



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ
TANILI HASTALARDA MEVALONAT KİNAZ (MVK) VE NOD
BENZERİ RESEPTÖR PROTEİN 12 (NLRP12) GENLERİNİN
EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. REFİKA YILDIZ**

DÜZCE 2021



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ
TANILI HASTALARDA MEVALONAT KİNAZ (MVK) VE NOD
BENZERİ RESEPTÖR PROTEİN 12 (NLRP12) GENLERİNİN
EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. REFİKA YILDIZ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. KENAN KOCABAY**

DÜZCE 2021

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile büyük katkısı olan, çalışma azmi ve özverisi ile örnek aldığım tez danışmanı hocam Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a, tezimin her aşamasında bilgi ve emeğini hiç esirgemeyen Doç. Dr. Recep ERÖZ'e, asistanlık eğitimim boyunca büyük emeği geçen sevgili hocam Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Cahit TEMİZKAN'a, kısa bir süre de olsa beraber çalışma fırsatı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Selmin KARADEMİR'e, Prof. Dr. Müferet ERGÜVEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Sevim Türay'a, Dr. Öğr. Üyesi N.Melike SAV'a, Dr. Öğr. Üyesi Şükriye ÖZDE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım ve çalıştığım ortamı güzelleştiren tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, çalışmamın veri toplama aşamasında yardımcı olan canım arkadaşım Reyhan SAKALLI'ya çok teşekkür ederim.

Tez yazma aşamamda ve bütün hayatım boyunca sınırsız fedakarlıkta bulunan, sonsuz sevgilerinden güç aldığım canım annem ve babama, hayatın güzelliklerini ve zorluklarını benimle paylaşan sevgili eşime, hayatıma anlam katan birtanecek tatlı kızım Duru'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Refika YILDIZ

ÖZET

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA MEVALONAT KİNAZ (MVK) VE NOD BENZERİ RESEPTÖR PROTEİN 12 (NLRP 12) GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Çalışmamızın amacı Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalarının kan serumlarından elde edilen MVK ve NLRP-12 genlerinin ekspresyon düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak ve bunların AAA'daki klinik önemini belirlemektir. Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, Tell Hashomer kriterlerine ve yapılan genetik analizlere göre AAA tanısıyla takip edilen 40 hasta (22 kız, 18 erkek) ve 10 sağlıklı kontrol (4 kız, 6 erkek) çalışmaya dahil edildi. Tam kan sayımı, serumda demir, TIBC, IUBC, ferritin, folat, vitamin B12, 25-OHvitamin D, FT4, TSH, Na, K, Cl, Ca, P, AST, ALT, ALP, üre, BUN, kreatinin, ürik asit ve spot idrarda Ca, kreatinin, mikroalbumin, protein düzeyleri rutin laboratuvar metodlarıyla belirlendi. Hasta ve kontrol grubunun serumlarında MVK ve NLRP-12 genlerinin ekspresyon düzeyleri ise kantitatif "real time PCR" yöntemiyle tayin edildi. Yaş ve cinsiyet açısından AAA'lı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, $p = 0,58$ ve $p = 0,39$). Ortalama hastalık başlangıç yaşı $5,3 \pm 3,6$ yıl olarak bulundu. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AAA'lı hasta grubunda MVK ve NLRP12 genlerinin ekspresyon düzeylerinde anlamlı derecede bir fark bulundu (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,035$). AAA hasta grubunun MVK geni ekspresyon seviyesi 2,0 kat ve NLRP12 geni ekspresyon seviyesi ise 1,5 kat kontrol grubundan artmış olarak bulundu. Sonuç olarak özellikle MVK ve NLRP-12 gen ekspresyon düzeylerinin AAA hastalarında anlamlı olarak arttığı tespit edildi. MVK ve NLRP-12 gen ekspresyon düzeylerinin artışının hastalığın patogeneziyle ilgili olduğu ve AAA'lı hastaların erken tanısında bu genlerin bir belirteç olarak kullanılabileceği belirlendi. Bu araştırma, prospektif bir çalışma olup AAA hastalarında MVK ve NLRP-12 gen ekspresyon düzeylerini Real Time PCR yöntemi ile tespit eden ilk çalışma olmasından dolayı bu bulguyu teyit edebilmek için çok sayıda olgunun olduğu çok merkezli çalışmalar gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Çocuklar, Ailesel Akdeniz Ateşi, AAA, MVK, NLRP-12, Real Time PCR

ABSTRACT

INVESTIGATION OF MVK (MEVALONATE KINASE) AND NLRP12 (NOD LIKE RESEPTOR PROTEIN-12) GENES EXPRESSION LEVELS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER WHO WERE ADMITTED TO DEPARTMENT OF PEDIATRICS, DUZCE UNIVERSITY HOSPITAL

The aim of this study was to compare blood serum MVK and NLRP-12 genes expression levels in patients with Familial Mediterranean fever (FMF) with healthy controls, and to determine their clinical significance in patients with FMF. Forty patients (22 girls, 18 boys) with FMF who were admitted to Department of Pediatrics, Düzce University Hospital according to Tell Hashomer criteria and genetic analyses were enrolled in this study and were compared with ten healthy controls (4 girls, 6 boys). Complete blood count, serum iron, TIBC, IUBC, ferritin, folate, vitamin B12, 25-OH vitamin D, FT4, TSH, Na, K, Cl, Ca, P, AST, ALT, ALP, urea, BUN, creatinine, uric acid and spot urinary Ca, creatinine, microalbumin and protein levels were determined by routine laboratory methods. Levels of expression of MVK and NLRP-12 genes were determined by quantitative Real Time PCR method. There was no significant difference between FMF patients and healthy controls in terms of age and gender ($p = 0.58$ and $p = 0.39$, respectively). The mean age of symptom beginning was $5,3 \pm 3,6$ years in patients with FMF. Compared to the healthy control group, a significant difference was found for the expression levels of MVK and NLRP12 genes in patients with FMF ($p = 0.002$ and $p = 0.035$, respectively). There was a significant correlations between ASC expression level and CXCL 13 and between CXCL 13 and TL-1a levels ($p = 0.05$ and 0.00 , respectively). There was no significant relationship between ASC and TL-1a levels ($p = 0.48$). MVK gene expression level increased 2.0 times and NLRP12 gene expression level increased 1.5 times in patients with FMF compared to controls. In conclusion, it was found that especially serum MVK and NLRP-12 gene expression levels increased significantly in FMF patients. It has been determined that gene expression levels are related to the pathogenesis of FMF and that these genes might be used as a marker in the early diagnosis of the FMF disease. Since it is the first prospective study to determine MVK and NLRP-12 gene expression levels in FMF patients by

real time PCR method, multi-center studies with many cases are required to confirm these findings on this topic.

Keywords: Children, Familial Mediterranean Fever, FMF, MVK, NLRP-12, Real Time PCR



KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz ateşi
AIM2	: Sensors absent in melanoma 2
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ASC	: Apoptosis associated spect like protein with a CARD
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Blood ürea nitrogen
Cl	: Klor
Ca	: Kalsiyum
CAPS	: Kriyopirin ilişkili periyodik ateş
CASP-1	: Aktif kaspaz 1
CARD	:Kaspaz güçlendirme bölgesi
c DNA	: komplementer DNA
CED-4	: Hücre ölüm proteini-4
CRP	: C-reaktif protein
COX 2	: Siklooksijenaz 2 enzimi
DMARDS	: Hastalık düzenleyici romatizmal ilaçlar
dsDNA	: çift sarmallı DNA
DSAP	: Dissemine yüzeysel aktinik prokeratoz
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
ERK	: Extracellular signal regulated kinase
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FCAS 2	: Ailesel soğuk otoinflamasyon sendromu 2
FT4	: Serbest T4
HIDS	: Hiper immunglobulin D sendromu
HPF	: Herediter periodic fever
IL-6	: İnterlökin 6
IgA	: İmmunglobulin A
İNOS	:İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
IUBC	: Doymamış demir bağlama kapasitesi

K	: Potasyum
KCTD10	:Potasyum kanal tetramerizasyon 10 içeren bölgesi
MAPK	: Mitogen activated protein kinase
MEFV	: Mediterranean fever gene
MHC	: Major doku uyum kompleksi
MICA	: MHC sınıf-1 ilişkili gen
MIP	: Makrofaj inhibition protein
MMAB	: Metil malonik asidüri cb1B
m RNA	: Messenger RNA
MVK	: Mevalonat kinaz
MVA	: Mevalonik asidüri
Na	: Sodyum
NF-κB	: Nuclear factor-kappa beta
NLRP	: Node-like receptor protein
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Non-steroidal anti inflamatuvar ilaç
P	: Fosfor
PAPA	: Pyojenik artrit, pyoderma gangrenosum, acne
PAS	: Periyodik asit-shiff
PCR	: Polymerase chain reaction
PFAPA	: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati sendromu
PRR	: Pattern- recognition receptor
PSTPIP-1	: Prolin serin treonin fosfataz ilişkili protein 1
RT-PCR	: Reverse transcriptase-PCR
SAA	: Serum amiloid A
SHARE	: Single Hub and Access point for Pediatric Rheumatology in Europe
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TLR	: Toll-like receptor
TIUBC	: Total serum demir bağlama kapasitesi
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
TRAPS	: Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik sendrom
5'UTR	: 5' untranslated region

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz.....	i
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Kısaltmalar.....	v
Tablolar Listesi.....	viii
Şekiller Listesi.....	x
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyopatogenez.....	4
2.4. Genetik.....	8
2.5. Epigenetik ve Çevre.....	10
2.6. Klinik Özellikleri.....	11
2.7. Tanı.....	15
2.8. Ayırıcı Tanı.....	20
2.8.1. Tekrarlayan ateş.....	20
2.8.2. Karın ağrısı.....	20
2.8.3. Artrit/artralji.....	20
2.8.4. Göğüs ağrısı.....	20
2.8.5. Skrotal ataklar.....	20
2.9. Tedavi.....	21
2.10. Komplikasyonlar.....	28
2.11. Mevalonat Kinaz Geni (MVK).....	29
2.11.1 MVK geni tanımı ve lokasyonu.....	29
2.11.2. MVK geni işlevi.....	30
2.11.3. MVK geni mutasyonu.....	32
2.11.4. MVK geni polimorfizmi.....	34
2.12. Nod Benzeri Reseptör Protein 12 Geni (NLRP12).....	34
2.12.1. NLR gen ailesi.....	34
2.12.2. NLRP12 tanımı ve lokasyonu.....	39
2.12.3. NLRP12 gen ürününün işlevleri.....	40
2.12.4. NLRP12 geninin ekspresyonu.....	42
2.12.5. NLRP12 genindeki mutasyon.....	43
3. Gereç ve Yöntem.....	45
3.1. Grupların Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	45
3.2. Demografik ve Klinik Değerlendirme.....	46
3.3. Laboratuvar Değerlendirme.....	46
3.3.1. MVK ve NLRP- 12 Genleri Ekspresyon Çalışması.....	47
3.3.2. cDNA sentezi.....	47
3.3.3. PCR Kurulumu.....	48
3.4. İstatistiksel analiz.....	49
4. Bulgular.....	50
5. Tartışma.....	80
6. Sonuçlar.....	86
7. Kaynaklar.....	87

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: MEFV gen varyantları.

Tablo 2: İnsan ve fare NLR proteinlerinin işlevleri.

Tablo 3: Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı.

Tablo 4: Hasta grubu ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının dağılımı.

Tablo 5: Hasta grubu ve kontrol grubunun anket parametreleri dağılımı.

Tablo 6: Hasta grubu ve kontrol grubunun MVK ve NLRP12 geni ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 7: Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK ve NLRP12 genlerinin ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo 8: Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile serum TIBC arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 9: Hasta grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile serum Na arasındaki ilişki.

Tablo 10: Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar kreatinin düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 11: Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile televizyon - bilgisayar kullanım süresi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 12: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile kan platelet düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 13: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile CRP düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 14: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile serum ALP düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 15: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 16: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar Ca düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 17: Hasta grubu ve kontrol grubunda yaş ile NLRP12 geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 18: Hasta grubu ve kontrol grubunda vücut ağırlığı ile NLRP12 geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 19: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile televizyon-bilgisayar kullanım düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 20: Hasta grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile kolşisin kullanım süresi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 21: Hasta grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar kreatinin düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 22: Hasta grubunda TV-bilgisayar kullanım süresi ile MVK geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 23: Hasta grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile kolşisin başlanma yaşı arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 24: Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile serum ALP düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 25: Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 26: Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile televizyon-bilgisayar kullanım süresi arasındaki ilişki dağılımı.

Tablo 27: Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile kolşisin kullanım süresi arasındaki ilişki dağılımı.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: MEFV geni ekzonları ve kodladıkları pyrin proteini bölgeleri.

Şekil 2: Otoinflamatuvar hastalıklardaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki.

Şekil 3: AAA tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları şematik gösterimi.

Şekil 4: İnsan MVK genin kromozom üzerindeki yeri.

Şekil 5: MVK Geninin Kolesterol biyosentezindeki yeri.

Şekil 6: İnsan NLR ailesinin şematik gösterimi.

Şekil 7: İnsan NLRP12 geni ve proteini.

Şekil 8: NLRP12 gen ürününün işlevleri.

Şekil 9: Hasta grubu ve kontrol grubunun MVK geni ekspresyon düzeyleri.

Şekil 10: Hasta grubu ve kontrol grubunun NLRP12 geni ekspresyon düzeyleri.

Şekil 11: Hasta grubu ve kontrol grubunun MVK geni ekspresyon düzeyleri.

Şekil 12: Hasta grubu ve kontrol grubunun NLRP12 geni ekspresyon düzeyleri.

Şekil 13: Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK ve NLRP12 genlerinin ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 14: Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile serum TIBC düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 15: Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile serum Na düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 16: Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar kreatinin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 17: Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile TV/bilgisayar kullanım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 18: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile platelet düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 19: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile CRP düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 20: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile ALP düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 21: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 22: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar Ca düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 23: Hasta grubu ve kontrol grubunda yaş ile NLRP12 geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki.

Şekil 24: Hasta grubu ve kontrol grubunda vücut ağırlığı (kg) ile NLRP12 geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 25: Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile televizyon-bilgisayar kullanım düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 26: Hasta grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile kolşisin kullanım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 27: Hasta grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar kreatinin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 28: Hasta grubunda TV-bilgisayar kullanım süresi (saat) ile MVK geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 29: Hasta grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile kolşisin başlanma yaşı arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 30: Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile serum ALP düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 31: Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 32: Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile televizyon-bilgisayar kullanım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Şekil 33: Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile kolşisin kullanım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tüm dünyada en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Tekrarlayan ateş, peritonit, plevrit, perikardit, artrit ve bazen erizipel benzeri deri döküntüleri ile karakterize olan ve yaklaşık 6 ila 72 saatte kendini sınırlayan romatolojik bir hastalıktır (1,2). Otozomal resesif geçiş ile kalıtılır (3).

Ailevi Akdeniz ateşinin klinik tablosunu tekrarlayan ateş ve serozit atakları meydana getirir ve süresi genellikle 2-4 gün arasında değişir. Ataklar esnasındaki klinik bulgular çeşitli şekillerde olabildiği gibi en sık karşılaşılan şekli; ateş, karın ağrısı ve eklem bulgularının birlikte olduğu durumdur (30).

AAA patogenezinin açıklanışı pyrin proteinini kodlayan MEFV (MEditerranean FeVer) geninin bulunması ile olmuştur (8). MEFV geni 3505 nükleotid içermekte ve 10 ekzondan oluşmaktadır ve 16. Kromozomun kısa kolunda lokalizedir. MEFV geni pirin / marenostriin isimli bir proteini sentezlemektedir (9). Pirin esas olarak polimorfonükleer hücreler, sitokin ile aktif hale gelmiş monositler, dentritik hücreler ve sinoviyal fibroblastlarda mevcuttur (10). Mutasyona uğrayan pirin nötrofil inflamasyonunu önleyememekte ve ateş ile serözit atakları oluşmaktadır.

MVK geni tarafından kodlanan Mevalonate kinaz, kolesterol biyosentezindeki ilk aşamayı katalizler. Mevalonate kinaz (MVK), 5' untranslated region (5' UTR) bölgesi farklı olan ve iki farklı transkripti bulunan bir proteindir (5). MVK geni kromozomda 12q24.11 lokasyonunda bulunur. MVK geni mevalonat kinaz enzimini kodlar ki bu enzim steroid sentezinde önemli bir rol oynamaktadır. Mevalonat kinaz, aynı zamanda, hücre büyümesi, hücre olgunlaşması (farklılaşma), hücrenin yapısal (hücre iskeleti) oluşumu, gen aktivitesi(sentezleme), protein üretimi ve modifikasyonu gibi bazı hücre fonksiyonları için gerekli olan diğer maddelerin üretilmesi için yardımcı olur. Bu gendeki mutasyonlar hem hiper IgD sendromu (HIDS), hem de daha ciddi mevalonik asidüriden (MVA) sorumludur (6).

İnsan genomunda 22 adet nod benzeri reseptör proteini (NLRP) kodlanır ve bunların sadece yarısının bazı özellikleri karakterize edilebilmiştir (7). N-terminal efektör bölgelerine göre alt gruplara ayrılırlar. NLRP ailesinin sitoplazmik proteinleri benzer yapıdaki 14 alt üyeyi içerir. Bunlar kromozomda iki küme halinde 11p15 (NLRP6, 10 ve 14) ve 19q 13,4 (NLRP2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12 ve 13) bölgelerinde

bulunurlar. NLR' ler hem doğal hem de adaptif immün yanıtları düzenleme yeteneğine sahip hücre içi reseptörlerdendir (8). NLRP12 çoğunlukla immün hücrelerde eksprese olmasının yanında patojen ürünleri ve inflamatuvar sitokinleri aşağı yönde etkiler ve inflamatuvar cevapta negatif yönde düzenleme yapar (10). Ayrıca, NLRP12 proteazom yolağında önemli bir rol oynar (9,10). Böylece, doğuştan bağışıklık ve apoptotik sinyal yollarının arasında önemli bir düzenleyici köprü olarak kabul edilir. NLRP12 geninin ekspresyonunun bağışıklık hücrelerinde sınırlı olduğu ve inflamatuvar sinyal yolağını aktive ettiği bildirilmiştir (8,16).

Bildiğimiz kadarıyla MVK, NLRP 12 gen ekspresyon düzeyiyle ilgili AAA tanısı almış hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu çalışmada Düzce Üniversitesi Hastanesi Pediatri Polikliniği'ne AAA tanısıyla başvuran hastalardaki MVK, NLRP 12 genlerinin ekspresyon düzeylerini "Real Time PCR" yöntemiyle tespit edip, bu genlerin ekspresyon düzeylerinin AAA hastalığının patogenezindeki etkisini ve hastaların demografik özellikleri ile bağlantısını değerlendirmeyi amaçladık. Böylece AAA hastalığında MVK, NLRP 12 genlerinin ekspresyon düzeylerinin hastalığın tanısı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde bir rolü olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz Ateşi tüm dünyada en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Tekrarlayan ateş, peritonit, plevrit, perikardit, artrit ve bazen erizipel benzeri deri döküntüleri ile karakterize olan ve yaklaşık 6 ila 72 saatte kendini sınırlayan romatolojik bir hastalıktır (1,2). Özellikle Akdeniz ülkelerinde sıklığı fazla olup bazı bölgelerde taşıyıcılık %14 oranındadır (2). Ataklar haftada bir olabildiği gibi yılda birkaç kez de olabilir (3). Otozomal resesif geçiş ile kalıtılır. Hastalık ilk kez Janeway ve Mosenthal tarafından 1908 yılında tekrarlayan ateş ve karın ağrısı şikayeti olan altı yaşında Yahudi bir kız hastada tanımlanmıştır (4). Siegal tarafından ise benzer şikayetlere sahip olan diğer bir hasta benign paroksizmal peritonit adı ile olgu sunumu olarak yayınlanmıştır (4). Periyodik ateş tanımı 1948 yılında Reimann tarafından, AAA tanımı ise 1955 yılında Sohar ve ark. tarafından ilk kez kullanılmıştır (4). 1972' de kolşisin AAA tedavisinde yer almaya başlayana kadar hastalık ölümcül seyretmekteydi. Birçok çalışma kolşisin tedavisinin AAA semptomlarını gidermenin yanı sıra dokularda amiloid birikimini engellediğini göstermiştir (3,4). Hastalıktan sorumlu kromozomun 16. kromozom olduğu 1992' de bulunmuştur ve 1997 yılında ise hastalık ile ilgili genin tespiti yapılmıştır (5,6). AAA ataklar ve ataklar arası subklinik inflamasyon sebebiyle hayat kalitesini büyük oranda etkileyen bir hastalıktır. Tedavi almayan veya iyi tedavi edilmemiş hastalarda özellikle böbreklerde olmak üzere organlarda amiloid A birikimi olup, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan amiloidoz gelişebilmektedir (3,4).

2.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşi birçok etnik grupta tespit edilmesine rağmen en sık Akdeniz bölgesinde görülür. Araplar, Türkler, Ermeniler, Yunanlar, İtalyanlar, Kuzey Afrikalı yahudiler (Fas, Cezayir, Tunus) ve Doğu Avrupa yahudilerinde sıklığı çok fazladır (2). Türkiye AAA'nın sıklığının en fazla olduğu bölgelerden biridir. Prevelansının yaklaşık olarak 1/400-1/1000 olduğu belirlenmiştir ve yaklaşık 100.000 AAA hastası olduğu düşünülmektedir. İsrail'de 1/1000'den biraz daha sık ve Ermenilerde yaklaşık 1/1500 oranında görülmektedir (3). Akdeniz bölgesi haricindeki Japonya, Avrupa, Çin ve Güney Amerika gibi yerlerde de

görülebilmektedir. Sahra altı Afrika, Etiyopya, Yemen, İskandinav ülkeleri, Güney Asya, Hindistan ve Tayland'dan ise hastalık bildirihi hiç olmamıştır (2). Ben-Chetrit ve Touitou'nun yürüttüğü bir araştırmada Orta Doğu AAA hastalarında M694V, M694I, V726A, E148Q ve M680I mutasyonlarının daha sık olduğu gözlenmiştir. Bu araştırmada ilk olarak 2500 yıl önce M694V, V726A ve E148Q mutasyonlarının temelini Mezopotamya'da atıldığı bildirilmiştir (2,3). Taşıyıcıların, orak hücre taşıyıcılığında sıtmaya karşı korunan olgular gibi, sık görülen öldürücü bir organizmaya karşı seçilmiş olabilecekleri düşünülmüştür. Tüberkülozun da aday bir mikroorganizma olabileceği akla gelmiş ancak ön çalışmalar tüberküloza karşı bir avantaj saptayamamıştır (7). Ben-Chetrit ve Touitou'nun hipotezine göre M694V ve E148Q mutasyonları 8. yüzyılda gemiciler vasıtasıyla Akdeniz'den İspanya ve Kuzey Afrika'ya, kara ve deniz yoluyla V726A mutasyonu Avrupa'ya, Ermenistan ve Türkiye gibi toprak komşuları olan yerlerde ise doğrudan etkileşim ile mutasyonlar yayılmıştır (2,3).

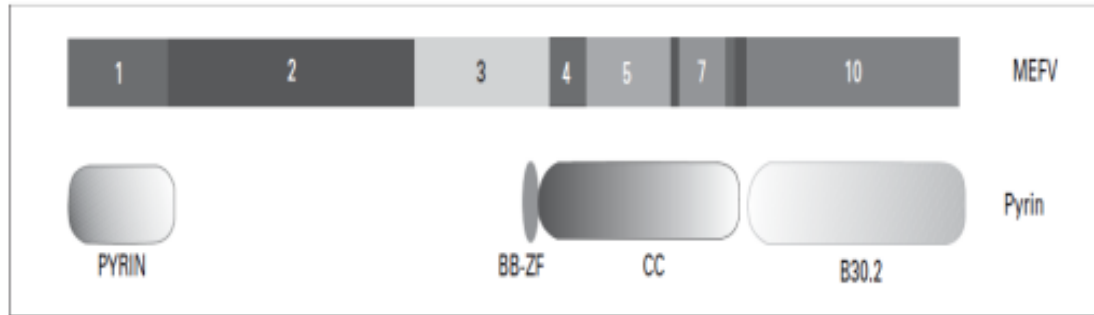
Ben-Chetrit ve Touitou, Japonya'da da AAA görülmesini Türkiye'den mutasyonun ipek yolu aracılığı ile yayılmış olabileceğini ileri sürerek açıklamışlardır. Sıklıkla M694I ve E148Q mutasyonlarının olmasının sporadik mutasyondan daha çok bu bölgeden yayılmış olma olasılığını desteklediğini belirtmişlerdir. AAA'nın Avrupa'ya eski dönemlerde yayıldığını, Amerika'ya daha çok modern zamanlarda yayılmış olduğunu ve Kuzey Amerika'da yaşayanların birçoğunun ise Orta Doğu kökenli olduğunu öne sürmüşlerdir (2,3).

2.3. Etiyopatogenez

AAA, Siegal tarafından ilk olarak 1945 senesinde etnik kökenden bağımsız, alerjik bir durum olarak düşünülmüştür. Sonrasında katekolamin ve testosteron metabolitlerinin hastalığın sebebi olabileceği belirtildese bu diğer araştırmalarca desteklenebilen bir düşünce olmamıştır. Bu esnada, Matzner ve arkadaşları serozal ve sinoviyal sıvılarda kompleman 5a inhibitör aktivitesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Bu tespit tekrarlayan atakları ve anatomik yerleri açıklayabilmek ile birlikte asıl AAA patogenezinin açıklanışı pyrin proteinini kodlayan MEFV (MEDiterranean FeVer) geninin bulunması ile olmuştur (8). 1997 senesinde AAA geni Uluslararası AAA ve Fransız AAA konsorsiyumları tarafından klonlanmıştır.

MEFV diye isimlendirilen bu gen 3505 nükleotid içermekte ve 10 ekzondan oluşmaktadır. MEFV geni Amerikalıların pyrin (Latince 'pyrexia' dan gelen ateş düzenleyen protein anlamında), Fransızların marenostin (Latince Mareo nostrum olan Akdeniz'in eski adıdır) adını verdikleri bir protein sentezlemektedir (9)(Şekil 1). Pyrin, 781 aminoasitten meydana gelen, 86 kDa'luk arjinin ve lizin aminoasitlerince zengin, pozitif yüklü bir proteindir (9). Esas olarak polimorfonükleer hücreler, sitokin ile aktif hale gelmiş monositler, dentritik hücreler ve sinoviyal fibroblastlarda mevcuttur (10). Pyrin proteini, nükleer lokalizasyon sinyaline de sahiptir. Bu sinyal dizisinin varlığı proteinin çekirdekte yer aldığını ve bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gördüğü görüşünü düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalar, pyrinin monositlerde sitoplazmada, sinoviyal fibroblastlar ve nötrofillerde ise çekirdekte yer aldığını göstermiştir. Bu bulgular, pyrinin bulunduğu hücreye göre farklı proteinlerle etkileşime girerek, farklı fonksiyonlarda rol oynayabileceğini göstermektedir. Pyrin proteini, dört fonksiyonel bölge içermektedir:

- Amino (N) ucu PYRIN bölgesi (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir),
- "B box zinc finger" bölgesi (BB-ZF),
- "Coiled coil" bölgesi (CC),
- Karboksi (C) ucu B30.2 bölgesi (9)



Şekil 1. MEFV geni ekzonları ve kodladıkları pyrin proteini bölgeleri (9).

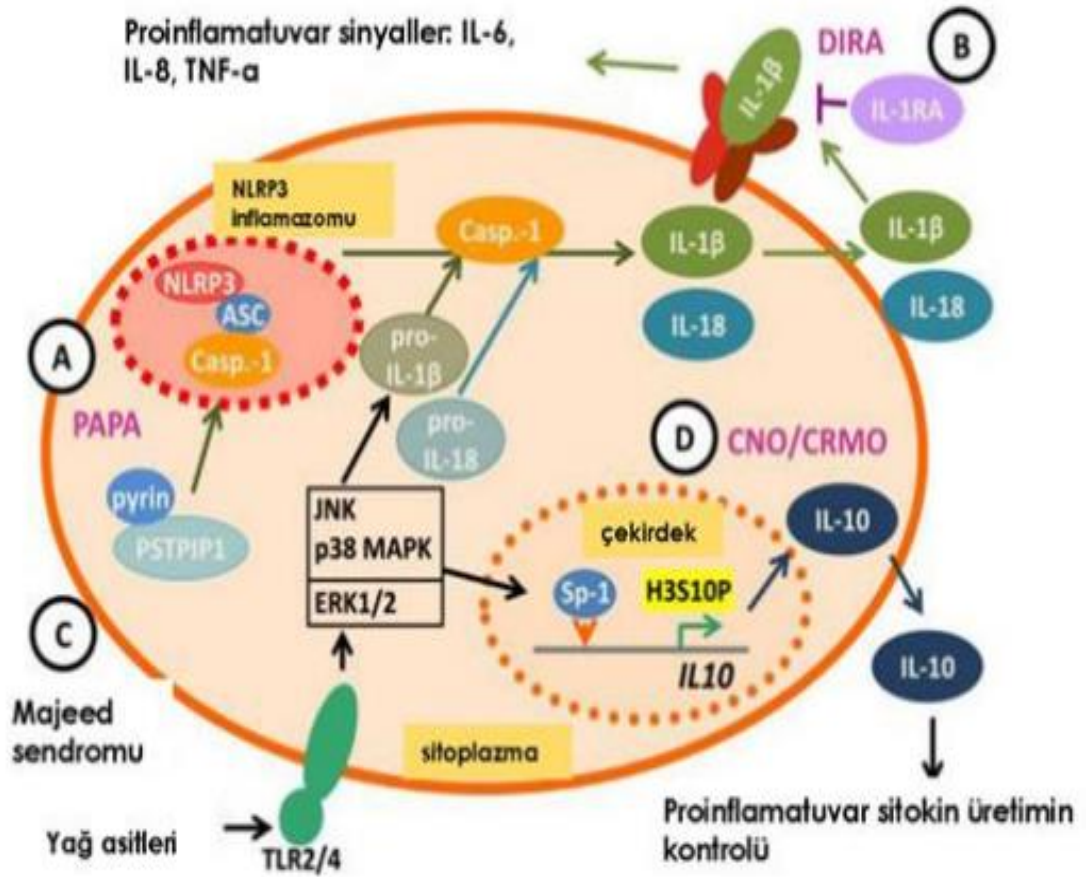
Proteinin hücre düzeyindeki fonksiyonunu aydınlatmak amacıyla yapılan maya2-hibrid sistemi çalışmalarında, AAA'da pyrin ile ilişkili ASC(apoptosis-associated speck like protein with a CARD) proteini tespit edilmiştir (11). ASC; ilk olarak apoptotik hücrelerde leke şeklinde ifade edilen agregatların oluşumuna neden olan protein olarak tanımlanmıştır. ASC yapısal olarak, 195 aminoasitten meydana gelen, amino ucunda pyrin etki bölgesi(PyD), karboksi ucunda kaspaz güçlendirme

etki bölgesi(CARD) içeren bir proteindir. ASC hem sitoplazma hem de çekirdekte mevcuttur. ASC'nin, PyD bölgesi sayesinde, diğer PyD içeren proteinlerle (kriyopyrin, PYPAF7, DEFCAP proteinleri gibi) protein-protein etkileşiminde bulunduğu gösterilmiştir. CARD ise ASC'nin fonksiyonel aktivitesi için önemli olan bölgesidir. ASC; üç önemli hücresel görevi vardır. Bunlardan ilki apoptoz, ikincisi IL-1'nin işlenmesi ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulması ve aktivasyonu, üçüncüsü ise inflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli bir transkripsiyon faktörü olan NF-κB aktivasyonudur. ASC, prokaspaz-1'e (IL-1 dönüştürücü enzim) bağlanmakta ve prokaspaz-1'in agregasyonunu ve otoaktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif kaspaz-1, pro-IL-1'i IL-1'e çevirir ve salgılanan IL-1 ise kendi reseptörüne tutunarak inflamasyonu başlatmaktadır (9). Normal pyrin proteini C terminalinde bulunan B30.2 bölgesi aracılığıyla ASC'ye bağlanarak, kaspaz-1 aktivasyonunu yani IL-1 üretimini düzenler. AAA hastalarındaki mutasyonlar genellikle B30.2 bölgesini etkilediği için IL-1 aktivitesinin artışı inflamatuvar atakların sebebi olmaktadır(12).

PSTPIP1(prolin serin treonin fosfotaz ilişkili protein 1) sitozolik bir fosfatazdır ve mutasyonu ile PAPA(pyojenik sterik artrit, pyoderma gangrenozum, akne) ortaya çıkmaktadır. PSTPIP1 mutasyonlarında enzimin pyrin ile bağlanmasının arttığı tespit edilmiştir ve AAA patogenezinde ASC, pyrin ve PSTPIP1 trimoleküler kompleksin etkili olduğu düşünülmüştür (1,13). Pyrin ve PSTPIP1 arasında etkileşim tam aydınlatılamamakla birlikte aktive edilmiş hücrelerde migrasyon sırasında immunokimyasal olarak yapılan çalışmalarla pyrin-aktin, PSTPIP1-aktin ve pyrin-PSTPIP1 etkileşimleri gösterilmiştir (14).

Doğal immun sistem, patojenleri ve sistem için tehlike oluşturan antijenleri PRR(pattern-recognition receptors) aracılığıyla tanır. PRR'nin en önemli üyelerinden birisi hücre içi yerleşimli NOD-Benzeri Reseptörlerdir(NLR). NLR'ler inflamatuvar mediatörlerin meydana gelmesi için gerekli inflamazomların önemli bileşenleridir (15). Patojenler veya yabancı antijenler ile karşılaşıldığında kaspaz-1'i aktifleyerek inflamasyonu tetiklerler. İnflamazomlar mekanizmaları henüz yeni anlaşılmaya çalışılmakta olan immünolojik yollardır (16). İlk kez 2002 senesinde tarif edilmişlerdir. NLRP1, NLRP2, NLRP3, çift sarmallı DNA(dsDNA), AIM2(sensors absent in melanoma 2) ve NLRC4 tanımlanan inflamazomlardandır. Mekanizması en

iyi anlaşılmalı NLRP3, diğer ismiyle pyrin bölgesi içeren protein 3'dür. NLRP3 inflamazomunda NLRP3 haricinde, ASC ve prokaspaz-1'de bulunur. Bu 3 proteinin yakın etkileşimi ile inflamazom etki göstermektedir. NLRP3 inflamazomu açılarak NLRP3, ASC ve prokaspaz-1 arasında etkileşim oluşur bu da immun sistemi aktif hale getirir. Ortaya çıkan kompleks prokaspaz-1'i tetikleyerek proinflamatuvar sitokinlerin 'pro' formlarından aktif formlarına dönüşümünü artırarak IL-1 β ve IL-18 üretimini artırır. AAA'nın da NLRP3 inflamazom aktivasyonu ile oluşan bir hastalık olduğu düşünülmektedir (17). Yapılan hayvan çalışmalarında AAA'lı monositlerdeki IL-1 β sekresyonunun NLRP3 inflamazomu üzerinde aktifleştiği gösterilmiştir (18) (Şekil 2.2).



Şekil 2. Otoinflamatuvar hastalıklardaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki.

Antijenik uyarı ile NLRP3 inflamazomunun aktive olması ile pro-IL-1 β , aktif formu IL-1 β 'ya dönüşüp artarak AAA patogenezinde etkili olmaktadır (12).

Pyrin bakteriyel modifikasyonu sağlayan özgül immun algılayıcıdır ve NLRP3 inflamazomunun bir parçasıdır. Diğer inflamazomlardan farklı olarak pyrin inflamazomunun bakteriden salınan ürünlerden daha çok bakterinin virulans mekanizması tarafından aktive olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenler MEFV mutasyonunun bazı bakterilere karşı direnç gelişmesinde yararlı olabileceği ileri sürülerek, hastalıkta çevrenin etkisi gösterilmeye çalışılmıştır (19).

2.4. Genetik

MEFV geni miyelopoezis esnasında aktif hale gelmekte ve olgun nötrofillerde, eozinofillerde ve bazofillerde eksprese olmaktadır. Ayrıca AAA kliniğine sebep olan dendritik hücreler ile deri ve sinovyal fibroblastlarda da ekspresyonu görülmektedir. 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV geni üzerinde bugüne dek çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır (9). Bu mutasyonları çoğu missense mutasyondur (2). Missense mutasyonlar ile AAA hastalığında sık olarak görülen M694V, M680I ve V726A mutasyonları MEFV geninin 10. ekzonunda yer almaktadır. Yapılan araştırmalarda Türk AAA hastalarında MEFV geninde en sık saptanan mutasyonların oranı; M694V için %51.55, M680I için %9.22, E148Q için %3.55, V726A için %2.88, M694I için %0.44 olarak tespit edilmiştir (9).

AAA hastalığında fenotip ve genotip arasında kesin bir bağlantı kurulamamıştır. Birçok grup, M694V mutasyonunun hastalığın daha ciddi formu ile alakalı ve homozigot formda M694V mutasyonu taşıyan hastaların amiloidozis risklerinin fazla olduğunu ileri sürmektedir. Buna karşılık, E148Q ve V726A mutasyonlarının düşük penetranslı ve amiloidozis riskinin az olduğu düşünülmektedir (9,20). Homozigot M694V mutasyonu saptanan AAA hastalarının heterozigot mutasyonu olan hastalara göre klinik seyirleri daha ciddi seyretmektedir. Homozigot hastaların atak sıklıkları daha fazla olmakta ve splenomegali, artrit ve cilt bulguları gibi semptomlar daha fazla görülmektedir (21). Heterozigot asemptomatik kişiler ile alakalı yapılan çalışmalarda ise bu kişilerde akut romatizmal ateş, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklara yatkınlık olduğu, yılda dört veya üzerinde ateş ataklarının olduğu ve artraljilerinin olduğu tespit edilmiştir (22,23). Heterozigot taşıyıcıların AAA kliniği oluşturmaları ile alakalı düşünce inflamasyon sürecinde görevli diğer düzenleyici genlerin olmasıdır. Bunlardan biri serum amiloid A(SAA)

genidir. Akut faz reaktanı olan SAA'yı kodlar ve NLRP3 inflamazomunu uyararak inflamasyon sürecinin başlamasına sebep olur (23).

E148Q mutasyonu ekzon 2'de yerleşmiştir, genellikle hafif ve belirtisiz hastalık ile alakalıdır. Gerçek bir mutasyondan daha çok polimorfizm olarak düşünülmektedir (2). E148Q mutasyonu son önerilere göre önemi bilinmeyen mutasyon olarak kabul edilmiştir ve AAA tanısını desteklememektedir. Bunun yanı sıra homozigot E148Q mutasyona sahip olup AAA fenotipinde olan veya mutant bir mutasyon ile beraber E148Q mutasyonu olan ve AAA fenotipine sahip hastalarda mevcuttur (23).

Son araştırmalara göre MEFV geninin 300'e yakın varyantı mevcuttur. Ancak bunlardan özellikle M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, E167D, T267I, I692del, K695R, E148Q, P369S, F479L ve I591T mutasyonlarının incelenmesi önerilmektedir (22).

Tablo 1. MEFV gen varyantları.

Gen	Patojen varyantlar	Önemi bilinmeyen varyantlar	Normal varyantlar
<i>MEFV</i>	M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I	E148Q, P369S, F479L, I591T, K695R	R202Q, R408Q

SHARE (Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe)'in son tavsiyelerine göre;

- AAA klinik bir tanıdır. Genetik testler tanıyı destekler ancak hastalığı ekarte ettirmezler.
- M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda hastalık daha ciddi seyretmektedir.
- Yaygın mutasyonları, özellikle ekzon 10'da 694 ve 680 yerleşiminde olan, homozigot veya heterozigot taşıyıcı AAA hastalarında ciddi klinik seyirli hastalık görülmektedir.

- E148Q varyantı siktir. Önemi belirsiz bir varyant olup tanıyı desteklemez.
- Homozigot M694V mutasyonuna sahip olan hastalar erken başlangıçlı hastalık açısından risk taşırlar (24). Yapılan bir çalışmaya göre özellikle M694V homozigot olan hastalarda M694V/V726A, M694V/E148Q ve V726A homozigot hastalara kıyasla hastalığın daha erken başlangıçlı olduğu belirlenmiştir (25). Benzer diğer bir çalışmada da M694V mutasyonu homozigot olan hastalarda hastalık başlangıç yaşı 6.4 ± 5 yıl, heterozigot hastalarda ise 13.6 ± 8.9 yıl olarak tespit edilmiştir. Homozigot hastaların yarısından çoğunda hastalığın 5 yaştan önce semptom verdiği belirlenmiştir (26).
- Asemptomatik homozigot M694V mutasyonuna sahip olan hastalar tedavi planı açısından yakından izlenmelidir.
- İki farklı patojenik MEFV mutasyonuna sahip olan asemptomatik hastalar amiloidoz açısından risk faktörü varsa (yaşadığı bölge, aile hikayesi, yüksek akut faz reaktanı veya SAA) tedavi başlanmalı ve yakın izleme alınmalıdır(24).

Ayrıca MEFV mutasyonunun Behçet hastalığı, romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Alzheimer hastalığı, ankilozan spondilit ve sistemik lupus eritematozus ile alakalı olduğu bilinmektedir (27).

2.5. Epigenetik ve Çevre

Aynı genotipe sahip AAA hastaları farklı fenotiplere sahip olabilirler. Bu durumdan diğer düzenleyici genler, epigenetik ve çevre sorumlu olabilir. Çevrenin etkisini ifade etmek amacı ile Avrupa'ya giden doğu Akdenizli AAA hastalarında hastalığın daha hafif seyretmesi veya Amerika'da yaşayan Ermeni AAA hastalarında amiloid birikiminin daha az olması örnek verilebilir (28). Aynı şekilde Avrupa'da yaşayan Türklerde AAA'ya bağlı amiloidoz Türkiye'de yaşayanlara kıyasla daha az görülmektedir (29). Epigenetik mekanizmalardan histon modifikasyonu, metilasyon, mikroRNA'ların AAA patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir araştırmada AAA hastalarında MEFV geninin 2. ekzonunda sağlıklı kişilere göre metilasyonunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir. MikroRNA'ların görevi posttranskripsiyonel olarak mRNA sayılarını ve translasyonlarını azaltmaktır. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus(SLE) ve tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik sendromda (TRAPS) mikroRNA'lar

izlenmiştir. AAA'da henüz mikroRNAlar tespit edilmese de patogeneizde etkili oldukları düşünülmektedir. Pysin, NLRP3 inflamazomunda yer alan patojen tanıyan bir reseptör olup virulan patojenik aktiviteyi kontrol etmekle görevlidir. Bu yüzden kişinin doğal bağışıklık sisteminin ve bağırsak florasının da patogeneizde etkin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir araştırmaya göre sağlıklı kişiler ve AAA hastalarında atak esnasında ve ataklar arasında bağırsak florasında farklılık olduğu saptanmıştır (22).

2.6. Klinik Özellikleri

Ailevi Akdeniz Ateşinin en belirgin ve en karakteristik semptomları ateş ve ağrı ataklarıdır. Hastalığın klinik tablosunu tekrarlayan ateş ve serozit atakları meydana getirir. Atakların sıklığı değişkendir ve atak aralarında hasta tamamiyle sağlıklıdır. Hastalar uzun bir dönem hiç atak geçirmeyebilir. Hastaların ilk atakların %90 oranında 20 yaşından önce ortaya çıkar. Hastaların %50'sinde yaşamın ilk on senesi içerisinde, %5'inde ise otuz yaş sonrasında hastalık belirtileri ortaya çıkabilir. Atağın süresi genellikle 2-4 gün arasında değişir ancak daha uzun veya daha kısa süren ataklar da görülebilir. Tetikleyici faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyonların veya stresin etkili rol oynadığı düşünülmektedir. Ataklar genellikle herhangi bir bulgu vermeksizin aniden başlar ve sonrasında kendiliğinden biter. Hastaların bir kısmında sinirlilik, baş dönmesi, iştah artışı, tat duygusunda değişiklikler gibi çeşitli duyuşal ve fiziksel şikayetler atakların öncül belirtisi olabilir. Ataklar esnasındaki klinik bulgular çeşitli şekillerde olabildiği gibi en sık karşılaşılan atak şekli; ateş, karın ağrısı ve eklem bulgularının birlikte olduğu atak şeklidir (30).

AAA fenotipi üç alt grupta incelenir:

- **Tip 1:** Ateş, peritonit, sinovit, plevrit, nadiren perikardit ve menenjitin eşlik ettiği tekrarlayan kısa süreli inflamasyon ve serozit atakları mevcuttur. Semptomlar ve hastalığın ciddiyeti kişiden kişiye değişir. Ailede hastalıktan etkilenmiş başka bireyler olabilir. En önemli komplikasyonu böbrek yetmezliğine sebep olabilen amiloidozdur.
- **Tip 2:** Daha nadirdir. Hastalar amiloidoz bulguları ile başvururlar.

- **Tip 3:** Her iki allelde de mutasyon olmasına rağmen, hastalık klinik olarak bulgu vermez ve amiloidoz görülmez.

AAA'nın sık bulguları:

- **Tekrarlayan ateş:** Hastaların hemen hemen hepsinin ataklarının bir döneminde ateş mevcuttur. Kolşisin alan hastaların atakları ateşsiz olabilmektedir. Ateş subfebrilden 40°C'ye kadar değişkenlik gösterebilir. Ateş süresi birkaç saat ile dört gün kadar yüksek olabilir, ancak çoğunlukla 24 saatte düşer (30). Çocukluk döneminde tek bulgunun ateş olması mümkündür(27).

- **Karın ağrısı:** Hastaların %90'ında karın mevcuttur. Genellikle ani başlangıçlı ve ateşin eşlik ettiği karın ağrısı vardır. Fizik muayenede karında hassasiyet, abdominal distansiyon, defans, rebound ve bağırsak seslerinde azalma saptanır. Radyografik incelemede ince barsakta çok sayıda hava-sıvı seviyeleri izlenir (27). Akut batın özellikle apandisit, renal kolik ve kolesistit ile karışabilir ve hastalara laparotomi yapılabilir. Şikayetler genellikle 24-48 saat içinde kendiliğinden gerileme eğilimindedir. Hastaların bir kısmında atak esnasında kabızlık ve atak sonrasında ishal görülebilir. Sık peritonit atağına rağmen hastalarda batın içi adezyon nadiren gelişir (31).

- **Artrit/Artralji:** Hastaların %75'inde görülür. Ani başlangıçlı olup travma veya efor sonrasında başlayabilir. Steril sinoviyal efüzyon izlenir. 3 önemli özelliği vardır:

- Genellikle diz, dirsek, kalça gibi büyük eklemleri tutar ve tek eklem tutulumu yapar.
- Artrit bulguları 24-48 saat içerisinde sekelsiz bir şekilde kendiliğinden iyileşir.
- Sıklıkla kalça ve diz eklemleri etkilenirken ayak bileği, omuz, temporomandibular eklem veya sternoklavikular eklem de tutulabilir. Eklemlerde şişlik ve ağrı vardır. Genelde tekrarlayıcı monoartrit şeklindedir. Hastaların %5'inde uzun süreli artrit görülebilir. Artrit, artralji, miyalji ve erizipel benzeri deri döküntüsü gibi bulgularla 18 yaş altındaki hasta grubunda geç başlangıçlı hastalara göre daha sık karşılaşılmaktadır.

- **Plevrit:** Hastaların %45'inde görülür. Genellikle tek taraf tutulumu olan, ani başlangıçlı ve kendiliğinden iyileşen plevrit vardır. Hastalar nefes alma esnasındaki

ağrıdan şikayet etmektedir. Etkilenen taraftaki solunum sesleri azalmıştır. Radyografik incelemelerde kostafrenik sinüste küntleşme izlenir. Şikayetler genellikle 48 saat içerisinde kendiliğinden geriler.

- **Perikardit:** Nadiren görülür. Hastalar retrosternal ağrıdan şikayet etmektedir. Elektrokardiyogramda ST elevasyonu görülür. Radyografik incelemede kalp gölgesinde genişleme, ekokardiyografide perikardiyal efüzyon izlenebilir. Tekrarlayan perikardit AAA'nın nadir bir bulgusu olmakla birlikte hastalığın tek bulgusu olarak da görülebilir (30). Tamponad ve konstriktif perikardit nadirdir (31).
- **Prodrom/atak öncesi semptomlar:** Hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Yaklaşık 20 saat içerisinde sonlanan duygusal, fiziksel ve nöropsikiyatrik rahatsızlık hissidir.
- **Amiloidoz:** Özellikle tedavi almamış hastalarda AA tipi amiloidoz gelişir. Kolşisin kullanıma girmeden önceki dönemlerde Türk toplumunda %60, Kuzey Afrika yahudilerinde %75 civarında görülmekteydi. En sık böbrekte amiloid birikimi olmak ile birlikte bütün organlarda birikim görülür. Proteinüri persistan seyredebileceği gibi nefrotik düzeyde de olabilir. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyerek diyaliz ve renal transplantasyon ihtiyaçları olur. AAA'ya bağlı pulmoner amiloidoz çok nadirdir. Asemptomatik olan Tip 2 AAA hastalarında da amiloidoz görülebilir. Amiloidoz prevalansı etnik kökene, genotipe, cinsiyete göre değişir. Hastalığın başlangıç yaşı ne kadar erkense ve hastalık tanısı ile başlangıcı arasında geçen süre ne kadar fazla ise amiloidoz riski o kadar fazladır. Ataklarında göğüs ağrısı, artrit ve erizipel benzeri deri döküntüleri olan hastalarda amiloidoz daha sıktır (27).

AAA'nın nadir bulguları:

- **Erizipel benzeri deri döküntüsü:** Genellikle ayak üstünde, diz ve ayak bileği arkasında ağrılı, ısı artışı olan, ödemli, sınırları keskin kırmızı deri döküntüleridir. Erizipel döküntüsü 24-48 saat içerisinde kaybolur. Nadiren AAA'nın ilk bulgusu olarak görülebilir. Erizipel benzeri deri döküntüsü haricinde alt ekstremitede purpura, cilt altı nodül, makülo-papüler döküntü ve ürtiker de görülebilir (27,30).
- **Ateşli miyalji:** Uzamış, düşük dereceli ateş esnasında hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyen miyalji gelişir. Eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış, lökositoz ve hiperglobulinemi görülür. Yüksek ateş, karın ağrısı, ishal, geçici

vaskülitik döküntüler, artrit ve artralji izlenmesi nedeniyle IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpura) ile karışabilir. Yakınmalar 6-8 hafta kadar sürebilir ve tedavisinde steroid kullanılır. Streptokok enfeksiyonlarının bu durumu tetikledikleri tahmin edilmektedir (27).

- **Tekrarlayan ürtiker:** AAA'nın nadir bir bulgusudur.
- **Vaskülit:** Nadir bir bulgudur. AAA, Ig A vaskülit ve poliarteritis nodosa ile beraber görülebilmektedir. Poliarteritis nodosa ve Ig A vaskülit hastalarında AAA mutlaka araştırılmalıdır.
- **Karaciğer-Dalak tutulumu:** Akut hepatit ve tekrarlayan hiperbilirubinemi kolşisin ile tedavi gören AAA hastalarında bildirilmiştir. Hastaların %30-50'sinde splenomegali saptanmıştır. Dalak büyümesinin amiloid birikimi sonucunda olmadığı düşünülmektedir.
- **Oftalmik Tutulum:** Optik nörit AAA'nın nadir bir klinik bulgusu olarak bildirilmiştir (30).
- **Aseptik menenjit:** AAA'nın nadir bir bulgusudur. Nadir aralıklarla aseptik menenjit atakları geçiren ve kolşisinden fayda gören hastalar literatüre bildirilmiştir (27,31).
- **Skrotal tutulum:** Çocuklar ve genç erişkinlerde daha sık görülür ve 20 yaşından sonra nadirdir. Şişlik, kızarıklık ve hassasiyet ile bulgu verir. Sekel bırakmadan 12-24 saat içerisinde kendiliğinden iyileşir. Testiste tunika vaginalisin enflamasyonu sonucu oluşur ve genellikle tek tarafı tutar. Erkek hastalarda yalnızca skrotal şişlik AAA'nın ilk belirtisi olabilir ve tekrarlayan orşitlerde ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır (30). Atak esnasında tunika vaginalis tutulumuna bağlı erkek hastalarda testis torsiyonu gelişebilir (32).
- **İnfertilite:** Tedavi edilmemiş çoklu atakları veya amiloidozu olan hastalar infertilite için risk altındadır. Kolşisin tedavisi fertilitiyi artırır. Fakat bazı vakalarda mitoz bölünmeyi engellediği için spermin çoğalmasını engelleyerek ve mikrotübüler fonksiyonu etkileyerek sperm motilitesini azaltıp azospermi veya oligospermiye sebep olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca AAA olan ve kolşisin kullanan bir hastada testis biyopsisinde amiloidoz gösterilmiştir(33).
- **Atopi:** AAA'lı hastalarda kontrol grubuna göre alerjik rinit, astım ve atopi ile daha az karşılaşıldığına dair çalışmalar vardır (34).

- **Kronik asit:** Bu konuyla alakalı birkaç AAA hastası bildirilmiştir. Hastaların tekrarlayan asit ve ateşlerinin olduğu, kolşisin tedavisinin fayda ettiği belirtilmiştir (35).
- **Peritoneal malign mezotelyoma:** Çocukluk döneminde tekrarlayan peritonit atakları olan iki AAA hastasında saptanmıştır. Lokal inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (36).
- **Psikiyatrik bulgular:** Yapılan çalışmalarda AAA hastalarının kontrol grubuna göre depresyona daha yatkın oldukları gösterilmiştir (37).
- **Nörolojik bulgular:** AAA ile serebrovasküler olaylar, multipl sklerozis ve diğer demiyelizan hastalıklar arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (27,38).

Diğer Klinik Bulgular:

- AAA hastalarının kemik mineral dansitesi yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi aynı olan kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bu durumun sorumlusunun ataklar sırasındaki ve subklinik dönemdeki inflamasyon olduğu düşünülmektedir (27).
- Ataksız dönemlerde AAA hastalarının serum homosistein ve lipoprotein a ölçümleri yüksek düzeydedir. Bu durum subklinik inflamasyonu göstermektedir ve AAA hastalarında ateroskleroza yatkınlık sebebi olmaktadır (27).

2.7. Tanı

AAA teşhisi koyduran kesin bir laboratuvar tetkiki yoktur. Klinik semptomlara dayanılarak teşhis konulur ve aile öyküsü, etnik köken ile desteklenir. Atipik atakları olan bazı AAA hastalarının teşhis edilmesi zor olabilir. Bu hastalarda da MEFV geninin tanımlanmasından sonra moleküler genetik tetkikler yapılabilmektedir. Her iki allelde mutasyon tespit edilen hastalar AAA tanısı ile ömür boyu tedavi alırlar. Atipik semptomları olan ve tek allelinde mutasyon olan veya mutasyon saptanmayan AAA hastalarında genetik testler kesin tanı koydurucu veya hastalığı ekarte ettirici bir kriter değildir. Arada kalınan hastalarda 3-6 ay kolşisin tedavisi verilerek atakların sıklık ve şiddetinde azalma olup olmadığı değerlendirilir. Ataklar sırasında laboratuvar incelemesi yapıldığında; lökositoz, akut faz reaktanlarında eritrosit sedimentasyon hızı(ESH), C-reaktif protein(CRP), fibrinojen, haptoglobulin, kompleman 3 ve 4, serum amiloid A düzeyinde yükseklik

izlenir. Bu inflamasyon belirteçleri AAA atağı ile viral enfeksiyonlar, fibromiyalji, fonksiyonel karın ağrısı ve irritable barsak hastalığının dışlanmasında klinisyene yol gösterir. Ataksız dönemlerde akut faz reaktanları normaldir. Bazı subklinik inflamasyonu olan veya hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda ataksız dönemlerde de akut faz reaktanları yüksek olabilir. Subklinik inflamasyonu olan hastaların %30'unda ataklar arasında SAA düzeyleri yüksek saptanır. Renal amiloidozu olan hastalarda ise idrar tetkiklerinde proteinüri mevcuttur. Bu nedenle tüm AAA hastalarına idrar tetkiki yapılması önerilmektedir (39). AAA'ya spesifik bir tetkik olmadığından hastalığın tanısı için kriterler oluşturulmuştur. Bunların ilki 1967 yılında Sohar ve ark. tarafından belirtilmiştir:

Zorunlu kriterler:

1. Çeşitli aralıklar ile tekrarlayan ateşin eşlik ettiği kısa ataklar,
2. Ateşe eşlik eden karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem veya cilt tutulumu,
3. Tüm bu durumu açıklayan klinik veya postmortem bir patolojinin gösterilememesi,

Diğer kriterler:

1. Klinik veya anatomik olarak amiloidoz olması,
2. Otozomal resesif geçişi destekleyici aile hikayesi,
3. Akdeniz bölgesinden, Safarad yahudisi veya Ermeni olmaktır (40). MEFV geni saptanmadan önce AAA tanısında Tel Hashomer kriterleri sıklıkla kullanılmaktaydı.

Tel Hashomer kriterleri:

Majör kriterler

1. Poliserözit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları,
2. Başka bir nedene bağlanamayan SAA tipi amiloidoz
3. Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler:

1. Yineleyen ateşli ataklar
2. Erizipel benzeri döküntü
3. Birinci derece akrabada FMF varlığı

Tel Hashomer Kriterlerine göre kesin tanı 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter ile konulur. Olası tanı için ise 1 majör ve 1 minör kriter gereklidir (30).

Genişletilmiş Tel Hashomer kriterleri:

Major kriterler:

Tipik ataklar (12 saat-3 gün içerisinde sonlanan, rektal vücut sıcaklığının $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olduğu ≥ 3 benzer atağın olması)

- Yaygın peritonit
- Plevrit (tek taraflı) veya perikardit
- Monoartrit (Kalça, diz, ayak bileği)
- Tek başına ateş

Minör kriterler:

-Bir veya daha fazla bölgeyi tutabilen (karın, göğüs, eklem) ataklara ek olarak aşağıdakilerden bir veya ikisinin olması;

- $< 38^{\circ}\text{C}$ ateş
- 6-12 saat veya 3-7 günde sonlanan ataklar
- Karın tutulumu sırasında peritonit bulgusunun olmaması
- Lokale karın ağrısı
- Kalça, diz ve ayak bileği dışında eklem tutulumu olması
- Kolşisin tedavisine iyi yanıt
- Hareketle ortaya çıkan bacak ağrısı

Destekleyici kriterler:

- Ailede AAA hikayesi
- Etnik köken
- Hastalık başlangıcının 20 yaşından önce olması
- Yatak istirahatı gerektirecek kadar ciddi atak
- Kendiliğinden düzelme
- Hastaliksız dönemlerin olması
- İnflamatuvar yanıtı gösteren bir veya daha fazla beyaz küre sayısı, ESH, CRP, SAA veya fibrinojende yükseklik
- Aralıklı proteinüri/hematüri
- Laparotomi ve apendektomi hikayesi
- Anne baba arasında akrabalık olması

AAA tanısı için en az 1 major kriter veya en az 2 minör kriter veya 1 minör kritere ek olarak 5 destekleyici kriterin bulunması gerekmektedir (27). Genişletilmiş

Tel Hashomer kriterlerinin AAA teşhisinde özgüllük ve duyarlılığı % 95'tir (40). Livneh ve ark.1997 yılında yeni kriterler tanımladılar. Bu kriterler de Tel Hashomer kriterlerine benzer özellikte olmak ile birlikte hastalığın başlangıç döneminde olmayan amiloidoz kriteri dışlanmıştır.

Linveh kriterleri:

Major kriterler:

-Tipik olarak (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 aynı şekilde atak olması, rektal ölçümde >38 °C)

- * Peritonit (generalize)
- * Plevrit veya perikardit (tek taraflı göğüs ağrısı)
- * Monoartrit (diz, ayak bileği, kalça)
- *Tek başına ateş

-İnkomplet abdominal ataklar

Minör kriterler:

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içeren tam olmayan bir veya iki atağın olması

- Göğüs tutulumu
- Eklem tutulumu
- Hareket ile çıkan bacak ağrısı
- Kolşisin tedavisine yanıt

1 majör veya 2 minör kriter ile tanı konulur.

İnkomplet ataklarda;

- 1) Ateş normal olabilir.
- 2) Atak süresi normalden uzun veya kısa olabilir.
- 3) Abdominal atak sırasında peritonit bulgusu olmayabilir.
- 4) Lokalize abdominal atak olabilir.
- 5) Sıklıkla görülen yerler dışında eklem tutulumu olabilir.

Linveh kriterlerinin AAA tanısında özgüllük ve özgünlüğü %95'dir (24).

Tel Hashomer kriterleri esas olarak erişkin hastalara yönelik tanı kriteridir. Tel Hashomer kriterlerinin çocuk AAA hastalarındaki özgüllüğü %54,6'dır. Ayrıca Türk AAA hastası olan çocuklarda yapılan bir çalışmada hastaların ağrı şiddetini ve yerini tespit etmekte zorlandıkları ve genellikle göğüs ağrılarının tek taraflı olmadığı,

bazı hastaların ataklarının 6 saat kadar kısa sürdüğü ve hastaların %20'sinde ateş olmadığı saptanmıştır. Bu durumlarda Tel Hashomer kriterlerinin çocuklarda yetersiz olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışma Türk çocuklarına yönelik yapıldığı için Tel Hashomer destekleyici kriterlerinden olan apendektomi hikayesi ve anne-baba arasında akrabalık öyküsünün Türk toplumunda sık olması nedeni ile kontrol grubunda da kriterleri karşılayan çocuk sayısının çok olduğu ve bu yüzden özgüllüğün azaldığı görülmüştür. Bu nedenle çocuk AAA hastalarına yönelik Türk AAA çocuk kriterleri tanımlanmıştır (41).

Türk AAA çocuk kriterleri:

- Ateş (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak, aksiller ölçümde > 38 °C)
- Karın ağrısı (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak)
- Göğüs ağrısı (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak)
- Artrit (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak, oligoartrit)
- Ailede AAA hikayesi

2 veya daha fazla kriterin olması ile tanı konulur. Türk çocuklarında duyarlılığı %88,8, özgüllüğü %92,2'dir (42).

AAA tanısını genetik tetkikler destekler ancak temel olarak tanı klinik bulgulara göre konulmalıdır. Son dönemlerde AAA tanısı konulması ile alakalı gelişmeler olmuştur ve bunun sonucunda hastalık tanısı daha erken konularak kolşisin tedavisine daha erken dönemde başlanmaktadır. Klinisyenlerin hangi durumlarda genetik testlerden faydalanacakları ve genetik tetkiklerin doğru yorumlanması konusunda bilgisi olmalıdır (24).

2.8. Ayırıcı Tanı

2.8.1. Tekrarlayan ateş

AAA da tekrarlayan ateşe sebep olduğundan diğer tekrarlayan ateş sendromlarından;

- Kriyoprin ilişkili periyodik ateş(CAPS):
- Tümör nekroz faktörü reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom(TRAPS),
- Hiper immunglobulin D sendromu(HIDS),
- Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu(PFAPA),

- Piyojenik steril artirit, piyoderma gangrenosum, akne (PAPA) sendromundan ayırt edilmesi gerekir (43).

Periyodik ateş sendromları haricinde tekrarlayan ateşe sebep olan diğer durumlardan; siklik nötropeni, Hodgkin veya non-Hodgkin lenfoma, malaria da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (44).

2.8.2. Karın ağrısı

Akut apandisit, perforé ülser, intestinal obstrüksiyon, akut pankreatit, kolesistit, divertikülit, inflamatuvar barsak hastalıkları, piyelonefrit, idrar yolu enfeksiyonu, pelvik inflamatuvar hastalık, abdominal epilepsi, porfıria, orak hücreli anemi, abdominal anjina için ayırıcı tanıda düşünülmelidir (43,44).

2.8.3. Artrit/artralji

Akut romatizmal ateş, juvenil romatoid artrit, septik artrit, maligniteler, Behçet hastalığı, spodiloartropati, travma için ayırıcı tanıda düşünülmelidir (43,44).

2.8.4. Göğüs ağrısı

Enfeksiyöz plevrit veya perikardit, otoimmun plevroperikardit, rekürren benign perikardit, pnömoni ve rekürren pulmoner emboli ayırıcı tanıda düşünülmelidir (44).

2.8.5. Skrotal ataklar

Testis torsiyonu, epididimoorşit, Behçet hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (44).

2.9.Tedavi

AAA genel olarak iyi bir tedavi yaklaşımı ile kolaylıkla kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Bunun yanında, klinisyenlerin tedavi yaklaşımlarının farklı olması, farklı coğrafik bölgelerden olma ve farklı sağlık kaynakları bulunması klinik başarıyı etkilemektedir (45).

AAA tedavisinin asıl amacı; akut atakların tedavisi, atakların önlenmesi, ataklar arası subklinik inflamasyonunun baskılanması, amiloidozun engellenmesi veya gelişmiş olan amiloidozun ilerlemesinin durdurulması ve AAA'nın diğer klinik bulgularının tedavi edilmesidir (4).

Kolşisin, Colchicum autumnale ve Gloriosa superba gibi bitkilerden elde edilen trisiklik alkaloiddir. İlk tanımlanan mikrotübül stabilizasyonunu bozarak

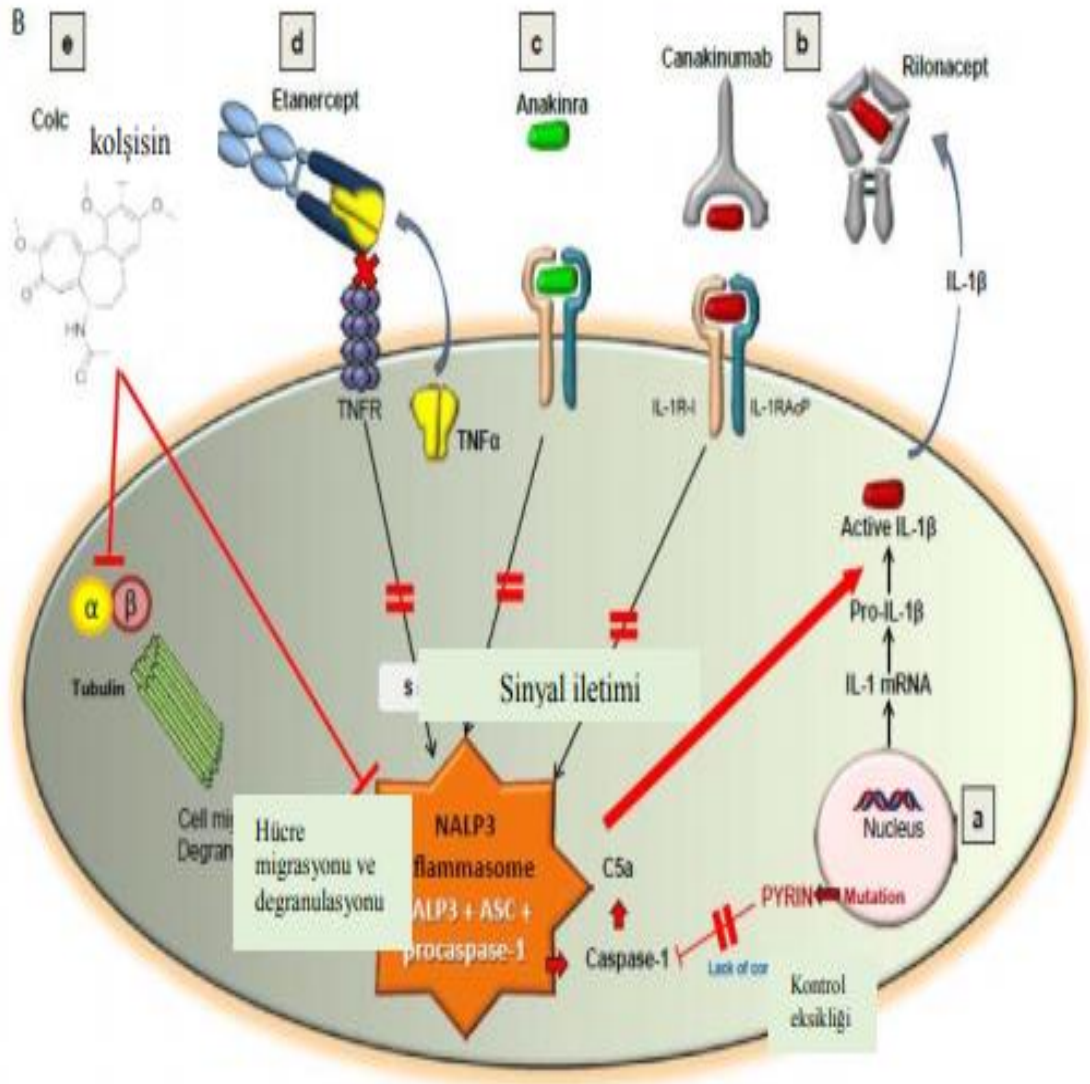
antiproliferatif etki gösteren ilaç kolşisindir (46). İlk olarak 1820 senesinde içeriği izole edilmiş, 1945 yılında ise moleküler yapısı da tanımlanmıştır (47). AAA tedavisinde 1970'lerden günümüze dek kolşisin kullanılmaktadır. AAA haricinde Behçet hastalığı, skleroderma ve amiloidozda da kullanılmaktadır. Kolşisin, tümör nekrozis faktör(TNF), lökotrien B4, siklooksijenaz 2, prostoglandin E2 ve tromboksan A2 aktivitelerini inhibe eder (48,49). Kolşisin en yüksek seviyesine monositlerde ulaşır. Hücre içine alımı glikoprotein P bağımlıdır. Bu yüzden bazı hastalarda kolşisin etkisinin az olmasının sebebinin glikoprotein P polimorfizmini olabileceği düşünülmektedir. Kolşisin mikrotübül fonksiyonlarını bozarak nötrofillerinin kemotaksisini etkiler ve NLRP3 inflamazomu üstünden sitokin salınımı baskılayarak etki eder. Çalışmaların sonucunda günlük kolşisin alımının inflamatuvar atakları, amiloidoz gelişimini ve uzun dönem komplikasyon gelişimini engellediği tespit edilmiştir ancak akut atağa etkisi gösterilememiştir. Ateşli atakların tamamını engelleyemediği ancak kalıcı glomerüler hasar olmayan hastalarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir.

AAA hastalarının serumunda pyrin, kaspaz-1 aktivitesini düzenleyemediği için TNF, interlökin(IL)-1, IL-6 ve IL-8 düzeyleri yüksektir. AAA hastalarında inflamatuvar süreçten özellikle IL-1 sorumludur. Bu yüzden tedavide IL-1 antagonisti ilaçlar da kullanılmaktadır. Özellikle AAA hastalarının %5-10'nunu oluşturan kolşisin tedavisine dirençli hastalarda tercih edilirler. Bununla birlikte SAA düzeyi yüksek seyreden, kolşisine bağlı ciddi yan etkiler izlenen hastalarda da tercih edilirler. Üç farklı IL-1 antogonisti vardır:

- Anakinra; insan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Önerilen tedavi dozu çocuklarda 1mg/kg/gün, erişkinlerde 100mg/gündür.
- Rilonocept; füzyon proteindir. IL-1 reseptörünün ekstrasellüler kısmı ve IL-1 reseptör aksesuar proteinini içerir. Dolaşımda bulunan IL-1'i etkisiz hale getirir.
- Kanakinumab; IgG1 tipinde IL-1 monoklonal antikorudur. Önerilen tedavi dozu çocuklarda <40 kg ise 2mg/kg/8 hafta, erişkinlerde 150 mg/8 haftadır.

Anakinra ve kanakinumab güvenli ilaçlardır. En sık görülen yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı ve inflamasyon bulgularıdır. TNF'nin AAA patogenezindeki rolü tam olarak bilinmese de ataklar esnasında serumda TNF düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Düzenli kolşisin tedavisinin de serum TNF

değerlerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu sebeple AAA hastalarında serumda TNF'ye bağlanarak reseptöre tutunmasını önleyen anti-TNF ilaçların kullanımı alternatif tedavi olarak düşünülmektedir. Adalimumab, infliksimab ve etanercept gibi anti-TNF ajanların kullanımıyla alakalı yapılan çalışmalarda kronik artritli olan ve kolşisin tedavisine dirençli erişkin hastalarda relapsların azaldığı gösterilmiştir. Fakat bu ilaçlarla ilgili AAA tedavisinde daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (46).



Şekil 3. AAA tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları şematik gösterimi (50).

'European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından 2015 yılında AAA tedavisiyle alakalı öneriler bildirilmiştir (45). Bu öneriler şunlardır:

1. AAA tanısı konulduktan sonra AAA konusunda bilgili olan bir klinisyen hekim tarafından tedavi başlanmalıdır. AAA klinik genetikçi, pediatrik ve erişkin romatologlar, nefrologlar ve gastroenterologlar tarafından tedavi edilebilir. AAA hastalarının takipleri kendi klinisyenleri veya pediatrikleri tarafından yapılabilir ancak yılda en az bir kere AAA konusunda bilgili kişiler tarafından da hastaların değerlendirilmeleri gerekmektedir.

2. Tedavinin hedefi atakları kontrol altında tutmak ve ataklar arasındaki subklinik inflamasyonu azaltmaktır. Bu hedefler başarılabilirdi takdirde hastaların hayat kaliteleri büyük oranda artmaktadır. Fakat hastaların tamamında, özellikle M694V homozigot mutasyonu olanlarda, atakları tamamen ortadan kaldırmak mümkün olmayabilir. SAA düzeyinin ataklar arasında normale düzeye getirilmesiyle amiloidoz gelişimi engellenmiş olur. Bu durum ayrıca ailesinde amiloidoz öyküsü olan hastalar için de önemlidir. Kolşisin tedavisi ile hastalığı kontrol edilemeyen hastalarda anti IL-1 tedavileri düşünülmelidir.

3. Tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede kolşisin tedavisi başlanmalıdır. Çocuklarda başlangıç dozu; <5 yaş 0,5 mg/gün, 5-10 yaş 0,5-1 mg/gün, >10 yaş 1-1,5 mg/gün olarak önerilmektedir. Eğer hasta komplikasyonlar açısından risk taşıyorsa veya hastalık aktivitesi yüksek ise daha yüksek dozlarda tedavi başlanabilir.

Tedavi başlangıcından sonra 3-6 aylık süre boyunca hastalar atak sıklığı ve şiddeti açısından yakın takipte olmalıdırlar. Birçok uzman düşük dozda kolşisin başlanıp hastanın atak durumuna göre dozun arttırılmasını önermektedir.

Genetik tanı konulan fakat AAA bulgusu olmayan veya subklinik inflamasyon saptanmayan hastalara tedavi başlanmasına gerek yoktur. Fakat bu hastalarda da ilerleyen zamanlarda ciddi hastalık gelişebilir. Yaşadığı bölgeye göre ve ailede amiloidoz öyküsüne göre klinisyen bu hastalara tedavi planı yapmalıdır.

4. Hastanın tedavi uyumuna ve toleransına göre kolşisin günlük tek veya iki doza bölünmüş şekilde verilebilir.

Kolşisin uzun süre güvenilir bir şekilde kullanılabilen bir ilaçtır. Ancak bazen gastrointestinal sistem yan etkileri gelişebilir. Geçici veya sürekli olarak karın ağrısı,

ishal, kusma ve barsak hareketlerinde artış yapabilir. Günlük tek doz verilmesi bu şikayetlerin artmasına neden olabilir. Hastalara diyetle süt ve süt ürünlerinin azaltılması, spazm giderici ilaçlar önerilebilir ya da ilaç dozu azaltılabilir. Şikayetler düzeldikten sonra eski idame doza geri dönülmelidir. Dirençli semptomlara sahip olan hastalarda desensitizasyon denenebilir. Ciddi hastalığı olan ve oral kolşisine toleransı olmayan hastalarda haftalık intravenöz kolşisin tedavisi verilebilir ancak intoksikasyon riski çok yüksektir.

5. Ataklar devam ediyorsa veya subklinik inflamasyon mevcutsa kolşisin dozunu arttırmak gerekir.

Ataklar arasındaki zamanda akut faz reaktan yüksekliği varsa veya ataklar aynı şekilde devam ediyorsa kolşisin dozu 0,5 mg/gün arttırılmalıdır. Fakat doz arttırılırken hasta yan etkiler açısından yakın izlenmelidir. Çocuklarda en fazla 2 mg/gün, erişkinlerde 3 mg/güne kadar arttırılabilir.

6. Kolşisin maksimum dozunda verilmesine rağmen atakları veya subklinik inflamasyonu devam eden hastalar kolşisine dirençli olarak değerlendirilip biyolojik tedaviler planlanmalıdır.

Son 6 ayda maksimum dozda kolşisin tedavisi almasına rağmen ayda bir atak geçiren hastalar kolşisin dirençli olarak değerlendirilmelidir. Bu hastalarda tedaviye uyum mutlaka sorgulanmalıdır. Bazı uzmanlar biyolojik ajanlar ile birlikte amiloidoz riskini azaltmasından ötürü kolşisin kullanımına devam edilmesini önermektedir.

7. AAA'da amiloidoz tedavisinde kolşisin ve biyolojik ajan birlikte kullanılmalıdır.

Amiloidoz AAA'nın en ciddi komplikasyonudur. Böbrek yetmezliği ve mortaliteye sebep olmaktadır. Genellikle hastalık başlangıcı ve amiloidoz gelişimi arasındaki süre ortalama 17 senedir. Proteinüri saptanan AAA hastalarında biyopsi ile amiloidoz tanısı kesinleşir. Yapılan çalışmalarda kolşisin tedavisi altında %1,7 oranında amiloidoz gelişirken, tedavisiz hastalarda %48 oranında amiloidoz gelişimi saptanmıştır. Proteinürisi olan hastaların %50'sinde diyaliz ihtiyacı doğmuştur. Böbrek haricinde en sık dalakta, adrenal bezde, mide ve karaciğerde amiloidoz birikimi saptanırken, kalpte birikim nadir saptanmıştır. Amiloidoz tedavisi kan basıncı kontrolü, organ disfonksiyonlarının değerlendirilmesi ve diyalizi kapsar. Amiloid birikiminin kolşisin ve biyolojik tedavilerle gerilediği gösterilmiştir. Aralıklı

olarak SAA düzeyi bakılması, proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi tedavi başarısının izleminde kullanılabilir. SAA takibi yapılamıyorsa yerine CRP takibi yapılabilir.

8. Fiziksel ve duygusal stres, açlık, uykusuzluk, mensturasyon, travma, soğuk veya enfeksiyonlar AAA ataklarını tetikleyebilir. Bu durumlarda geçici süreyle kolşisin dozunun artırılması gerekebilir.

9. Hastalar 6 aylık sürelerle ilaç etkisi, tedavi uyumu, kolşisin intoksikasyonu ve yan etkileri açısından değerlendirilmelidir.

Özellikle ilk bir yılda hastaların yakın aralıklar ile izlenmeleri gerekmektedir. Hastalar ishal, karın ağrısı, sperm miktarında azalma, karaciğer enzimlerinde artış ve daha nadiren, alopesi, nütropeni ve periferik nöropati açısından takipte olmalıdır. Gerekirse ilaç dozu azaltılmalıdır ancak hastalık aktivasyonu açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Hastanın atakları kontrol altında ise takip süresi 1 yıla çıkarılabilir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde AIDAI kullanılabilir. Takiplerde karaciğer enzimleri, akut faz reaktanları (SAA, CRP), tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki bakılmalıdır (45).

Bazı hastalarda özellikle adolesan yaş grubunda ishal, karın ağrısı gibi ilaç yan etkilerinden ötürü ya da ömür boyu ilaç kullanılması gerektiği için tedaviye uyumsuzluklar olur (46). Yapılan bir çalışmaya göre erişkin AAA hastalarında tedaviye uyumsuzluk oranı %40 olarak saptanmıştır (47). Bu yüzden hastalarda tedavi uyumunun sorgulanması mutlaka gerekmektedir.

10. Belli aralıklarla karaciğer enzim düzeylerine bakılmalıdır. Eğer normal değer iki katından daha yüksek düzeyde ise ilaç dozu azaltılmalıdır.

11. Böbrek fonksiyonları bozulan hastalar kolşisin intoksikasyonu açısından fazla risk taşır. Hastalar yan etkiler açısından takip edilmelidir ve gerekli hallerde ilaç dozu azaltılmalıdır (45).

Bu hastalar miyopati ve miyaljiye yatkındırlar bu sebeple ilaç dozunu azaltma kararı kreatinin fosfokinaz düzeyine bakılarak verilebilir.

Kolşisin intoksikasyonu ciddi bir durumdur ve dikkatli olunması gerekmektedir. Hayati tehlike yaratan bir durumdur.

Kolşisin intoksikasyonuna sebep olabilecek durumlar:

- Günlük alınması gereken maksimum dozun aşılması (çocuklar için 2mg/gün, erişkinler için 3mg/gün)
- Karaciğer veya böbrek yetmezliği olması (İlacın yarılanma ömrü 9-16 saattir fakat siroz hastalarında yarılanma ömrü 7 kat uzayabilir) .
- Makrolid, ketokonazol, ritonavir, verapamil, sitatinler ve diğer sitokrom 3A4 üzerinden metabolize edilen ilaçlar ile beraber alınması (46). Kolşisin sitokrom 3A4'ü zayıf inhibe eden azitromisin ile birlikte kullanılabilir.

Kolşisin intoksikasyonu doz bağımlıdır. 7 mg üzerinde ölümcül seyrederek (47). Mide bulantısı, ishal ve karın ağrısı olur. İntoksikasyonun ilk evresinde dehidratasyon, şok tablosu, akut böbrek ve karaciğer yetmezliği ve nöbetler vardır. İkinci evresinde ilaç alımından 24-72 saat sonra ortaya çıkan çoklu organ yetmezlikleri vardır. Kemik iliği yetmezliği, böbrek yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu, aritmiler, dissemine intravasküler koagülasyon, nöromusküler sorunlar, koma ve ölüm gelişir. Eğer hasta bu durumdan kurtulursa birkaç hafta sonra üçüncü evreye girilir. Kemik iliği ve diğer organ yetmezlikleri düzelir ve alopesi ortaya çıkar (46). Erken başvurularla kolşisini gastrointestinal sistemden uzaklaştırmak için gastrik yıkama uygulanabilir. Diyaliz faydalı değildir ancak plazma değişimi yapılabilir (47).

12. Şüpheli ataklarda diğer sebepler gözönünde bulundurulmalıdır. Ataklar esnasında kolşisin kullanımına devam edilir ve kolşisin tedavisine ilaveten non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar(NSAİİ) kullanılabilir.

Atak ile alakalı şüphe duyuluyorsa hastaya önceki ataklarına benzeyip benzemediği sorulmalıdır. Akut faz reaktanlarıyla atak olduğu desteklenmelidir. AAA atağı ise NSAİİ ile hafifleyebilir.

13. Kolşisin gebelik öncesinde, gebelik esnasında ve emzirme sürecinde kesilmemelidir. Gebelik esnasında peritonit şeklinde atak geçirilmesi erken doğum için risk oluşturmaktadır. Yapılan çalışmaların sonucunda emzirme süresince bebeğe eser miktarda ilaç geçtiği ve bu miktarın bebek için zararının olmadığı gösterilmiştir.

14. Erkeklerde prekonsepsiyonel kolşisin kesilmemelidir fakat dozun azaltılması gerekli olabilir.

Kolşisine bağlı azospermi veya oligospermiden şüphe ediliyorsa prekonsepsiyonel 3 aylık dönemde anti IL-1 tedavi verilip sonrasında kolşisin tedavisine devam edilebilir.

15. Kronik artritli olan AAA hastalarında hastalık düzenleyici romatizmal ilaçlar(DMARDs), intraartiküler steroid enjeksiyonu ve biyolojik ajanlar kullanılabilir.

AAA hastalarında % 5 oranında kronik artrit gelişir. Kronik artritlerin çoğu sakroileit şeklindedir. Kolşisin bu hastalara genelde etki etmez bu yüzden ek tedaviler gerekli olmaktadır.

16. Uzamış febril miyaljide steroid başta olmak üzere NSAİİ ilaçlar ve anti IL-1 tedavileri, bacak ağrılarında ise NSAİİ'ler kullanılabilir.

17. En az 5 yıl süre ile atak geçirmeyen ve akut faz reaktan yüksekliği olmayan hastalarda ilaç kesilmesi düşünülebilir.

Düşük penetranslı mutasyona sahip olan hastalarda ilaç kesimi düşünülmelidir. İlaç dozu 6 ayda bir 0,5 mg dozunda azaltılmalıdır. 3 ay aralıklarla SAA, CRP ve idrar tetkiki kontrol edilmelidir (45).

2.10. Komplikasyonlar

AAA'da kronik inflamasyona bağlı gelişen komplikasyonlar;

- Amiloidoz
- Normositik-normokromik anemi,
- Splenomegali,
- Büyüme geriliği,
- Kemik mineral dansitesinde azalma,
- Yaşam kalitesinin azalması,
- Depresyon ve anksiyete,
- İnfertilite,
- Erken doğum riski,
- Kalp hastalıkları riskinde artırır (49).

Sekonder amiloidoz ve böbrek yetmezliği AAA'nın en ciddi komplikasyonudur. En sık böbrek tutulumu görülmekle birlikte dalak, adrenal bez, karaciğer, mide, testis, tiroid bezi gibi diğer organlarda da tutulum olabilir. Yaşanılan

bölge, M694V mutasyon varlığı, erkek cinsiyet, serum amiloid A polimorfizmi, amiloidoz açısından aile öyküsünün olması, çevre, tanıda gecikme ve ilaç tedavisine uyumun az olması amiloidoz açısından risk oluşturur (47,50). Türklerde %60, Ashkenazi olmayan Yahudilerde %27, Amerika'da yaşayan Ermenilerde %1-2 sıklıkta görülür. Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Bu durumun da çevrenin etkisi ile alakalı olduğu düşünülmektedir. (51).

M694V homozigotluğu haricindeki diğer mutasyonlar ve amiloidoz arasında henüz net bir bağlantı gösterilememiştir. AAA hastalarında tip 1 serum amiloid A protein(SAA1) ve major doku uyum kompleksi(MHC) sınıf 1 ilişkili gen(MICA) ile amiloidoz arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Renal amiloidozu olan hastalarda alpha/ alpha SAA1 geninin 7 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. M694V homozigot hastalarda ise MICA'nın erken yaşta hastalığın başlaması ve sık atak geçirme ile alakalı olduğu gösterilmiştir (52).

Genellikle amiloidozun ilk göstergesi proteinüridir. AAA hastalarında uzun süreli proteinüri aksi ispat edilene dek amiloidoz lehine yorumlanmalıdır. Böbrek amiloidozunun prelinik, proteinürik, nefrotik ve üremik olmak üzere 4 evresi vardır. Prelinik evrede teşhis edilmesi mümkün değildir (53).

Tanısında böbrek biyopsisi yapılır. Amiloid birikimi böbreğin her yerinde olabildiği gibi en sık glomerülde birikim gözlenir. Işık mikroskopunda mesenjyumda ve kapiller bölgede amorf amiloid birikimleri görülür. Polarize ışık altında PAS boyası ve Congo Red ile pozitif boyanırlar. Elektron mikroskopunda uzunlukları 8-10 nm olan dallanmayan fibriller olarak görülürler (54).

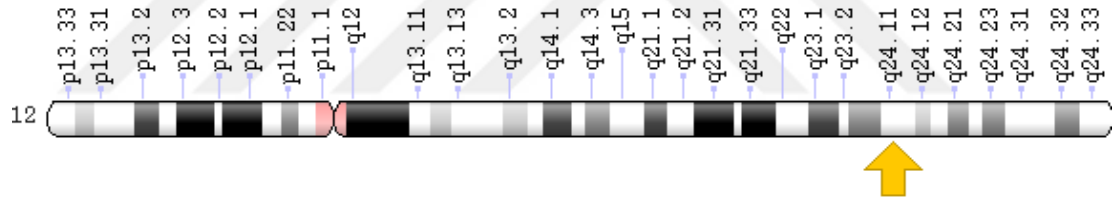
Amiloidoz tedavisi kan basıncı kontrolü, organ fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesi ve diyalizi içerir. Amiloidozisin kolşisin ve biyolojik tedaviler ile gerilediği gösterilmiştir. Aralıklı SAA düzeyi bakılması, proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi tedavi başarısının izleminde kullanılabilir. SAA takibi yapılamıyorsa yerine CRP takibi yapılabilir (46).

2.11.Mevalonat Kinaz Geni (MVK)

2.11.1. MVK geni tanımı ve lokasyonu

MVK geni kromozomun 12q24.11 lokasyonunda yer alır (Şekil 2.4.). 11 adet kodlamayan ekzon ile 10 adet kodlama yapmayan intron içeren 21 kb'lık bir gen bölgesidir(86). MVK geni Mevalonate kinase isimli proteini kodlar. Mevalonate kinase iki farklı transkripti bulunan bir proteindir (87). Mevalonat kinaz kolesterol biyosentezindeki ilk basamağı katalizlemekle görevlidir. MVK çok sayıda hücresel süreçte önemli göreve sahiptir ve Mevalonate yolağı için kritik önem taşımaktadır.

Zhang ve arkadaşları insan derisindeki epidermal hücreler de dâhil, MVK'nın çok sayıda dokuda geniş bir şekilde eksprese olduğunu belirtmiştir. Zhang ve ark. keratinositler içerisindeki MVK geninin aşırı ekspresyonunun keratinosit ayırt edici marker keratin 1'in artan ekspresyonu ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. MVKgeninin sentezlenmesi ile keratinositler UV aracılı apoptozisten korunmaktadır (88).

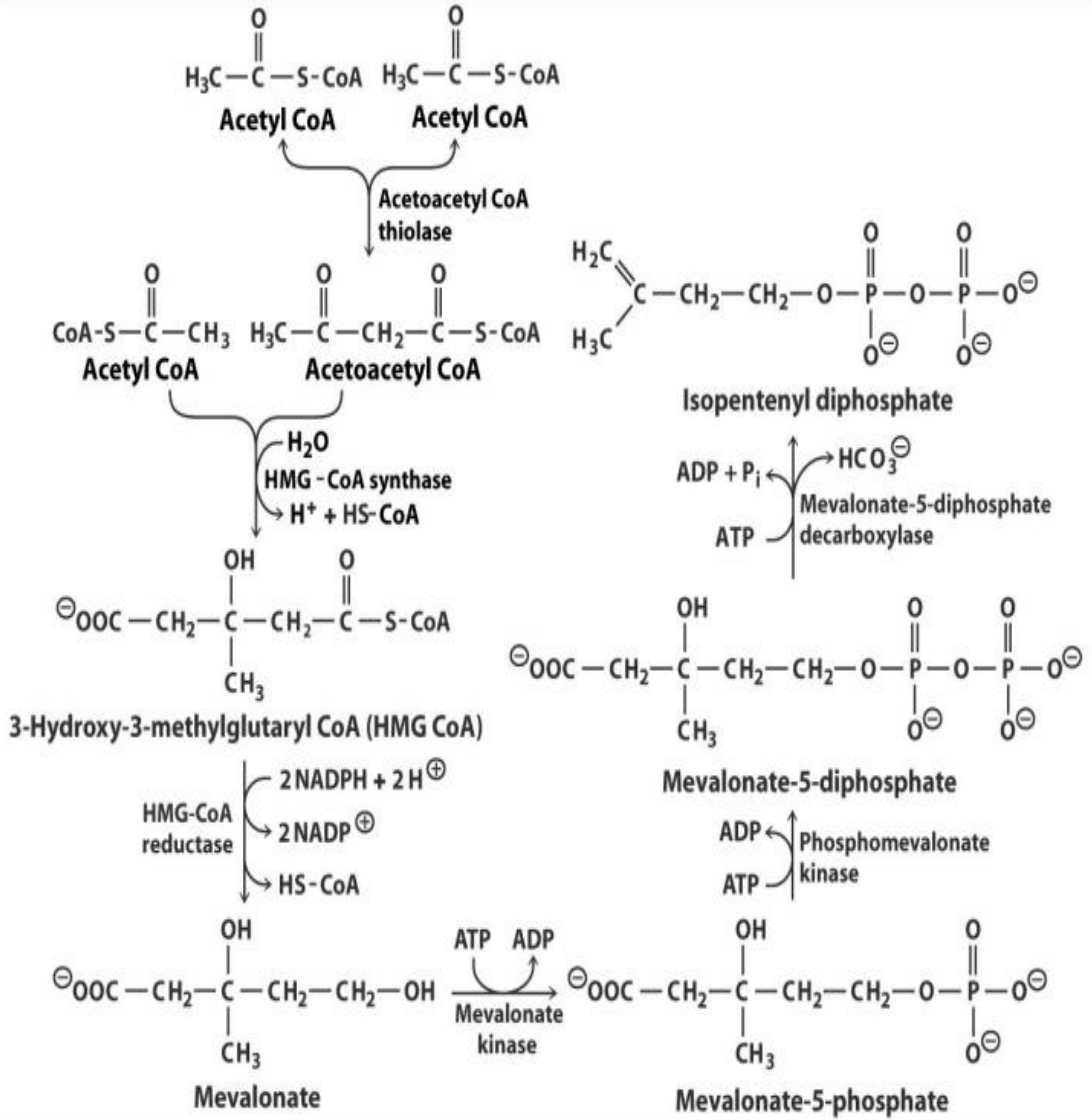


Şekil 4. İnsan MVK genin kromozom üzerindeki yeri.

2.11.2. MVK geni işlevi

MVK geni, steroid sentezinde önemli rol oynayan mevalonat kinaz enzimini kodlar. Mevalonat kinaz enzimi, mevalonat asidin mevalonat-5-fosfata dönüşümünü katalize etmekle görevlidir. Bu dönüşüm kolesterol yolağının ikinci basamağı olup bundan sonraki basamaklarda kolesterol, steroid hormonlara ve safra asitlerine dönüştürülür. Mevalonat kinaz, aynı zamanda, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve olgunlaşması, hücrenin yapısal iskeletinin oluşumu, gen aktivitesi, protein üretimi ve modifikasyonu gibi bazı hücre fonksiyonları için gereken diğer maddelerin üretilmesi için de yardımcı olmaktadır (Şekil 2.5). MVK genindeki mutasyonlar hem Hiper İmmünglobulin D Sendromundan hem de daha ciddi bir tablo olan Mevalonik Asidüri'den (MVA) sorumludur (89). Genom bağlantı analiziyle Mürin Mevalonat

Kinaz, Metilmalonik Asidüri (Kobalamin Eksikliği) cblB tipi (MMAB) ve potasyum kanal tetramerizasyon 10 İçeren Bölgesi (KCTD10) gibi genleri içeren kromozomun 12q24.11 bölgesi tanımlanmıştır ve bu genlerin hepsi HDL-kolestrol düzeyinden etkilenirler (90). Lipit düzeyinden etkilenen bölgenin önemi diğer alakalı çalışmalarla da raporlanmıştır (91,92). MVK geni tarafından kodlanan Mevalonat kinaz, kolesterol biyosentezinde ilk basamağı katalizleyen enzimdir. İnsanda immünoglobülin D ile immünoglobulin A konsantrasyonlarının artışı ve ateş ile karakterize olan hiperimmünoglobülinemi sendromunun sebebi MVK geninin homozigot mutasyonudur. Yapılan bir çalışmada, KCTD10, MVK ve MMAB genlerinin genetik varyasyonlarının, diyet karbonhidrat bağlı plazma HDL kolesterol düzeylerini düzenlediğine ilişkin ilk kanıt öne sürülmüştür (93). Otoenflamatuarsendromlar, sistemik inflamasyon yanıtındaki bozulma sonucu oluşan yaşam boyu tekrarlayan ataklara sebep olan hastalıklardır. Bunlardan biri otozomal resesif geçiş gösteren, MVK eksikliği sebebiyle ortaya çıkan HIDS hastalığıdır (94). MVK genindeki mutasyonların sebep olduğu kolesterol ve sterol izoprenoidlerin sentezlendiği isoprenoit yolaktaki MVK aktivitesinin azalması nedeniyle oluşur (95). Farnesil, geranil ve ubikinon gibi izoprenoidler, birçok hücrel süreçte görevli olan önemli bileşiklerdendir. Mevcut verilere göre organizma için tehlikeli boyutta olan ateş oluşumunu önlemek için bilinen tatmin edici bir tedavi yoktur. IL-1 aktivitesinin bloklanması ile ateş ve enflamasyon azaltılabilir (96). Yapılan çalışmalar MVK geninin, hastalarda Dissemine Yüzeysel Aktinik Prokeratoz(DSAP) semptomlarına da sebep olan gen olduğunu göstermiştir (88,97). MVK hücrel süreçlerde önemli fonksiyonların işleyebilmesi için gerekli olan mevalonat yolu için kritik öneme sahiptir (86).



Şekil 5. MVK Geninin Kolesterol biyosentezindeki yeri (Principles of Biochemistry, 4/e, 2006 Pearson Prentice Hall, Inc).

2.11.3. MVK geni mutasyonu

MVK geni kapsamında en az 80 mutasyonun, mevalonat kinaz eksikliğine sebep olduğu tespit edilmiştir. İki çeşit mevalonat kinaz eksiliği mevcut olup bunlar belirti ve bulguların şiddetine göre ayırt edilirler. Semptomları daha hafif olana hiperimmünglobulin D sendromu ve daha şiddetli olana ise mevalonik asidüri (MVA) denir. Mevalonat kinaz enziminde tek bir aminoasidin değişmesiyle ortaya çıkan mevalonat kinaz eksikliği çoğunlukla MVK genindeki mutasyon nedeniyle oluşur. HIDS' li kişilerin %80' inde bir mutasyon sonucunda enzimin 337.

pozisyonundaki izölösün aminoasidinin yerini valin aminoasidi almıştır (Val337Ile/V337I). V337I mutasyonu MVA'lı kişilerde hiçbir zaman tespit edilmemiştir. İnsanlarda MVK geninde homozigot mutasyonu olan bireylerde ateş ve artan konsantrasyondaki immünoglobülin D ve immunoglobülin A ile karakterize olan HIDS sendromu görülür (93). Kalıtsal periyodik ateş (HPF) sendromlarındaki genlerin çalışıldığı bir çalışmada, kromozomun 12q24 lokalizasyonunda bulunan MVK geni, HIDS sendromunda da çalışılmıştır (98). HIDS de diğer HPF sendromları gibi periyodik inflamasyon ile karakterizedir ancak diğerlerinden farklı olarak serumda yüksek IgD seviyesi tespit edilir ve lenfadenopati, döküntü, sindirim sistemi rahatsızlıkları ve artrit gibi birçok bulgusu mevcuttur (99). HIDS; tekrarlayan ateş atakları, karın ağrısı ve artralji ile karakterize otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olup mevalonat kinazı kodlayan MVK gen bölgesinde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanır. HIDS'in A alt grubu ise henüz bilinmeyen bir gendeki mutasyondan kaynaklanır. HIDS hastalığında gözlenen periodik ateş ve karın ağrısı epizodlarını FMF'deki ataklardan ayırt etmek genellikle mümkün olmamaktadır. Bu sebeple, hastaların kolsişine yanıtının izlenmesi ve moleküler genetik tanı yöntemlerinin kullanılması ile doğru tanıya ulaşılabilir (100). Dissemine Yüzeysel Aktinik Porokeratoz (DSAP), yaşa bağımlı çeşitli penetrans ile otozomal dominant geçişli olan bir deri hastalığıdır (88). Son zamanlarda yapılan çalışmalar MVK geninin, DSAP hastalığının semptomlarına yol açan gen olduğunu göstermiştir (88,97,101). Ancak, nispeten daha nadir risk olması nedeniyle, şu anda, DSAP'a neden olan MVK mutasyonu hastalarda çok sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada, bir yıllık sürede 4 aile ve 10 DSAP sporadik vaka olarak alınmıştır. PCR ve direkt DNA sekanslama ile bir Çinli ailenin MVK geninde yeni bir missense mutasyonun DSAP'a sebep olduğu raporlanmıştır (102). MVK genindeki mutasyonlar ayrıca şiddetli monogenik metabolik bozukluk mevalonik asidüriden sorumludur (103). Birçok MVK geninin mutasyonu sonucunda mevalonat kinaz enziminin etkinliğinin azalmasına neden olan kararsız ve yanlış 3 boyutlu katlanmalar meydana gelmektedir. Enzim eksikliğinin şiddeti durumun ciddiyetini belirler. Normal mevalonat kinaz aktivitesinin yaklaşık %1-20 arasındaki oranına sahip bireylerde HIDS gelişir. Genellikle %1' inden daha azına sahip olanlarda ise MVA gelişir. Mevalonat aktivitesindeki kısıtlanmaya rağmen, mevalonat kinaz eksikliği olan

kişilerde kolesterol, steroid hormonları ve safra asitlerinin üretimi normal seviyededir. Enflamatuar reaksiyonlara sebep olan ateş, deri döküntüleri, yüksek bağışıklık sistemi proteinleri ve mevalonat kinaz eksikliğinin birçok diğer özellikleri gibi tam olarak mekanizması net değildir (104).

2.11.4. MVK geni polimorfizmi

Türkiye'de yapılan bir çalışmada MVK polimorfizminin Behçet Hastalığının nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (105). Bununla alakalı ilk yapılan çalışmada ise; hastalıkla MVK geni arasında bir bağlantı bulunamamıştır (106). Behçet hastalığındaki MVK polimorfizmlerinin etkisinin nörolojik tutulumu olan hastalarda ek bir genetik yatkınlık faktörüyle olabileceği açıklanmıştır (105). Ancak, bu sonuçların daha fazla sayıda bireyin katılımı olan, büyük popülasyonlarda ve farklı etnik gruplarda da onaylanması gerekmektedir.

2.12. Nod Benzeri Reseptör Protein 12 Geni (NLRP12)

2.12.1. NLR gen ailesi

NLR genleri 3 parçalı yapıya sahiptir. Bunlar; ligand bağlamak için gerekli C-terminal lösin açısından zengin tekrar bölgesi, oligomerizasyondan ve ATP bağlanmasından sorumlu olan NACHT bölgesi ve NLR genlerinin aşağı yönde sinyal kaskatı bağlantısını sağlayan N-terminal efektör bölgesinden oluşmaktadır. İnsan genomu 22 adet NLR kodlar ve bunlardan yalnızca yarısının bazı ayrıntıları tespit edilmiştir (55). N-terminal efektör bölgelerine göre alt gruplara ayrılmıştır. Bunlar; NLRA, NLRB ,NLRP ve NLRC'dir. NLR'lerin en büyük alt grubu pyrin domaini içeren NLRP (nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon domaini, tekrarlayan zengin Lösin ve Pyrin domaini içeren) grubudur (56,67). Diğer isimleri NALP, PAN(58) ya da PYPAF(59) olarak bilinen NLRP ailesinin, apoptozis ve inflamasyondaki rolleri iyi bilinmektedir.



Şekil 6. İnsan NLR ailesinin şematik gösterimi.

İnsanda 22 adet NLR geni karakterize edilmiştir. NLR ailesi proteinlerinin N-terminal alanına bağlı olarak, dört alt sınıfa ayrılabilir. Bitki hastalık direnci R proteinleri alt kısmında gösterilmektedir. P/S/T, proline/serine/threonine- zengin bölgeler; FIIND, Find bölgesi; DD, ölüm bölgesi; CC, sarmal bobin bölgesi; TIR, TLR/IL-1R homoloji bölgesi; NB-ARC, apoptotik proteaz aktiveleştirici faktör 1 tarafından paylaşılan nükleotid bağlayıcı adaptör, belli R genleri ve hücre ölüm proteini 4 (CED4).

NLRP gen ailesi, sitoplazmik proteinleri benzer yapıya sahip 14 alt üyeyi içerir. Bunlar kromozomda iki küme halinde olup 11p15 (NLRP6, 10 ve 14) ve 19q 13,4 (NLRP2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12 ve 13) bölgelerinde yerleşmişlerdir.

NLR' ler hem doğal hem de adaptif immunolojik yanıtları düzenleme yeteneğine sahip hücre içi reseptörlerdendir. İlgili ligandın tanınmasıyla NF-kB gibi birden çok pro-enflamatuar moleküler yolların tetiklenmesi sonucunda NLR'ler aktifleşir (60). Son dönemde yapılan çalışmalarda, birçok otoimmün ve enflamatuar hastalıklarda NLR aracılıklı iltihaplanmanın önemli etkisinin olduğu gösterilmiştir (61). Günümüze dek NLR' lerin büyük kısmı doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinde görevli inflammatuar sinyal aktivatörleri olarak tanımlanmıştır (62).

Enfeksiyona karşı ilk savunma yanıtı doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından sürdürülür. Zira bağlı Toll benzeri reseptörler ve sitozolik nükleotid bağlayıcı alan ve lösün açısından zengin tekrar içeren reseptörler (NLR) birlikte, bakteriyel ve viral etkenler gibi endojen stres sinyallerini tespit edip doğal immün yanıtın oluşumunda görev alırlar. Bununla birlikte, iltihap sinyal yollarının sıkı düzenlenmesi immün yanıtları homeostatik dengede tutmak için önemlidir. Aşırı inflamasyon, kendisi tarafından yıkıcı ve otoimmünite gelişimi sonucunda adaptif bağışıklık sisteminin hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanabilir (63). NLR'ler sitoplazmada eksprese olan genlerdir. NLR ailesi patojen ilişkili moleküler ile bağlantılı olarak çalışırlar (64). Buna ek olarak, çok sayıda insan otoinflammatuar bozuklukları ile NLR mutasyonlarının bağışıklık ve enflamasyondaki rolleri arasında bağlantı kurulmuştur (55).

NLR proteinleri enflamasyon, apoptoz, embriyo gelişimi ve bağışıklık genlerinin transkripsiyonel yeniden programlamasını düzenler (65,66).

NLR proteinlerinin işlevleri Tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo 2. İnsan ve fare NLR proteinlerinin işlevleri (55-66).

NLR proteini	İşlevi
NAIP	Patolojik koşullarda nöronal canlılık artması ve inflamazom montaj modülasyonu
NLRP1	İnflamazom bileşeni
NLRP2	Inflamazom aktivasyonu, NF-κB sinyallemesinin engellenmesi, embriyonik gelişim
NLRP3	İnflamazom bileşeni
NLRP4	NF-κB sinyallemesinin engellenmesi, TLR sinyallemesinin negatif düzenlenmesi, otofaji inhibisyonu
NLRP5	Yaralı nöronlarda kaspaz aktivasyonu düzenlenmesi ve apoptoz, embriyonik gelişime katılma
NLRP6	NF-κB sinyalizasyon baskılama, inflamazom aktivasyonu
NLRP7	İnflamazom düzenlenmesi, NF-κB aktivasyonunun inhibe edilmesi, mutasyonları yüksek riskli gebelik komplikasyonları ve perinatal mortalite ile ilişkilidir.
NLRP10	Dendritik hücre göçü, NF-κB aktivasyonu ve hücre ölümünün negatif düzenlenmesi, IL-1 sekresyonu inhibisyonu, anti-bakteriyel proenflamatuar tepkisinin artırılması
NLRP12	NF-κB sinyalizasyon, inflamazom aktivasyonu, dendritik hücre göçü düzenlenmesi, MHC sınıf I genlerinin transkripsiyonu
NLRP14	Spermatogenez tutulumu
NLRC3	NF-κB aktivasyonunun inhibisyonu
NLRC4	İnflamazom bileşeni
NLRC5	MHC sınıf I antijen sunumunda rol alan, ilgili genlerin transkripsiyonel aktivasyonu; TLR aracılı NF-κB aktivasyonu ile doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesi, tip I IFN üretimi ve inflamazom aktivasyonu
NLRX1	Mitokondriyal lokalizasyon; RLR sinyallemesinin negatif düzenlenmesi, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikleyen bağışıklık sisteminin pozitif bir düzenlemesi, NF-κB aktivasyonunu inhibe edici, otofaji güçlendiricisi
NOD1 ve NOD2	NF-κB ve MAPK sinyal yolları aktivasyonu, kaspaz-1 aktivasyonu için önemli olan diğer NLR'ler ile etkileşimi, otofaji fonksiyonu ve antijen reseptörü ile entegrasyon.
NLRP8, -9, -11, -13	T hücresi aktivasyonu. Buna ek olarak, NOD1 B hücresi aktivasyonunu birlikte düzenlediği ve NOD2 viral tanıma, T hücresi aktivasyonunda bir rol oynar ve düzenleyici T hücrelerinin hayatta kalmasında etkilidir.

İnflamasyon esnasında İnterlökin1 β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını sağlayarak, doğuştan kazanılmış bağışıklık savunması ve organ homeostasisinde denetleyici olarak görev almaktadır (56).

İnflamazom mekanizmasının bileşenlerini kodlayan bireysel genler, transkripsiyon ve transkripsiyon sonrası seviyede düzenlenir. Bu işlem sonrasında mikrobiyal patojenlere karşı konakçı savunmasına aracılık etmek ve doku homeostazını sağlamak için gerekli olan çok çeşitli hücrel cevapları kontrol etmektedir. Benzer şekilde, hücrel stres, viral ya da bakteriyel enfeksiyon, serbest sitoplazmik DNA veya başka çeşit hasarlanmalarda yüksek moleküler ağırlıklı inflamazom komplekslerinin oluşumuyla sonuçlanan özel reseptörlerin aktivasyonuna yol açar (55,56,67,68).

Bu moleküler kompleksler, çeşitli iç ve dış sinyaller ile düzenlenen ve belirli bir sıralamada ilerleyen işleyişe sahiptir. Bu sıralama şöyledir: inflamazom patojen kaynaklı molekülleri tanıyıcı olarak hücre içi aktif caspase-1 (CASP-1)' in otokatalitik halini uyarmaktadır. Bu aktifleşmiş form CASP-1 ile etkileşim yeteneğine sahiptir ve apoptoz ilişkili bir molekül olan ASC'nin kaspaz bölgesi ile etkileşime girmektedir. Bu etkileşim sonucu proteolitik bölünme ve IL-1 β ile IL-18 öncüllerininin biyolojik aktivasyonu indüklenmektedir (55,56). Bu basamaktan sonra ise yerel ve sistemik iltihabik yanıtlar ortaya çıkmaktadır (56).

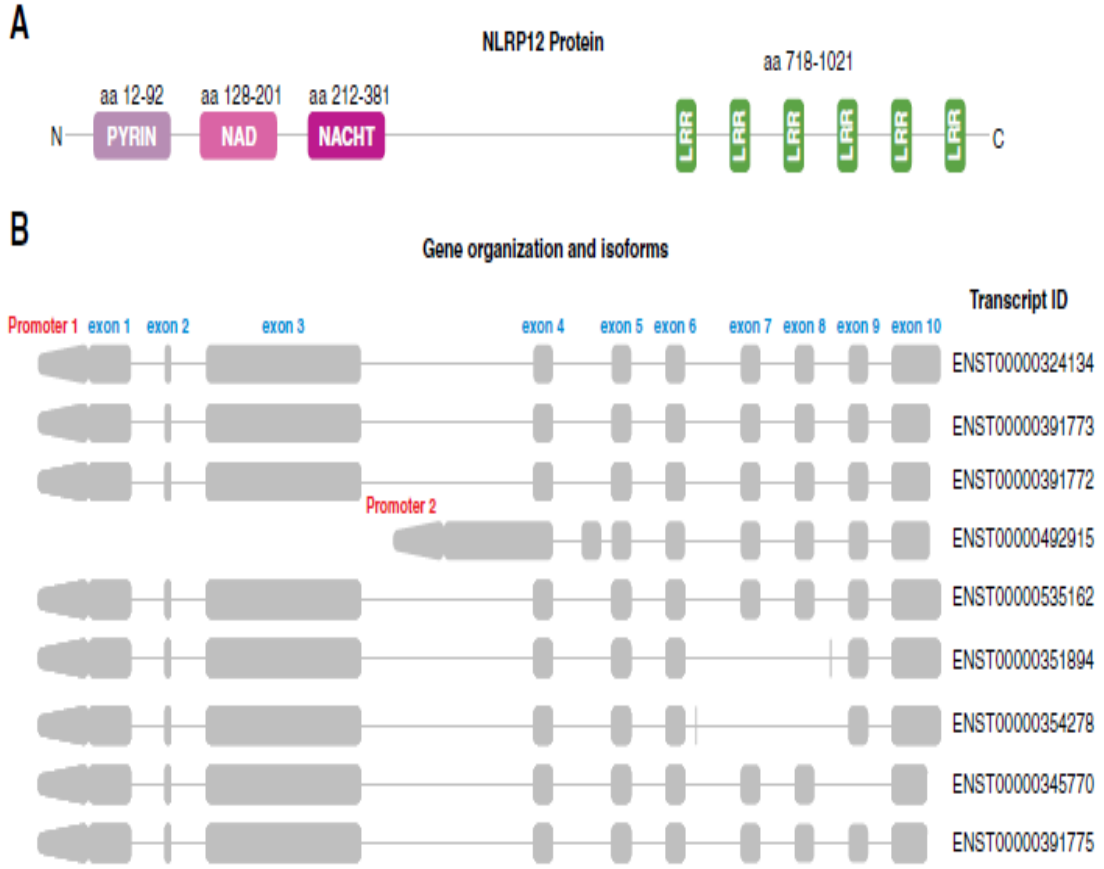
Ayrıca, metabolik sendrom ve enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birçok hastalıkta inflamazomların aktivasyonu, konağın savunma yanıtına bağlıdır. Buna ek olarak inflamazomlar hücre ölümünün özel bir formu olan proptosis gibi doku onarımını ve iltihaplanmanın çeşitli önemli yönlerinin düzenlenmesinde de görevlidir (69). Bu önemli fonksiyonlara dayanarak bu gen ailesinde olan mutasyonların kanser oluşumuna neden olan ciddi bağışıklık hastalıklarıyla ilişkili olması şaşırtıcı değildir (65).

Hiç şüphesiz ki inflamazomun düzenlenmesi ve işlenmesinin anlaşılması, inflamasyon, fibrojeniz ve tümörgenezin işleyişine müdahale edebilmek adına harika imkanlar sağlayacaktır. Yapılan bir çalışma, bu düzenleyici ağın çok karmaşık yapıda olduğunu ve bireysel inflamazom komplekslerinin aynı hücre tipinde eş zamanlı olarak eksprese ve aktive olabileceğini doğrulamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile farklı moleküler ajanlar, çok sayıda sensör protein yolları

karakterize edilip ve sınıflandırılarak, endojen ve eksojen kökenli sağlıklı ve hastalıklı organlarda inflamazom faaliyetlerini sürdüren enflamatuvar ligandlarının çok sayıda olduğu belirlenmiştir (69).

2.12.2. NLRP12 tanımı ve lokasyonu

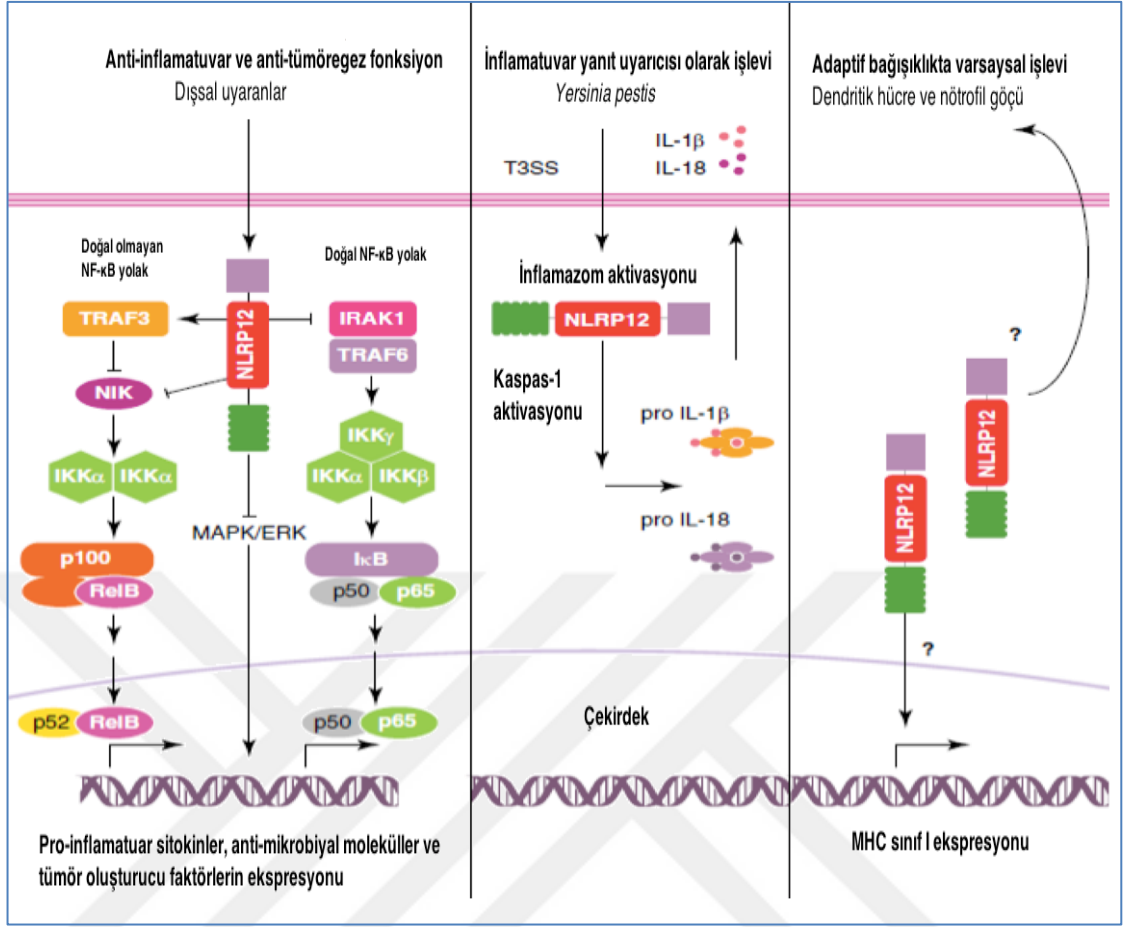
NLRP12 en erken tanımlanan NLRP genlerindedir ve ekspresyonu esas olarak monositler ve granülositler içeren myeloid hücreleriyle sınırlıdır (70). NLRP12, PYPAF7, RNO ya da Monarch-1 olarak da adlandırılmaktadır. NLRP12 hücre içi NOD-benzeri reseptör (NLR) ailesinin bir üyesi olduğu ve enflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığı öne sürülmüştür ancak inflamasyon regülasyonundaki fizyolojik rolü karakterize edilememiştir. NLRP12 geni ilk kez HL60 insan lösemi hücre hattında tanımlanıp kısmi olarak karakterize edilmiştir (71). İlk RNO olarak adlandırılmıştır. HL60 hücrelerinde Nitrik Oksit (NO) uyarısı üzerine stimulan etkili olduğu bulunmuştur. Bunu takiben, tam uzunluktaki bir gen klonlanarak ve Monarch-1 ve PYPAF7 olarak isimlendirilmiştir (59,72). NLRP12 insan kromozomunun 19q13.4 bölgesinde yer almaktadır. 3,8-kilobazlık bir cDNA'ya karşılık gelen 1062 aa'lık ve 120 kDa ağırlığında bir protein kodlar (73). İnsanda NLRP12 geni çoğunlukla nötrofiller, eozinofiller, monositler, makrofajlar ve olgunlaşmamış dendritik hücreler gibi miyeloid kökenli hücrelerde eksprese olur. Patojenler, patojen ürünleri ve inflamatuvar sitokinlere verilen yanıt ile bu genin ekspresyonu baskılanır (74).



Şekil 7. İnsan NLRP12 geni ve proteini. (A) NLRP12 protein bölgeleri. (B) İnsan NLRP12 transkripti.

2.12.3. NLRP12 gen ürününün işlevleri

NLRP12 doğal ve doğal olmayan NF- κ B sinyal yolağı ve aktive edilen MAPK(mitogen activated protein kinase)/ERK(extracellular signal regulated kinase) yolağını baskılayarak inflamatuvar sinyal yolağının ve kolon tümörü oluşumu mekanizmasının negatif bir düzenleyicisi olarak görev almaktadır. Ancak, NLRP12 Yersinia Pestis enfeksiyonunda kaspaz-1 aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımına sebep olarak inflamazom sinyalizasyonun yolağına da dâhil olabilmektedir. NLRP12'nin ayrıca edinilmiş bağışıklıkta dentritik hücreler ve nötrofillerin göçünü kontrol ettiği, klasik ve klasik olmayan MHC sınıf I genlerinin ekspresyonunda rol aldığı da belirtilmiştir (75)(Şekil 8).



Şekil 8. NLRP12 gen ürününün işlevleri.

NLRP12'nin genellikle immün hücrelerde eksprese olan patojen ürünleri ve inflammatuar sitokinleri baskıladığı ve inflammatuar cevapta negatif yönde düzenleme yaptığı düşünölmektedir. NLRP12'nin inflammatuar sinyalleşme, konak savunması ve karsinogenezdeki rolü ve önemi araştırılmıştır.

NLRP12 makrofajlarda NF-κB ve ERK sinyal yolağını negatif yönde düzenler. Yapılan çalışmalar, NLRP12'nin mikrobiyal bileşenleri, kolit ve kolorektal kanser gelişiminde yanıt olarak NF-κB ve ERK yolaklarının aktivasyon kontrolöyle proinflammatuar sitokinler ve kemokinlerin bastırılmasında önemli rol oynadığını göstermektedir. Aynı şekilde, NLRP12 eksikliğinin, inflammatuar sinyal yolaklarını kırmada başarısızlığa sebep olarak farelerde kolit ve kolit ile ilişkili tümör oluşumunda artmış duyarlılığa yol açtığı gösterilmiştir (72)(Şekil 8).

2.12.4. NLRP12 geninin ekspresyonu

NLRP12 geninin ekspresyonunun bağırsıklık hücreleri ile sınırlı olduğu ve inflamatuvar sinyal yolağını aktive ettiği bildirilmiştir (59,76). NLRP12' nin ekspresyonu oosit, sperm ve embriyolarda NLRP5 ile kıyaslandığında oldukça düşüktür. NLR' ler arasında NLRP12 büyük oranda miyeloid kökenli hücrelerde eksprese edilir. NLRP12 immün inflamatuvar yanıtta NF- κ B yolağının negatif düzenlenmesinde görev almaktadır. Bu nedenle NLRP12' nin ekspresyonunun inflamasyonu düzenlediği ve MS (Multiple Sklerosis) seyrini düzenleyebileceği düşünülmüştür (77). NLRP12' nin ekspresyonu negatif NF- κ B yolağını düzenleyerek immün, inflamatuvar yanıtlarda ve dentrik hücre göçü gibi olaylarda düzenleyici olarak rol almaktadır (75). NF- κ B yolağı inflamatuvar cevaptaki en önemli yollardan biridir. Tipik olarak NF- κ B aktivasyonu sonucunda TNF- α , IL-1 β , ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar kemokinlerin, CCL5, CCL22 ve MIP1 α gibi kemokinlerin ve iNOS ve COX2 gibi proteinlerin transkripsiyonu olur (78). Shami ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, nitrik oksitteki artışın NLRP12'nin ekspresyonunun artmasına sebep olduğu gösterilmiştir (71). Bugüne kadar NLRP12'nin farklı hücre tiplerindeki aktivitesinin açıklanması için bir mekanizma geliştirilememiştir. NLRP12'nin farklı hücre tiplerinde NF- κ B klasik ve alternatif yollarını farklı uyarılarla inhibe ettiği gösterilmiştir (75). Pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretiminin temel aracısı olan NF- κ B' nin aktivasyonu ile epitel ve immün hücrelerin yüzeyindeki TLR (toll benzeri reseptörler) gibi doğal immün reseptörlerin inflamasyonu işlemi başlatılmaktadır. Bununla birlikte, NF- κ B sinyalinin sıkı bir şekilde düzenlenmesi ve bağırsak mikroflorasının homeostatik etkileşimlerinin faydalı bir seviyede muhafaza edilmesi gereklidir. Bu nedenle, regüle edilmemiş NF- κ B sinyal yolu bağırsak iltihabı, kolit ve kolorektal kanser gelişimindeki önemli bir mekanizmayı temsil edebilmektedir (79). Son zamanlarda yapılan çalışmalar NF- κ B aktivasyonunun negatif düzenlenmesindeki moleküllerin bağırsak homeostasisi üzerinde olumsuz bir rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır.

NLRP12 ekspresyonu bağırsıklık hücreleriyle alakalıdır. Patojenik ürünler ve inflamatuvar sitokinler NLRP 12 ekspresyonunu baskılar. NLRP-12 proteininin inflamasyonu ve bağırsıklığı düzenlediği tahmin edilmektedir (73).

2.12.5. NLRP12 genindeki mutasyon

NLRP12 kodlayan gendeki polimorfizm, periyodik ateş sendromu ve atopik dermatitin artan duyarlılığı ile alakalı bulunmuştur (74,80,81). Ancak, son zamanlarda periyodik ateş sendromlu hastalarda NLRP12 missense mutasyonlarının olması, NF-κB sinyalinin inhibisyonundan daha çok artmış kaspaz-1 aktivasyonu ile bağlantılı olduğu ortaya çıkarılmıştır (80,81). Bu nedenle, NF-κB yollarının NLRP12 aracılı düzenlenmesinin fizyolojik uygunluğunun tanımlanması gerekmektedir. NLRP12 aracılı sinyal düzenlenmesinin otoimmün bozukluklara ne şekilde yol açtığı az bilinmesine karşın, NLRP12 missense mutasyonlarının insanlarda periyodik ateş sendromları ve atopik dermatite yol açtığı bildirilmiştir (80). İnsan ve fare makrofajları ile in vitro ortamda yapılan çalışmalar, NLRP12 TLR bağımlı sitokin üretimini olduğunu göstermektedir (66,82). Bu çalışmalar, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinde inflamatuvar yanıtların kritik bir düzenleyicisi olarak NLRP12'yi göstermektedir. Ancak, inflamatuvar hastalığın ilerlemesi sırasında T hücresi tepkilerini düzenleyen NLRP12'nin varsayımsal rolü ve önemi tam olarak tespit edilememiştir. T hücreleri, efektör sitokinler ve kemokinlerin salınımıyla birçok otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynar (83). Özetle NLRP12'nin T hücrel cevaplarının ve T-hücresi-aracılı hastalıkların negatif düzenleyicisi olduğu tespit edilmiştir. NLRP12 içsel T hücrelerinde, T hücresi aktivasyonunu ve düzensiz NLRP12 aracılı sinyal iletimini düzenleyen inflamatuvar hastalık oluşturmak için yeterli olmuştur (84). Bu bulgularla NLRP12'nin T hücre tepkilerinin zayıflatılmasında ve IL-4 ile alakalı inflamasyondaki ek rolleri tanımlanmıştır. Ayrıca bu bulgular, NLRP12'yi hedef alan tedavinin T-hücre aracılı hastalık tedavisinde yeni bir strateji olabileceğini düşündürmektedir. NLRP12 mutasyonuna sahip insan monositik hücrelerin, hiperinflamatuvar olduğu ve inflamatuvar hastalık olan periyodik ateş sendromuyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (81). Sonuç olarak Zaki ve arkadaşları ile Allen ve arkadaşlarının çalışmalarında, NLRP12'nin NF-κB sinyalizasyonunda, bağırsak iltihaplanmasında ve tümörögenizde önemli bir denetim noktasının üyesi olduğu gösterilmiştir (85).

İlk çalışmada NLRP12'nin yalnızca normal NF-κB yolağında düzenleyici bir rolü olduğu düşünülmesine rağmen ikinci çalışmada normal olmayan yolak üzerinde de büyük bir etkisi olduğu onaylanmıştır. Diğer çalışmalarda ise enfeksiyöz ajanlara

konak direncinde NLRP12' nin rolü incelenmiştir. NLRP12 eksikliği olan farelerde Y.pestis enfeksiyonundan sonra yüksek ölüm ve bakteriyel enfeksiyon görülmüştür. NLRP12'nin inflamazomda IL-18 ve IL-1 β üretiminde ana düzenleyici ve kaspaz-1 aktifleşmesinde aracı olarak rol aldığını göstermiştir. İnflamasyon esnasında NLRP12'nin düzenleyici rolü ile alakalı olarak, NLRP12 genindeki mutasyonlar, otoinflamatuvar sendromların yeni bir sınıfı olan NLRP12AD ile ilişkili bulunmuştur ki bu sınıf ailesel soğuk otoinflamatuvar sendromunda bazı formları içerir (81).

Sonuç olarak, periyodik ateş sendromunda NLRP12' nin fizyolojik olarak görevli olduğu belli olmasına rağmen NF- κ B yolunu ne şekilde düzenlediğinin tanımlanması gerekmektedir. Son olarak ve belirtilen rollerinin yanı sıra, NLRP12' nin invitro koşullarda klasik ve klasik olmayan MHC sınıf I genlerinin ekspresyonlarını da kontrol ettiği ileri sürülmüştür (70). NLRP12 geninde heterozigot mutasyonlar sistemik otoinflamatuvar hastalıklara sahip hastalarda tespit edilmiştir. Ancak NLRP12 ile ilişkili periyodik ateş sendromları klasik tanı semptomu olmayan hastalar da dâhil olmak üzere, geniş bir klinik spektruma sahiptir. Yapılan çalışmalar NLRP12 gen ürününün, interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-18 (IL-18) de dâhil olmak üzere enflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını düzenleme ve inflamazom adaptör protein ASC ile etkileşimde olduğunu göstermiştir (59). Benzer şekilde, NLRP12 mutasyonları, kalıtsal periyodik ateş sendromları, asemptomatik taşıyıcılar ve ailesel soğuk oto-inflamatuvar sendromu 2 (FCAS2) arasında değişen farklı klinik fenotiplere neden olabilir (80,81,82). İşlevsel olmayan NF- κ B sinyalizasyonuna ek olarak, NLRP12 polimorfizmleri, insan popülasyonlarındaki enflamatuvar hastalıklar ile ilişkilidir (81).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 25.12.2017 tarihinde 2017/143 karar numarası ile onay alınmıştır. 2018.04.03.795 numaralı projemiz 08.06.2018 tarih ve 2018/300 sayılı Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyon kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Araştırma ve Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, Tell-Hashomer tanı kriterlerine ve yapılan genetik tetkikler sonucu taşıdığı MEFV gen mutasyonuna göre AAA tanısı almış, çalışmaya katılma şartlarına uygun olan 40 hasta ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, bilinen AAA tanısı veya herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan gönüllülerden oluşan 10 kişilik kontrol grubu alındı. Hasta grubu, daha önce tanı alıp tedavisi düzenlenerek takip edilen veya yeni tanı konmuş hastalardan oluşturuldu. Hasta grubunda bilinen inflamatuvar ek hastalığı olanlar veya malign hastalığa sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar ve gönüllülerin aileleri, çalışmaya dahil edilmeden önce tetkikin içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların MVK ve NLRP 12 gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması için, demografik özelliklerle birlikte prenatal, natal ve postnatal özellikleri, yaşam tarzı alışkanlıkları, klinik özellikleri sorgulanarak kaydedildi. Hastalara ve kontrol grubuna laboratuvar kan tetkiki olarak tam kan sayımı, serumdemir, TIBC, IUBC, ferritin, folat, vitaminB12, 25OHvitaminD, serbest T4, TSH, Na, K, Cl, Ca, P, AST, ALT, ALP, üre, BUN, kreatinin, ürik asit ve idrar tetkiki olarak spot idrar Ca, kreatinin, mikroalbumin, protein düzeyleri incelendi. Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların damarlarından 2 cc venöz kan örneği, EDTA'lı tüpe alındı ve RNA izolasyonu yapıldı.

3.1. Grupların Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri hasta bilgi formlarına kaydedildi; çalışmaya dahil edilen olguların ailelerine aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Hasta grubunda;

- Tell-Hashomer tanı kriterlerine ve genetik mutasyon analizine göre FMF hastası olması,
- Çocuk yaş grubunda olması,
- Çalışmaya katılmak için ailesinin onay vermesi,

Kontrol grubunda;

- Çocuk yaş grubunda olması,
- Kendisinde veya ailesinde herhangi bir inflamatuvar hastalık (RA, ankilozan spondilit, ülseratifkolit, crohn hastalığı, reaktifartrit, gut, AAA vb.) olmaması,
- Kendisinde veya ailesinde kollojen doku hastalığı (SLE, skleroderma, sjögren hastalığı vb.) veya vaskülit (Behçet vs.) olmaması,
- Kendisinde bilinen malignite olmaması,
- Çalışmaya katılmak için ailesinin onay vermesi göz önünde bulunduruldu.

3.2. Demografik ve Klinik Değerlendirme

Olguların demografik ve klinik özelliklerinden yaşı, cinsiyeti, ağırlığı, boyu, hastanın prenatal, natal öyküsü, günlük uyku süresi, spor alışkanlığı, televizyon ve bilgisayar ekranı karşısında geçirilen süre, paketli gıda tüketimi, ailede FMF hastalık öyküsü, ailede inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü veya erken dönemde böbrek yetmezliği gelişen olgu varlığı sorgulandı. Hastaların hastalık süresi, semptomları (karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, eritem, ateş), kaç yıldır tanı aldığı, ne kadar süre kolşisin kullandığı, tedaviye yanıtı, kronik böbrek hastalığı öyküsü (amiloidoz açısından), apendektomi öyküsü kaydedildi.

3.3. Laboratuvar Değerlendirme

Hasta grubu ve kontrol grubundaki olguların yaklaşık 8-12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri 2 cc EDTA' lı tüplere alındı. Tam kan sayımı, serumda CRP, tiroid fonksiyon testleri, rutin biyokimyasal parametreler gibi rutin testler incelendi. Tam kan sayımı Beckman Coulter marka, LH 780 model cihaz ile; CRP düzeyi Roche marka, Cobas 8000 model cihaz ile çalışıldı. Serum glikoz, AST, ALT, TG, LDL, HDL, VLDL değerleri biyokimya laboratuvarında bulunan BECKMAN COULTER AU680 cihazı ile çalışıldı.

TSH, serbest T4 BECKMAN COULTER UNİCEL DxI 600 cihazı ile çalışıldı. Olguların MVK ve NLRP 12 genlerinin ekspresyon düzeyleri için alınan venöz kan örneklerinden aynı gün RNA izolasyon işlemi yapıldı. İzole edilen RNA örneklerinden kit kullanılarak cDNA'lar elde edildi. Kullandığımız aktin primerleri MVK ve NLRP 12 mRNA'larına spesifikti. Çoğaltılan bölgeyi görünür hale getirmek için TaqMan probu kullanıldı. Gen ekspresyonlarının nasıl çalışıldığı aşağıda daha ayrıntılı olarak özetlendi.

3.3.1. MVK ve NLRP- 12 Genleri Ekspresyon Çalışması

-Uygulanan yöntem:

RNA izolasyon:

- Kandan Macherey-Nagel Nucleospin RNA Blood kiti ile RNA izole edildi.
- 400µl EDTA kan üzerine 400 µl DL eklendi.
- 10 µl proteinaz K ilave edilip, çalkalandı ve oda sıcaklığında 3-15 dk bekletildi.
- 400 µl %70'lik etanol eklendi. Filtreye aktarıldı. 11.000 g'de 30 sn santrifüj edildi.
- Kolonlar değiştirildi. 350 µl MDB eklendi, 11.000xg 30sn santrifüj edildi.
- 95 µl rDNase eklendi. Çalkalanıp 15dk oda sıcaklığında bekletildi.
- Yıkama aşamasında 200 µl RB2 (11.000xg 30sn), 600 µl RB3 (11.000xg 30sn) ve 250 µl RB3 (11.000xg 2 dk) eklendi.
- 60 µl RNase-free H₂O eklenip 11.000xg'de 30sn santrifüj edildi.
- RNA ölçümleri nanodrop ile yapıldı.

3.3.2. cDNA sentezi

- RNA konsantrasyonlarına göre 1-6 ml RNA kullanıldı (dH₂O ile tamamlandı).
- 2 ml oligodT VN23 eklenip, 65C'de 5 dk denatüre edildi.
- 10 ml reaksiyon miks, 2 ml enzim miks karışımı 12'şer mikrolitre ependorf tüplere dağıtıldı. Oluşturulan karışım RT-PCR cihazına konularak aşağıdaki şekilde programlanarak cDNA sentezi yapıldı.

- 42C'de 60dk,
- 80C'de 5 dk,
- 4C'de ∞.

RT-PCR işlemi uygulanarak 20 ml cDNA elde edildi.

3.3.3. PCR Kurulumu

Aktin RT-PCR

Yapılan çalışmada internal kontrol olarak aktin kullanıldı. Aktin geni ekspresyonu için aşağıdaki bileşenler kullanıldı.

- 5 ml probe mastermiks
- 2 ml dH₂O
- 0,5 ml primer (aktin)

Aktin, Mvk ve Nlrp 12 Genlerinin Ekspresyonunun Rt-Pcr ile Tespiti

Yapılan çalışmada Roche LightCycler 480 cihazı kullanıldı.

Kit: KrosMelt

20 µl probe mix

5 µl cDNA

SyberGreen kullanılarak RT-PCR ile gen ifadesi çalışıldı. Farklı genler için aşağıda belirtilen PCR programları kullanıldı. Aktin referans geni kullanılarak relatif ekspresyon delta/delta CT yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Aktin

Pre-incubation: 95C'de 2 dakika (ramp rate 4,4 C/sn) x1

Amlification: 95C 15sn (4,4 ramp rate), 55C 1dk (2,2 C/sn) analiz modu:

Quantification x50 tekrar

Cooling: 37C 30 sn (2,2 ramp rate) x1

Workflow: RelQuant olarak belirlendi.

MVK/ NLRP12 Analiz: Advanced Relative Quantification

Detection Format: Mono Color Hydrolysis Probe/UPL Probe

MVK/NLRP 12

Program1: 95C 2dk x1

Program2: Quantification (95C 5sn, 59C 10sn, 72C 15sn) x37

Detection Format: SyberGreen/ HRM Dye

Tüm MVK, NLRP 12 ve internal kontrol olarak kullanılan aktin geninin ekspresyonunu tespit etmek için 39. siklustan önce tüm pikler real time PCR'da alındı.

3.4. İstatistiksel analiz

Belli bir genin mRNA ekspresyon düzeylerinin belli bir hastalık üzerindeki değişiminin incelendiği epidemiyolojik çalışmalarda hasta grubu ve kontrol grubunun mRNA ekspresyon analizlerinden elde edilen Real-Time PCR sonuçları hesaplandı ve hastalık için risk faktörü olarak değerlendirilen etkenler ile bağlantısı biyoistatistik analizler ile incelendi. Günümüzde biyoistatistik analizler için Windows tabanlı programlardan Sosyal Bilimlerde İstatistik Paketi (SPSS) kullanıldı.

Verilerin tamamı bilgisayar ortamında SPSS 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Araştırmanın tüm verileri için öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Ölçümle saptanan değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma şeklinde verildi. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri (Shapiro-Wilk testi) yapıldı. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım göstermediği saptandı ($p < 0,05$). Veriler normal dağılım göstermediğinden istatistiksel analizde non-parametrik testler yapılmasının uygun olacağı belirlendi. Bu nedenle ikili kıyaslamalarda Mann-Whitney U Testi, ikiden fazla kıyaslamalarda Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. İki grup arasındaki ilişkinin araştırılması için korelasyon testi yapıldı. İki kategorik (isimsel veya dereceli) değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Çapraz tablo (Cross Tab) analizi yapıldı. Elde edilen 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunan değişkenler için lojistik regresyon analizi yapılarak risk oranları (Odds Ratio-OR) ve bu değerlerin %95 güven aralıkları (%95 Confidence interval-CI) hesaplandı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) $< 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun yaş aralığı 0 ile 18 yaş olarak belirlendi. AAA hasta grubu 40 kişiden, kontrol grubu ise 10 kişiden oluşturuldu. Hasta grubunun ortalama yaşı $8,3\pm 4,4$ yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı ise $8,6\pm 2,4$ yıl idi. Hasta grubunun 18'i erkek, 22'si kız, kontrol grubunun 6'sı erkek, 4'ü kız idi. Hasta grubunun ortalama vücut ağırlığı $33,1\pm 15,8$ kg iken, kontrol grubunun ortalama vücut ağırlığı $29,2\pm 11,3$ kg olarak ölçüldü. Ortalama boy uzunluğu hasta grubunun $130,5\pm 23,5$ cm iken, kontrol grubunun $130,9\pm 14,1$ cm idi. Ortalama vücut kitle indeksi hasta grubunda $20,0\pm 4,0$ kg/m² iken, kontrol grubunda $18,7\pm 5,1$ kg/m² olarak hesaplandı. Yaş ve cinsiyet açısından AAA' lı hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, $p = 0,584$ ve $p = 0,396$). Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı $5,3\pm 3,6$ yıl olarak bulundu. Hasta grubu ve kontrol grubunun arasında cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi açısından fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,396$, $p=0,536$, $p=0,932$ ve $p=0,528$) (Tablo 3).

Hasta ve kontrol grubuna uygulanan kan tetkiklerinde TIBC ve ürik asit haricindeki laboratuvar bulguları açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Hasta grubu ile kontrol grubu için TIBC ve ürik asit değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $p=0,035$ ve $p=0,028$)(Tablo 4).

MVK ve NLRP12 genlerinin ekspresyon düzeyleri kantitatif Real Time PCR yönteminde RQ (rölatif ölçüm) değerleri göz önünde bulundurularak hesaplandı. Hasta grubunda MVK geninin ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı idi ($p=0,002$)(Tablo 6). Hasta grubunda NLRP-12 geninin ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı idi ($p=0,035$)(Tablo 7). Hasta grubunda kontrol grubuna göre MVK geni ekspresyon seviyesi 2,016 kat ve NLRP12 geni ekspresyon seviyesi 1,523 kat artmış olarak bulundu(Şekil 9,10,11,12).

Hasta grubunda semptomlar; 18 (%45) olguda ateş, 32 (%80) olguda karın ağrısı, 14 (%35) olguda göğüs ağrısı idi. Yine bu grupta 16 (%40) olguda artrit, 5 (%12,5) olguda eritem, 4 (%10) olguda amiloidoz saptandı. Hastaların 20'si (%50) kolşisin kullanıyordu. Kolşisin kullananlardan 19'unda (%97,5) kolşisine yanıt vardı.

Tablo 3. Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı.

	Hasta Grubu(Min-Max)	Kontrol Grubu(Min-Max)	Z	P
Yaş (yıl)	8,3±4,4 (2-18)	8,6±2,4 (4-12)	-0,584	0,584
Cinsiyet	40(E:18;K:22)	10(E:6;K:4)		0,396
Vücut Ağırlığı (kg)	33,1±15,8 (11,80-60,50)	29,2±11,3 (17-48)	-0,619	0,536
Boy (cm)	130,5±23,5 (85,30-169,50)	130,9±14,1 (109-153)	-0,085	0,932
VKI (kg/m²)	20,0±4,0 (14,90-20,30)	18,7±5,1 (10,70-30)	-0,631	0,528
Doğum Ağırlığı (g)	3207±559,7 (1900-4950)	3130±413,8 (2400-3870)	-0,608	0,543
Uyku süresi (saat)	9,0±1,5 (6-12)	7,90±0,9 (7-10)	-2,216	0,027
Spor süresi (saat)	0,4±0,7 (0-3)	0,3±0,6 (0-2)	-0,525	0,599
Televizyon/bilgisayar Süresi (saat)	2,2±1,4 (0-6)	3,4±1,6 (1-7)	-2,181	0,029
Şikayet başlangıç yaşı (yıl)	5,3±3,6 (0,50-15)	-		
Atak sıklığı (gün)	27,1±68,5 (365-1)	-		

Tablo 4. Hasta grubu ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının dağılımı.

	Hasta Grubu(Min-Max)	Kontrol Grubu(Min-Max)	Z	P
WBC(1000/ μ L)	7,7 \pm 2,2 (4,40;12,70)	7,9 \pm 1,7 (6,20;10,70)	-0,534	0,594
HB(g/dl)	12,7 \pm 1,2 (10,10;16,10)	12,5 \pm 1,3 (8,80;13,50)	-0,133	0,894
HCT(%)	38,1 \pm 3,5 (31,70;48,20)	37,4 \pm 3,8 (27,20;40,30)	-0,121	0,903
MCV(fl)	78,5 \pm 4,7 (68,60;92,90)	78,5 \pm 3,3 (71,10;82,50)	-0,218	0,827
MCH(pg)	26,2 \pm 1,7(22,60;31,70)	26,2 \pm 1,3 (23,60;28,20)	-0,255	0,799
MCHC(g/dl)	33,4 \pm 0,6(31,80;34,60)	33,4 \pm 0,5 (32,50;34,20)	-0,182	0,855
PLT(1000/ μ L)	335,8 \pm 78,0(198;520)	366,5 \pm 66,1 (286;478)	-1,274	0,203
Ferritin(ng/mL)	19,2 \pm 12,4 (3,60;51,50)	23,4 \pm 11,1 (3,7;40,60)	-1,272	0,203
Folat(ng/mL)	11,1 \pm 4,9(3,50; 27,40)	11,8 \pm 3,0 (6,80;16,40)	-1,104	0,270
Serbest T4(ng/mL)	0,9 \pm 0,1 (0,70;1,40)	0,9 \pm 0,0 (0,77;1,04)	-0,243	0,808
TSH(uIU/mL)	2,9 \pm 1,5 (0,40;8,10)	2,3 \pm 0,8 (1,02;4,10)	-0,971	0,332
VitB12(pg/mL)	339,7 \pm 144,6 (118; 686)	364,9 \pm 208,7 (165;728)	-0,194	0,846
CRP(mg/dL)	0,5 \pm 1,3 (0,10; 8,40)	0,7 \pm 1,0 (0,10;3,50)	-1,297	0,195
TIBC(μ g/dL)	394,3 \pm 44,2 (307; 501)	361,6 \pm 48,5 (316;449)	-2,111	0,035
Na(mEq/L)	138,5 \pm 1,2 (136;141)	138,8 \pm 0,7 (138;140)	-1	0,318
K(mEq/L)	4,4 \pm 0,4 (3,80; 5,70)	4,3 \pm 0,3 (3,70;4,70)	-0,673	0,501
Cl(mEq/L)	104,1 \pm 1,7 (100; 108)	103,5 \pm 2,1 (101;108)	-1,086	0,277
AST(IU/L)	32,9 \pm 13,9 (15;94)	27,5 \pm 5,4 (22;36)	-1,227	0,220
ALT (U/L)	21,1 \pm 21,3 (8;109)	14,6 \pm 3,7 (10;20)	-0,280	0,780
ALP(U/L)	225,9 \pm 77,1 (50;342)	225,6 \pm 65,2 (168; 398)	-0,849	0,396
Üre(mg/dL)	22,5 \pm 5,7 (13,20;35,80)	20,5 \pm 5,1 (12,80;28,40)	-0,946	0,344
Bun(mg/dL)	10,7 \pm 2,7 (6,30;17)	10,0 \pm 2,1 (7,40;13,50)	-0,704	0,482
Kreatinin(mg/dL)	0,3 \pm 0,1 (0,16;0,78)	0,3 \pm 0,0 (0,25;0,44)	-0,194	0,846
Demir(μ g/dL)	77,0 \pm 40,6 (14; 177)	55 \pm 35,2 (15;121)	-1,504	0,133
UIBC(μ g/dL)	317,2 \pm 66,0 (177-471)	306,6 \pm 64,0 (221;415)	-0,873	0,383
Ca(mg/dL)	10,1 \pm 0,3 (9,30;11)	9,8 \pm 0,4 (9,3;10,70)	-1,840	0,066
P (mg/dL)	4,7 \pm 0,6 (3,20;6,30)	4,6 \pm 0,6 (3,70; 5,60)	-0,329	0,742
Ürik asit(mg/dL)	3,8 \pm 1,0 (1,5;7)	3,0 \pm 0,8 (1,80;4,50)	-2,197	0,028
25OHvitaminD(ng/mL)	16,7 \pm 7,8 (3,80;36)	19,2 \pm 8,5 (10,40;39,90)	-1,079	0,280
Si-Ca(mg/dL)	6,2 \pm 5,4 (0,60; 21,80)	5,2 \pm 6,5 (0,40;22,70)	-1,043	0,297
Si-Kreatinin(mg/dL)*	123,6 \pm 72,9 (0,50;553,50)	91,6 \pm 50,1 (29,30;168,90)	-1,237	0,216
Si_Mikroalbümin (mg/dL)*	13,3 \pm 26,8 (0,10;87,70)	2,5 \pm 5,3 (0,46;17,80)	-1,893	0,054
Si-Tot. Protein (mg/dL)	42,3 \pm 78,3 (0,70;404)	14,9 \pm 17,6 (3,50;64,10)	-1,007	0,314
MVK gen ekspresyonu	3,9 \pm 2,0 (1,02;8,52)	1,9 \pm 1,0 (1,01;3,88)	-3,056	0,002
NLRP12 gen ekspresyonu	4,5 \pm 2,2 (1,11;9,58)	3,01 \pm 1,3 (1,33;5,88)	-2,110	0,035

*Si: spot idrar

-Doğum ağırlığı açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,543$)(Tablo 3).

-Uyku süresi açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,027$)(Tablo 3).

-Spor yapma süresi ve paketli gıda tüketimi açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,599$ ve $p=0,776$)(Tablo 3).

-Televizyon ve bilgisayar seyretme süresi açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,029$)(Tablo 3).

-Doğum şekli sorgulandığında sezaryen ve normal doğum açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,776$ ve $p=0,777$)(Tablo 5).

-Gestasyon yaşı açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,239$ ve $p=0,239$)(Tablo 5).

-Annenin gestasyonel diabet öyküsü açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,502$)(Tablo 5).

-İntrauterin sigara-alkol maruziyeti açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,563$)(Tablo 5).

-Ailede inflamatuvar barsak hastalığı, FMF harici romatizmal hastalık, erken dönem böbrek yetmezliği gelişen olgu öyküsü açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.(sırasıyla $p=0,700$, $p=0,776$ ve $p=1,000$)(Tablo 5).

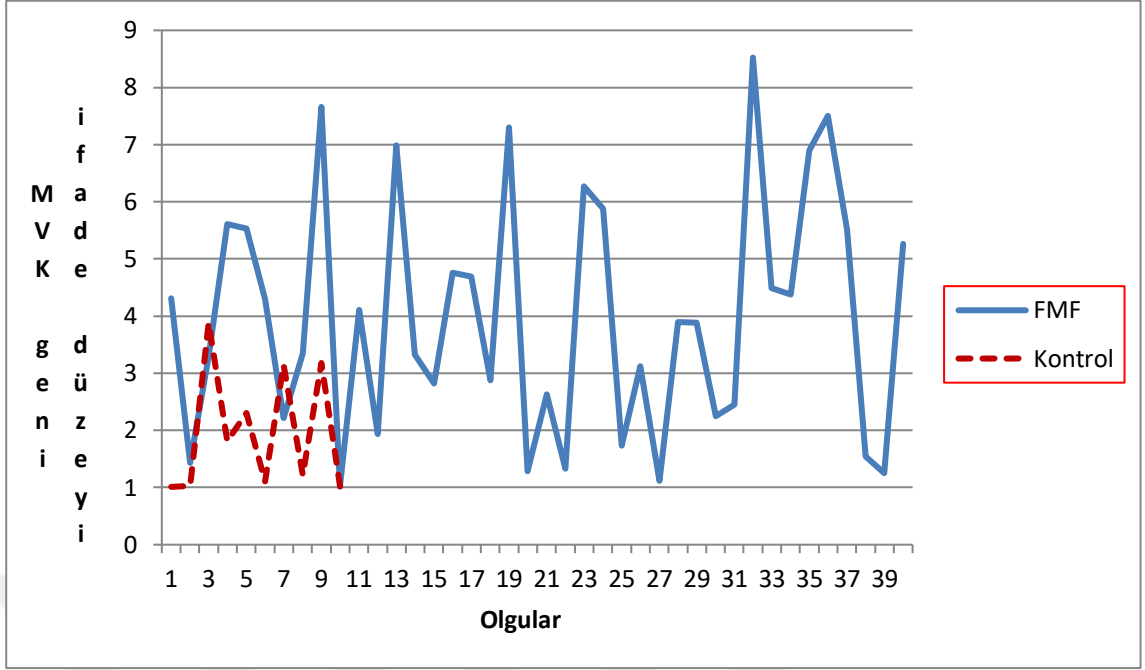
Tablo 5. Hasta grubu ve kontrol grubunun anket parametreleri dağılımı.

		FMF Hasta Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	χ^2	P
Cinsiyet	Kız	22 (55)	4 (40)	0,721	0,396
	Erkek	18(45)	6 (60)		
Ailede romatizmal hastalık öyküsü	Var	26 (65)	0 (0)	50	0,000
	Yok	14 (35)	10 (100)		
Sezaryen doğum	Var	18 (45)	4 (40)	0,081	0,776
	Yok	22 (55)	6 (60)		
Vajinal doğum	Var	22 (55)	5 (50)	0,081	0,777
	Yok	18 (45)	5 (50)		
Term	Var	35 (87,5)	10 (100)	1,389	0,239
	Yok	5 (12,5)	0 (0)		
Preterm	Var	5 (12,5)	0 (0)	1,389	0,239
	Yok	35 (87,5)	10 (100)		
Gestasyonel diyabet	Var	2 (5)	1 (10)	0,355	0,502
	Yok	38 (95)	19 (90)		
İntrauterin sigara	Var	7 (17,5)	1 (10)	0,335	0,563
	Yok	33 (82,5)	9 (90)		
İntrauterin alkol	Var	0 (0)	0 (0)	0,081	0,776
	Yok	40 (100)	10 (100)		
Paketli gıda tüketimi	Var	22 (55)	6(60)	0,149	0,700
	Yok	18 (45)	4 (40)		
Ailede inf barsak hastalığı	Var	6 (15)	2 (20)	0,081	0,776
	Yok	34 (85)	8 (80)		
Ailede romatizmal hast	Var	18 (45)	4 (40)	0,081	0,776
	Yok	22 (55)	6 (60)		
Erken dönemde böbrek yetmezliği gelişen olgu öyküsü	Var	4 (10)	1(10)	0,000	1,000
	Yok	36 (90)	9 (90)		

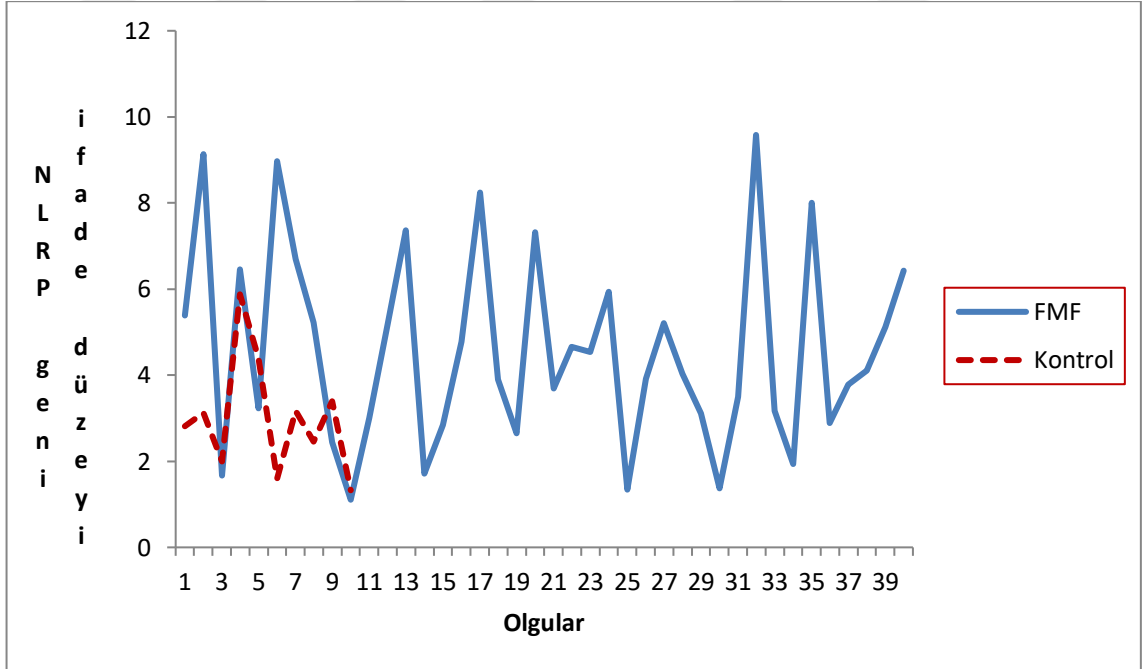
Tablo 6. Hasta grubu ve kontrol grubunun MVK ve NLRP12 geni ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

	Gruplar	n	Ortalama	Standart Sapma	z	p
MVK	AAA Hasta Grubu	40	3,9	2,0		
	Kontrol Grubu	10	1,9	1,0	-3,0	0,002
NLRP12	AAA Hasta Grubu	40	4,5	2,2		
	Kontrol Grubu	10	3,0	1,3	-2,1	0,035

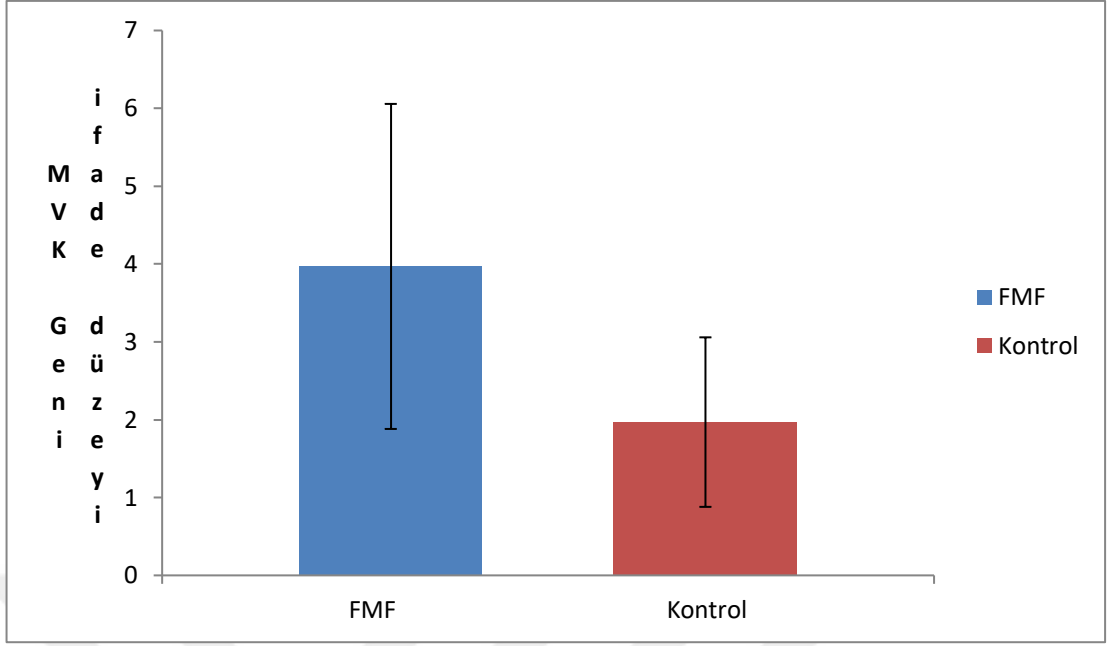
n: Olgular, p<0.05, Non-Parametrik Mann Whitney-U Testi Sonuçları



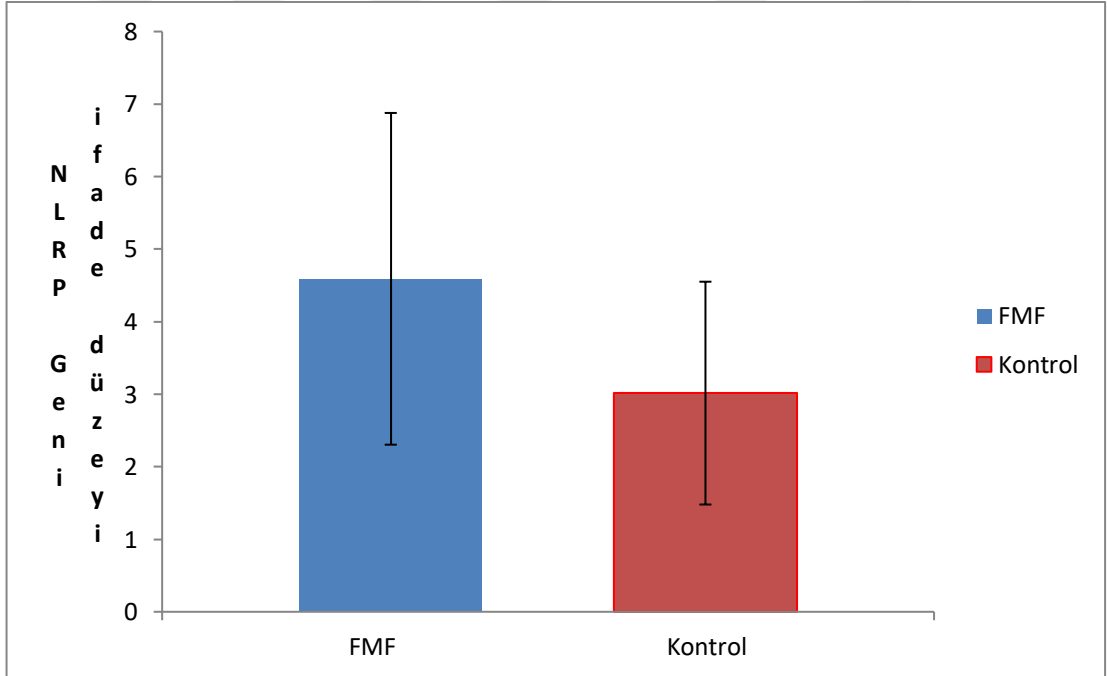
Şekil 9. Hasta grubu ve kontrol grubunun MVK geni ekspresyon düzeyleri.



Şekil 10. Hasta grubu ve kontrol grubunun NLRP12 geni ekspresyon düzeyleri.



Şekil 11. Hasta grubu ve kontrol grubunun MVK geni ekspresyon düzeyleri.



Şekil 12. Hasta grubu ve kontrol grubunun NLRP12 geni ekspresyon düzeyleri.

Çalışmaya katılan tüm olgularda MVK ve NLRP-12 gen ekspresyon düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanan parametreler

Çalışmamızda tüm gruplar dahil edilerek yapılan regresyon analizinde MVK ve NLRP12 genlerinin ekspresyon düzeyi arasında anlamlı derecede bir ilişki vardı. Diğer bir ifadeyle MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça NLRP12 gen ekspresyonunun düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak artıyordu (P=0,05) (Tablo 7, Şekil 13).

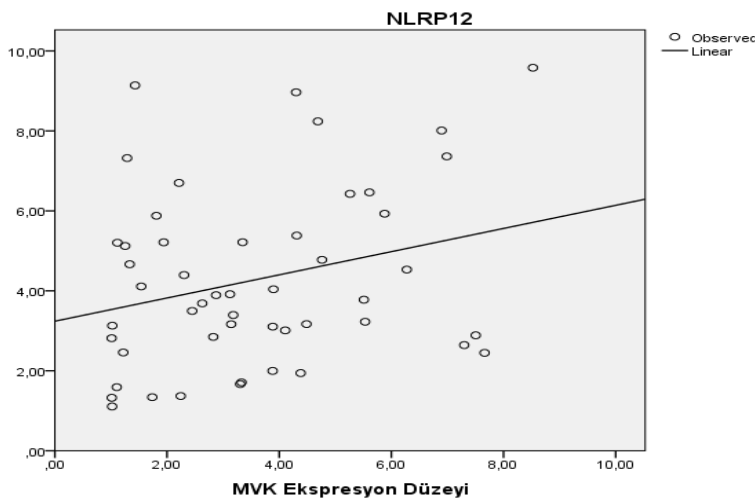
Tablo 7. Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK ve NLRP12 genlerinin ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: NLRP12

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df 1	df 2	Sig.	Constan t	b1	b2	b3
Lineer	,074	3,855	1	48	,050	3,241	,290		
Logaritmik	,060	3,060	1	48	,087	3,365	,840		
Kübik	,085	1,416	3	46	,250	3,364	,405	-,091	,010

Bağımsız değişken: MVK.



Şekil 13. Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK ve NLRP12 genlerinin ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça TIBC düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak artıyordu (P=0,04) (Tablo 8, Şekil 14).

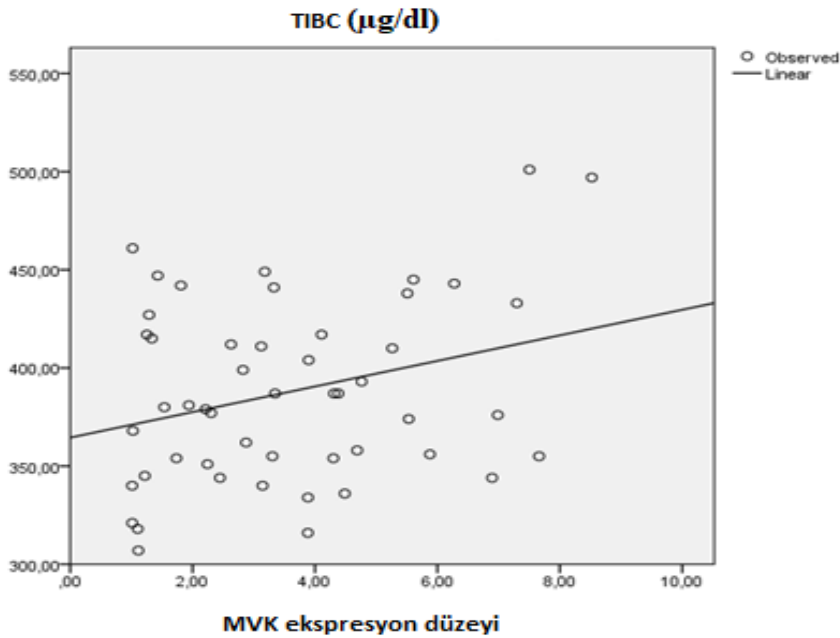
Tablo 8. Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile serum TIBC arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: serumTIBC($\mu\text{g/dl}$)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,085	4,456	1	48	,040	364,517	6,513		
Logaritmik	,061	3,117	1	48	,084	368,440	17,811		
Kübik	,152	2,753	3	46	,053	344,620	38,055	-11,093	,997

Bağımsız değişken: MVK



Şekil 14. Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile serum TIBC düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça serum sodyum düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak azalıyordu (P=0,046) (Tablo 9, Şekil 15).

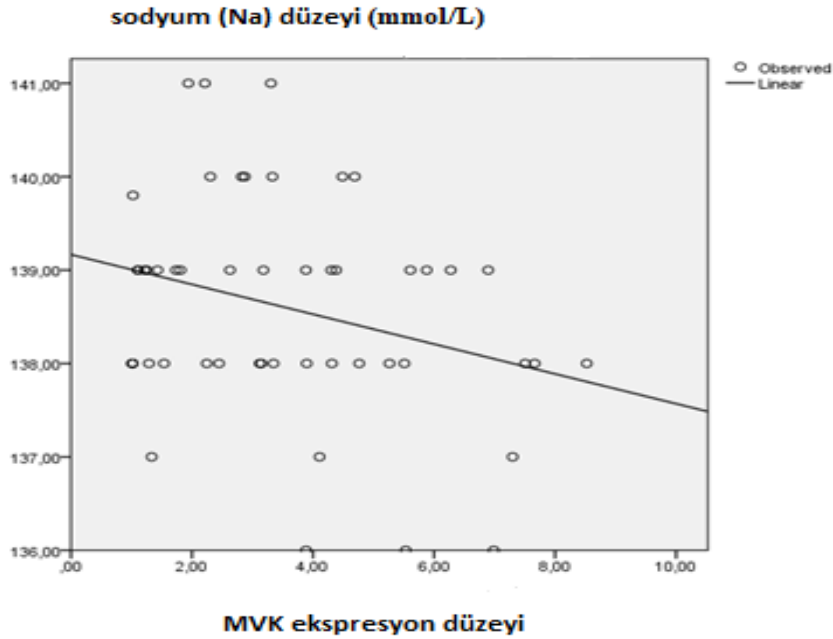
Tablo 9. Hasta grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile serum Na arasındaki ilişki.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: serum sodyumdüzeıı (mmol/L)

	Model Özeti					Parametreler		
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2
Lineer	,080	4,196	1	48	,046	139,166	-,160	
Logaritmik	,045	2,259	1	48	,139	139,014	-,385	
Kuadratik	,102	2,675	2	47	,079	138,658	,171	-,040

Bağımsız değişken: MVK.



Şekil 15. Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile serum Na düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça spot idrar kreatinin düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak artıyordu (P=0,039) (Tablo 10, Şekil 16).

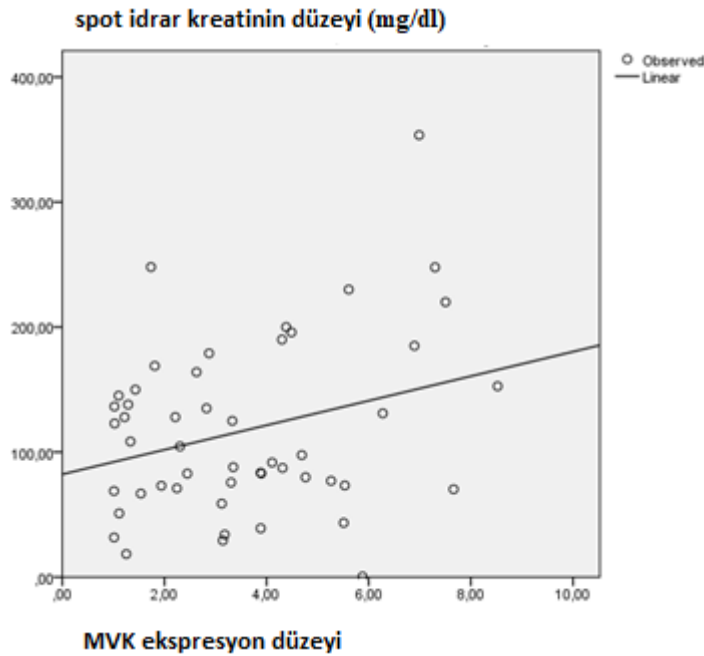
Tablo 10. Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar kreatinin düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: Spot idrar kreatinin(mg/dl)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,086	4,500	1	48	,039	82,270	9,805		
Logaritmik	,055	2,818	1	48	,100	89,649	25,458		
Kübik	,124	2,170	3	46	,104	132,347	-27,111	6,096	-,228

Bağımsız değişken: MVK



Şekil 16. Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar kreatinin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubu ve kontrol grubunda televizyon-bilgisayar kullanım süresi arttıkça buna ters olarak MVK gen ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir derecede azalıyordu (P=0,006) (Tablo 11, Şekil 17).

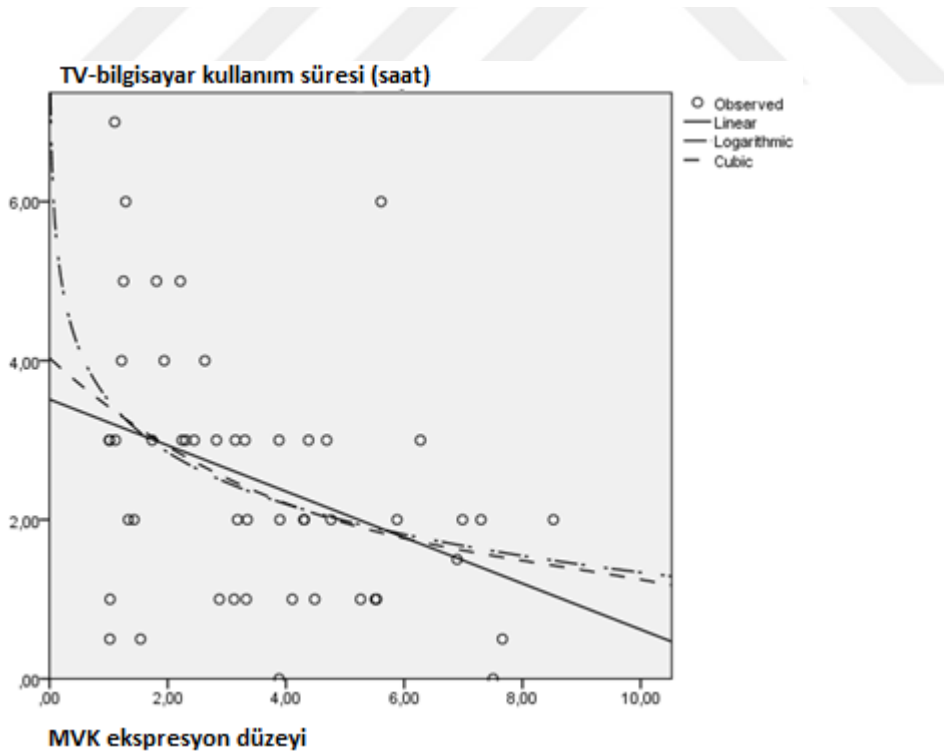
Tablo 11. Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile televizyon/bilgisayar kullanım süresi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: Televizyon bilgisayar kullanım süresi (saat)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,146	8,173	1	48	,006	3,513	-,289		
Logaritmik	,147	8,269	1	48	,006	3,498	-,939		
Kübik	,153	2,778	3	46	,052	4,032	-,674	,064	-,002

Bağımsız değişken: MVK



Şekil 17. Hasta grubu ve kontrol grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile TV/bilgisayar kullanım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça kan platelet düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak azalıyordu (P=0,05) (Tablo 12, Şekil 18).

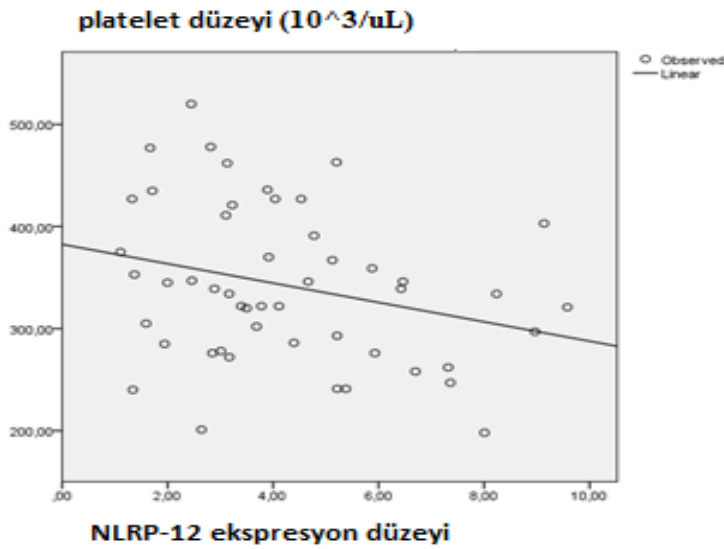
Tablo 12. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile kan platelet düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: Kan platelet düzeyi ($10^3/uL$)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,076	3,946	1	48	,053	382,466	-9,478		
Logaritmik	,066	3,409	1	48	,071	388,495	-	35,456	
Kübik	,114	1,967	3	46	,132	290,601	70,009	-	18,640
									1,239

Bağımsız değişken: NLRP12



Şekil 18. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile platelet düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir derecede logaritmik bir ilişki vardı (P=0,063) (Tablo 13, Şekil 19).

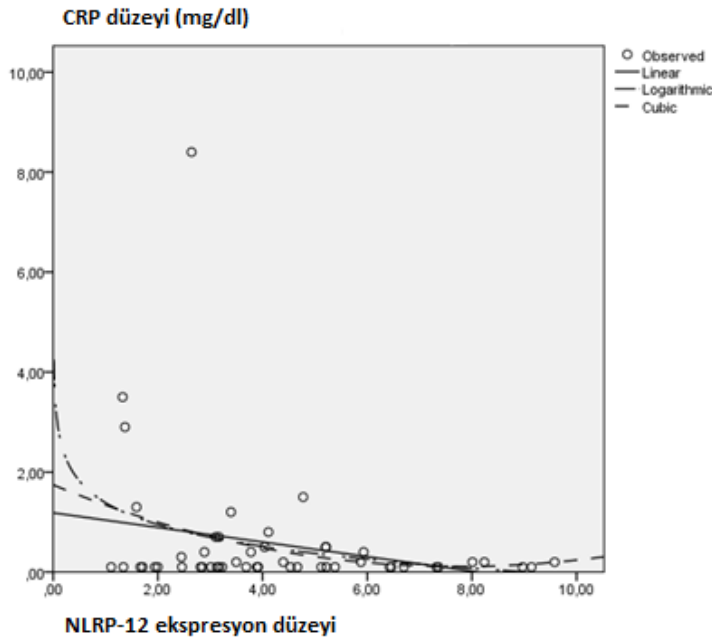
Tablo 13. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile CRP düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: CRP (mg/dl)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,061	3,100	1	48	,085	1,184	-,146		
Logaritmik	,070	3,633	1	48	,063	1,386	-,629		
Kübik	,073	1,209	3	46	,317	1,743	-,433	,030	,000

Bağımsız değişken: NLRP12



Şekil 19. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile CRP düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça serum ALP düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede azalıyordu (P=0,013) (Tablo 14, Şekil 20).

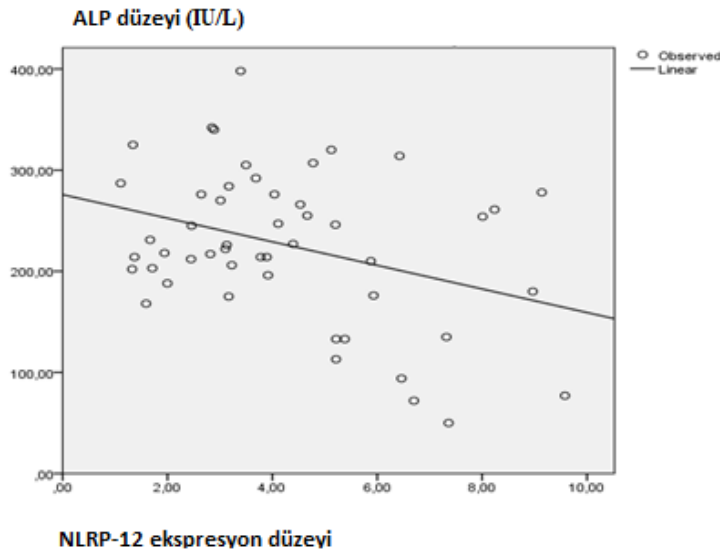
Tablo 14. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile serum ALP düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: ALP (IU/L)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,121	6,606	1	48	,013	275,727	-11,658		
Logaritmik	,087	4,550	1	48	,038	277,728	-39,488		
Kübik	,175	3,250	3	46	,030	143,252	91,867	-22,180	1,373

Bağımlı değişken: NLRP



Şekil 20. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile ALP düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça serum kreatinin düzeyi buna bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede logaritmik ve kübik olarak artıyordu (P=0,024) (Tablo 15, Şekil 21)

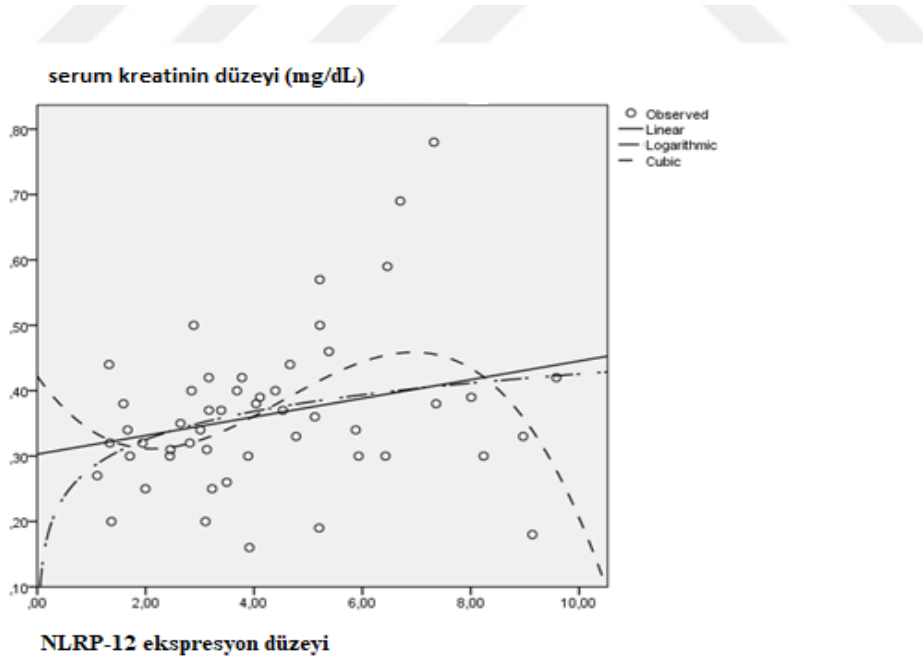
Tablo 15. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: serum kreatinin (mg/dL)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,070	3,641	1	48	,062	,303	,014		
Logaritmik	,084	4,424	1	48	,041	,282	,062		
Kübik	,183	3,439	3	46	,024	,422	-,116	,036	-,003

Bağımsız değişken: NLRP12.



Şekil 21. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile spot idrar Ca düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir derecede bir kübik ilişki vardı (P=0,008) (Tablo 16, Şekil 22).

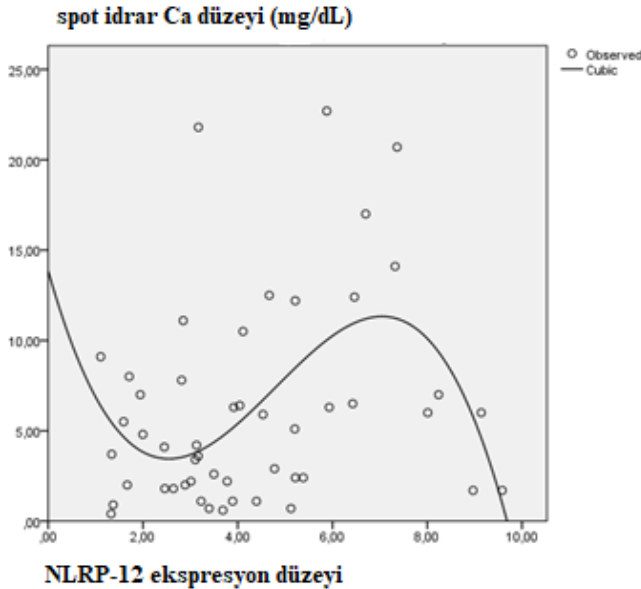
Tablo 16. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar Ca düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model Özeti ve Parametre Tahminleri

Bağımlı değişken: Spot idrar kalsiyum(mg/dL)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,066	3,373	1	48	,072	3,307	,649		
Logaritmik	,069	3,530	1	48	,066	2,597	2,653		
Kübik	,225	4,458	3	46	,008	13,851	-9,298	2,488	-,173

Bağımsız değişken: NLRP12.



Şekil 22. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar Ca düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubu ve kontrol grubunda yaş arttıkça buna bağlı olarak NLRP12 gen ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir derecede logaritmik olarak artıyordu (P=0,052) (Tablo 17, Şekil 23).

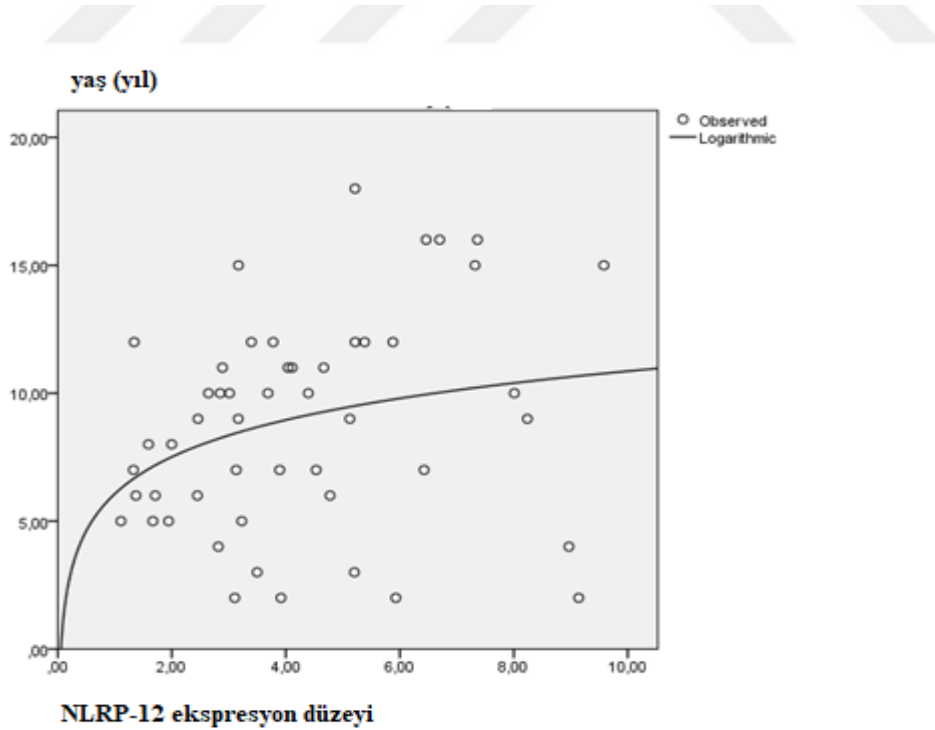
Tablo 17. Hasta grubu ve kontrol grubunda yaş ile NLRP12 geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: Yaş (yıl)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,064	3,265	1	48	,077	6,771	,475		
Logaritmik	,077	3,981	1	48	,052	6,065	2,083		
Kübik	,118	2,043	3	46	,121	8,349	-1,750	,684	-,053

Bağımsız değişken: NLRP12.



Şekil 23. Hasta grubu ve kontrol grubunda yaş ile NLRP12 geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki.

Hasta grubu ve kontrol grubunda vücut ağırlığı arttıkça NLRP12 gen ekspresyon düzeyi buna bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede logaritmik olarak artıyordu (P=0,045) (Tablo 18, Şekil 24).

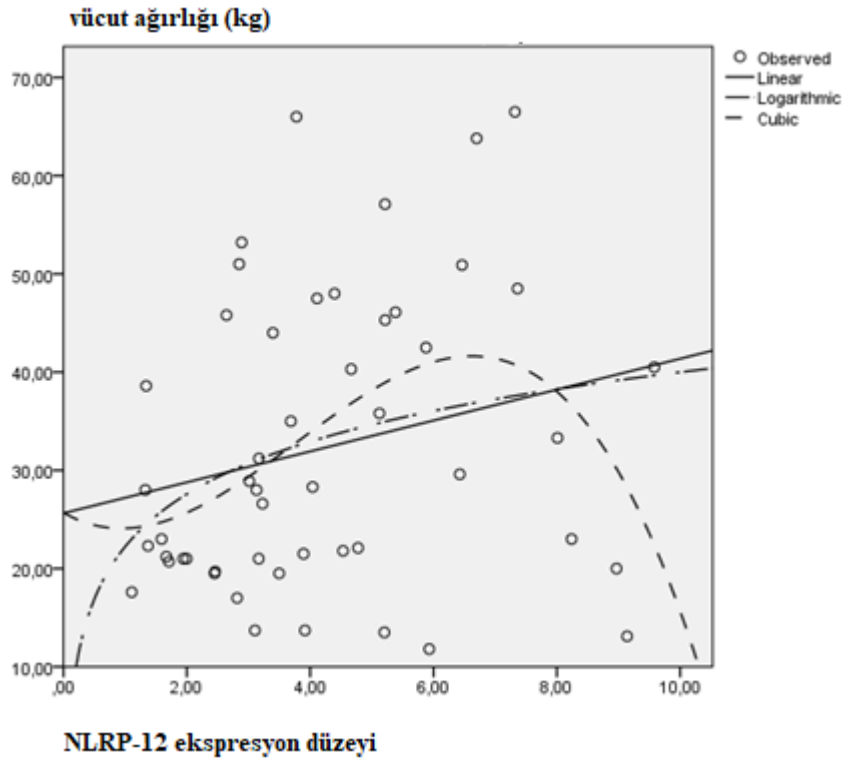
Tablo 18. Hasta grubu ve kontrol grubunda vücut ağırlığı ile NLRP12 geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: Vücut ağırlığı (kg)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,054	2,738	1	48	,105	25,632	1,573		
Logaritmik	,081	4,225	1	48	,045	22,231	7,714		
Kübik	,152	2,758	3	46	,053	25,684	-3,572	2,170	-,191

Bağımsız değişken: NLRP12



Şekil 24. Hasta grubu ve kontrol grubunda vücut ağırlığı (kg) ile NLRP12 geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubunda ve kontrol grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça ile televizyon-bilgisayar kullanım düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardı (P=0,048) (Tablo 19, Şekil 25).

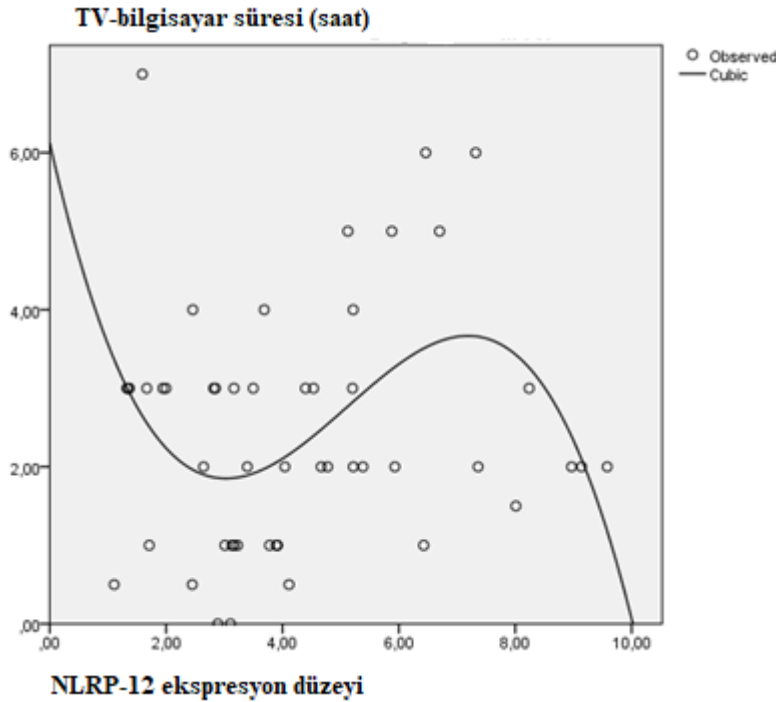
Tablo 19. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile televizyon-bilgisayar kullanım düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: televizyon- bilgisayar kullanım süresi (saat)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,015	,720	1	48	,400	2,109	,087		
Logaritmik	,008	,380	1	48	,541	2,147	,253		
Kübik	,157	2,845	3	46	,048	6,126	-3,287	,772	-,050

Bağımsız değişken: NLRP12.



Şekil 25. Hasta grubu ve kontrol grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile televizyon-bilgisayar kullanım düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubunda kolşisin kullanım süresi azaldıkça buna ters olarak NLRP12 gen ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir derecede kübik olarak artmaktadır (P=0,049) (Tablo 20, Şekil 26)

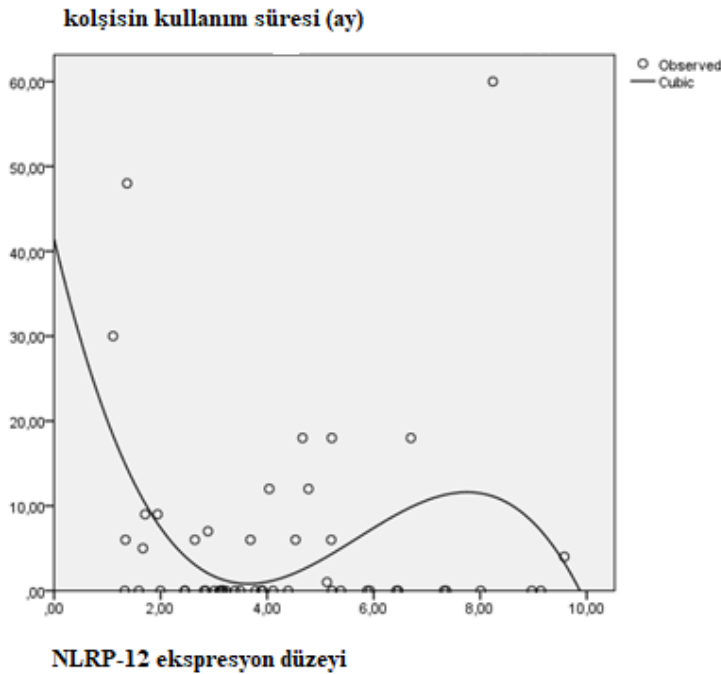
Tablo 20. Hasta grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile kolşisin kullanım süresi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: kolşisin kullanım süresi (ay)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,000	,001	1	48	,978	5,527	,022		
Logaritmik	,009	,456	1	48	,503	8,355	-2,083		
Kübik	,156	2,824	3	46	,049	41,459	-26,441	5,331	-,312

Bağımsız değişken: NLRP12.



Şekil 26. Hasta grubunda NLRP12 geni ekspresyon düzeyi ile kolşisin kullanım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Çalışmaya katılan AAA hasta grubunda MVK ve NLRP-12 gen ekspresyon düzeyi ile anlamlı ilişki saptanan diğer parametreler

Çalışmamızda sadece AAA hasta grubu dahil edilerek yapılan regresyon analizinde MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça buna bağlı olarak spot idrar kreatinin düzeyi istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir derecede doğrusal olarak artmaktadır (P=0,063) (Tablo 21, Şekil 27).

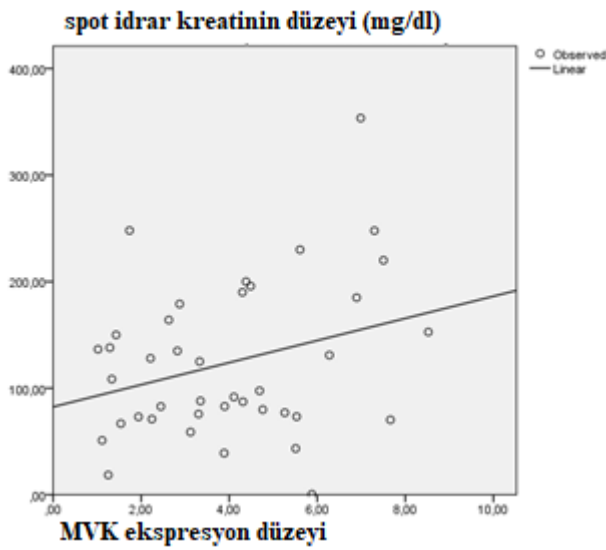
Tablo 21. Hasta grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar kreatinin düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: spot idrar kreatinin(mg/dl)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,088	3,673	1	38	,063	82,474	10,378		
Logaritmik	,062	2,522	1	38	,121	86,730	30,268		
Kübik	,114	1,545	3	36	,220	132,017	-22,955	5,222	-,186

Bağımsız değişken: MVK



Şekil 27. Hasta grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile spot idrar kreatinin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubunda televizyon-bilgisayar kullanım süresi arttıkça MVK gen ekspresyon düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede azalmaktadır (P=0,042) (Tablo 22, Şekil 28).

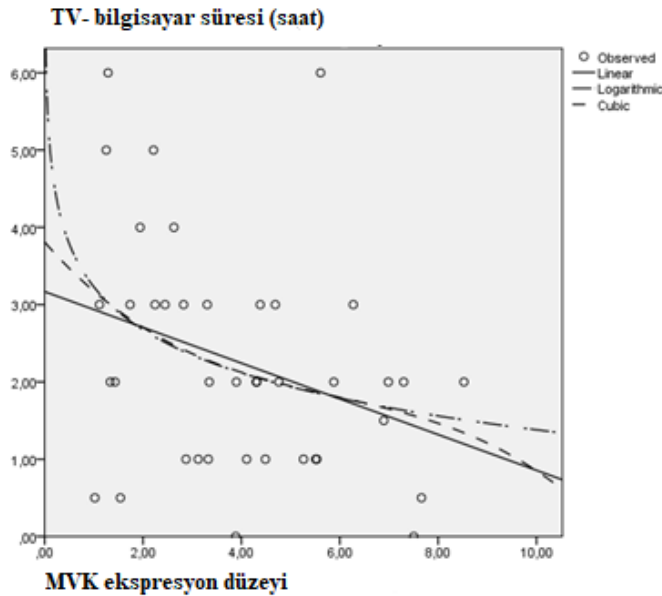
Tablo 22. Hasta grubunda TV-bilgisayar kullanım süresi ile MVK geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: televizyon-bilgisayar kullanım süresi (saat)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,104	4,406	1	38	,043	3,168	-,231		
Logaritmik	,104	4,419	1	38	,042	3,230	-,804		
Kübik	,109	1,473	3	36	,238	3,810	-,728	,099	-,006

Bağımsız değişken: MVK.



Şekil 28. Hasta grubunda TV-bilgisayar kullanım süresi (saat) ile MVK geni ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubunda MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça buna bağlı olarak kolşisin başlanma yaşı istatistiksel olarak anlamlı bir derecede kübik olarak artmaktadır (P=0,015) (Tablo 23, Şekil 29).

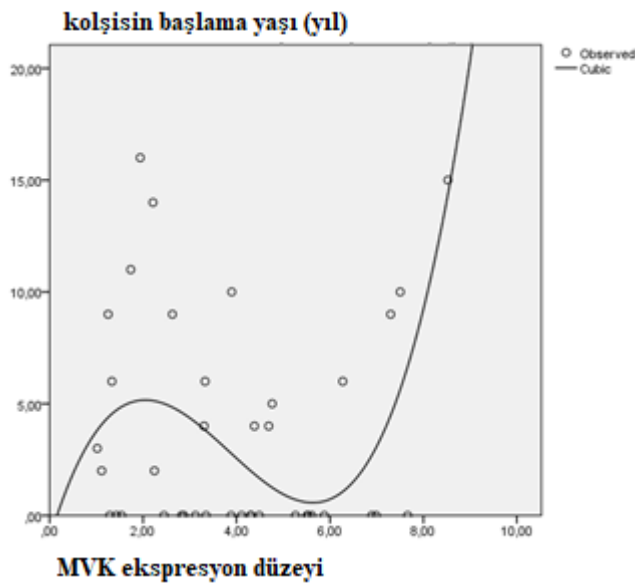
Tablo 23. Hasta grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile kolşisin başlanma yaşı arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: Kolşisin başlanma yaşı (yıl)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,000	,002	1	38	,961	3,698	-,018		
Logaritmik	,005	,193	1	38	,663	4,323	-,572		
Kübik	,250	3,995	3	36	,015	-1,040	6,896	-2,297	,199

Bağımsız değişken: MVK



Şekil 29. Hasta grubunda MVK geni ekspresyon düzeyi ile kolşisin başlanma yaşı arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça serum ALP düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede azalmaktadır (P=0,005) (Tablo 24, Şekil 30).

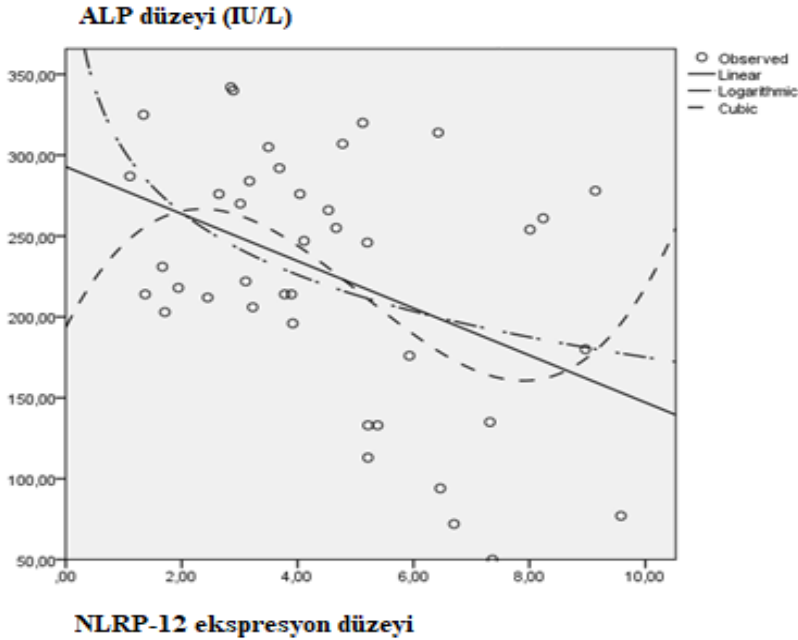
Tablo 24. Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile serum ALP düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: ALP (IU/L)

Equation	Model Summary					Parameter Estimates			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Linear	,187	8,737	1	38	,005	292,862	-14,575		
Logarithmic	,160	7,263	1	38	,010	303,042	-55,551		
Cubic	,226	3,508	3	36	,025	193,583	69,175	-19,117	1,244

Bağımsız değişken: NLRP12



Şekil 30. Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile serum ALP düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça buna bağlı olarak serum kreatinin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir derecede artmaktadır (P=0,033) (Tablo 25, Şekil 31).

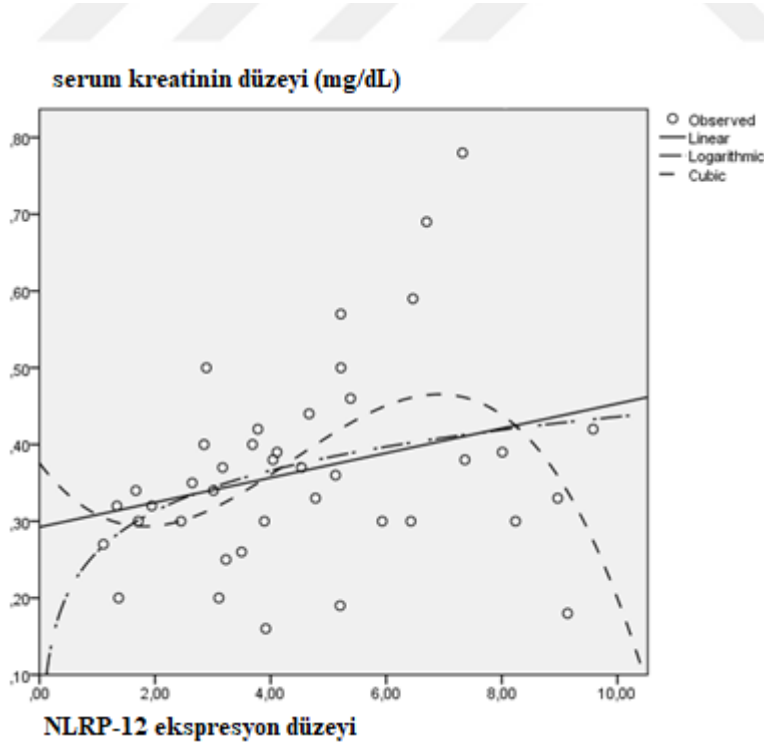
Tablo 25. Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasındaki ilişki dağılımı.

Model özeti ve parametre tahminleri

Bağımlı değişken: serum kreatinin düzeyi(mg/dL)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,080	3,303	1	38	,077	,292	,016		
Logaritmik	,107	4,534	1	38	,040	,260	,076		
kübik	,213	3,246	3	36	,033	,376	-,099	,034	-,003

Bağımsız değişken: NLRP12



Şekil 31. Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile televizyon-bilgisayar kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (P=0,021) (Tablo 26, Şekil 32).

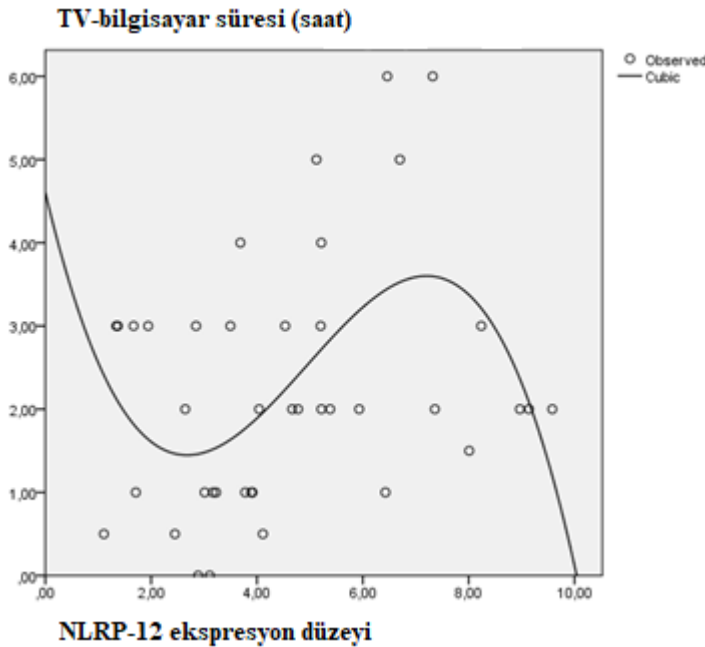
Tablo 26. Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi iletelevizyon-bilgisayar kullanım süresi arasındaki ilişki dağılımı.

Model Özeti ve Parametre Tahminleri

Bağımlı değişken: televizyon-bilgisayar kullanım süresi (saat)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,075	3,065	1	38	,088	1,429	,179		
Logaritmik	,068	2,792	1	38	,103	1,272	,705		
Kübik	,234	3,662	3	36	,021	4,606	-2,691	,689	-,046

Bağımsız değişken: NLRP12



Şekil 32. Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile televizyon-bilgisayar kullanım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Hasta grubunda kolşisin kullanım süresi arttıkça, NLRP12 gen ekspresyon düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede kübik olarak azalmaktadır (P=0,036) (Tablo 27, Şekil 33).

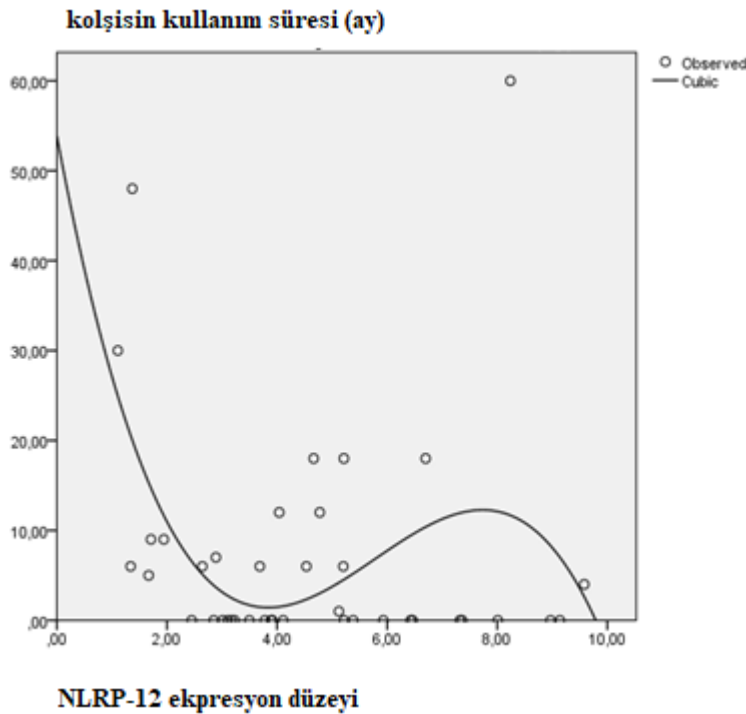
Tablo 27. Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile kolşisin kullanım süresi arasındaki ilişki dağılımı.

Model Özeti ve Parametre Tahminleri

Bağımlı değişken: kolşisin kullanım süresi (ay)

	Model Özeti					Parametreler			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Lineer	,005	,199	1	38	,658	8,900	-,408		
Logaritmik	,035	1,366	1	38	,250	13,038	-4,333		
Kübik	,209	3,176	3	36	,036	53,852	-32,731	6,380	-,368

Bağımsız değişken: NLRP-12



Şekil 33. Hasta grubunda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile kolşisin kullanım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi tüm dünyada en sık görülen otoinflamatuvar hastalıklardan biridir. AAA'de klinik bulgular, laboratuvar ve genetik tetkikler tanı konulmasında yönlendirici olsa da hastalığın kesin tanısının konulmasını sağlayan tek bir tanısıl tetkik yoktur. Bu sebeple hastalığın erken dönemlerinde kesin olarak tanı koymaya yardımcı olacak yeni laboratuvar ve genetik tetkiklerin bulunup geliştirilmesi çok önemlidir.

Çalışmamızın amacı AAA'nın mümkün olabilecek en erken düzeyde, kesin tanısında kullanılacak yeni belirteçleri geliştirebilmektir. AAA ülkemizde oldukça sık görülen kronik bir hastalık olması nedeniyle hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için bu konuyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde AAA tanılı hastalarda MVK ve NLRP-12 gen ekspresyon düzeylerinin tespit edildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma sayesinde AAA hastalığının patogenezi, prognozu, tanı ve tedavisiyle alakalı eksiklikleri gidermeyi hedefledik.

MVK geni Mevalonate kinase isimli bir proteini kodlar (87). Mevalonat kinaz kolesterol biyosentezindeki ilk basamağını katalizlemekle görevlidir. MVK çok sayıda hücrede önemli göreve sahiptir ve Mevalonate yolağı için kritik önem taşımaktadır (88). Mevalonat kinaz, aynı zamanda, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve olgunlaşması, hücrenin yapısal iskeletinin oluşumu, gen aktivitesi, protein üretimi ve modifikasyonu gibi bazı hücre fonksiyonları için gereken diğer maddelerin üretilmesi için de yardımcı olmaktadır (90). Literatürde, AAA hastalarında MVK mRNA gen ekspresyon düzeyi tayini ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. AAA hastalarındaki MVK geninin ekspresyon düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulundu ($p=0,002$)(Tablo 6). AAA hasta grubunda MVK gen ekspresyon seviyesinin kontrol grubuna göre 2,01 kat artmış olduğu tespit edildi. Bu da bize MVK geninin AAA hastalığının patogenezinde etkin bir rol oynadığını ve hastalığın tanısı için faydalı bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

NLRP12 doğal ve doğal olmayan NF- κ B sinyal yolağı ile MAPK(mitogen activated protein kinase)/ ERK(extracellular signal regulated kinase) sinyalyolağını baskılayarak inflamatuvar sinyal yolağının ve kolon tümörü oluşumu mekanizmasının

negatif bir düzenleyicisi olarak görev almaktadır. NLRP12'nin ayrıca kazanılmış bağışıklıkta dentritik hücreler ve nötrofillerin göçünü kontrol ettiği, klasik ve klasik olmayan MHC sınıf I genlerinin ekspresyonunda da rol aldığı da belirlenmiştir (75).

Bozgeyik ve ark.'nın (107) 2020 yılında, yeni nesil gen tarama(NGS) yöntemiyle AAA hastalarında yaptığı bir çalışmada MEFV gen mutasyonuna ek olarak NOD2, CARD14, NLRP12, NLRP7,IL1RN, LPIN2, TNFRSF1A, MVK ve PSTPIP1 genlerinde demutasyon tespit edilmiştir. Bu otoinflamatuvar hastalıklarla ilgili olan gen mutasyonlarının şüpheli vakalarda incelenmesinin detaylı bilgi elde edebilmek için değerli olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca hem NLRP12 hem de MEFV mutasyonu saptanan hastalarda herediter ailesel amiloidoz tespit edilmiştir.

Karacan ve ark.'nın (108) 2019 yılında yaptığı diğer bir çalışmada ise yeni nesil dizi analizi yöntemiyle vaskülitli hastalarda M694V(MEFV) ve G52S(NLRP12) mutasyonları birlikte saptanmıştır.

2015 yılında Carlo De Pieri ve ark.'nın (109) Sanger gen dizileme yöntemiyle yaptığı bir diğer çalışmada ise AAA patogenezinde NLRP12 ve NLRP3 gen mutasyonlarının sorumlu olabileceği rapor edilmiştir.

Flavia Del Porto ve ark.'nın (110) 2020 yılında yaptığı bir çalışmada tekrarlayan ateş, simetrik poliartriti olan, romatoid artrit kriterlerini taşıyan bir hastada 2 adet NLRP12 varyantının bulunduğu tespit edilmiştir.

Literatürde AAA hastalarında NLRP-12 mRNA gen ekspresyon düzeyi tayini ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle şu anki yaptığımız çalışma bu konuda literatürde yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. AAA hastalarındaki NLRP-12 geninin ekspresyon düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,035$)(Tablo 6). AAA'lı hasta grubunda NLRP-12 geni ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuna göre 1,5 kat artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç da bize NLRP-12 geninin ekspresyon düzeyinin belirlenmesinin AAA hastalığının patogenezinde etkin rol oynadığını, erken tanıda bir belirteç olarak kullanılabileceği ve hastalık için daha etkin bir tedavi stratejisinin geliştirilmesine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

2020 yılında Massimo Ferretti ve ark.'nın (111) katıldığı çalışmada ise ailesel periyodik ateş sendromlarının (AAA, Hiper Ig D Sendromu, TNF reseptör ilişkili sendrom-TRAPS, kriyoglobulinemiler) patogenezinde MEFV, MVK, TNFRSF1A ve

CIAS1 gen mutasyonlarının farklı mekanizmalarla sorumlu olabileceği rapor etmiştir.

Duygu Bircan (112) tarafından 2016 yılında yapılan yüksek lisans tezinde Düzce Üniversitesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran ve 20-80 yaş arası, romatoid artrit tanısı olan 38 hastada MVK ve NLRP12 gen ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda romatoid artrit tanılı hastalarda her iki genin de ekspresyon düzeylerinin arttığı, bu iki genin ifade düzeylerinin hem birbiri ile hem de romatoid artrit patogeneziyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Her iki genin de romatoid artrit erken tanısında bir belirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir.

Çalışmamızda tüm gruplar dahil edilerek yapılan regresyon analizinde MVK ve NLRP12 genlerinin ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı derecede bir ilişki vardı. Diğer bir ifadeyle MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça NLRP12 gen ekspresyonunun düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak artıyordu ($P=0,05$) (Tablo 7, Şekil 13). Bu sonuca göre AAA'lı olgularda her iki gen de inflamatuvar süreçte rol oynamakta ve otoinflamatuvar hastalıkların patogeneziinde birbirleriyle korele bir şekilde çalışmaktadırlar.

Olgularda MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça TIBC düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak artıyordu ($P=0,04$) (Tablo 8, Şekil 14). MVK sterol prekürsör biyosentezinde rol almaktadır. Oksidasyon, etanol uyarımı ve demir mevcudiyeti gibi faktörler ergosterol içeriğini artırmak için sterol biyosentez genlerinin ekspresyonunu stimule edebilmektedir (113). Bu sonuç bize MVK geninin vücuttaki demir metabolizmasıyla da ilişkili olduğunu göstermektedir.

Olgularda MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça serum sodyum düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak azalıyordu ($P=0,046$) (Tablo 9, Şekil 15). Bu sonuç bize MVK geninin vücuttaki sodyum metabolizmasının düzenlenmesinde görevli olabileceğini düşündürmektedir. Bu konu ile ilgili daha net bilgi edinebilmek için geniş serileri içeren ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Olgularda yaş arttıkça buna bağlı olarak NLRP12 gen ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir derecede logaritmik olarak artıyordu ($P=0,052$) (Tablo 17, Şekil 23). Jeffrey L. ve ark.'nın (116) 2016 yılında yapılan çalışmalarında NLR'lerin bir alt kümesinin ekspresyonunun sağlıklı oral mukozada yaşlanma ile

değiştiğini ve yaşlanmaya bağlı oral mukozal inflamasyonun, enflamatuar ve antimikrobiyal yanıtın bozulduğu gösterilmiştir. Bu sonuç yaş ile doğal olarak artan inflamasyon yanıtından NLRP-12 geninin sorumlu olabileceğini göstermektedir.

Olgularda vücut ağırlığı arttıkça NLRP12 gen ekspresyon düzeyi buna bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede logaritmik olarak artıyordu ($P=0,045$) (Tablo 18, Şekil 24). Çocuklarda ağırlık artışı veya büyümeyle birlikte inflamasyon yanıtının arttığı, bu yanıt artışının bir sebebinin de NLRP-12 geninin ekspresyonu olabileceği sonucuna varıldı.

Olgularda NLRP-12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça kan trombosit düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak azalıyordu ($P=0,05$) (Tablo 12, Şekil 18). NLRP12'de MVK gibi sterol biyosentezinde rol almaktadır. 2013 yılında Hervé Falet'in (114) yaptığı bir çalışmada sterollerin yüksek plazma düzeylerinin trombosit zarında birikerek kalpain aktivasyonuna, azalmış α Ib β 3 yüzey ekspresyonuna, GPIb α -FlnA bağlantısının kaybına, mikropartikül oluşumuna, zayıf hemostatik fonksiyonlara ve buna bağlı olarak da kanamaya neden olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar bizim çalışmamız sterol metabolizmasında rol alan NLRP12 gen ekspresyonunun trombosit ve kanama üzerine etkisini göstermek için tasarlanmamış olsa da, NLRP12 gen ekspresyonu artışının hemostatik fonksiyonlarda azalmaya yol açabileceğini gösteren ilk çalışma özelliğini de taşımaktadır. Dünyada en fazla ölüm sebeplerinden biri olan aterosklerozun tanı ve tedavisiyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yapılmaya da devam edilmektedir. Bizim bulgularımızın sonucunda NLRP-12 gen ekspresyonunun düzeyinin artmasına bağlı olarak kan platelet düzeyinin azalması diğer bir ifadeyle tromboz oluşumunun azalmasının ileride önemli bir sağlık problemi olan aterosklerozun tedavisinde literatüre önemli katkı sunacağını ve dikkatleri bu noktaya çekerek daha fazla çalışmalar yapılmasına öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

AAA hasta grubu ve kontrol grubu arasında TIBC ve ürik asit değerleri arasında anlamlı farklar tespit edildi (sırasıyla $p=0,035$ ve $p=0,028$). Bu sonuçlar bize AAA hastalığının pürin ve demir metabolizmasının etkileyebileceğini, ürik asit ve TIBC değerlerinde farklılıklar yaratabileceğini göstermektedir.

AAA'lı olgularda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça serum CRP düzeyi artışı arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir derecede logaritmik bir ilişki

vardı (P=0,063) (Tablo 13, Şekil 19). Akut faz reaktanlarından olan CRP'nin artışında inflamatuvar bir gen olan NLRP 12'nin aktive olması sorumlu tutulabilir.

AAA'lı olgularda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça ALP düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede azalıyordu (P=0,013) (Tablo 14, Şekil 20). İnflamatuvar bir gen olan NLRP-12'nin aktive olmasının kemik metabolizması ve karaciğer fonksiyonlarını negatif şekilde etkilediği düşünülebilir.

AAA'lı olgularda NLRP12 gen ekspresyon düzeyi ile spot idrar Ca düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir derecede kübik bir ilişki vardı (P=0,008) (Tablo 16, Şekil 22). 2002 yılında, Vaskonen ve ark.'nın (115) yaptığı bir çalışmada, bitki sterol takviyesi ile yüksek Ca diyetinin, HDL-kolesterol konsantrasyonunu ve HDL/LDL kolesterolü daha da artırdığı, artan diyet Ca'nın doğal bitki sterollerinin lipit düşürücü etkilerini engellemediği aksine bu etkinin oluşması için destek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç bize kolesterol biyosentezinde rol alan NLRP-12 geninin ekspresyon düzeyi ile spot idrar Ca düzeyi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu konu ile ilgili daha net bir fikir oluşturabilmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

AAA'lı olgularda kolşisin kullanım süresi azaldıkça buna ters olarak NLRP12 gen ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir derecede kübik olarak artmaktadır (P=0,049) (Tablo 20, Şekil 26). Kolşisin kullanım süresi arttıkça, NLRP12 gen ekspresyon düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede kübik olarak azalmaktadır (P=0,036)(Tablo 27, Şekil 33). Buna göre AAA'lı olgularda kolşisin tedavisi NLRP-12 gen ekspresyonunu baskılıyor olabilmektedir.

MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça buna bağlı olarak kolşisin başlanma yaşı istatistiksel olarak anlamlı bir derecede kübik olarak artmaktadır (P=0,015) (Tablo 23, Şekil 29). Bu durum kolşisin direkt olarak tek başına MVK gen ekspresyonu düzeyine etkili olmadığını, kübik ilişki çıkması nedeniyle (linear ve logaritmik regresyonda anlamlı ilişki çıkmaması nedeniyle) en az 2 parametrenin daha bu süreçte etkili olduğunu göstermektedir. Bu durumun daha hafif seyirli ve daha az sıklıkta atak geçiren hastaların hastaneye geç başvurusuyla ve hastalığın genetik teşhisi ile tedavisinin gecikmesiyle ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada MVK ve NLRP-12 genlerinin mRNA ekspresyon düzeylerinin AAA'lı olgularda yüksek bulunması nedeniyle bu genlerin AAA tanı ve tedavisinde

bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünölmüştür. Bu sonuçlara göre AAA'nın patogenezinde MVK ve NLRP12 genlerinin önemli rol aldığını, hastalığın patogenezinin önlenmesindeve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde genlerin kendilerinin, prekürsörlerinin ya da ürünlerinin kullanılabilceği kanaatine varıldı. Ancak konunun daha kesin aydınlatılabilmesi, hastalığın tanı ve tedavi stratejisinin daha iyi bir şekilde yönetilebilmesi için çok sayıda olgunun olduğu, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1.Yaptığımız bu çalışmada, MVK ve NLRP-12 mRNA ekspresyon düzeylerinin AAA hasta grubunda kontrol grubuna göre arttığı ve AAA patogenezinde rol oynadığı saptandı (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,035$).

2. MVK mRNA ekspresyon düzeyi ile ve NLRP12 mRNA ekspresyon düzeyi arasında anlamlı derecede bir ilişki vardı. Diğer bir ifadeyle MVK gen ekspresyon düzeyi arttıkça NLRP12 gen ekspresyonunun düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak artıyordu ($P=0,05$) (Tablo 7, Şekil 13). Bu sonuca göre her iki gen de inflamatuvar süreçte rol oynamakta ve AAA gibi otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde birbirleriyle korele bir şekilde çalışmaktadırlar.

3. Bu çalışma sonucunda; MVK ve NLRP-12 mRNA ekspresyon düzeylerinin birbiri ile ilişki içerisinde olduğunu ve biyokimyasal yollarda birbirlerinin prekürsörü ya da ürünü olduğunu göstermektedir.

4. AAA'lı olgularda yaş arttıkça buna bağlı olarak NLRP12 gen ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir derecede logaritmik olarak artıyordu ($P=0,052$) (Tablo 17, Şekil 23). Bu sonuç, yaş ile doğal olarak artan inflamasyon yanıtından NLRP12 geninin sorumlu olabileceğini göstermektedir.

5. AAA'lı olgularda NLRP-12 gen ekspresyon düzeyi arttıkça kan platelet düzeyi buna ters olarak istatistiksel olarak anlamlı bir derecede doğrusal olarak azalıyordu ($P=0,05$) (Tablo 12, Şekil 18). Elde etmiş olduğumuz bu bulgunun dünyada en fazla ölüm sebeplerinden biri olan ateroskleroz zemininde gelişen tromboembolik hastalıkların tedavisinde, literatüre önemli katkı sunacağını ve dikkatleri bu noktaya çekerek daha fazla çalışmalar yapılmasına öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

6. Bu sonuçlara göre AAA hastalığının patogenezinde MVK ve NLRP12 genlerinin önemli rol aldığını, hastalığın patogenezinin önlenmesinde ve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde genlerin kendilerinin, prekürsörlerinin ya da ürünlerinin hedef alınabileceği anlaşılmıştır. Ancak konunun daha kesin aydınlatılabilmesi, hastalığın tanı ve tedavi stratejisinin daha iyi bir şekilde yönetilebilmesi için çok sayıda olgunun olduğu, çok merkezli ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1-Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years Semin Immunopathol. 2015 Jul;37(4):363-369.
- 2-Neda Zadeh, Terri Getzug, and Wayne W. Grody. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. Genetics in Medicine (2011) 13, 263–269.
- 3-Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. Arthritis Rheum 2009;61(10):1447-53
- 4-İsmail Sarı, Merih Birlik, Timuçin Kasifoğlu. Familial Mediterranean fever: An updated review.Eur J Rheumatol. 2014 Mar; 1(1): 21–33.
- 5-The International FMF Consortium. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. Cell.1997 Aug 22;90(4):797-807.
- 6-The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean Fever. Nat Genet. 1997 Sep;17(1):25-31.
- 7-Fatih ÖZALTIN, Seza ÖZEN. Ailevi Akdeniz Ateşi. Türkiye Tıp Dergisi.2003; 10(2): 93-97.
- 8-Tunca M, E Ben-Chetrit. Familial Mediterranean fever in 2003.Pathogenesis and management. Clin Exp Rheumatol. Jul-Aug 2003;21(4 Suppl 30):S49-52.
- 9-Banu Peynircioğlu, Engin Yılmaz. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının moleküler temeli. Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37:223-229.
- 10-Matthew G. Booty, Jae Jin Chae, Seth L. Masters, Elaine F. Remmers, Beverly Barham, Julie M. Lee, Karyl S. Barron, Steve Holland, Daniel L. Kastner and Ivona Aksentijevich. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: Where is the second hit? Arthritis Rheum. 2009 June ; 60(6): 1851–1861.
- 11-D.L. Gumucio, A. Diaz, P. Schaner¹, N. Richards, C. Babcock, M. Schaller, T. Cesena. Fire and ICE: The role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. Clin Exp Rheumatol. 2002; 20 (Suppl. 26): 45-53.
- 12-Philip E Schaner , Deborah L Gumucio.Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. Curr Drug Targets Inflamm Allergy.2005 Feb;4(1):67-76.

- 13-Andrea L. Waite, Philip Schaner, Neil Richards, Banu Balci Peynircioglu, Seth L. Masters, Susannah D. Brydges, Michelle Fox, Arthur Hong, Engin Yilmaz, Daniel L. Kastner, Ellis L. Reinherz, Deborah L. Gumucio. Pyrin Modulates the Intracellular Distribution of PSTPIP1. *PLoS One*. 2009 Jul 7;4(7):e6147.
- 14-Yeliz Z. Akkaya-Ulum, Banu Balci Peynircioglu, Nuhan Purali and Engin Yilmaz. Pyrin-PSTPIP1 colocalises at the leading edge during cellmigration. *Cell Biology International*. 2015 Jul;39(12):1384-1394.
- 15-Greta Guarda, Manuel Zenger, Amir S. Yazdi, Kate Schroder, Isabel Ferrero, Philippe Menu, Aubry Tardivel, Chantal Mattmann and Jürg Tschopp. Differential Expression of NLRP3 among Hematopoietic Cells. *The Journal of Immunology*. February 2011 186(4):2529-34
- 16-Haitao Guo, Justin B Callaway & Jenny P-Y Ting. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015 Jul;21(7):677-87.
- 17-Bo-Zong Shao, Zhe-Qi Xu, Bin-Ze Han, Ding-Feng Su, and Chong Liu. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*. 2015 Nov 5;6:262.
- 18-Alessia Omenetti, Sonia Carta, Laura Delfino, Alberto Martini, Marco Gattorno, Anna Rubartelli. Increased NLRP3-dependent interleukin 1 β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):462-9.
- 19-Monique Stoffels and Daniel L. Kastner. Old dogs, New Tricks: Monogenic Autoinflammatory Disease Unleashed. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2016 Aug 31;17:245-72.
- 20-Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine*. 2005 Jan;84(1):1-11.
- 21-Ruth Gershoni-Baruch, Marwan Shinawi, Kasinetz Leah, Khader Badarnah and Riva Brik. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *European Journal of Human Genetics*. 2001 Sep;9:634-37.
- 22-Sönmez HE, Batu E , Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res*. 2016 Mar 17;9:13-20.
- 23-Kalyoncu M, Acar BC, Cakar N, et al. Are carriers for MEFV mutations “healthy”? *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2006;24(5 Suppl 42):S120-2.

- 24-Giancane G, Nienke ter H, Wulffraat N, Vastert B, et al. Evidence based recommendations for genetic diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12(Suppl 1):241.
- 25-Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):185-90.
- 26-M Dewalle, C Domingo, M Rozenbaum, E Ben-Chétrit, D Cattan, A Bernot, C Dross, M Dupont, C Notarnicola, M Levy, I Rosner, J Demaille, I Touitou. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet*. 1998 Jan;6(1):95-7.
- 27-Mordechai Shohat. Familial Mediterranean Fever Synonym: Recurrent Polyserositis. Initial Posting: August 8, 2000.
- 28-Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Nov; 53(6):453-62.
- 29-Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb; 68(2):246-8.
- 30-Sefer Üstebay, Döndü Ülker Üstebay, Yunus Yılmaz. Familial Mediterranean Fever. *JAREM* 2015; 5: 89-93
- 31-Vilaseca J, Tor J, Guardia J, Bacardi R. Periodic meningitis and familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med*. 1982 Feb;142(2):378-9.
- 32-John O Meyerhoff, MD; Chief Editor: Herbert S Diamond, Familial Mediterranean Fever Clinical Presentation Author: MD Medscape
- 33-Haimov-Kochman R, Prus D, Ben-Chétrit E. Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever. *Hum Reprod*. 2001;16:1218–20.
- 34-Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, Ozaltin F, Besbas N, Yilmaz E, Adalioglu G, Ozen S. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:187–90.
- 35-Bektaş M, Soykan I, Gören D, Altan M, Korkut E, Cetinkaya H, Ozden A. A rare cause of ascites: Familial Mediterranean fever. *Turk J Gastroenterol*. 2008;19:64–8.

- 36-Hershcovici T, Chajek-Shaul T, Hasin T, Aamar S, Hiller N, Prus D, Peleg H. Familial Mediterranean fever and peritoneal malignant mesothelioma: a possible association? *Isr Med Assoc J.* 2006;8:509–11.
- 37-Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroglu S, Onat AM. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int.* 2011;31:623–8.
- 38-Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26:119-33.
- 39-Ufuk Sezer, Süleyman Ziya Şenyurt, Eda Çetin Özdemir, Orhan Zengin, Kemal Üstün, Kamile Erciyas, Bünyamin Kısacık, Ahmet Mesut Onat. Relationship between periodontal destruction and gene mutations in patients with familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1841-47.
- 40-Yackov Berkun and Eli M. Eisenstein. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev.* Apr-May 2014;13(4-5):388-90.
- 41-Fatos Yalcinkaya, Seza Ozen, Zeynep Birsin Özçakar, Nuray Aktay, Nilgün Cakar, Ali Düzova, Özgür Kasapçopur, Atilla H. Elhan, Mesiha Ekim, Nermin Uncu, Ayşin Bakkaloğlu. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood *Rheumatology* 2009;48:395–398
- 42-Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Mar;10(3):135-47.
- 43-Mordechai Shohat, Gabrielle J. Halpern. Familial Mediterranean fever-A review. *Genet Med.* 2011 Jun;13(6):487-98.
- 44-A. Livneh, P. Langevitz. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000 Sep;14(3):477-98.
- 45-Seza Ozen, Erkan Demirkaya, Burak Erer, Avi Livneh, Eldad Ben-Chetrit, Gabriella Giancane, Huri Ozdogan, Illana Abu, Marco Gattorno, Philip N Hawkins, Sezin Yuce, Tilmann Kallinich, Yelda Bilginer, Daniel Kastner, Loreto Carmona. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):644-51.
- 46-Maria Teresa R A Terreri , Wanderley Marques Bernardo, Claudio Arnaldo Len, Clovis Artur Almeida da Silva, Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Silvana B

Sacchetti, Virgínia Paes Leme Ferriani, Daniela Gerent Petry Piotto, André de Souza Cavalcanti, Ana Júlia Pantoja de Moraes, Flavio Roberto Sztajnbock, Sheila Knupp Feitosa de Oliveira, Lucia Maria Arruda Campos, Marcia Bandeira, Flávia Patricia Sena Teixeira Santos, Claudia Saad Magalhães. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* Jan-Feb 2016;56(1):37-43.

47-Ezgi Deniz Batu, Zehra Serap Arici, Yelda Bilginer, Seza Özen. Current therapeutic options for managing familial Mediterranean fever. *Journal Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2015 Jul;3(9).

48-David QH Wang, Leonilde Bonfrate, Ornella de Bari, Tony Y Wang and Piero Portincasa. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *Genet Syndr Gene Ther.* 2014;5:248.

49-Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011 Feb;7(2):105-12.

50-Tekin Akpolata, Ozan Özkayab, Seza Özen. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene.* 2012 Jan 15;492(1):285-9.

51-E Ben-Chetrit, R Backenroth Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:146-149.

52-MEDLEJ-HASHIM, Myrna, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics.* 2004;5.1:4.

53-N. Çakar, F. Yalçinkaya, N. Özkaya, M. Tekin, N. Akar, H. Koçak, M. Misirlioglu, E. Akar, N. Tümer. Familial Mediterranean fever (FMF) associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2001;19(Suppl.24):63-67.

54-Dember, Laura M. Amyloidosis-Associated Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2006;17(12):3458-3471.

55-Kanneganti Thirumala-Devi. Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection. *Nat Rev Immunol.* 2010 Oct;10(10):688-98.

56-Jenny P Y Ting, Joseph A Duncan, Yu Lei. How the noninflammasome NLRs function in the innate immune system. *Science.* 2010 Jan 15;327(5963):286-90.

- 57-Thirumala-Devi Kanneganti, Mohamed Lamkanfi, Gabriel Núñez. *Immunity*. 2007 Oct;27(4):549-59.
- 58-K Pawłowski, F Pio, Z Chu, J C Reed, A Godzik. PAAD—a new protein domain associated with apoptosis, cancer and autoimmune diseases. *Trends Biochem Sci*. 2001 Feb;26(2):85-7.
- 59-Gulam A Manji , Lin Wang, Brad J Geddes, Melissa Brown, Sarah Merriam, Amal Al-Garawi, Simona Mak, Jose M Lora, Michael Briskin, Mark Jurman, Jie Cao, Peter S DiStefano, John Bertin. PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF- κ B. *J Biol Chem*. 2002 Mar 29;277(13):11570-5 112.
- 60-H. Kumar, T. Kawai and S. Akira. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011 Feb;30(1):16-34.
- 61-John R Lukens, Jordan M Gross, Thirumala-Devi Kanneganti. IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease. *Front Immunol*. 2012 Oct 9;3:315.
- 62-Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol*. 2006 Jan;6(1):9-20.
- 63-Liew FY, Xu D, Brint EK, O'Neill LA. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2005 Jun;5(6):446-58.
- 64-Inohara, Chamaillard, McDonald C, Núñez G. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem*. 2005;74:355- 83.
- 65-Chen GY, Núñez G. Inflammasomes in intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011 Dec;141(6):1986-99.
- 66-Zaki MH, Vogel P, Malireddi RK, Body-Malapel M, Anand PK, Bertin J, Green DR, Lamkanfi M, Kanneganti TD. The NOD-like receptor NLRP12 attenuates colon inflammation and tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2011 Nov 15;20(5):649-60.
- 67-Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature*. 2009 Mar 26;458(7237):509-13.
- 68-Hsu LC, Ali SR, McGillivray S, Tseng PH, Mariathasan S, Humke EW, Eckmann L, Powell JJ, Nizet V, Dixit VM, Karin M. A NOD2-NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to *Bacillus anthracis* infection and muramyl dipeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jun 3;105(22):7803-8.

- 69-Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature*. 2012 Jan 18;481(7381):278-86.
- 70-Williams KL, Lich JD, Duncan JA, Reed W, Rallabhandi P, Moore C, Kurtz S, Coffield VM, Accavitti-Loper MA, Su L, Vogel SN, Braunstein M, Ting JP. The CATERPILLER protein monarch-1 is an antagonist of toll-like receptor-, tumor necrosis factor alpha-, and Mycobacterium tuberculosis-induced pro-inflammatory signals. *J Biol Chem*. 2005 Dec 2;280(48):39914-24.
- 71-Shami PJ, Kanai N, Wang LY, Vreeke TM, Parker CH. Identification and characterization of a novel gene that is upregulated in leukaemia cells by nitric oxide. *Br J Haematol*. 2001 Jan;112(1):138-47.
- 72-Williams, J., Cutting edge: A novel lab-on-a-tube for multimodality neuromonitoring of patients with traumatic brain injury (TBI). *Lab on a Chip*, 2009. 9(14): p. 1987-1987.
- 73-Lich JD, Ting JP. Monarch-1/PYPAF7 and other CATERPILLER (CLR, NOD, NLR) proteins with negative regulatory functions. *Microbes Infect*. 2007 Apr;9(5):672-6.
- 74-Arthur JC, Lich JD, Ye Z, Allen IC, Gris D, Wilson JE, Schneider M, Roney KE, O'Connor BP, Moore CB, Morrison A, Sutterwala FS, Bertin J, Koller BH, Liu Z, Ting JP. Cutting edge: NLRP12 controls dendritic and myeloid cell migration to affect contact hypersensitivity. *J Immunol*. 2010 Oct 15;185(8):4515-9.
- 75-Tuncer S, Fiorillo MT, Sorrentino R. The multifaceted nature of NLRP12. *J Leukoc Biol*. 2014 Dec;96(6):991-1000.
- 76-Rao KM, Meighan T. Exposure in vivo to silica or lipopolysaccharide produces transient or sustained upregulation, respectively, of PYPAF7 and MEFV genes in bronchoalveolar lavage cells in rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2006 Mar;69(6):481-90.
- 77-Gharagozloo M, Mahvelati TM, Imbeault E, Gris P, Zerif E, Bobbala D, Ilangumaran S, Amrani A, Gris D. The nod-like receptor, Nlrp12, plays an antiinflammatory role in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation*. 2015 Oct 31;12:198.
- 78-Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009 Dec;1(6):a001651.

- 79-Leu CM, Wong FH, Chang C, Huang SF, Hu CP. Interleukin-6 acts as an antiapoptotic factor in human esophageal carcinoma cells through the activation of both STAT3 and mitogen-activated protein kinase pathways. *Oncogene*. 2003 Oct 30;22(49):7809-18.
- 80-Borghini S, Tassi S, Chiesa S, Caroli F, Carta S, Caorsi R, Fiore M, Delfino L, Lasigliè D, Ferraris C, Traggiai E, Di Duca M, Santamaria G, D'Ossualdo A, Tosca M, Martini A, Ceccherini I, Rubartelli A, Gattorno M. Clinical presentation and pathogenesis of cold-induced autoinflammatory disease in a family with recurrence of an NLRP12 mutation. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):830-9.
- 81-Jéru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, Grimpel E, Landman-Parker J, Hentgen V, Marlin S, McElreavey K, Sarkisian T, Grateau G, Alnemri ES, Amselem S. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 5;105(5):1614-9.
- 82-Zaki MH, Man SM, Vogel P, Lamkanfi M, Kanneganti TD. Salmonella exploits NLRP12-dependent innate immune signaling to suppress host defenses during infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jan 7;111(1):385-90.
- 83-Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2009 Jun;9(6):393-407.
- 84-Lukens JR, Gurung P, Shaw PJ, Barr MJ, Zaki MH, Brown SA, Vogel P, Chi H, Kanneganti TD. The NLRP12 Sensor Negatively Regulates Autoinflammatory Disease by Modulating Interleukin-4 Production in T Cells. *Immunity*. 2015 Apr 21;42(4):654-64.
- 85-Allen IC, Wilson JE, Schneider M, Lich JD, Roberts RA, Arthur JC, Woodford RM, Davis BK, Uronis JM, Herfarth HH, Jobin C, Rogers AB, Ting JP. NLRP12 suppresses colon inflammation and tumorigenesis through the negative regulation of noncanonical NF- κ B signaling. *Immunity*. 2012 May 25;36(5):742-54.
- 86-Potter D, Miziorko HM. Identification of catalytic residues in human mevalonate kinase. *J Biol Chem*. 1997 Oct 10;272(41):25449-54.
- 87-Potter D, Wojnar JM, Narasimhan C, Miziorko HM. Identification and functional characterization of an active-site lysine in mevalonate kinase. *J Biol Chem*. 1997 Feb 28;272(9):5741-6.
- 88-Zhang SQ, Jiang T, Li M, Zhang X, Ren YQ, Wei SC, Sun LD, Cheng H, Li Y, Yin XY, Hu ZM, Wang ZY, Liu Y, Guo BR, Tang HY, Tang XF, Ding YT, Wang

JB, Li P, Wu BY, Wang W, Yuan XF, Hou JS, Ha WW, Wang WJ, Zhai YJ, Wang J, Qian FF, Zhou FS, Chen G, Zuo XB, Zheng XD, Sheng YJ, Gao JP, Liang B, Li P, Zhu J, Xiao FL, Wang PG, Cui Y, Li H, Liu SX, Gao M, Fan X, Shen SK, Zeng M, Sun GQ, Xu Y, Hu JC, He TT, Li YR, Yang HM, Wang J, Yu ZY, Zhang HF, Hu X, Yang K, Wang J, Zhao SX, Zhou YW, Liu JJ, Du WD, Zhang L, Xia K, Yang S, Wang J, Zhang XJ. Exome sequencing identifies MVK mutations in disseminated superficial actinic porokeratosis. *Nat Genet.* 2012 Oct;44(10):1156-60.

89-Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(5):586-99.

90-Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, Heath SC, Timpson NJ, Najjar SS, Stringham HM, Strait J, Duren WL, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Albai G, Swift AJ, Morcken MA, Narisu N, Bennett D, Parish S, Shen H, Galan P, Meneton P, Hercberg S, Zelenika D, Chen WM, Li Y, Scott LJ, Scheet PA, Sundvall J, Watanabe RM, Nagaraja R, Ebrahim S, Lawlor DA, Ben-Shlomo Y, Davey-Smith G, Shuldiner AR, Collins R, Bergman RN, Uda M, Tuomilehto J, Cao A, Collins FS, Lakatta E, Lathrop GM, Boehnke M, Schlessinger D, Mohlke KL, Abecasis GR. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2008 Feb;40(2):161-9.

91-Feitosa ME, Rice T, Borecki IB, Rankinen T, Leon AS, Skinner JS, Després JP, Blangero J, Bouchard C, Rao DC. Pleiotropic QTL on chromosome 12q23-q24 influences triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol levels: the HERITAGE family study. *Hum Biol.* 2006 Jun;78(3):317-27.

92- Bossé Y, Chagnon YC, Després JP, Rice T, Rao DC, Bouchard C, Pérusse L, Vohl MC. Genome-wide linkage scan reveals multiple susceptibility loci influencing lipid and lipoprotein levels in the Quebec Family Study. *J Lipid Res.* 2004 Mar;45(3):419-26.

93-Junyent M, Parnell LD, Lai CQ, Lee YC, Smith CE, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Straka RJ, Province M, An P, Borecki I, Ordovás JM. Novel variants at KCTD10, MVK, and MMAB genes interact with dietary carbohydrates to modulate HDL-cholesterol concentrations in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network Study. *Am J Clin Nutr.* 2009 Sep;90(3):686-94.

- 94-Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2012 Aug;11(8):633-52.
- 95-Stoffels M, Jongekrijg J, Remijn T, Kok N, van der Meer JW, Simon A. TLR2/TLR4-dependent exaggerated cytokine production in hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Feb;54(2):363-8.
- 96-Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. Ondemond anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis.* 2011 Dec;70(12):2155-8.
- 97-Zhou Y, Liu J, Fu X, Yu Y, Shi B, Yu G, Shi Z, Wu W, Pan F, Tian H, Liu H, Zhang F. Identification of three novel frameshift mutations of the MVK gene in four Chinese families with disseminated superficial actinic porokeratosis. *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169(1):193-5.
- 98-Hinks A, Martin P, Thompson SD, Sudman M, Stock CJ, Thomson W, Day TG, Packham J; Childhood arthritis prospective study (CAPS); BSPAR study group, Ramanan AV, Donn RP. Autoinflammatory gene polymorphisms and susceptibility to UK juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013 Apr 2;11(1):14.
- 99- van der Hilst JC, Frenkel J. Hyperimmunoglobulin D syndrome in childhood. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Apr;12(2):101-7.
- 100-Stoffels M, Simon A. Hyper-IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Sep;23(5):419-23.
- 101-Dai J, Chen M, Fu X, Yu Y, Shi Z, Yu C, Wang G, Tian H, Liu H, Zhang F. Mutation analysis of the MVK gene in Chinese patients with disseminated superficial actinic porokeratosis. *J Dermatol Sci.* 2013 Dec;72(3):320-2.
- 102-Lu WS, Zheng XD, Yao XH, Zhang LF, Hu B, Lu YJ. Detection of a novel missense mutation in the mevalonate kinase gene in one Chinese family with DSAP. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Jan 15;7(2):728-32.
- 103-Schoindre Y, Feydy A, Giraudet-Lequintrec JS, Kahan A, Allanore Y. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): a new cause of joint destruction? *Joint Bone Spine.* 2009 Oct;76(5):567-9.
- 104-Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem.* 2007 Jun;40(9-10):575-84.

105-Arslan Taş D, Erken E, Yıldız F, Dinkçi S, Sakalli H. Mevalonate kinase gene mutations and their clinical correlations in Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2014 May;17(4):435-43.

106-Koné-Paut I, Sanchez E, Le Quellec A, Manna R, Touitou I. Autoinflammatory gene mutations in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):832-4.

107-Bozgeyik E, Mercan R, Arslan A, Tozkir H. Next-generation screening of a panel of genes associated with periodic fever syndromes in patients with Familial Mediterranean Fever and their clinical characteristics. *Genomics*. 2020 Jul;112(4):2755-2762.

108-Karacan İ, Balamir A, Uğurlu S, Aydın AK, Everest E, Zor S, Önen MÖ, Daşdemir S, Özkaya O, Sözeri B, Tufan A, Yıldırım DG, Yüksel S, Ayaz NA, Ömeroğlu RE, Öztürk K, Çakan M, Söylemezoğlu O, Şahin S, Barut K, Adroviç A, Seyahi E, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Turanlı ET. Diagnostic utility of a targeted next-generation sequencing gene panel in the clinical suspicion of systemic autoinflammatory diseases: a multi-center study. *Rheumatol Int*. 2019 May;39(5):911-919.

109-De Pieri C, Vuch J, De Martino E, Bianco AM, Ronfani L, Athanasakis E, Bortot B, Crovella S, Taddio A, Severini GM, Tommasini A. Genetic profiling of autoinflammatory disorders in patients with periodic fever: a prospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Apr 10;13:11.

110-Del Porto F, Cifani N, Proietta M, Verrecchia E, Di Rosa R, Manna R, Chiurazzi P. NLRP12 gene mutations and auto-inflammatory diseases: ever-changing evidence. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Nov 1;59(11):3129-3136.

111-Ferretti M, Gattorno M, Chiocchetti A, Mesturini R, Orilieri E, Bensi T, Sormani MP, Cappellano G, Cerutti E, Nicola S, Biava A, Bardelli C, Federici S, Ceccherini I, Baldi M, Santoro C, Dianzani I, Martini A, Dianzani U. The 423Q polymorphism of the X-linked inhibitor of apoptosis gene influences monocyte function and is associated with periodic fever. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3476-84.

112-Kadioğlu B, Eröz R. Düzce Üniversitesi Hastanesi ne Başvuran Romatoid Artritli Hastalarda MVK Mevalonat Kinaz ve NLRP12 NOD Benzeri Reseptör Protein 12 Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin İncelenmesi, 12. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ (ULUSLAR ARASI KATILIMLI), 2016.

113-Hu Z, He B, Ma L, Sun Y, Niu Y, Zeng B. Recent Advances in Ergosterol Biosynthesis and Regulation Mechanisms in *Saccharomyces cerevisiae*. *Indian J Microbiol.* 2017 Sep;57(3):270-277.

114-Falet H. Sitosterolemia: platelets on high-sterol diet. *Blood.* 2013 Oct 10;122(15):2534-5.

115-Vaskonen T, Mervaala E, Sumuvuori V, Seppänen-Laakso T, Karppanen H. Effects of calcium and plant sterols on serum lipids in obese Zucker rats on a low-fat diet. *Br J Nutr.* 2002 Mar;87(3):239-45.

116-Ebersole JL, Kirakodu S, Novak MJ, Exposto CR, Stromberg AJ, Shen S, Orraca L, Gonzalez-Martinez J, Gonzalez OA. Effects of aging in the expression of NOD-like receptors and inflammasome-related genes in oral mucosa. *Mol Oral Microbiol.* 2016 Feb;31(1):18-32.

