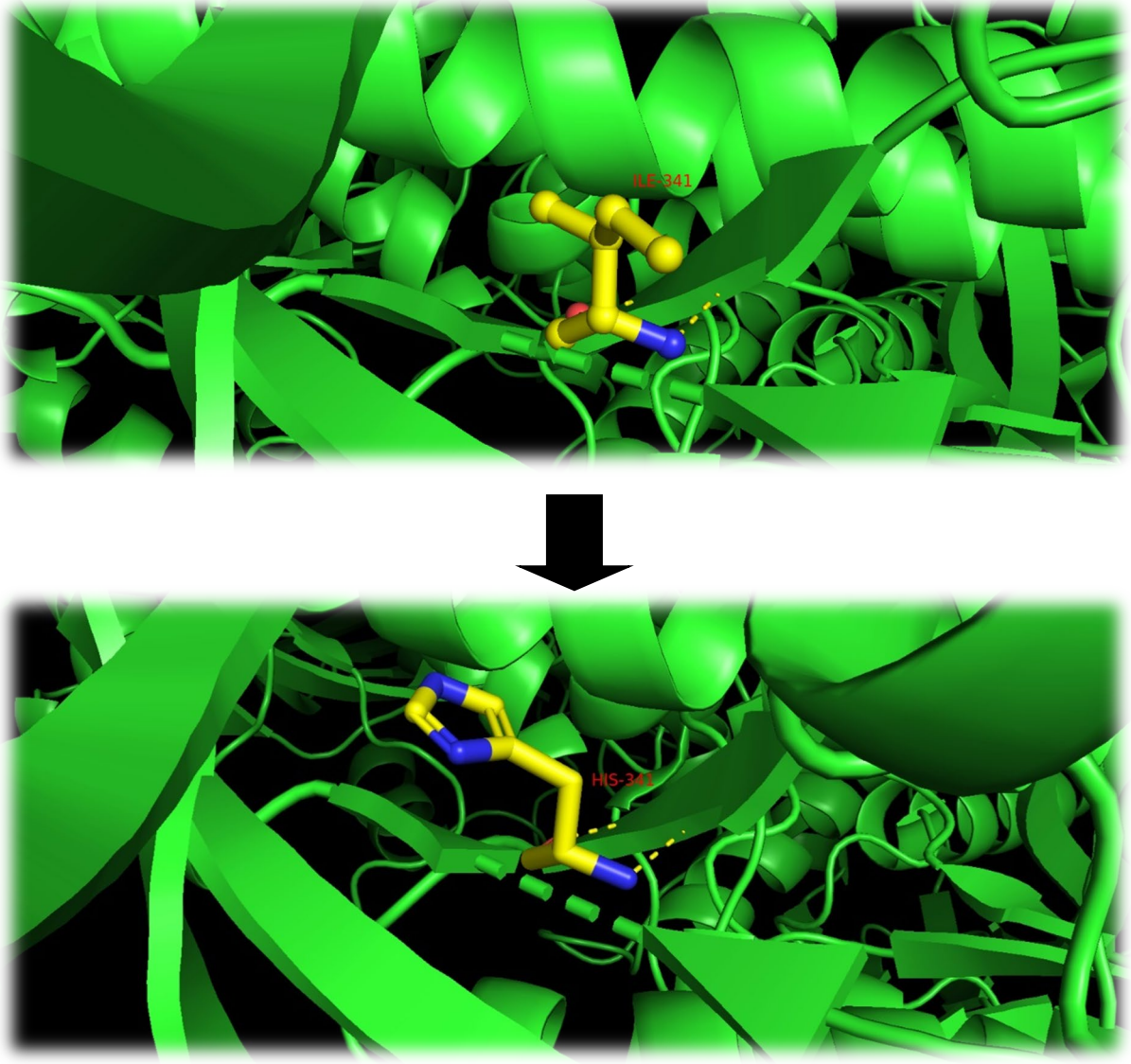
Amino asit değişimi	pp2	pp2-score	SIFT	S-score
p.Val377Ile	BENIGN	0.354	TOLERATED	0.27
p.Ser52Asn	BENIGN	0.000	TOLERATED	0.93
p.Gly18Arg	PROBABLY DAMAGING	1.00	AFFECT PROTEIN FUNCTION	0.00
p.Gly219Val	PROBABLY DAMAGING	0.999	AFFECT PROTEIN FUNCTION	0.03
p.Ile341Leu	BENIGN	0.052	TOLERATED	0.77



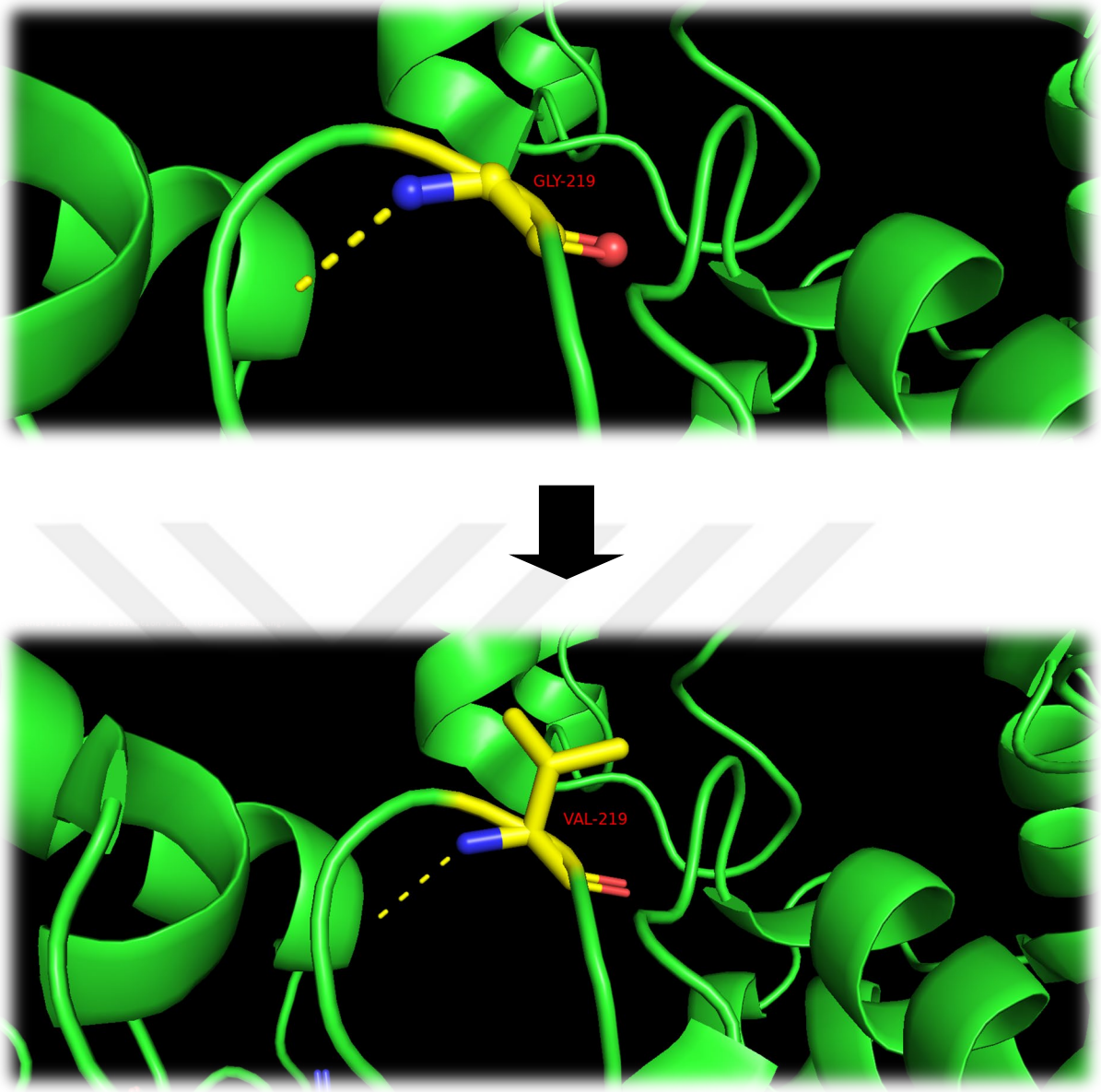
Şekil 11. Val377 yabancı tip aminoasitin mutant Ile377 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi



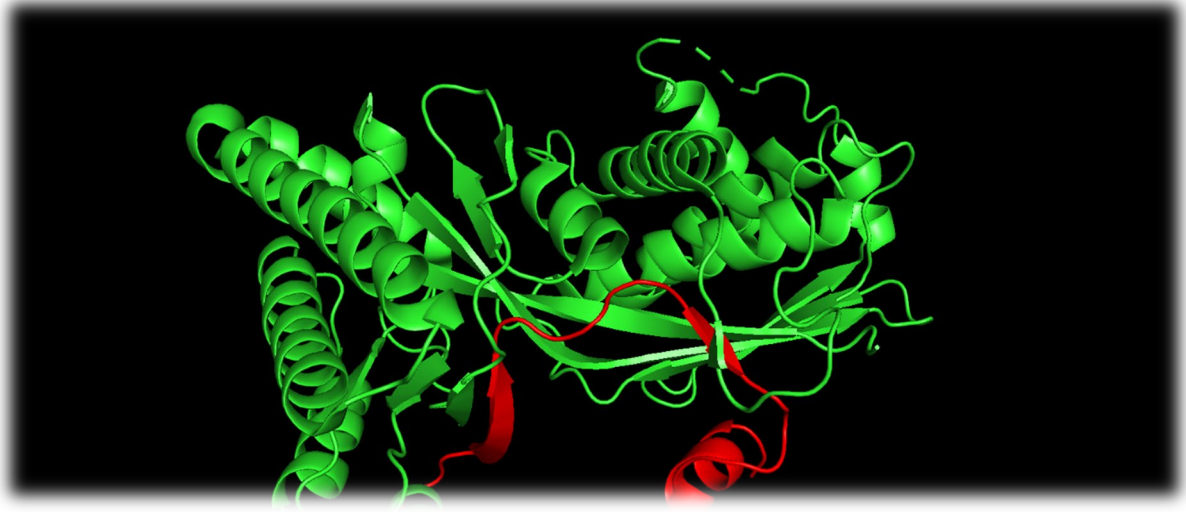
Şekil 12. Ile341 yabani tip aminoasitin mutant Leu 341 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi



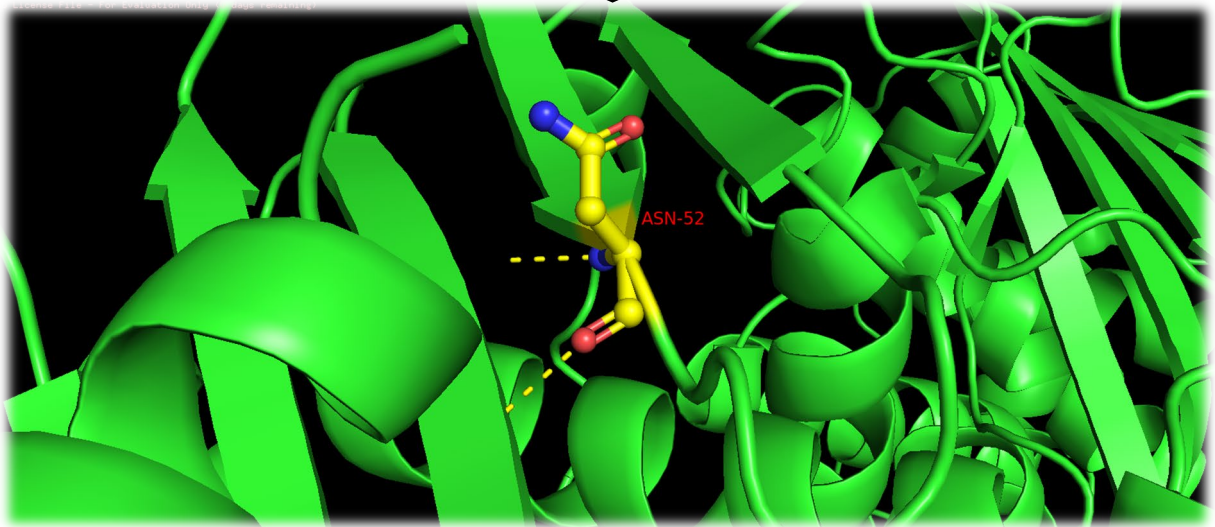
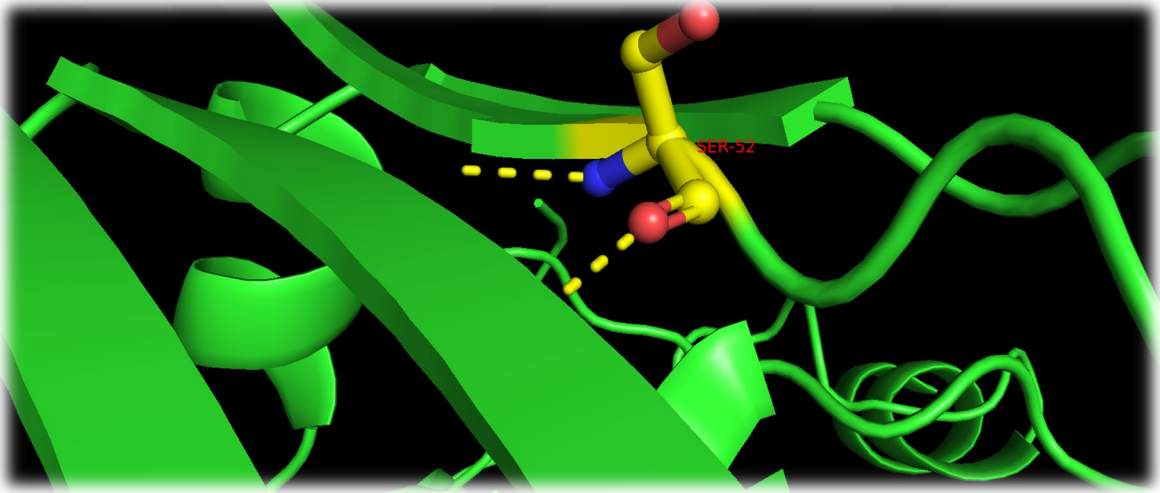
Şekil 13. Ile341 yabani tip aminoasitin mutant His 341 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi



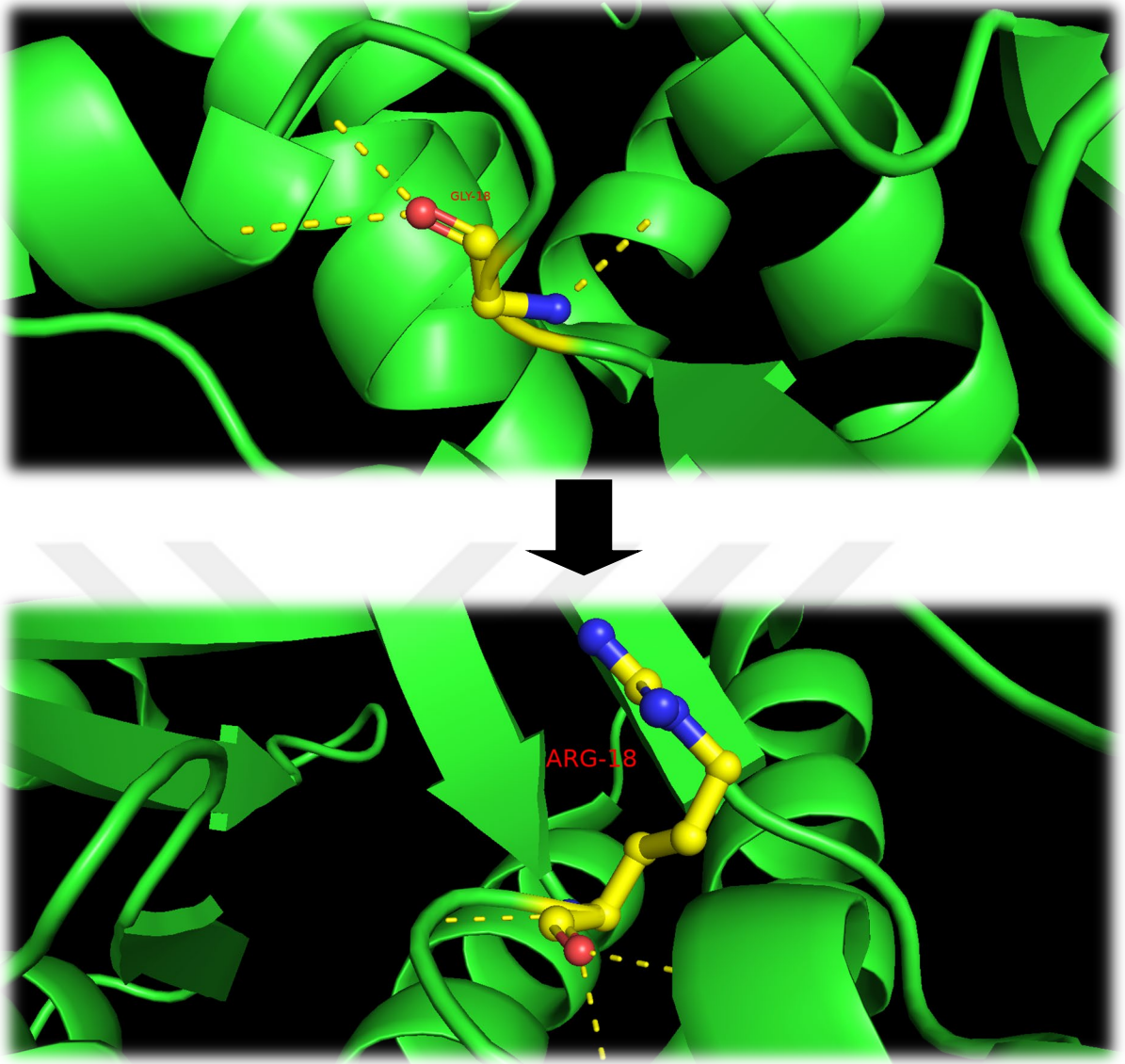
Şekil 14. Gly219 yabani tip aminoasitin mutant Val219 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi



Şekil 15. p.Ile341Hisfster22 mutasyonu



Şekil 16. Ser 52 yabancı tip aminoasitin mutant Asn52 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi



Şekil 17. Gly18 yabancı tip aminoasitin mutant Arg18 dönüşümünün 3 boyutlu modellemesi

5. TARTIŞMA

Mevalonat kinaz eksikliği, ateş ve yaygın inflamasyon ile karakterize nadir görülen bir otoinflamatuvar sendrom olup hastalık; periyodik ateş sendromlarında Hiperimmünglobulin D sendromu (HIDS; MIM no. #260920) ve mevalonik asidüri (MA; MIM no. #610377) olarak iki ayrı fenotipten oluşur. Çalışmamıza 2017-2021 seneleri arasında Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Moleküler Tıp Laboratuvarı'na otoinflamatuvar hastalık şüphesi ile Ege Üniversitesi Çocuk Romatoloji ve Genel Pediatri polikliniklerinden yönlendirilen ve yapılan genetik analiz sonucunda MEFV geninde mutasyon saptanmayan ancak HİDS açısından Mevalonat Kinaz (MVK) geninde mutasyon saptanan HİDS tanısı almış 9 olgu katıldı.

Katılan 9 hastanın hastalık başlama yaşları $9,56 \pm 7,502$ (min. 3- max. 24) ay olarak saptandı. Drenth ve ark. 50 hastalık çalışmada atakların başlama yaşı ortalama 6 ay (74), Ven Der Hilts ve ark.'nın 103 HIDS tanılı çalışmasında semptomların medyan başlangıç yaşı 6 ay olup yaşamın ilk haftasından 10 yıla kadar değiştiği ancak %78'inin ilk atağını yaşamın ilk yılında yaşadığı (73), Eurofever'ın 2016 yılındaki 114 hasta üzerinden yapılan HIDS çalışmasında, ortalama atakların başlangıç yaşı 6 ay (119), Stabile ve ark. çalışmasında atak başlangıç medyan yaşı 3.6 ± 3.5 yıl olarak gösterilmiştir (120). Bizim çalışmamızda hastaların ataklarının başlangıç yaşı ortalama $9,56 \pm 7,502$ ay saptanmış olup en erken başlangıç yaşı 3 ay en geç başlangıç yaşı 24 ay olarak literatürle uyumlu olduğu saptandı.

Literatürde HIDS kız ve erkeklerde eşit saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda da %44,4'ü kız %56,6'sı erkek olarak benzer şekilde bulunmuştur.

Olguların atak sırasında ateşleri 38.5C ile 40C arasında değişirken, atak süresi 3-10 gün ve atak sıklığı iki ile dört hafta içinde farklılık göstermektedir. Yaptığımız literatür araştırmasında Drenth ve ark. 50 vakasında (74) üç ile yedi gün arasında farklılık gösterdiği ve atakların 4-8 haftada bir tekrür ettiği, Van Der Hilst ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %44'ünün yaşamının ilk yılında 12'den fazla atak geçirdiği ve atak sırasında 40C yi bulan ateş olduğu belirtilmiş (73), Eurofever çalışmasında ortalama ateş süresi 4 gün ve yılda 12 atak sıklığının olduğu (119) gösterilmiş olup, Staible ve ark.'nın çalışmasında ateş sürelerinin 3-7 gün ortalama 5 gün sürdüğü sonucuna varılmıştır. Literatüre göre kıyaslama yapıldığında ateş sürelerinin ve derecelerinin benzer olduğu ancak bizim olgularımızda atak aralarını daha az olduğu tespit edildi. Bununla birlikte olguların mevcut olan genetik mutasyonlarından kaynaklı olabileceği düşünülmekte olup ileride tartışılacaktır.

Van Der Hilst ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada ataklara en sık eşlik eden semptomların %87,4 ile lenfadenopati, %84,4 ile abdominal ağrı, %83,5 ile artralji, %71,6 ile ishal, %70,9 ile kusma olduğu belirtilmiş olup; Eurofever çalışmasında (119) %98 ile gastrointestinal sistem tutulumu (GİS semptomlarının da en sık %84 ile karın ağrısı ve %69 ile kusma ve diyare), %90 ile lenfadenopati, %87 ile mukokutanöz tutulum, %79 ile kas iskelet tutulumu olarak gösterilmiştir. Ayrıca Stabile ve ark. Ataklarda en sık %100 ile lenfadenopatinin, %90 ile gastrointestinal sistem tutulumunun, %80 ile kas ve iskelet sistemi tutulumunun olduğunu göstermiştir (120). Vuran ve ark. (121) yaptığı 2022 yılında yayımlanan bir genotip-fenotip çalışmasında epizodlara en sık %100 ile kas-iskelet sistemi tutulumu, %50 ile gastrointestinal sistem ve %50 ile mukokutanöz sistem tutulumunun beraberlik gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda epizodlarla birliktelik gösteren bulgular için 9 hastanın hepsinde abdominal ağrı ve aftöz stomatit görülmüş olup %77,7 ile ishal,

%77,8 ile kusmanın sıklıkla görüldüğü; %66,6 ile lenfadenopatinin ve aynı oranla atraljinin daha düşük görüldüğü tespit edilmiştir.

Retiküloendotelyal sistem tutulumu dikkate alındığında bizim hastalarımızın %66, oranında lenfadenopati (lokalizasyon olarak hepsi servikal bölgede), %55,5 ile lenf bezi hassasiyeti görülürken sadece 1 olguda (%11,1) splenomegali görülmüştür. Van Der Hilst ve ark. çalışmasında %87,4 ile lenfadenopati, %32,4 ile splenomegali (73); Eurofever (119) HIDS vaka grubunda vakaların %90'ında lenfadenopati (%85'inde servikal lenfadenopati, %60'ında ağırlı lenf nodu), Stabile ve ark. (120) çalışmasında vakaların tamamında lenfadenopati gösterilmiştir. Literatür dikkate alındığında lenfadenopatinin olgularımızda daha az oranla ancak sıklıkla görüldüğü, splenomegalinin düşük oranda görüldüğü tespit edilmiştir.

Deri bulguları değerlendirildiğinde Van Der Hilst ve ark. (73) çalışmasında olguların %68,9'unda deri lezyonları (makülopapüler raş, ürtikeryal raş, purpura ve eritema nodozum), %48,5 oranla da aftöz stomatit görülmüş olup; Eurofever'ın 114 olguluk hasta grubunda (119) %87 mukokutanöz tutulum (%68 aftöz stomatit, %39 makülopapüler raş, %15 ürtikeryal lezyon, %28 eksudatif faranjit) tespit edilmiş; Vuran ve arkadaşlarının (121) çalışmasında %50 oranında mukokutanöz tutulum (%17 makülopapüler lezyon, %17 eksudatif faranjit, %17 ürtikeryal lezyon) tespit edilmiş bizim çalışma grubumuzda hastalarının tamamında aftöz stomatit görülmüş olup literatüre göre daha sık; %33,3 ile makülopapüler lezyon literatür ile benzer, %33,3 ile ürtikeryal lezyon diğer çalışmalara kıyasla daha fazla gösterilmiştir.

Bizim vakalarımızda %66,6 oranında artralji görülmekle birlikte hiçbir hastada artrit bulgusu saptanmamıştır. Van Der Hilts ve ark. (73) %83,5 oranında artralji, %55,3 oranında artrit bulgusu göstermiş olup; Eurofever çalışmasında (119) %71 atralji, %28 artirt tespit edilmiş olup, Vuran ve ark. (121) çalışmasında HIDS hastalarının tamamında artralji %17'sinde artrit bulguları görülmüştür. Çalışmamızda eklem bulgularının literatüre göre daha az saptandığı görülmüştür.

Nörolojik olarak değerlendirme yapıldığında Eurofever HIDS olgularının %41'inde nörolojik tutulum (%38 ile baş ağrısı, %24 ile duygu durum değişikliği; %2 ciddi nörolojik tutulum)(119); Vuran ve arkadaşlarının çalışmasındaki HIDS grubunda altı olgudan yalnızca birinde (%17) baş ağrısı olduğu belirtilmiş olup; Van Der Hilst ve ark. (73) çalışma grubunda %63 oranla baş ağrısı tespit edilmiştir. Bizim olgularımızın ise %77,8'inde baş ağrısı olduğu belirtilerek literatüre göre daha fazla görülmüş olup hiçbir hastamızda ciddi nörolojik tutulum görülmemiştir.

MVK geninde V377I en sık görülen mutasyon olup İnfevers veri tabanında V377I mutasyonu patojenik mutasyon olarak gösterilmiştir. D'Ossualdo ve ark.'nın çalışmasında(122) değerlendirilen 15 olgunun 13 tanesinde MVK geninde heterozigot/homozigot V377I mutasyonu tespit edilmiş olup olguların medyan atak başlangıcı 9 ay medyan atak zamanı 5 gün olup vakaların tamamında abdominal ağrı (bunların 10 tanesine ishal eşlik etmekte) ve LAP 10 vakada ise artralji gösterilmiştir. Stabile ve ark. 'nın çalışmasında 10 olgudan yalnızca 2'sinde V377I mutasyonu (%50 heterozigot ve %50 homozigot) saptandığı gösterilmiş olup medyan atak başlangıcı 4 ay olarak tespit edilmiştir. Klinik olarak ise eklem bulguları, LAP ve abdominal ağrı gösterilmiştir(120). Eurofever'ın 114 vakalık hasta grubunun 96'sında V377I (heterozigot/ homozigot) mutasyonu gösterilmiştir. V377I mutasyonu olan (heterozigot/ homozigot) vakaların bu mutasyonu taşımayanlara göre kliniğinin atak sıklığının fazla olduğu, GİS ve kas-eklem ve GİS tutulumunun daha fazla olduğu ancak ciddi tutulum göstermediği saptanmıştır(119).

Çalışmamızda MVK geninde mutasyon saptanan ve HİDS tanısıyla takip edilen 9 hastanın 6'sında V377I mutasyonu saptanmıştır. V377I mutasyonu olan bu hastaların 2 tanesi homozigot, 3 tanesi bileşik heterozigot mutasyon olup; bileşik heterozigot olan hastaların bir tanesinde p.Ile341Hisfsr22 heterozigot ve I341L heterozigot mutasyonu da tespit edilmiştir. Bu iki mutasyon novel mutasyon olup p.Ile341Hisfsr22 mutasyonu SIFT ve missense 3d veri tabanında patolojik olarak değerlendirilmektedir. p.Ile341Leu mutasyonu ise yine aynı veri tabanında benign olarak değerlendirilmekte olup bu durum izolösin ve lösin aminoasitlerinin kimyasal ve fiziksel yapılarının benzerliğinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Olgunun ataklarının 1 yaşında başladığı 40C'yi bulan 3 gün süren ve 4 haftada bir sıklıkla görüldüğü, klinik olarak özellikle şiddetli karına ağrısı, ishal kusma aftöz stomatit görüldüğü belirtilmiştir. Hasta ateşli dönemlerinde başlangıç tedavisi olarak NSAİİ ve parasetamol kullanmış olarak antipiretik etki sağlanmış ancak atak sıklıklarında değişiklik olmamıştır. 2. basamak tedavi olarak prednizolon kullanılmış olup daha çok antipiretik etkisi görülmüştür. Bir dönem kolşisin kullanımı olmuş ancak fayda görmemiştir son tedavi olarak anakinraya başlanmış, hastanın atak süresinde kısalma tespit edilmiştir.

3 numaralı olguda G18R HET/V377I HET mutasyonu saptanmış olup her iki mutasyon da İnfevers veri tabanında patojenik olarak değerlendirilmiştir. Olgunun atakları 0-6 ay arasında başlamış olup 3-4 gün 39C'yi bulan ateş, LAP ve aftöz stomatit ağırlıklı ancak GİS semptomlarının daha az görüldüğü 2-3 hafta aralıklı epizodlar görülmüştür. Başlangıç tedavisi olarak NSAİİ ve parasetamol kullanılmıştır ancak atak sıklığında değişiklik olmaması ve yaşam kalitesi etkilenmesi nedeniyle 2. Basamak tedavi olarak kanakinumaba geçilmiş ve atak sıklığında göze çarpan azalma görülmüştür.

Dört ve dokuz numaralı olgularda V377I mutasyonu homozigot olarak tespit edilmiştir. İki olguda da 1 yaş altında semptomlar başlamış olup her atakta olan aftöz stomatit, ağırlıklı olarak LAP ve abdominal ağrı görülüp daha az ishal ve kusma eşlik etmektedir iki olgu da tedavi olarak kanakinumab kullanımından fayda görmüştür. Literatürle benzer olarak bizim vakalarımızda da çoğunlukla V377I mutasyonu (homozigot/heterozigot) olarak görülmüş olup benzer oranda GİS semptomları ancak daha fazla aftöz stomatit saptandığı ve genel olarak hastalığın klinik seyrini yavaşlatabilmek için biyolojik ajanlara kadar ilerlediği görüldü

7 ve 8 numaralı olgular G219V HET/V377I HET bileşik heterozigot mutasyona sahip olup kardeşler. G129V İnfevers veri tabanında öncesinde tanımlanmamış mutasyon olup klinik geliştiği görülmektedir. Özellikle 7 numaralı olgu 5. Ayda başlayan 10 gün kadar süren ve 4 hafta bir tekrarlayan LAP, şiddetli abdominal ağrı, kusma ve diyareyle birlikte aftöz stomatitin de olduğu bir atağı sırasında plevral efüzyon gelişip yoğun bakım ihtiyacı olacak kadar ağır hastalık geçirmektedir ve iki hasta da kanakinumabdan fayda görmüştür.

2, 5, ve 6 numaralı olgular S52N HET. Mutasyona sahip olan olgulardır. Bu mutasyon İnfevers veri tabanında benign karakterde olmasına rağmen klinik anlamlıdır. 2 numaralı olgunun atakları 2 yaşında iken başlamış olup LAP, boğaz ağrısı, karın ağrısı, aftöz stomatit ile seyreden 39C'yi bulan ateş ile seyretmekte olup ataklar 4 gün sürmekte ve 3 haftada bir tekrarlamaktadır. 5 ve 6 numaralı olgular kardeş olup 3 aylıkken atakları başlamıştır ataklar 6-7 gün sürmekte ve 4 haftada bir tekrarlamakta olduğu belirtilmiştir. Ateşle boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı öncesinde yorgunluk eşlik eden prodromal dönem daha çok artraljinin eşlik ettiği GİS semptomları da görülmektedir. 3 olgunun da kliniği nispeten daha ılımlı seyretmiş ve NSAİİ kullanımdan fayda gördükleri için üst basamak tedaviye çıkılmamıştır. D'Ossualdo ve ark. çalışmasında(122) vaka grubu ile sağlıklı kontrol grubu içerisinde S52N mutasyonunun benzer ölçütte tespit edilmesi nedeniyle polimorfizm olarak tanımlanabileceği gösterilmiştir Stabile ve ark.(120) çalışmasında 10 olgudan oluşan MVK mutasyon belirlenen hasta grubunun yarısında S52N mutasyonu gözlemlenmiştir. Bu olgularda medyan atak başlangıç yaşı 5 ± 4.4 , vakaların tamamında artralji, abdominal ağrı, LAP görüldüğü, 2 olguda aftöz ülser, 1 olguda dermatolojik bulgular görülmüştür. Sonuçta polimorfizmin MVK enzim aktivitesini azaltıcı/inflamatuar yolları tetikleyici bir nedenin olup olmadığının kesin olmadığını da belirtmişlerdir. Vuran ve ark. çalışmasında 6 olgunun 5'nde S52N mutasyonu olduğu, medyan atak başlangıç yaşı 8.4 ± 5.1 , vakaların medyan atak süresi 3,5 gün, 5 vakada artralji, 3'ünde abdominal ağrı, 2'sinde diyare, 1'inde kusma ve 2 hastada LAP tespit edilmiş olup klinik olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir(121).

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Moleküler Tıp Laboratuvarı'na otoinflamatuvar hastalık şüphesi ile Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Romatoloji ve Genel Pediatri polikliniklerinden yönlendirilen 2017-2021 yılları arasında yeni Yeni Nesil Dizileme sonucunda MEFV geninde mutasyon saptanmayan ancak MVK geninde mutasyon saptanan HIDS tanısı almış 9 olgu dahil edildi. 4'ünde V377I bileşik heterozigot (1 olguda p.Ile341HisfsTer22 HET/ p.Ile341leu HET novel mutasyonlar, 1 olguda p.Gly18Arg HET., 2 olguda p.Gly219Val HET novel mutasyon ile bileşik heterozigot) 2 olguda V377I homozigot, 3 olguda S52N heterozigot mutasyon saptanmıştır. Nadir olarak görüldüğü düşünülse de klinik şüphe uyandıran hastalarda genetik analiz mutlaka istenmelidir.

2. Literatürde en sık patojen mutasyon V377I bizim olgularımızda da çoğunlukta idi. HIDS otozomal resesif kalıtım gösteren monogenik otoinflamatuvar hastalık olmasına rağmen V377I heterozigot olsa bile olgularımızda hastalık oluşturduğu görülmüştür. Veri tabanlarında benign karakterde gösterilen S52N mutasyonu heterozigot olmasına rağmen HIDS kliniği oluşturduğu görülmüştür. Bu bağlamda HIDS genetiğiyle alakalı ileri moleküler incelemeler yapılarak patojenitenin değerlendirilmesi için farklı bir sınıflama yapılması gerekmektedir.

3. Üç adet novel mutasyon tespit edilmiştir p.Ile341leu mutasyonu veri tabanlarında muhtemel benzer yapısal aminoasitlerin birbirine dönüşümü olması sebebiyle patojenite oluşturmamasının beklenmediği belirtilmiş olup V377I mutasyonu ile birlikte bileşik heterozigot olması nedeniyle hastalık kliniğine sebep olduğu düşünülmektedir

4. Novel mutasyonlardan olan p.Ile341HisfsTer22 mutasyonunun stop kodon oluşturmuş olması nedeniyle HIDS kliniğine sebep olmuştur. Yine novel mutasyon olan p.Gly219Val mutasyonu V377I mutasyonu ile birlikte bileşik heterozigot olması sebebiyle hastalığa neden olduğu düşünülmüştür.

5. Çalışmaya alınan 9 olgunun atak başlangıç yaşları ise $9,56 \pm 7,502$ aydır. Tanıda gecikme olguların ve ebeveynlerin hayat kalitesini fazlasıyla etkilemektedir. Bu sebepten Yeni genetik analiz metotlarının kullanılması ve farkındalığın artırılması ile erken tanı konarak HIDS'e spesifik tedavinin erken başlanması sağlanmalıdır. Olgularımızda da Yeni Nesil Dizileme metodu kullanılarak tanılarının artırılması hedeflenmiştir.

6. Tekrarlayan ateş ve abdominal ağrı ataklarıyla gelen hastalarda ülkemizde sık görülmesi nedeniyle FMF ilk akla gelen periyodik ateş sendromlarından ancak benzer laboratuvar bulguları olan benzer şikayetlere ek aftöz stomatit, LAP, GİS semptomları olan hastalarda HIDS de akla gelmelidir.

7. Hastaların ateşli ataklarının başlamasıyla birlikte tanı konulana kadar semptomatik tedavilerin kullanıldığı görülmüş olup HIDS tanısının kesinleştirilmesi ile birlikte anti IL-1 tedavisinden belirgin fayda gördükleri tespit edilmiştir. HIDS IL-1 salınımının artması ile karakterize bir inflamazomapati olması nedeniyle kanakinumab ve anakinra gibi IL-1 inhibitörlerinin tedavide öncelikli olmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Of Puerto Rico S, Juan ; Reimann HA. Regularly Periodic Fever of Eleven Years' Duration: Report of a Case [Internet]. Vol. 196, Acta med. Scandinav. (Hilding Berglund Sapp.). 1946. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
2. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
3. van der Meer JWM, Radl J, Meyer CJLM, Vossen JM, van Nieuwkoop JA, Lobatto S, et al. Saturday 19 May 1984 HYPERIMMUNOGLOBULINAEMIA D AND PERIODIC FEVER: A NEW SYNDROME.
4. Mcdermott MF, Aksentijevich I, Rô Me Galon J, Mcdermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes lies, we found six different missense mutations of the. Vol. 97, Cell. 1999.
5. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. Vol. 18, Current Opinion in Rheumatology. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
6. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. Vol. 61, Arthritis Care and Research. 2009. p. 1447–53.

7. Ozen S, Karaaslan Y, Saatci O, Koroglu A. Terms and conditions Privacy policy Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study [Internet]. Vol. 25, Journal of Rheumatology. 1998. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0031774934&partnerID=40&md5=46f0d5bf7f92e1548dcc42418ab862e0>

8. J P Drenth, C J Haagsma, J W van der Meer. Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome The Clinical Spectrum in a Series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* . 1994;73(3):133–44.
9. Simon A, Mariman EC, van der Meer JWM, Drenth JPH. A founder effect in the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Am J Med.* 2003 Feb 1;114(2):148–52.
10. Hammoudeh M. Hyperimmunoglobulinemia D syndrome in an Arab child. *Clin Rheumatol.* 2005 Feb;24(1):92–4.
11. D’Osualdo A, Picco P, Caroli F, Gattorno M, Giacchino R, Fortini P, et al. MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever. *European Journal of Human Genetics.* 2005 Mar;13(3):314–20.
12. Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Vol. 21, *Nature Medicine*. Nature Publishing Group; 2015. p. 677–87.
13. Kumagai Y, Akira S. Identification and functions of pattern-recognition receptors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010 May;125(5):985–92.
14. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. Vol. 140, *Cell*. Elsevier B.V.; 2010. p. 805–20.
15. Blasius AL, Beutler B. Intracellular Toll-like Receptors. Vol. 32, *Immunity*. 2010. p. 305–15.
16. Beutler BA. TLRs and innate immunity. Vol. 113, *Blood*. American Society of Hematology; 2009. p. 1399–407.
17. Mukherjee S, Huda S, Sinha Babu SP. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. Vol. 90, *Scandinavian Journal of Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019.
18. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. Vol. 140, *Cell*. Elsevier B.V.; 2010. p. 821–32.
19. Motta V, Soares F, Sun T, Philpott DJ. Nod-like receptors: Versatile cytosolic sentinels. *Physiol Rev.* 2015 Jan 1;95(1):149–78.

20. Inohara N, Nuñez G. NODS: Intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. Vol. 3, *Nature Reviews Immunology*. 2003. p. 371–82.
21. Shaw MH, Reimer T, Kim YG, Nuñez G. NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors. Vol. 20, *Current Opinion in Immunology*. 2008. p. 377–82.
22. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL- β . *Mol Cell*. 2002 Aug 1;10(2):417–26.
23. Boyden ED, Dietrich WF. Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin. *Nat Genet*. 2006 Feb;38(2):240–4.
24. Mathur A, Hayward JA, Man SM. Molecular mechanisms of inflammasome signaling. *J Leukoc Biol*. 2017 Aug 30;jlb.3MR0617-250R.
25. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. Vol. 20, *Current Rheumatology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
26. de Torre-Minguela C, del Castillo PM, Pelegrín P. The NLRP3 and pyrin inflammasomes: Implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. Vol. 8, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
27. Sutterwala FS, Mijares LA, Li L, Ogura Y, Kazmierczak BI, Flavell RA. Immune recognition of *Pseudomonas aeruginosa* mediated by the IPAF/NLRC4 inflammasome. *Journal of Experimental Medicine*. 2007 Dec 24;204(13):3235–45.
28. Miao EA, Ernst RK, Dors M, Mao DP, Aderem A. *Pseudomonas aeruginosa* activates caspase 1 through Ipaf [Internet]. 2007. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0712183105
29. Mariathasan S, Newton K, Monack DM, Vucic D, French DM, Lee WP, et al. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf [Internet]. 2004. Available from: www.nature.com/nature
30. Suzuki T, Franchi L, Toma C, Ashida H, Ogawa M, Yoshikawa Y, et al. Differential regulation of caspase-1 activation, pyroptosis, and autophagy via Ipaf and ASC in *Shigella*-infected macrophages. *PLoS Pathog*. 2007 Aug;3(8):1082–91.

31. Lamkanfi M, Amer A, Kanneganti TD, Muñoz-Planillo R, Chen G, Vandenabeele P, et al. The Nod-Like Receptor Family Member Naip5/Birc1e Restricts *Legionella pneumophila* Growth Independently of Caspase-1 Activation . *The Journal of Immunology*. 2007 Jun 15;178(12):8022–7.
32. Franchi L, Amer A, Body-Malapel M, Kanneganti TD, Özören N, Jagirdar R, et al. Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1 β in salmonella-infected macrophages. *Nat Immunol*. 2006 Jun;7(6):576–82.
33. Franchi L, Warner N, Viani K, Nuñez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. Vol. 227, *Immunological Reviews*. 2009. p. 106–28.
34. Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, et al. Cutting Edge: NF- κ B Activating Pattern Recognition and Cytokine Receptors License NLRP3 Inflammasome Activation by Regulating NLRP3 Expression. *The Journal of Immunology*. 2009 Jul 15;183(2):787–91.
35. Kelley N, Jeltama D, Duan Y, He Y. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
36. Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. Vol. 33, *Clinical and Experimental Dermatology*. 2008. p. 1–9.
37. Jin T, Perry A, Jiang J, Smith P, Curry JA, Unterholzner L, et al. Structures of the HIN Domain: DNA Complexes Reveal Ligand Binding and Activation Mechanisms of the AIM2 Inflammasome and IFI16 Receptor. *Immunity*. 2012 Apr 20;36(4):561–71.
38. Kumari P, Russo AJ, Shivcharan S, Rathinam VA. AIM2 in health and disease: Inflammasome and beyond. Vol. 297, *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 83–95.
39. Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Juliana C, Solorzano L, Kang S, Wu J, et al. The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to *Francisella tularensis*. *Nat Immunol*. 2010 May;11(5):385–93.
40. Rathinam VAK, Jiang Z, Waggoner SN, Sharma S, Cole LE, Waggoner L, et al. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat Immunol*. 2010 May;11(5):395–402.

41. Lugrin J, Martinon F. The AIM2 inflammasome: Sensor of pathogens and cellular perturbations. Vol. 281, Immunological Reviews. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 99–114.
42. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between Pyrin and the Apoptotic Speck Protein (ASC) Modulates ASC-induced Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Oct 19;276(42):39320–9.
43. Yu JW, Fernandes-Alnemri T, Datta P, Wu J, Juliana C, Solorzano L, et al. Pyrin Activates the ASC Pyroptosome in Response to Engagement by Autoinflammatory PSTPIP1 Mutants. *Mol Cell*. 2007 Oct 26;28(2):214–27.
44. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, et al. Pyrin binds the PSTPIP1CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway [Internet]. National Institutes of Health. 2003. Available from: www.pnas.org.
45. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashardes S, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2002 Jan 16;11(8):961–9. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/11/8/961/638530>
46. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. Vol. 10, *Frontiers in immunology*. NLM (Medline); 2019. p. 1745.
47. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):237–41.
48. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016 Jul 19;17(8):914–21.
49. Frenkel J, Houten S, Wanders RJA, Rijkers G, Ziekenhuis SA. Mevalonate kinase deficiency and Dutch type periodic fever Polysaccharide conjugate vaccines View project clinical research View project [Internet]. Vol. 18, *Clin Exp Rheumatol*. 2000. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/12370608>
50. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature PublishingGroup*. 1990 Feb 1;343(6257):425–30.

51. Buhaescu Irina, Izzedine Hassane. Mevalonate pathway: A review of clinical and therapeutical implications. Vol. 40, Clinical Biochemistry. 2007. p. 575–84.
52. Hinson DD, Chambliss KL, Toth MJ, Tanaka RD, Gibson KM. Post-translational regulation of mevalonate kinase by intermediates of the cholesterol and nonsterol isoprene biosynthetic pathways. J Lipid Res. 1997 Nov;38(11):2216–23.
53. van der Burgh R, ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. Vol. 147, Clinical Immunology. Academic Press Inc.; 2013. p. 197–206.
54. Galeotti C, Georgin-Lavialle S, Sarabay G, Touitou I, Koné-Paut I. Mevalonate kinase deficiency in 2016. Vol. 39, Revue de Medecine Interne. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 265–70.
55. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: Current perspectives. Vol. 9, Application of Clinical Genetics. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 101–10.
56. Houten SM, Frenkel J, Rijkers GT, Wanders RJA, Kuis W, Waterham HR. Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor in Hyper-IgD and periodic fever syndrome. Human Molecular Genetics [Internet]. 2002 Jun 20;11(25):3115–24. Available from: <http://hmg.oxfordjournals.org/>
57. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome [Internet]. Vol. 22, nature genetics •. 1999. Available from: <http://genetics.nature.com>
58. Cuisset L, Drenth JP, Simon A, Vincent MF, van der Velde Visser S, van der Meer WM, et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. European Journal of Human Genetics [Internet]. 2001;9:260–6. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov
59. Mandey SHL, Schneiders M, Koster J, Waterham HR. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. Hum Mutat. 2006 Aug;27(8):796–802.
60. <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=3>.
61. van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, Carbo EC, Slofstra M, Arostegui JJ, et al. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary

- recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet*. 2018 Aug 1;55(8):530–7.
62. G Hoffmann KMGIKBPIBRSWLS. Mevalonic Aciduria an Inborn Error of Cholesterol and Nonsterol Isoprene Biosynthesis. *N Engl J Med*. 1986;1610–4.
 63. POLL-THE B. T., FRENKEL J., HOUTEN S. M., KUIS W., DURAN M., DEKONING T. J., et al. Mevalonic aciduria in 12 unrelated patients with hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23:363–6.
 64. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SHL, Buurman SWM, Houten SM, Wanders RJA, et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1 β secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Oct 1;46(10):2794–803.
 65. Mandey SHL, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1 β secretion. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3690–5.
 66. Xu JF, Washko GR, Nakahira K, Hatabu H, Patel AS, Fernandez IE, et al. Statins and pulmonary fibrosis the potential role of NLRP3 inflammasome activation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 1;185(5):547–56.
 67. Pfeffer S, Aivazian D. Targeting Rab GTPases to distinct membrane compartments. Vol. 5, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2004. p. 886–96.
 68. Carta S, Tassi S, Delfino L, Omenetti A, Raffa S, Torrisi MR, et al. Deficient production of IL-1 receptor antagonist and IL-6 coupled to oxidative stress in cryopyrin-associated periodic syndrome monocytes. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1577–81.
 69. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2011 Jan 13;469(7329):221–6.
 70. Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VAK, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2011 Mar;12(3):222–30.
 71. Bodar EJ, van der Hilst JCH, van Heerde W, van der Meer JWM, Drenth JPH, Simon A. Defective apoptosis of peripheral-blood lymphocytes in hyper-IgD and periodic fever syndrome. 2007 Oct 11; Available from: www.bloodjournal.org

72. Normand S, Massonnet B, Delwail A, Favot L, Cuisset L, Grateau G, et al. Specific increase in caspase-1 activity and secretion of IL-1 family cytokines: A putative link between mevalonate kinase deficiency and inflammation. Vol. 20, European Cytokine Network. 2009. p. 101–7.
73. van der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, van der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine*. 2008 Nov;87(6):301–10.
74. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1994 May;73((3):133–44.
75. Loeliger AE, Kruize AA, Bijlsma JWJ, Derksen RHW. Arthritis in hyperimmunoglobulinaemia D. Vol. 52, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993. p. 81.
76. Drenth JPH, Boom BW, Toonstra J, van der Meer JWM. Cutaneous Manifestations and Histologic Findings in the Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome Background and Design: The hyperimmunoglobulinemia D (hyper-IgD) syndrome is characterized by recurrent. *Arch Dermatology* [Internet]. 1994 Jan;130:59–65. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>
77. Simon A, Cuisset L, Vincent MF, van der Velde-Visser SD, Delpech M, Jos ;, et al. Molecular Analysis of the Mevalonate Kinase Gene in a Cohort of Patients with the Hyper-IgD and Periodic Fever Syndrome: Its Application as a Diagnostic Tool Background: The hyper-IgD and periodic fever syndrome (HIDS). *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 Oct 4;135(5):338–43. Available from: www.annals.org
78. Ostuni P, Vertolli U, Marson P. Atypical with Hypergammaglobulinaemia D Syndrome Amyloidosis An Overlap with Familial Mediterranean Fever? Vol. 15, *Clinical rheumatology*. 1996.
79. van der Hilst JCH, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. Vol. 5, *Clinical and Experimental Medicine*. 2005. p. 87–98.
80. Siewert R, Ferber J, Horstmann RD, Specker C, Heering PJ, Timmann C. Hereditary Periodic Fever With Systemic Amyloidosis: Is Hyper-IgD Syndrome Really a Benign Disease? *American Journal of Kidney Diseases*. 2006 Sep;48(3).

81. Kallianidis AF, Ray A, Goudkade D, de Fijter JW. Amyloid A amyloidosis secondary to hyper IgD syndrome and response to IL-1 blockage therapy. *Neth J Med*. 2016 Jan;74(1):43–6.
82. Lachmann HJ, Goodman HJB, Andrews PA, Gallagher H, Marsh J, Breuer S, et al. AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: A report of two cases. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):2010–4.
83. Obici L, Manno C, Muda AO, Picco P, D’Osualdo A, Palladini G, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2966–9.
84. Å Haraldsson A, R Weemaes CM, Å Nasdo Å Ttir SJ, È Å Lafsson OO, van Wiel G de, È Ertz JG, et al. Serum ImmunoglobulinD in Infants and Children. *Scand J Immunol*. 1999;51:415–8.
85. Saulsbury FT. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS) in a child with normal serum IgD, but increased serum IgA concentration. *Journal of Pediatrics*. 2003 Jul 1;143(1):127–9.
86. di Rocco M, Caruso U, Waterham HR, Picco P, Loy A, A Wanders RJ. Mevalonate kinase deficiency in a child with periodic fever and without hyperimmunoglobulinaemia D. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24:411–2.
87. van der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, van der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine*. 2008 Nov;87(6):301–10.
88. Klasen IS, Göertz JHC, van de Wiel GAS, Weemaes CMR, van der Meer JWM, Drenth JPH. Hyper-immunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(1):58–61.
89. Bijzet J, M Voorbij HA, Mantovani A, M Van Der Meer JW, H Drenth JP, Simon AA, et al. Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response. *J Intern Med* [Internet]. 2004;256:247–53. Available from: <http://www.graphpad.com>
90. van der Hilst JCH, Drenth JPH, Bodar EJ, Bijzet J, van der Meer JWM, Simon A. Serum amyloid A serum concentrations and genotype do not explain low incidence of amyloidosis in Hyper-IgD syndrome. *Amyloid*. 2005 Jun;12(2):115–9.

91. Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JGN, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* [Internet]. 1999;22:178–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gen->
92. Fischel DR, Grose C. Periodic fever in children with hyperimmunoglobulinemia D and mevalonate kinase mutations. Vol. 24, *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005. p. 573–4.
93. Frenkel J, Willemsen MAAP, Weemaes CMR, Dorland L, Mayatepek E. Increased urinary leukotriene E4 during febrile attacks in the hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Arch Dis Child*. 2001;85(2):158–9.
94. Drenth J.P., van der Meer J. W. Hereditary Periodic Fever. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2001;345(24):1748–57. Available from: www.nejm.org
95. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug 1;78(8):1025–32.
96. Jeyaratnam J, Frenkel J. Management of Mevalonate Kinase Deficiency: A Pediatric Perspective. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
97. Hoffmann G, Charpentier C, Mayatepek E, Mancini J, Leichsenring M, Divry P, et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. *Pediatrics* . 1993 May;91(5):915–21.
98. Simon A, Drewe E, van der Meer JWM, Powell RJ, Kelley RI, Stalenhoef AFH, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 May;75(5):476–83.
99. Picco P., Gattorno M., di Rocco M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of hyper-IgD syndrome. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2001;904. Available from: www.annrheumdis.com
100. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JPH, van der Meer JWM, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis*. 2011 Dec;70(12):2155–8.

101. Drenth JPH, van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Schalkwijk CG, van der Meer JWM. Cytokine Activation During Attacks of the Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. *Blood*. 1995;85(12):3586–93.
102. Stoffels M, Jongekrijg J, Remijn T, Kok N, van der Meer JWM, Simon A. TLR2/TLR4-dependent exaggerated cytokine production in hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015 Feb 1;54(2):363–8.
103. Arkwright P, Arkwright PD, Mcdermott MF, Houten SM, Frenkel J, Waterham HR, et al. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. Vol. 130, *Clin Exp Immunol*. 2002.
104. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003 Sep 1;48(9):2645–51.
105. Bodar EJ, van der Hilts JCH, Drenth JPH, van der Meer JWM, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Netherlands The Journal of Medicine*. 2005;63(7):260–4.
106. Shendi HM, Walsh D, Edgar JDM. Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):249–51.
107. Topaloğlu R, Ayaz NA, Waterham HR, Yüce A, Gumruk F, Sanal Ö. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up. *Clin Rheumatol*. 2008;27(10):1317–20.
108. Demirkaya E, Caglar MK, Waterham HR, Topaloglu R, Ozen S. A patient with hyper-IgD syndrome responding to anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol*. 2007 Oct;26(10):1757–9.
109. Tsitsami E, Papadopoulou C, Speletas M. A Case of Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome Successfully Treated with Canakinumab. *Case Rep Rheumatol*. 2013;2013:1–4.

110. Dinarello CA, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. Vol. 25, *Seminars in Immunology*. 2013. p. 469–84.
111. Haar N ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):678–85.
112. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012 Oct;51(10):1855–9.
113. Curtis CD, Fox CC. Treatment of adult hyper-IgD syndrome with canakinumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015 Sep 1;3(5):817–8.
114. Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, Pugliese AL, Avallone L, Federico G, et al. Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D/periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2006 Nov;27(1):97–100.
115. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouvière C, Bruno D, Kone-Paut I, Sarles J, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inher Metab Dis*. 2006;29(6):763.
116. Kostjukovits S, Kalliokoski L, Antila K, Korppi M. Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience. Vol. 174, *European Journal of Pediatrics*. Springer Verlag; 2015. p. 707–14.
117. Musters A, Tak PP, Baeten DLP, Tas SW. Anti-interleukin 6 receptor therapy for hyper-IgD syndrome. 2015; Available from: <http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>.
118. Shendi HM, Devlin LA, Edgar JD. Interleukin 6 blockade for hyperimmunoglobulin d and periodic fever syndrome. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2014 Mar;20(2):103–5.
119. ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis and Rheumatology*. 2016 Nov 1;68(11):2795–805.

120. Stabile A, Compagnone A, Napodano S, Raffaele CGL, Patti M, Rigante D. Mevalonate kinase genotype in children with recurrent fevers and high serum IgD level. *Rheumatol Int.* 2013 Dec;33(12):3039–42.
121. Vuran G, Berdeli A. Next-Generation Sequencing Analysis of MVK, NLRP3, TNFRSF1A, and PSTPIP1 Genes in Patients without MEFV Gene Variation and Genotype–Phenotype Correlation. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2022 Apr 29;9(2):62–7. Available from: <https://www.eurjrheumatol.org/en/next-generation-sequencing-analysis-of-mvk-nlrp3-tnfrsf1a-and-pstpip1-genes-in-patients-without-mefv-gene-variation-and-genotype-phenotype-correlation-133464>
122. D’Osualdo A, Picco P, Caroli F, Gattorno M, Giacchino R, Fortini P, et al. MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever. *European Journal of Human Genetics.* 2005 Mar;13(3):314–20.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

Ege Üniv. Evrak Tarih ve Sayısı: 25.04.2022-E.664733



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-99166796-050.06.04-664733
Konu : Onay Kararı 22-4.1T/29

Prof. Dr. Afif BERDELİ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
(Çocuk Romatoloji Bilim Dalı)

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "Çocuklarda Hiper Ig D Sendromunun (Mevlanat Kinaz Eksikliği) Retrospektif Değerlendirme ile Klinik Karakterizasyonu, Genetik Tanısı ve Bireysel Tedavi Hedefi" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz onay kararı ekte sunulmaktadır.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek kurum iznini gösterir belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin (daha öncesinde sunulmamış ise) Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve sonuç raporunun kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar, tarih ve sayısı bildirilerek Etik Kurul Bilgilendirme formu ile yapılması gerekmektedir.

Varsa Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSU29E9V6Z

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/ege-universitesi-ebys>

Adres:Ege Üniversitesi Rektörlüğü Gençlik Cad. No:12 35040 Bornova/İzmir

Telefon:

Web: www.ege.edu.tr

Kep Adresi: egeuniversitesi@egeuniversitesi.hes03.kep.tr

Bilgi için: Aylin ÇEVİK
Unvanı: Veri Kayıt Elemanı



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 2. Bilgilendirilmiş Onam Formu (Çocuk)

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (ÇOCUK)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Çocuklarda Hiper Ig D Sendromun (Mevolanat Kinaz Eksikliği) Retrospektif Değerlendirme ile Klinik Karakterizasyonu, Genetik Tanısı ve Bireysel Tedavi Hedefi
<u>Bu çalışmanın amacı ne?</u> <u>Çocuklarda ara ara ateşlenme ile bazı başka rahatsızlıkların da görüldüğü senin hastalığının (hiperimmünglobulinD sendromu) diğer hastalıklardan ayırt edebilmek, bu hastalığın erken tanınmasını sağlayabilmek, kandaki belirli değişiklikler ile belirtilerin uyumunu sağlayıp tedavi planı oluşturabilmek ve senin gibi çocuklara yardımcı olabilmek</u>
<u>Size nasıl bir uygulama yapılacaktır?</u> <u>Bu çalışmada sana hiçbir girişimsel bir uygulama (Kan alma, cerrahi operasyon, ilaç tedavisi vb.) yapılmayacaktır. Çalışmada senin rahatsızlığın olduğu dönemde ailen hastaneye getirdiğinde senden alınan kan örneğinde bazı değişiklikler görülmüş olup; bu dönemdeki şikayetlerinin neler olduğunu, ayrıca kullandığın ilaçların senin hastalığına iyi gelip gelmediğini senden ve ailenden öğrenmek istiyoruz. Seninle ilgili olarak Yaş, Cinsiyet ve rahatsızlığının ne olduğu hariç hiçbir kişisel bilgisi (İsmi, Soyismi, T.C kimlik numarası vs.) çalışmada kullanılmayacaktır.</u>
klı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? yokur
Ne kadar zamanınızı alacak? Senin çok fazla zamanını almayacağız yaklaşık 10 dakikanızı alacak şekilde sana ve ailene birkaç soru soracağız

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Senin gibi yaklaşık 25 tane çocuk olacak
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Senden herhangi bir kan alınmayacak daha önce alınmış olan kanından örnekler incelenecek ve kanındaki değişiklikler senin hastalığının belirtileri ile karşılaştırılacak
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? <u>Çalışma kapsamında senden sadece kanında belirlenen değişikliklerin kullanılması için izin vermeni, yapılan ankete katılmanı, mevcutsa önceki hastalık dönemindeki alınan kan sonuçlarını ve kullandığın ilaçları paylaşmanı isteyeceğiz. Bunun haricinde çalışmada senin herhangi bir sorumluluğun ya da yükümlülüğün bulunmamaktadır.</u>
<u>Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?</u> <u>Alınan kanındaki sonuçların çalışmaya dahil edilmesine izin verdiğin durumda hastalığının belirtileri ve kanındaki değişikliklerin uyumu hakkında bilgi sahibi olunacak. Çalışma sadece akademik amaçlıdır. Yapılacak çalışma sonucunda elde edilen bilgiler senin hastalıkların tanımlanmasını kolaylaştırması açısından doktorlara yardımcı olacaktır.</u>
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Çalışmada senin verilerinin kullanılmasına izin vermediğini yazılı/sözlü olarak tarafımıza ilettiğiniz durumda verilerin çalışmada kullanılmayacaktır.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Çalışmada genetik analiz sonuçlarının kullanılmasına izin verdiğin durumda aldığın tedavinin devamında hiçbir şekilde olumsuz olarak etkilenme olmayacak. Çalışma kapsamında zarar görmeyeceğinin sözünü veriyoruz.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Eğer bu çalışmaya katılmak istemezsen kullandığın ilaçlara devam etmen de dahil olmak üzere hiçbir şekilde olumsuz olarak etkilenme olmayacak. Doktorunun senin için düzenlediği tedavin aynı şekilde devam edecektir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Çalışmada alınan kanındaki değişikliklerin kullanılmasına izin vermen ve şikayetlerini söyleyip kullandığın ilaçları bizimle paylaşman yeterlidir. Bunun dışında bir yöntem istenmeyecektir.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Çalışmaya katılım durumunuzda size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları sana veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri Adı, soyadı: Prof.Dr. Afif BERDELİ Ulaşılabilir telefon numarası: Görev yeri: Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastanesi, Moleküler Tıp Laboratuvarı
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON NU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON NU		
TARİH		

EK 3. Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU

**Araştırmanın Adı: Çocuklarda Hiper Ig D Sendromunun (Mevalonat Kinaz Eksikliği)
Retrospektif Değerlendirme ile Klinik Karakterizasyonu, Genetik Tanısı ve Bireysel Tedavi Hedefi**

Olgu No:

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet:

Anne: Hasta () sağlıklı () (periyodik ateş sendromları açısından)

Baba: Hasta () sağlıklı () (periyodik ateş sendromları açısından)

Etnik Köken:

Ateşli atakların başladığı yaş:

Ateşli atakların klinik özellikleri:

Atakların süresi:

Ateş derecesi:

Ateşsiz periyot süresi (gün/hafta/ay /düzenli-düzensiz):

Ateş öncesinde üşüme-titrete:

Ateşe eşlik eden yakınma ve muayene bulguları:

LENFOİD ORGANLAR

	HER ZAMAN	ARA SIRA	NADİR	HİÇBİR ZAMAN
Lenfadenopati*				
Lenf bezlerinde hassasiyet				
Splenemgali				
Diğer				

*Lokalizasyon belirtiniz

BAŞ BOYUN

	HER ZAMAN	ARA SIRA	NADİR	HİÇBİR ZAMAN
Periorbital ödem				
Konjonktivit				
Boğaz ağrısı				
Burun tıkanıklığı				
Diğer				

GASTROİNTESTİNAL BULGULAR

	HER ZAMAN	ARA SIRA	NADİR	HİÇBİR ZAMAN
Abdominal ağrı				
İshal				
Kusma				
Diğer				

KARDİYO-RESPIRATUVAR SİSTEM

	HER ZAMAN	ARA SIRA	NADİR	HİÇBİR ZAMAN
Torasik ağrı				
Plörit				
Perikardit				
PA akciğer grafisi				
EKO-EKG				
Diğer ...				

NÖROLJİK SİSTEM

	HER ZAMAN	ARA SIRA	NADİR	HİÇBİR ZAMAN
Baş ağrısı				
Yorgunluk				
Diğer...				

KAS-İSKELET SİSTEMİ

	HER ZAMAN	ARA SIRA	NADİR	HİÇBİR ZAMAN
Atralji (eklem ağrısı)				
Miyalji (kas ağrısı)				
Monoartrit *				
Oligoartrit *				

(<4 eklemde kızarıklık, ödem...)				
Poliartrit * (>4 eklem de kızarıklık,ödem...)				

*Lokalizasyon belirtiniz...

MUKOKUTANÖZ TUTULUM

	HER ZAMAN	ARA SIRA	NADİR	HİÇBİR ZAMAN
Aftöz stomatit				
Genital bölgede aftöz ülser				
Oral herpes benzeri lezyonlar				
Konjonktivit				
Maküloapüler döküntü*				
Erizipel benzeri döküntü				
Ürtikeryal döküntü*				
Diğer				

*Lokalizasyon belirtiniz....

BİYOKİMYASAL BULGULAR

Atak döneminde akut faz reaktanları ve diğerleri (Daha önce yapılmış testler var ise)

Atak	WBC/ANS	ESR	CRP	SAA	FERRİTİN	IgD düzeyi	IgA düzeyi

Ataklar arası dönemde akut faz reaktanları ve diğerleri (Daha önce yapılmış testler var ise)

	WBC/ANS	ESR	CRP	SAA	FERRİTİN	IgD düzeyi	IgA düzeyi

Böbrek tutulumu (Daha önce yapılmış testler var ise)

ATAK	ÜRE	KREATİNİN	İDRAR PROT/KR	24 SAATLİK İDRARDA PROTEİN

MVK Gen mutasyonları

TEDAVİ

TEDAVİ	BAŞLANGIÇ TARİHİ	TEDAVİ ETKİNLİĞİ	YAN ETKİ

**PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI AÇISINDAN ETKİLENMİŞ AİLE
ÜYELERİ**

	ADI SOYADI	YAKINLIK	BAŞLANGIÇ YAŞI	KLİNİK BULGULAR

Sorumlu Araştırmacı Adı Soyadı: Prof. Dr. Afif BERDELI

Tarih:

İmza:

EK 4. Benzeşim Raporu

Ege Ün. Evrak Tarih ve Sayısı: 29.08.2022-E.850956



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Asistan Bürosu

Sayı :E-71437136-774.09.08-850956
Konu :Dr. Gamze TOKGÖZ ERDİŞ

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi : 25.08.2022 tarihli ve 846014 sayılı yazı.

Anabilim Dalınızda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmakta olan Dr. Gamze TOKGÖZ ERDİŞ'in "Çocuklarda Hiperimmünglobulin D Sendromunun (Mevalonat Kinaz Eksikliği) Retrospektif Değerlendirme İle Klinik Karakterizasyonu, Genetik Tanısı Ve Bireysel Tedavi Hedefi" konulu tezi, Tez Çalışması Benzerlik Tespit Yazılım Programı'nda incelenmiştir. Tez savunma sınavına girmesi Dekanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Sibel GÖKSEL
Dekan V.

Ek:1 adet yazı örneği

Dağıtım:
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Sayın Prof. Dr. Afif BERDELİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSFS1J4862

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/ege-universitesi-ebys>

Adres: Üniversite Cad. No:9 35100 Bornova/İzmir
Telefon:+90 (232) 390 39 55 Faks:+90 (232) 388 11 15
e-Posta:tipasistan@mail.ege.edu.tr Web:www.ege.edu.tr
Kep Adresi:egeuniversitesi@egeuniversitesi.hs03.kep.tr

Bilgi için: Sibel DEMİRDALİÇ
Unvanı: Bilginayar İşletmeni

Tel No: 3903954



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÇOCUKLARDA HİPERİMMÜNGLOBULİN D SENDROMUNUN (MEVALONAT KİNAZ EKSİKLİĞİ) RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME İLE KLİNİK KAREKTERİZASYONU, GENETİK TANISI VE BİREYSEL TEDAVİ HEDEFİ

ORJİNALLİK RAPORU

%9	%8	%2	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	9lib.net İnternet Kaynağı	%5
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
3	gavsispanel.gelisim.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	intranet.fmp-usmba.ac.ma İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
6	Berkay Kırnaz, Yüksel Gezgin, Afig Berdeli. "MEFV gene allele frequency and genotype distribution in 3230 patients' analyses by next generation sequencing methods", Gene, 2022 Yayın	<%1
7	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

8	Submitted to Kafkas Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
9	Submitted to Sakarya University Öğrenci Ödevi	<% 1
10	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
11	bozyakaeah.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	turkpedkar.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	peerj.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	www.semanticscholar.org İnternet Kaynağı	<% 1
16	c5785bea-f979-4bab-9955-7d36152cef71.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
17	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
18	epa.oszk.hu İnternet Kaynağı	<% 1

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

- 19 BÜYÜKGÜZEL, Ender, TUNAZ, Hasan and BÜYÜKGÜZEL, Kemal. "Bazı böcek türlerinde kimyasal iletişimi sağlayan proteinlerin moleküler yapıları ve biyokimyasal", Türk Biyokimya Derneği, 2006.
Yayın <% 1
-
- 20 biyokimya.blogcu.com <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 21 bmcnephrol.biomedcentral.com <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 22 covid19criticalcare.com <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 23 gacetadental.com <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 24 jag.journalagent.com <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 25 libratez.cu.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı
-

Alıntılarını çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart üzerinde

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.