T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SERUM İNTERLÖKİN-37 DÜZEYİ İLE HASTALIĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulkadir FİNCAN

ANKARA
MAYIS 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SERUM İNTERLÖKİN-37 DÜZEYİ İLE HASTALIĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulkadir FİNCAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Abdurrahman TUFAN

ANKARA
MAYIS 2021

KABUL ve ONAY

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve bu çalışmanın yapılmasında gösterdiği

sabır ve verdiği emek için tez danışmanı hocam Prof. Dr. Abdurrahman Tufan'a

Eğitimime olan katkılarından dolayı başta, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr.

İlhan YETKİN olmak üzere tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma tüm akademik ve idari personele en içten duygularımla teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışma aşamasında yardımlarından dolayı Dr. Asil Demirezen'e ve değerli katkılarını ve tecrübelerini esirgemeyen PhD. Mustafa FİNCAN'a ;

Bugünlere ulaşmamda en büyük payın sahibi kıymetli aileme, kardeşlerime, anne ve babama;

Hayat yolculuğunda her daim yanımda olan biricik eşim Ebru FİNCAN'a çok

teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi 3
2.1.1.Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3 Genetik 4
2.1.4 Genetik ve fenotip arasındaki ilişki 5
2.1.5 Patogenez 6
2.1.6 IL-37 sitokinin inflamasyondaki yeri 16
2.1.7 Klinik Özellikleri 18
2.1.8 FMF hastalarında şiddet skorlaması 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri 23
3.1.1 Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri 23
3.1.2 Kontrol grubu için çalışmaya alınma kriterleri 23
3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 23
3.2.1 Gönüllülerin araştırmadan çıkarılma kriterleri: 23
3.2.2 Kontrol grubu için araştırmadan çıkarılma kriterleri: 24

3.3 Çalışma Tasarımı 24
3.4 İstatistiksel Analiz 26
3.5 BÜTÇE 26
4. BULGULAR 27
4.1 Demografik Özellikler 27
4.2 Klinik özellikler 27
4.3 Kolşisine yanıtlı ve dirençli gruptaki FMF hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması 29
4.4 Gruplara göre laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması 31
4.5 FMF hasta gruplarının laboratuvar sonuçları ile IL- 37 arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi 33
4.6 Tüm FMF hastalarının klinik özellikleri ile IL-37 arasındaki ilişki 34
5. TARTIŞMA 36
6. SONUÇ 41
7. ÖZET 42
8. ABSTRACT 44
9. KAYNAKLAR 45
ETİK KURUL FORMU 51
ÖZGEÇMİŞ 53

KISALTMALAR

AIDAI skoru :Autoinflammatory disease activity Score

AIM-2 :Absent in melanoma-2

ASC :Adapter protein denoted apoptosis

CARD :Caspase recruitment domains

CD2BP1 :CD2 sitoplazmik tail- binding protein1

CRP :C- reaktif protein

FMF :Ailesel Akdeniz Ateşi

GSDMD :Gasdermin D

GSK :Glikojen sentaz kinaz

ICAM- 1 :Intercellular adhesion molecule-1

IFN - γ :İnterferon gama

IL :İnterlökin

IL-18BP :IL-18 bağlayıcı protein

IL-18Ra :IL-18 reseptörünün a alt birimi

IL-1Ra :IL-1R antagonisti

ISSF :International Severity Score for FMF

IκB-α :Sitozal ilişkili inhibitör molekül

MAPK :Mitojenle aktive edilmiş protein kinazlar

MEFV :Mediterranean Fever

NALP :NACHT-, leucine-rich repeat (LRR)-and PYD-containing protein

NF-κB :Nükleer Faktör-Kabba B

NLRC :NOD-like receptor:

NLRP :NLR family, pyrin domain containing

PAPA :Piyojenik Artrit, Piyoderma gangrenozum ve Akne

PKN :Protein kinaz

PRR :Pattern recognition receptors

PYD :N-terminus Pyrin domain

REDD1 :Regulated in development and DNA damage responses 1

Rho GTPaz :Rho guanozin trifosfataz

SIGGIR :Single immünoglobulin-g-interlökin-1 receptor

SLE :Sistemik Lupus Eritematozus

SMAD3 :Dekaplejik homolog 3

TLR :Toll like reseptör

TNF - α :Tümör nekroz faktörü alfa

VCAM- 1 :Vasküler adezyon molecule- 1

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Pyrin genel yapısı ve ekzonlarında oluşan mutasyonların genel şeması.. 7
Şekil 2.2. Pyrin,NALP3 ve ASC'nin PYD etkileşimleri ve inflammazomun oluşumu ile kaspaz-1 yolaklarının aktifleşmesi. 9
Şekil 2.3. Pyrin'in proinflamatuar ve anti-inflamatuar modelleri 13

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. FMF için uluslararası şiddet skorlama sistemi (ISSF) 22
Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik verileri 27
Tablo 4.2.1 Tüm FMF hastalarının klinik özelliklerinin değerlendirilmesi 28
Tablo 4.2.2 Tüm FMF hastalarının klinik özelliklerinin değerlendirilmesi……...29
Tablo 4.3.1 Kolşisin yanıtlı ve dirençli gruptaki FMF hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması 30
Tablo 4.3.2 Kolşisin yanıtlı ve dirençli gruptaki FMF hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması 31
Tablo 4.4 Gruplara göre laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması……..32
Tablo 4.5 FMF hasta grubunun laboratuvar sonuçları ile IL- 37 arasındaki korelasyon……..34
Tablo 4.6 FMF hastalarının klinik özellikleri ile IL-37 arasındaki ilişki……..35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

FMF (Ailesel Akdeniz Ateşi) en sık görülen monogenik periyodik ateş sendromudur. FMF tekrarlayan ateş, serozit (peritonit ve plörit), artrit ve erizipel benzeri döküntü ile karakterize bir hastalıktır. Başlıca Akdeniz kökenli insanlar etkilenmekle birlikte en yüksek prevelans 1/400 - 1/1000 arasında görülme sıklığı olan Türklere aittir(1, 2). FMF bir dizi klinik kriter ile teşhis edilir ve 16p13.3 kromozomu üzerinde bulunan ve pirin proteinini kodlayan MEFV (MEditerranean FeVer) genindeki mutasyonlarla ilişkilidir (3-5). MEFV gen mutasyonunun bir sonucu olarak mutasyone pyrin, FMF'de atakları tetikleyen başlıca sitokin olan interlökin-1β'nin aşırı üretilmesine neden olur bunun sonucunda kişide aşırı inflamasyon oluşur (6).

IL-37 (İnterlökin-37) ilk olarak Kumar ve ark. tarafından 2000 yılında keşfedilmiştir (7). IL-37; enflamatuar ve bağışıklık sistemlerinin doğal bir inhibitörü olarak işlev gören IL-1 sitokin ailesinin eşsiz bir üyesidir. İmmün ve non-immün hücreler proenflamatuar uyaranları takiben IL- 37 öncüsü üretir. Kaspaz- 1 ile IL-37 öncülü aktive olduktan sonra olgun IL- 37 olarak hücre çekirdeğine taşınır ve pro-enflamatuar genlerin transkripsiyonunu bastırır (8). Ayrıca hem prekürsör hem de olgun IL-37 hücre dışı alanda da salgılanır. Burada IL-37, IL-18 reseptörünün veya IL-18BP (IL-18 bağlayıcı proteinin) a-alt birimine katılır ve bu proteinlere bağlanması IL-18 supresyonunu artırarak hücre dışı inflamasyonu baskılar (9).

IL-37 birçok insan dokusunda tespit edilebilir ancak sağlıklı insan dokularında ekspresyon seviyesi düşüktür (<100 pg / mL). IL-37 ekspresyonu;

karaciğer, akciğer, timus, kemik iliği, lenf düğümleri, plasenta, testis, rahim ve tümör dokusu gibi birçok insan dokularında bulunur (7).

İnsanlarda IL- 37 aşırı inflamasyonu sınırlama işlevi görür; buna göre IL-37 seviyeleri, enflamatuar ve otoimmün hastalıkları olan hastalarda anormaldir. (8)

Bu hastalıklara örnek olarak; SLE (sistemik lupus eritematozus)'li hastalarda serum IL-37 seviyesinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve glukokortikoid ile tedaviden sonra IL-37 seviyesinin düştüğünü ve IL-37 seviyesinin IL-18, IL-18BP ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulunmuştur.

Zhao ve diğ. Romatoid artrit(RA)'lı hastalarda serum IL-37 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Romatoid artrit(RA)'lı hastaların tedavisinden sonra, ilaca yanıt alınan hastalarda serum IL-37 seviyeleri azaldığı gösterilmiştir. IL-37 seviyeleri proenflamatuar sitokinler ve RA aktivitesi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir(7).

Yapılan başka bir çalışmada IL-37; psöriyatik deri lezyonlarında normal bireylerin ciltleri ile karşılaştırıldığında daha az eksprese edildiği saptanmıştır. Bu sonuçlar; IL-37'nin dışarıdan yenilenmesinin, psöriyasizi olan hastalar için umut verici bir terapötik stratejiyi temsil ettiğini göstermektedir (10).

Daha önce FMF hastalarında serum IL-37 düzeyleri çalışılmamıştır. Bu çalışmada serum IL-37 düzeyleri ile Ailevi Akdeniz Ateşi hastalık aktivitesi arasındaki olası ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1.Tanım

Ailevi Akdeniz ateşi; en yaygın monogenik otoinflamatuvar hastalıktır ve tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile karakterizedir. FMF hastalarında; pyrini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlar nedeniyle inflammazom aktivasyonu oluşur ve bu da kontrolsüz IL-1β üretimine sebebiyet verir. Üretilen aşırı IL-1β kişide ataklar halinden seyreden peritonit, plörit, artrit ve erezipeloid eritem gibi semptom ve bulgulara sebep olarak FMF hastalığını ortaya çıkarır (11).

2.1.2. Epidemiyoloji

FMF tüm monojenik otoinflamatuar hastalıkların en yaygın olanıdır. Sefarad Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplar arasında yaygınlığı çok yüksektir. Her popülasyon için çok fazla epidemiyolojik veri mevcut değildir ancak Türkiye'den bildirilen birkaç çalışma bulunmaktadır.

İsrail ve Ermenistan'daki yaygınlığı kabaca 1–2/1000'dir. Türkiye'deki bir saha araştırmasında, FMF'nin genel prevalansı 1/1000 olarak bildirilmiştir.(12)

Yaklaşık 1/1000 tahmini prevalansı ile Türkiye muhtemelen FMF hastalarının en çok olduğu ülkedir. Yaklaşık 84 milyonluk nüfusu ile Türkiye'de 100.000'den fazla FMF hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ermenistan tahmin edilen ikinci en yüksek yaygınlığa sahiptir. İsrail'de prevalans 1/1000'den biraz fazladır. Yahudi popülasyonunda tahmini taşıyıcı oranları ise; Kuzey Afrika

Yahudilerinde 1/7, Irak Yahudilerinde 1/13, Aşkenaz Yahudilerinde 1/135 olarak tespit edilmiştir (13).

2.1.3 Genetik

FMF genellikle otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. MEFV olarak adlandırılan FMF'den sorumlu gen primer olarak; polimorfonükleer hücrelerde sitokinle aktive edilmiş monositlerde ve sinovyal fibroblastlarda eksprese edilen pyrin (alternatif olarak marenostrin) olarak adlandırılan bir proteini kodlar. Pyrin; kaspaz-1, IL-1β gibi sitokinlerin aktivasyonunu regüle ettiğinden enflamatuar yanıtta önemli bir role sahiptir (14).

MEFV geni kromozom 16'nın kısa kolunda lokalizedir ve 10 eksondan oluşur. En yaygın genetik mutasyonlar Akdeniz havzasında FMF vakalarının %85'inden fazlasından sorumlu olan ekson 10 ve ekson 2'den kodlanmıştır. Bugüne kadar MEFV geni için toplam mevcut dizi varyantı sayısı ise infevers veri tabanında 317'dir (15).

MEFV geninde ekson 10 (M694V, V726A, M694I ve M680I) ve ekson 2 (E148Q) üzerinde bulunan beş ana mutasyon tipik FMF hastalarının yaklaşık %80'ini oluşturur (16).

M694V mutasyonu; Türklerde, Araplarda, Ermenilerde ve Yahudilerde en sık tespit edilen mutasyondur. M694V'ye benzer şekilde M694I da eskiden beri bilinen bir mutasyondur. M694I'nin hem Cezayirli hem de Mısırlı popülasyonlarda en yaygın MEFV mutasyonu olarak saptansa da diğer coğrafyalardaki FMF popülasyonunda nadiren tanımlanır.

Japonya'da yapılan birkaç çalışmada;E148Q varyantının FMF hastalarında en yaygın mutasyon olduğu gösterilmiş olsa da Türkiye'deki birçok çalışmada en sık ikinci variant olarak bulunmuştur (17).

2.1.4 Genetik ve fenotip arasındaki ilişki

FMF geni olan MEFV 1997 yılında klonlandıktan sonra hastalığın tanısı için genetik testlerin kullanım imkanı doğmuştur. Ancak hali hazırda tanı amaçlı kullanılmasına varyantların çokluğu ve tüm varyantlara bakılamaması ve varyantlarla klinik fenotip arası ilişkini tam gösterilememesi nedeniyle gen testinin bazı önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Çünkü tipik prezentasyonu olan bazı hastalarda tüm gen dizilendikten sonra bile FMF tanısı tam olarak doğrulanamamaktadır.

Birçok çalışma; M694V mutasyonu ile daha erken başlangıçlı, daha sık atakların olduğu, daha fazla kas iskelet sistemi bulgularının görüldüğü ve daha sık komplikasyon oranı arasındaki bağlantıyı ortaya koymuştur. Türkiye'de Ege Bölgesi'nde yapılan 308 hastalı bir çalışmada M694V homozigot mutasyonu ile kesin FMF grubu arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın sonucunda homozigot M694V mutasyonu olan hastalarda daha erken başlangıç, daha şiddetli bir seyir, daha fazla kolşisine direnç ve amiloidoz gelişimi görülmüştür (18). M694V mutasyonu homozigot olan bireylerde hastalık daha erken yaşta başlar ve daha sık ataklar görülür. Ayrıca bu hastalarda farklı atak tiplerinin sıklığı da artmıştır. Sekonder amilodoz ve diğer hastalık komplikasyonları bu mutasyonu olanlarda daha sık görülmektedir.

2015 yılında yapılan bir derleme çalışmada; hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ve hastalar ile asemptomatik akrabaları arasında benzer E148Q mutasyon sıklığı bulunmuştur. Ayrıca FMF olan ve olmayan hastalar arasında aynı M694V / E148Q genotip sıklığı bulunmuştur. Bu bulgular sonucunda; E148Q'nun Türk toplumunda benign bir polimorfizm olarak kabul edilebileceği sonucuna varılmıştır (19).

M680I mutasyonu ise Arap nüfusa göre Türklerde ve Ermenilerde daha yaygındır. Yapılan çalışmalarda M694V/ M680I heterozigot mutasyonlarında amiloidoz gelişme riski arttığı gözlemlenmiştir (20).

Sıklıkları %1 ile %5 arasında değişmekte olan P369S ve R408Q ise nadir gözlenen varyantlar olduğu için sınırlı genetik ve klinik veriler mevcuttur (19).

2.1.5 Patogenez

FMF, inflamatuar yanıtta ve interlökin-1β üretiminde inflammazom işlevinin bir bileşeni olan pyrin'i kodlayan MEFV genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Pyrin, sitozolik düzen tanıma reseptörleri (Pattern recognition receptors; PRR'ler) grubuna aittir. Bu grup reseptörler patojen veya konakçı kaynaklı tehlike sinyallerinin saptanması üzerine doğal bağışıklık tepkilerini kontrol eder (21).

Pyrin kromozom 16 üzerinde bulunan insan MEFV geni tarafından kodlanan büyük bir proteindir (86 kDa). Pyrin çoğunlukla nötrofiller, monositler ve dendritik hücreler gibi doğal bağışıklık hücrelerinde bulunur ve ekspresyonu

IFN- γ (İnterferon gama), TNF- α (Tümör nekroz faktörü alfa), IL- 4 ve IL- 10 gibi çeşitli sitokinler tarafından düzenlenebilir (22).

Pyrin proteinin sekonder yapısı, dört domain ve iki motifi içerir:

(1) N- terminal PYD domain (amino acids 1–92)

(2) basic bZIP domain

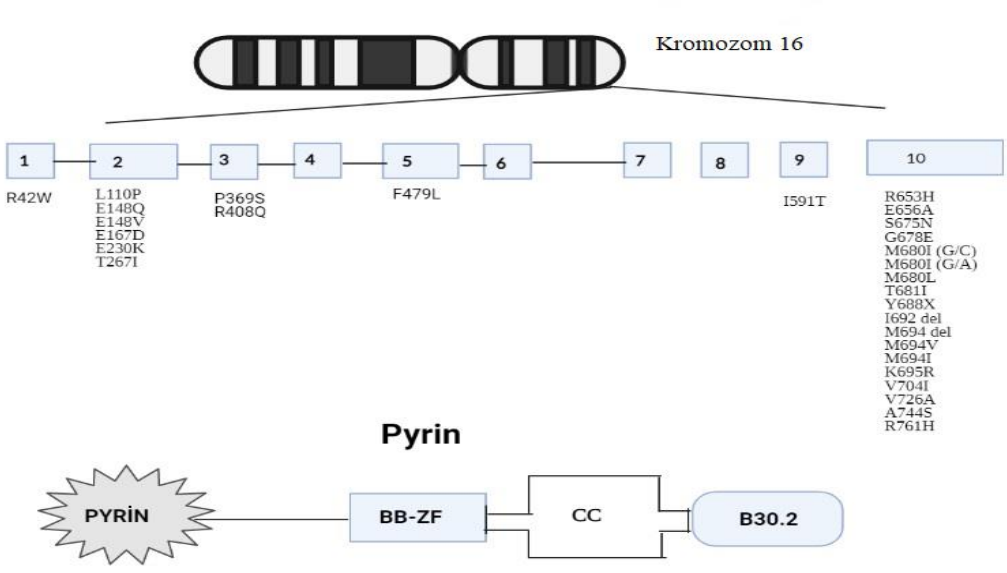
(3) B- box type zinc finger motif

(4) putative NLS motif (420–437)

(5) coiled- coil domain (420–582)

(6) C- terminal domain B30.2 (580–775).

Pyrinin tüm alanları ve motiflerinin, apopitoz proteinleri ile protein-protein etkileşimlerinde doğrudan veya dolaylı olarak yer aldığı bilinmektedir (23).



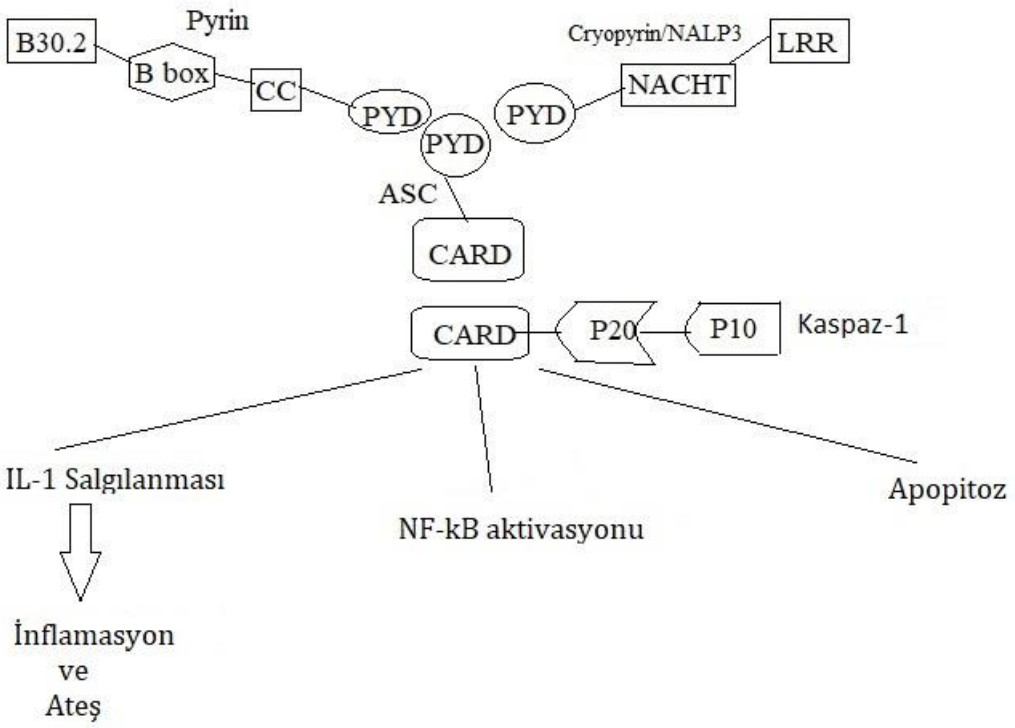
Şekil 2.1 Pyrin genel yapısı ve ekzonlarında oluşan mutasyonların genel şeması (Bu şekil (24) nolu makaleden referans alınarak çizilmiştir.)

FMF hastalarında bulunan mutasyonlar da esas olarak pyrin'in B30.2 alanı olarak da adlandırılan SPRY alanında lokalizedir. Aynı zamanda bu alan; ASC (adapter protein denoted apoptosis) proteininden bağımsız olarak kaspaz-1'e bağlanarak bu enzimi inhibe eder. Kaspaz-1 özellikle IL-1 aktifleştirmede rol olan bir enzimdir. Bu alandaki mutasyonların fizyolojik kaspaz-1 inhibisyonunu ortadan kaldırdığı ve kontrolsüz IL-1β salınımına neden olduğu düşünülmektedir (25).

Pyrin'in, PYD (N-terminus Pyrin domain) alanı ise ASC ile etkileşimden sorumludur. Pyrin ASC ile etkileşeme girerken ASC'de de bulunan PYD bölgesine bağlanarak PYD-PYD etkileşimini oluştururlar. PYD-ASC etkileşimi ASC'nin aktivasyonuna neden olur. Aktive olan ASC pro-kaspaz-1 ile etkileşime girer ve onu kaspaz-1'e dönüştürür (26).

Pyrin ve ASC'de olduğu gibi NALP (NACHT-, leucine-rich repeat (LRR)- and PYD-containing protein) proteinlerinde de PYD mevcuttur. NALP proteinleri NALP1, NALP2 ve NALP3 olmak üzere 3 formu vardır. Kaspaz-1'in aktivasyonunu tetikleyen moleküler platformların oluşumunda rol oynarlar.

ASC ve NALP'lerde bulunan PYD'ler; ASC ve NALP'ler arasındaki PYD-PYD etkileşimlerine ve ASC ile kaspaz arasındaki CARD-CARD (caspase recruitment domains) etkileşimlerine aracılık ederler (27).



Şekil 2.2. Pyrin,NALP3 ve ASC'nin PYD etkileşimleri ve inflammazomun oluşumu ile kaspaz-1 yolaklarının aktifleşmesi.

(Bu şekil (26) nolu makaleden referans alınarak çizilmiştir.)

İnflammazomlar; doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinde önemli roller oynayan multiprotein komplekslerdir. Bu multiprotein kompleksler bir sistein proteaz olan kaspaz-1'in aktivasyonundan sorumlu olan moleküler platformlardır (28).

Bu multiprotein platformlar; ASC, kaspaz-1, kaspaz-5 ve NALP'ler gibi çeşitli proteinlerden oluşur. Özellikle NALP-3, inflammasomun anahtar rol oynayan önemli bir komponentidir (25).

Son 5 yılda biriken kanıtlar, farklı fizyolojik uyaranların kaspaz-1'in aktivasyonunu tetiklemek için farklı inflammazomlarla etkileşime girdiğini

göstermiştir. Bu inflammazon platformları; NLRP-1 (NLR family, pyrin domain containing-1), NLRP-3, NLRC-4 (NOD-like receptor-4) ve AIM-2(absent in melanoma-2) inflammazom gruplarıdır (29).

NLRP-3 inflammazomu en çok araştırılan ve en tartışmalı olan inflammazomdur. NLRP-3 inflammasomu, mikrobiyal olmayan uyaranlarla aktive edilebilen şimdiye kadar tarif edilmiş tek inflammasom olması açısından benzersizdir. NLRP-3 inflammasomu ayrıca mikrobiyal kaynaklı uyaranlar tarafından da aktive edilebilir (30).

Proinflamatuar sinyaller NLRP3 inflammasom aracığıyla kaspaz-1'in aktivasyonuna sebep olur. Aktif kaspaz-1; IL-1β ve IL-18 gibi sitokinlerin proteolitik olgunlaşmasını ve salgılanmasını teşvik ederken bir yandan da apopitoz olarak bilinen nekrotik tipte bir hücre ölümünü başlatarak inflamasyonu yönlendirir (31).

2.1.5.1 Pyrin proteinindeki mutasyonlarının FMF patogenezindeki rolü

Pyrin mutasyonları ve FMF arasındaki iyi kurulmuş bağlantıya rağmen, pyrinin fizyolojik rolü ve pyrin mutasyonlarının hastalığı nasıl ortaya çıkardığının mekanizması hala tartışmalıdır. Pyrinin; kaspaz-1 aktivasyonunun pozitif veya negatif bir düzenleyicisi olduğunu öne süren karşıt kanıtlar mevcuttur. Pyrinin inflamasyondaki rolü hakkında birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda bazılarını inceleyecek olursak;

İnsan MEFV/V726A FMF mutasyonunu eksprese eden kimerik knock-in farelerden elde edilen makrofajlarla yapılan çalışmalarda MEFV mutasyonlarının NRLP3 enflamasyonunun aktivasyonu ve gasdermin D aracılı piroptoz yoluyla IL-1β salgılanmasına neden olan işlev kazancı olduğunu göstermiştir. Son deneysel çalışmalar, pirinin aynı zamanda kendi inflammazom (pyrin inflammasome) oluşturabileceğini göstermektedir (32).

Özellikle Rho GTPaz'lar (Rho guanozin trifosfataz), 14-3-3 proteinleri tarafından pirin inhibe edici bağlanmayı mümkün kılan pirin fosforilasyonuna yol açan PKN-1 (protein kinaz-1) ve PKN-2 enzimlerini aktive eder. Bakteriyel toksinler veya pirin mutasyonları, GTPaz aracılı pirin fosforilasyonunu bozarak 14-3-3 ayrışmasına sebep olur. Bunun sonucunda pirin inflammazom aktivasyonuna ve IL-1β üretiminin artmasına neden olabilir (33).

Yapılan başka bir çalışmada pyrinin aşağıda belirtilen yolla NF-κB (Nükleer Faktör-Kabba B)'nin aktivasyonuna bunun sonucunda da proinflamatuar sitokinlerin aktivasyonunun arttırıldığı gösterilmiştir.

Pyrin, kapsaz-1 tarafından bölünür ve N-terminal parçası NF-KB'nin p65 alt birimi ile etkileşime girer.

N-terminal fragmanı p65 alt birimi ile etkileşime girmesi üzerine p65'in nükleer geçirgenliği artar. Bunun sonucunda, IκB-α (sitozal ilişkili inhibitör molekül) ile etkileşime girerek kalpain aracılı IκB-α indüklenir ve böylece NF-κB aktivasyonunu güçlenir sonuç olarak inflamasyon yanıt artar (34).

Yapılan başka bir çalışmada; FMF'de pyrin mutasyonların inflamasyonu artırdığına yönelik sonuçlar bulunmuştur. Bir stres tepkisi proteini olan REDD1

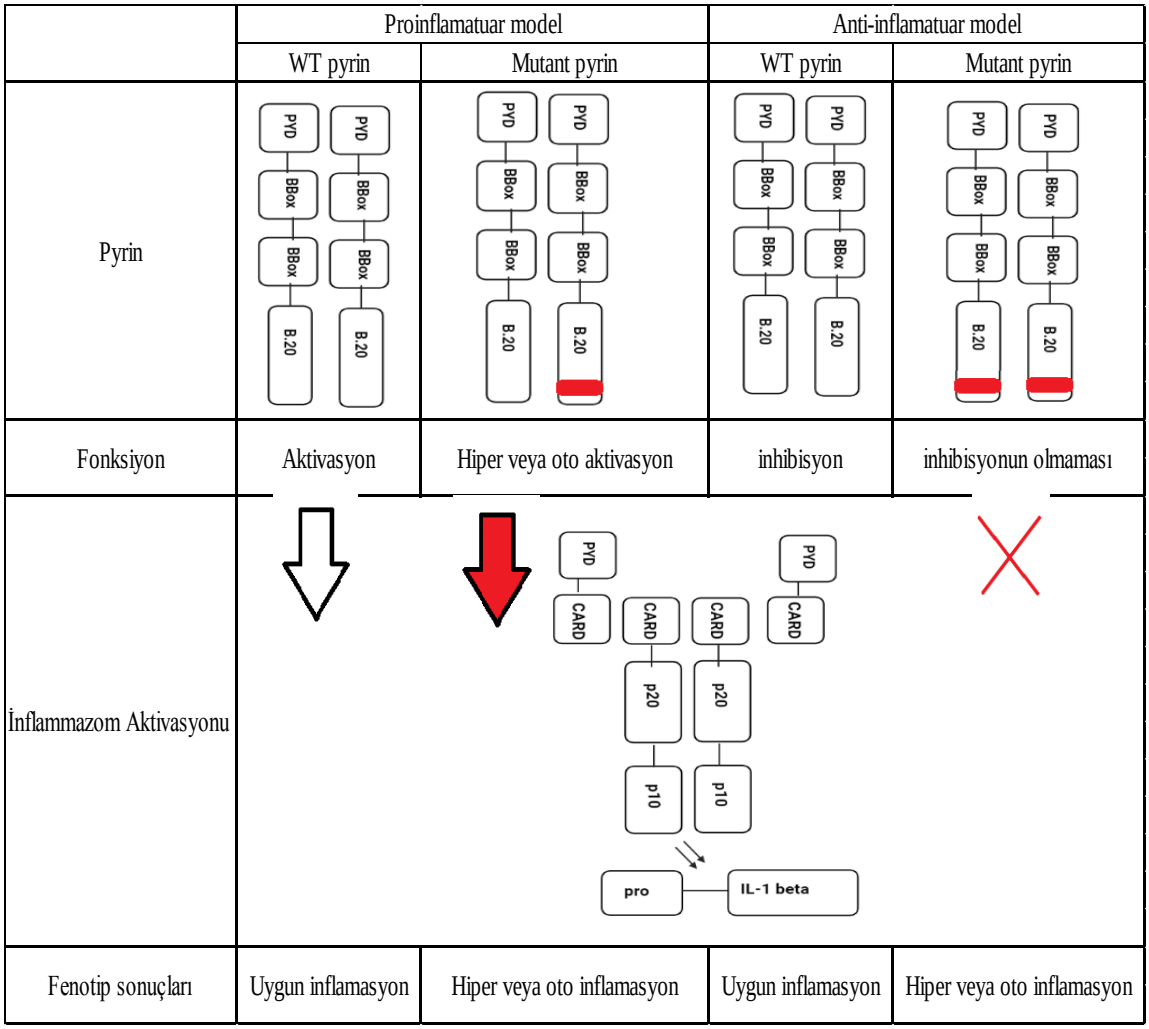
(regulated in development and DNA damage responses 1) 'in normal bireylerde pyrin ve NLRP3 aşırı aktive olduğunda onları otolizozoma yönlendirdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte; FMF ile ilişkili mutasyonlar REDD1'in inflammazom bileşenlerine birleşmesini önler bunun sonucunda pyrin ve NLRP3 otolizozom yönlrndirilemez ve bu da IL-1β üretiminin artmasına neden olur (35).

CD2BP1 (CD2 sitoplazmik tail- binding protein1)'deki mutasyonlar hakkında yapılan bir çalışmada pyrinin anti-inflamatuar rolü hakkında daha kesin kanıtlar oluşmuştur.

CD2BP1'deki mutasyonlar; eklemlerde, deride ve kaslarda şiddetli, yıkıcı, erken başlangıçlı inflamasyonla ile karakterize edilen otozomal dominant geçişli PAPA (Piyojenik Artrit, Piyoderma gangrenozum ve Akne) sendromuna neden olur.

CD2BP1'de tanımlanan iki mutasyon,PTP-PEST olarak adlandırılan bir fosfataz enzimi ile etkileşimi zayıflatır ve CD2BP1'in hiperfosforilasyonuna neden olur. CD2BP1 ve pirin arasındaki etkileşim göz önüne alındığında bu mutasyonların CD2BP1'in pirin ile birleşmesini engellediğini bu da azalmış apoptoz veya yüksek IL-1β sentezi ile sonuçlandığını gösterir. Bunun sonucunda pyrinin sanılanın aksine anti-inflamatuar bir etkinliği olabileceği savunulmuştur (36).

Sonuç olarak; pyrinin inflamatuar veya anti-inflamatuar etkinliği inflammazomu aşağı veya yukarı yönde regule eder bunun sonucunda da kaspaz aktivitesine yön verir.



Şekil 2.3. Pyrin'in proinflamatuar ve anti-inflamatuar modelleri

(Bu şekil (28) nolu makaleden referans alınarak çizilmiştir.)

2.1.5.2 IL-1 ailesinin FMF patogenezindeki rolü

IL-1 ailesi; 11 çözünür molekül ve 10 reseptörden oluşur.

IL-1 ailesi sitokin molekülleri; IL-1α, IL-1β, IL-18, IL- 33, IL-36α, IL-36β, IL-36γ, IL-1Ra (IL-1R antagonisti), tamamlayıcı veya farklı biyolojik işlevlere sahip olabilen IL-36Ra, IL-37 ve IL-38'dir (37).

IL-1 sitokin ailesinin üyelerini kodlayan genlerin çoğu kromozom 2'de bulunur. IL-18 ve IL-33 kodlayan genler ise sırasıyla kromozom 11 ve 9'da bulunur (38).

IL-1'ler; epitelyal, endotelyal ve stromal hücrelerde yapısal olarak eksprese edilir ve hematopoietik ve hematopoietik olmayan hücrelerde TLR (Toll like reseptör) agonistleri de dahil olmak üzere bir dizi uyarıcı tarafından upregule edilirler (39).

IL-1'in uyarımında rol oynayan en önemli moleküller multi-protein yapısındaki inflammazomlardır. İnflammazomlar, tehlike sinyallerini algılama ve aktif interlökin-1β (IL-1β) üretme kapasiteleri sayesinde enflamatuar yanıtta merkezi bir rol oynarlar (40).

İnflammasomun kaspaz-1 uyarımı sayesinde; kaspaz-1 otoproteolitik olarak aktive olur ve ardından IL-1β'nın proteolitik bölünme ile olgunlaşmasına aracılık eder. Çoğu inflammazom, IL-1β salgılanması için tetikleyici endojen veya eksojen bir inflamatuar uyarana ihtiyaç duymasına rağmen, NLRP3'ün partikülat aktivatörleri ve güçlü kalsiyum akışı indükleyicileri sayesinde inflamasyondan bağımsız bir şekilde NLRP3, IL-1β'nın işlenmesini ve salgılanmasını indükleyebilirler (41).

Bununla birlikte, inflammazomlar tarafından kaspaz-1 aktivasyonu sonucu pyropitozis olarak adlandırılan bir enflamatuar hücre ölüm formu indüklenir. Bu sayede IL-1β 'nın hücre dışına yayılımı kolaylaştırılmış olunur.

Aktif kaspaz-1 pyropitozisi başlatmak için; hücre ölüm modulatörü GSDMD'yi (Gasdermin D) parçalar. Parçalanmanın ardından GSDMD'nin N-

terminal fragmanı oligomerize olur ve hücre zarına girerek ozmotik potansiyel kaybına sebebiyet verir. Bunun sonucunda hücre şişmesine ve nihai olarak hücre lizisine yol açar. Bu yol IL-1α ve IL-1β dahil olmak üzere birçok sitokinin sitoplazmadan hızlı ve masif salınımı sağlayan en önemli mekanizmadır (42).

Aktif kaspaz-1 sayesinde salınan aktif IL- 1β, inflamatuar yanıtın güçlü bir modulatörüdür. IL - 1β lokal ve sistemik seviyelerde birçok dokuda çeşitli reaksiyonlara neden olur.

Lokal seviyede IL-1β; ICAM- 1 (Intercellular adhesion molecule-1), VCAM- 1 (vasküler adezyon molecule- 1) ile P- selektin ve E- selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler. Bu sayede inflame dokulara nötrofil sekestrasyonu kolaylaştırmış olur. Ek olarak IL-1β; TNF- α ve IL- 6 gibi diğer inflamasyon sitokinlerin aktivasyonunu ve üretimini düzenlemek için nötrofiller ve diğer lökosit popülasyonları üzerine doğrudan etki eder (43).

Sistemik seviyede ise IL-1β; kişide ateşi indükler. Karaciğerden CRP (C-reaktif protein) ve serum amiloid A gibi akut faz proteinlerinin yapımını indükler. Ayrıca nötrofil üretimini artırmak için kemik iliğini stimüle eder. Akut faz proteinlerin üretimi öncelikle karaciğerde meydana gelir. Pozitif akut faz reaktanları ile negatif akut faz reaktanların üretimi ve salımı, inflamasyon bölgesindeki sitokin sinyallerine yanıt olarak meydana gelir. Hepatik CRP ve serum amyloid A sentezi; özellikle IL-6, IL-1 ve TNF-a dahil olmak üzere pro-enflamatuar sitokinler tarafından düzenlenir (44).

Bununla birlikte IL-1β uzun bir süre üretildiğinde; doku hasarına, kemik rezorpsiyonuna, kollajen birikmesine, sekonder amiloidoza ve neovaskülarizasyon

gibi birçok patolojik duruma sebebiyet verebilir. Bu da tedavisiz veya dirençli FMF hastalarında hastalığın en önemli komplikasyonu olan sekonder amiloidozun nasıl geliştiğini açıklar.

2.1.6 IL-37 sitokinin inflamasyondaki yeri

IL-37 ilk olarak Kumar ve ark. tarafından son yıllarda keşfedilmiş bir IL-1 ailesi sitokinidir ve 5 farklı izoformu vardır. Bir immünosupresif faktör olarak IL-37, aşırı uyarılmış immun yanıtı baskılayabilir. IL-37; vücudu endotoksin şokuna, iskemi-reperfüzyon hasarına, otoimmün hastalıklara ve kardiyovasküler hastalıklara karşı korumada rol oynar. Ek olarak IL-37, potansiyel bir antitümör etkisine sahiptir(45).

İnsan IL-37 geni; 3.617 kb uzunluğunda kromozom 2 üzerinde bulunur (46). Çeşitli normal doku türleri; monositler, doku makrofajları, sinoviyal hücreler, tonsiller B hücreleri, plazma hücreleri, keratinositlerin yanı sıra böbrek ve bağırsağın epitel hücreleri dahil birçok dokuda IL-37'nin eksprese olduğu bulunmuştur.

İmmünositokimyanın ortaya koyduğu gibi; plazma hücreleri IL-37'nin başlıca hücresel kaynağını temsil eder. IL-37 ayrıca monositlerin sitoplazmasında da belirgin bir şekilde eksprese edilir (8).

IL-37; başlangıçta bir öncü formda sentezlenir. İnflamasyonu başlatan bir stimülasyon üzerine aktifleşen kaspaz-1 tarafından parçalanarak olgun formuna ulaşır (47).

Olgunlaşan IL-37 immünosupresif etkilerini iki bağlanma mekanizması üzerinden gösterir;

A) Üç parçalı bir ligand kompleksi oluşturmak için; IL-18Ra/SIGGIR(single immünoglobulin-g-interlökin-1 receptor) kompleksine bağlanma **(IL-18Rα / L-37 / SIGGIR)**

Bu üçlü kompleks sonucu; IL-37, IL-18Ra'ya (IL-18 reseptörünün a alt birimi) bağlanır. IL-37 ve IL-18Ra'nin bağlanması, IL-18 baskılanmasını artırır. IL-37 ayrıca IL-18 gen transkripsiyonunu etkileyerek hücre çekirdeğine translokasyonu suprese eder.

B) SMAD3 reseptörüne bağlanma **(SMAD3 / IL-37)**

SMAD3 (Dekaplejik homolog 3) IL-37 ile kompleks oluşturarak; TLR enflamatuar sitokin ekspresyonunu ve dendritik hücre aktivasyonunun indüklemesini önleyen fonksiyonel bir kompleks oluşturur (48, 49).

Ayrıca IL-37'nin doğrudan anti-enflamatuar mekanizmasını gösterdiği başka bir yol daha bulunmuştur. Bu yolun mekanizmasından bahsetmek gerekirse; sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon 1-4 fosforilasyonunun aktivatörleri çoklu proinflamatuar sitokin sinyallemesi ile ilişkilidir. P38, MAPK'ın (mitojenle aktive edilmiş protein kinazlar) fosforilasyonunu sağlar. Bu fosforilasyon sonucunda özellikle enflamatuar sinyalleme kaskatlarında önemli rol oynayan proinflamatuar sitokinler indüklenir. IL-37, kinazın fosforilasyonunu inhibe eder ve GSK (glikojen sentaz kinaz) -3α/β'nın fosforilasyonunu destekler. Böylece IL-37 MAPK inaktive ederek proinflamatuar sitokinlerin indüklenmesini doğrudan baskılanmış olur (45).

2.1.7 Klinik Özellikleri

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı; kendini sınırlayan tekrarlayan ateş atakları ve belirgin bir akut faz yanıtıyla birlikte serozal inflamasyonla karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Hastalar klinik özellikler olarak 2 gruba ayrılır.

Fenotip I: MEFV mutasyonlarına sahip oldukları genetik olarak doğrulanmış tipik klinik özelliklere sahip hastalar

Fenotip II: tipik FMF atakları olmaksızın direk amiloidoz ile gelen hasta grubu (3).

FMF'nin temel belirti ve semptomu ateştir (%96). Ateşli ataklara 38.5 °-40.0 °C'lik yüksek ateş eşlik eder. Ataklar 1–3 gün sürer ve herhangi bir tedavi olmaksızın düzelir. Peritonite bağlı karın ağrısı genel popülasyonda en sık karşılaşılan ikinci klinik bulgudur (% 91).Bu klinik bulgulara sırasıyla diğer bulgular eşlik eder; plörezi (% 57), artrit/artralji (% 45), erizipel benzeri eritem (% 13) ve amiloidoz (% 2).

Hastalığın diğer belirti ve semptomları baş ağrısı, aseptik menenjit, perikardit, splenomegali, akut skrotum, ateşli miyalji, dağınık purpura ve proteinüridir (50).

Türk FMF Çalışma Grubu tarafından bildirilen başka bir seride 2.838 hastanın klinik özellikleri şu şekilde ortaya çıkmıştır; ateş (% 92), peritonit (% 94), plörezi (% 31), artrit (% 47), amiloidoz (% 13) ve amiloid olmayan glomerüler hastalıklar (% 0.8) (51).

2.1.7.1 Ateş

Sadece ateş ile seyreden nadir ataklar olabilmesine karşın çoğunlukla diğer klinik bulgularla birlikte görülür. Ateş atak boyunca yüksek kalır. Ateşin şiddeti hafiften 40˚C'ye kadar değişebilir. Ateş birkaç saatten dört güne kadar yüksek kalabilir fakat genellikle 24 saatte düşer. Eklem ataklarında sistemik ateş görülmeyebilir (52).

2.1.7.2 Peritonit

Periton zarının iltihaplanmasından kaynaklanan karın ağrısı, FMF'de en sık görülen klinik bulgulardan biridir. Bu bulgu hastaların % 90'ından fazlasında görülür. Ayrıca hastaların yarısından fazlasında karın ağrısı ataklarının hastalığın en sık görülen başlangıç semptomu olduğu bilinmektedir (53).

Karın ağrısı herhangi bir bölgede başlar ve hızla tüm karın bölgesine yayılır. Ağrıyı hafifletmek için hasta fleksiyon pozisyonunda hareket etmeden yatar. Karın ağrısı 6–12 saat içinde pikini yaparak genellikle 24-48 saatte düzelir (51).

Bu semptomlar, cerrahi bir akut karın tablosunu andırır. Retrospektif bir çalışmada, FMF hastalarında karın ameliyatlarının ağırlıklı olarak (yaklaşık% 90) FMF tanısından önce gerçekleştiği ve tanı konulduktan sonra bu oranın yaklaşık % 10'lara kadar düştüğü bulunmuştur (54).

2.1.7.3 Göğüs Atakları

Göğüs ağrısı hastalarda %30 oranında görülür. Plörezi nedeniyle tipik göğüs ağrıları tek taraflı ve şiddetlidir. Fizik muayenede efüzyona bağlı akciğer seslerinde azalma ve bazen frotman duyulabilir ancak belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Hastaların %0-5'inde tekrarlayan perikardit vakaları bildirilmiştir. FMF perikarditi hastalığın geç dönemlerinde görülme eğilimindedir (55).

2.1.7.4 Eklem Atakları

Eklem atakları FMF'in ortak ve önemli bir özelliğidir. Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde diğer etnik gruplara göre daha yaygındır.

FMF'de üç artrit şekli vardır:

1) Asimetrik, destrüktif olmayan artrit (% 75): Genellikle kısa süreli ataklar sırasında hiçbir prodom olmadan aniden başlar. Büyük efüzyonlarla bir veya iki eklem hızla şişer. En sık etkilenen eklemler dizler, ayak bilekleri ve el bileklerdir. Bunlar genellikle tamamen sekelsiz iyileşirler.

2) Sakroiliit dahil kronik destrüktif artrit (% 2-5): Burada en sık etkilenen eklemler kalça ve dizlerdir. Kalıcı hasar, uzun süreli bir ataktan veya tekrarlanan kısa süreli ataklardan sonra kaynaklanır. Sakroiliit nadirdir (% 0,4). Lomber omurgayı tutmayan bel ağrısı ile karakterizedir; HLA B27 tiplemesi genellikle negatiftir.

3) Akut romatizmal ateşi andıran gezici poliartrit: Romatizmal ateş ve FMF aynı yaş ve popülasyon gruplarında görülür. Bundan dolayı bu tarz eklem tutulumu her iki hastalık içinde yanlış tanı konmasına sebebiyet verebilir (56).

2.1.7.5 Cilt bulguları

Cilt bulguları hastaların %7 ile %40 arasında gözlemlenmektedir. FMF hastalarında en sık görülen cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Erizipel benzeri eritem neredeyse her zaman bacağın ekstansör yüzeylerinde, ayak bileği eklemi veya ayağın sırtında görülür. Sıklıkla tek taraflıdır. Lezyon erizipel veya selülite benzer sıklıkla ateş ve bazen de artralji eşlik eder. Semptomlar hızla şiddetlenir ve eritem 2-3 gün içinde kendiliğinden kaybolur (57).

2.1.8 FMF hastalarında şiddet skorlaması

Hastalık şiddet değerlendirilmesinde; Mor ve ark.'nın skorlama sistemi, Pras ve ark. skorlama sistemi, Özen ve ark. skorlama sistemi, Tel Hashomer şiddet skorlama sistemleri gibi sistemler kullanılır. Ancak günümüzde en çok kullanılan şiddet değerlendirme skor sistemi ISSF (International Severity Score for FMF)'dir. Bu skorlama sistemi; araştırma ve klinik uygulama için kolayca uygulanabilen ve yaygın olarak kabul gören bir puanlama sistemidir (58).

Bu sistem 9 ana maddeden oluşur. Maddelerden dördüncü içerik atak sıklığı ile alakalı olup a ve b subgruplarından oluşur. Eğer hastanın atak sıklığı ayda 2 veya daha az ise 4-a grubunda olup 1 puan alır. Eğer hastanın atak sıklığı ayda 2'den fazla ise 4-b grubunda olup 2 puan alır. Böylece ISSF toplamda 10 maddeden oluşan bir klinik skorlama sistemi haline gelir. Bu puanlama sistemine göre; hastanın aldığı total puan ≥ 6 ise ciddi hastalık, 3-5 ise orta derece hastalık ve ≤ 2 ise hafif hastalık olarak yorumlanır (59).

Tablo 2.1. FMF için uluslararası şiddet skorlama sistemi (ISSF)

1)Kronik sekel	amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali	1 puan
2) Organ disfonksiyonu	FMF bağlı nefrotik düzeyde proteinüri	1 puan
3) Organ yetersizliği	FMF'e bağlı olarak kalp, böbrek vb. organlarda yetersizlik	1 puan
4-a) Atak sıklığı	ayda 1-2 ise	1 puan
4-b) Atak sıklığı	ayda 2'den fazla ise	2 puan
5) Ataksız periyotlarda artmış akut faz reaktanları (remisyon döneminde, sıklığı ayda en az 2 olmayan son ataktan sonra en az 2 hafta veya daha uzun süre geçmiş olmalıdır.)	CRP, SAA, ESR, fibrinojen'den herhangi biri	1 puan
6) Kişiye özel olarak bir atak sırasında 2'den fazlasının tutulması	Peritonit,perikardit, plörit, erizipel benzeri eritem, sinovit, testis tutulumu, myalji vb.	1 puan
7) Hastalık süresince 2'den fazla farklı atak tipi olması	izole ateş, peritonit,plörit, sinovit, perikardit,erizipel benzeri eritem,testis tutulumu,myalji vb.	1 puan
8) Atağın süresi	1 yılda 72 saatten uzun süren en az 3 atak	1 puan
9) Egzersizle bacak ağrısı	diğer nedenler dışlandıktan sonra; egzersiz sonrası ve / veya uzun süreli ayakta durmayla oluşan ağrı	1 puan

CRP: C-reaktif protein, ESH: sedimentasyon, SAA:serum amyloid-A, vb:ve benzeri

Toplam puan:10

6 ve üstü puan: ciddi hastalık

5-3 puan: orta şiddetli hastalık

2 ve altındaki puan: hafif şiddetli hastalık

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için 02.11.2020 tarihinde karar numarası 698 ile Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır.

3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri

3.1.1 Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri

1- Gazi Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde Tel-Hashomer kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış olan hastalar

2- Çalışmayı kabul etmek

3.1.2 Kontrol grubu için çalışmaya alınma kriterleri

Gazi Üniversitesi Romatoloji Anabilim Dalın'daki polikliniklere başvuran ve başvuru sonrası yapılan değerlendirmede herhangi bir hastalığı tespit edilmeyen ve araştırmaya dahil olma kriterlerini sağlayan kişilerden kontrol grubu oluşturulmuştur.

Kontrol grubu için araştırmaya dahil olma kriterleri (İçleme Kriterleri):

1- 18-65 yaş arasında sağlık birey olmak

2-Obezitesi (vki >30) olmaması

3-Herhangi bir yeni tanı konmuş akut ya da kronik hastalığının olmaması

4-Çalışmayı kabul etmek (gönüllü kontrol grubu için gerekli olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formları çalışmayı kabul eden kişilerden alınmıştır.)

3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

3.2.1 Gönüllülerin araştırmadan çıkarılma kriterleri:

1. FMF dışı ko-morbiditesi olan hastalar

2. Çalışmayı anlamayan hastalar

3. Çalışmayı kabul etmemek

4.Gönüllünün herhangi bir dönemde çalışmadan çıkmak istemesi

3.2.2 Kontrol grubu için araştırmadan çıkarılma kriterleri:

1. Ko-morbiditesi olan hastalar

2. Çalışmayı anlamayan hastalar

3. Çalışmayı kabul etmemek

4.Gönüllünün herhangi bir dönemde çalışmadan çıkmak istemesi

3.3 Çalışma Tasarımı

Bu çalışma; tek merkezli, multidisipliner, gözlemsel, analitik, kesitsel ve girişimsel olmayan ilaç dışı klinik araştırma olarak planlandı.

Araştırma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji bilim dalında klinik takiplerine devam eden Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalar üzerinde yapılmıştır.

FMF hastaları 3 ayda bir rutin poliklinik kontrolüne gelmektedir. Romatoloji polikliniğe rutin kontrol amacıyla başvuran Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarına çalışmanın yöntem ve gerekçeleri anlatılarak kabul etmeleri halinde normal rutin kan kontrolleri yapılırken, ek olarak bir adet sarı kapaklı jelli tüpe 5 cc interlökin-37 düzeyi bakılması için kan alınması sağlanılmıştır.

Baseline vizitte şu işlemler yapılmıştır:

a. Hastanın çalışma hakkında bilgilendirilmesi ve olur alınması

b. Demografik ve hastalık özellikleri verilerinin toplanması (hastalık şiddeti, hasar vb.)

c. Hastadan ek bir adet sarı kapaklı jelli tüpe 5 cc kan alınması

FMF hastalarında şu parametreler kaydedilmiştir;

- Hastalık aktivitesi için kontrole geldiği ay içindeki AIDAI skoru (Autoinflammatory disease activity Score),
- Hastaların genel demografik özellikleri(cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi)
- Değerlendirmeye geldiği zaman son 3 aydaki atak sayısı parametreleri (atak tipleri, sayısı, şiddeti vb.)
- ISSF kullanılarak hastalık şiddetinin değerlendirmesi

FMF hastalarının ve kontrol grubunun şu laboratuar değerleri kaydedilmiştir;

- Hemoglobin (g/dL)
- Beyaz küre ($x10^3$/mm3)
- Nötrofil ($x10^3$/mm3)
- Lenfosit ($x10^3$/mm3)
- Platelet ($x10^3$/mm3)
- Sedimentasyon (mm/h)
- CRP (mg/L)
- Albümin (g/dlL)
- Kreatinin (mg/dL)
- ALT (IU/L)
- AST (IU/L)

- ALP (IU/L)
- IL-37 düzeyi (ng/L)
- Tutulan majör organ sayısı

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmada betimsel istatistikleri, ortama, standart sapma, yüzde ve frekans şeklinde verilmiştir. Çalışmada; çalışma gruplarına göre hasta ölçümlerinin dağılımını incelemek amacı ile Kolmogorov Smirnov normallik testi yapılmıştır.

Çalışmadaki hasta ölçümlerinin kontrol, remisyon ve direnç grubunda incelenmesi için normal dağılan veriler için ANOVA normal dağılmayan veriler için Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. Numerik verilerin ikili grup karşılaştırmalarında normal dağılan veriler için Student t testi normal dağılmayanlar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde Spearman testi uygulanmıştır. Analizlerde kritik karar değeri <0,05 olarak alınmıştır. Post-Hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

3.5 BÜTÇE

Araştırma giderleri Prof. Dr. Abdurrahman Tufan tarafından desteklendi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışma kapsamında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Anabilim Dalında takip edilen ve çalışma kriterlerini sağlayan toplam 88 kişi alındı. Bu kişilerin 30'u (%34) sağlıklı kontrol grubu, 29'u (%33) kolşisine yanıtlı olan FMF hastaları ve 29'u (%33) kolşisine dirençli FMF hastalarından oluştu. Katılımcıların %45,5'nin erkek ve % 54,5'nin ise kadın olduğu görülmüştür (tablo 4.1). Hasta grubunun %50'si kadın, sağlıklı kontrol grubunun ise %63 kadın olup gruplar arasında cinsiyet yönünden anlamlı bir farklılık yoktu. FMF hasta grubunu ile sağlıklı kontrol grubu arasında ayrıca yaş ve vücut kitle indeksi yününden de anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik verileri

	FMF hastaları (n=58)	**Sağlıklı kontrol** (n=30)	**p**
Cinsiyet, kadın, n (%)	29 (%50)	19 (%63)	0,234
Yaş, yıl	42	49	0,531
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	24	26	0,130

4.2 Klinik özellikler

Tüm FMF hasta grubunda; FMF şikayetlerinin başlama yaşı 15, FMF tanı yaşı 16 ve tedavi başlama yaşı ortalama olarak 19 olarak tesbit edildi. Kolşisin yanıtlı grup ile kolşisin dirençli grup arasında FMF başlama yaşı, FMF tanı yaşı, tedaviye ortalama başlama yaşı arasında anlamlı bir farklılık yoktu (tablo 4.2.1).

Tüm hasta gruplarında %81 peritonit tespit edilmiş olup en sık gözlenen atak tipi peritonit olarak tespit edildi. Daha sonra bunu ateş (%80) ve artrit (%67) atak tipleri takip etti. Kolşisine yanıtlı hasta grubuyla kolşisine dirençli hasta grubunu dominant atak tipi açısından değerlendirildiğinde aralarında dominant atak tipi yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (tablo 4.2.1).

Tüm hasta grupların; %36'sında kronik inflamasyon, %29 proteinüri, %24 amiloidoz ve %19'da kronik böbrek hasarı tespit edildi. Kronik böbrek hasarı olan 9 hasta diyalize girmekteydi (tablo 4.2.2).

Tablo 4.2.1 Tüm FMF hastalarının klinik özelliklerinin değerlendirilmesi (n=58)

Klinik özellik	
Ateş, n (%)	44 (75,9)
Peritonit, n (%)	47 (81)
Plörit, n (%)	37 (63,8)
Artrit, n (%)	39 (67)
Cilt atağı, n (%)	21 (36,2)
Myalji, n (%)	25 (43)
İnflamatuar bel ağrısı, n (%)	28 (48)
Perikardit, n (%)	1 (1,7)
Orşit, n (%)	3 (5,2)
FMF şikayetlerin başlama yaşı*	14,9±11,9
FMF tanı yaşı*	15,7±11,6
Tedavi başlama yaşı*	19±11,8

***** (ortalama±standart sapma)

Tablo 4.2.2 Tüm FMF hastalarının klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Klinik özellikler		**n**	**%**
Dominant atak tipi	Ateş	4	7,5%
	Serozit	26	49,1%
	Kas İskelet	15	28,3%
	Tüm Atak Çeşitleri	8	15,1%
Kronik inflamasyon		21	36,2%
Proteinüri		17	29,8%
Amiloidoz		14	24,6%
Kronik böbrek hastalığı		11	19,0%
Kronik böbrek hastalığı	Evre 1-2	0	-
	Evre 3-4	1	1,7%
	Diyaliz	9	15%
	Nakil	1	1,7%
Kolsisin uyumu	Bilinmiyor	1	1,7%
	Çok uyumsuz	3	5,2%
	Genelde uyumlu	16	27,6%
	Tam uyumlu	38	65,5%
Kolsisin dışında biyolojik kullanımı		20	35,1%

4.3 Kolşisine yanıtlı ve dirençli gruptaki FMF hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Kolşisine yanıtlı hasta grubuyla dirençli hasta grubunun klinik özellikleri karşılaştırıldığında; dirençli hasta grubunda kolşisine yanıtlı olan hastalara kıyasla cilt atakları, kronik inflamasyon, proteinüri, amiloidoz, kronik böbrek yetmezliği,

FMF'e bağlı herhangi bir hasar ve kolşisin dışı ilaç kullanım oranı daha yüksek bulundu (p<0,05 tablo 4.3.2).

Tablo 4.3.1 Kolşisin yanıtlı ve dirençli gruptaki FMF hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kolşisin yanıtlı (n=29)	**Kolşisin dirençli (n=29)**	**p**
***FMF başlama yaşı**	13(10)	9(14)	0,2
***FMF tanı yaşı**	13(11)	9(15)	0,17
***Tedavi başlama yaşı**	16(10)	24(19)	0,07
Ateş, n (%)	22 (75.9)	22 (75.9)	1
Peritonit, n (%)	25 (86.2)	22 (75.9)	0,31
Plörit, n (%)	18 (62.1)	19 (65.5)	0,78
Artrit, n (%)	18 (62.1)	21 (72.4)	0,4
Cilt, n (%)	5 (17.2)	16 (55.2)	**0,003***
Myalji/myozit, n (%)	9 (31)	16 (55.2)	0,063
İnflamatuar bel ağrısı, n (%)	15 (51.7)	13 (44.8)	0,131
Perikadit, n (%)	0	1 (3.4)	0,313
Orşit, n (%)	0	3 (10.3)	0,075
Son 3 ayda geçirilen atak sayıları			
***Ateş**	0 (2)	0(1)	0,7
***Peritonit**	0(2)	1(2)	0,29
***Plörit**	1(2)	1(2)	0,39
***Artrit**	1(3)	1(3)	0,88
***Cilt döküntüsü**	1(3)	1(0,5)	0,62
***Myalji/myozit**	2(2)	1(3)	0,26
***Ortalama atak süresi, gün**	2(2)	3(3)	0,11
***Kolşisin dozu, mg/gün**	2(1)	2(1,3)	0,33

Değerler* median (IQR) olarak verilmiştir.

p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık, IQR: Inter Quantile Range

Tablo 4.3.2 Kolşisin yanıtlı ve dirençli gruptaki FMF hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kolşisin yanıtlı (n=29)	**Kolşisin dirençli (n=29)**	**p**
Dominant atak tipi			
Ateş, n (%)	4 (14.3)	0	0.2
Serozit, n(%)	16 (57.1)	10 (40)	
Kas iskelet,n (%)	7 (25)	8 (32)	
Tüm atak tipleri, n(%)	1 (3.6)	7 (28)	
Kronik inflamasyon n (%)	2 (6.9)	19 (65)	**0,01***
Proteinüri n (%)	1 (3.4)	16 (57.1)	**0,01***
Amiloidoz n (%)	0	14 (50)	**0,01***
Son dönem böbrek yetmezliği n (%)	0	9 (31)	**0,01***
Kolşisin dışı ilaç kullanımı n (%)	2 (6.9)	18 (64.3)	**0,01***
Hastalığa bağlı herhangi bir hasar, n (%)	1 (3.4)	11 (37.9)	**0,01***

*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık, IQR: Inter Quantile Range

4.4 Gruplara göre laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

Tüm grupların laboratuvar sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldığında; sedimentasyon ve CRP değerlerinin kolşisin dirençli grupta sağlıklı kontroller ve kolşisin yanıtlı olanlara göre daha yüksek olduğu görüldü (tablo 4.4). Aynı inflamasyon belirteçleri kolşisin yanıtlı grupla sağlıklı kontroller arasında benzer değerlerdeydi. Lenfosit düzeyinin, kolşisin yanıtlı hasta grubunda dirençli hasta grubuna göre yüksek olduğu bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$).

Kreatin düzeyinin; dirençli hasta grubunda, kontrol ve kolşisine yanıtlı hasta gruplarına göre yüksek olduğu bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$).

Albümin düzeyinin, kolşisine yanıtlı hasta grubunda dirençli hasta grubuna göre yüksek olduğu bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p<0,05$) Ayrıca kontrol grubunda albümin düzeyinin dirençli hasta grubuna göre yüksek olduğu bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$).

ALP düzeyinin, dirençli hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$).

Gruplar arasında; yaş, vücut kitle indeksi, hemoglobin, lökosit, nötrofil, platelet, ALT, AST düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmadı.

Ayrıca tüm grupları arasında bakılan IL-37 düzeyleri arasında da anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p> 0,05$ tablo 4.4).

Tablo 4.4 Gruplara göre laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

Hasta Grupları						
	Kontrol	**Kolşisin yanıtlı**	**Kolşisin dirençli**	**P1**	**P2**	**P3**
ESH, mm/h	12(9)	13(9)	23(23)	0,97	**0,01***	**0,01***
CRP, mg/L	2,4(3,6)	2,5(6,4)	11(21)	0,9	**0,03***	0,08
Hemoglobin, g/dL	13,8(1,4)	13(2,2)	13(3,3)	0,5	0,5	0,49
WBC x,10^3 /mm3	6410(1670)	7900(2603)	6940(1940)	0,28	0,99	0,43
Nötrofil,x10^3/mm3	3730(2770)	4360(2130)	4520(1660)	0,29	0,82	0,89
Platelet x10^3/mm3	255000(54000)	272500(81000)	238,000(92000)	0,07	0,9	0,19
Lenfosit,x10^3/mm3	2350(860)	2165(818)	1980(930)	0,97	0,13	**0,04***
Kreatinin, mg/dL	0,7(0,2)	0,6(0,2)	0,7(0,5)	0,12	**0,01***	**0,01***
Albumin, g/dL	4,5(0,4)	4,6(3)	4,5(0,7)	0,9	**0,01***	**0,01***
ALT,U/L	19(16)	24(20)	23(13)	1	0,9	0,9
AST,U/L	22(4)	20(7)	20(10)	0,9	0,8	0,9
ALP,U/L	65(19)	70(35)	81(37)	0,2	**0,02***	0,1
IL-37,ng/L	46(91,2)	58(139)	41(79)	0,29	0,83	0,84

Tüm gruplardaki laboratuar değerler; Ortanca (Çeyrekler arası aralık, IQR) olarak verilmiştir. P değeri gruplar arası karşılaştırma; p1 sağlıklı kontrol ile kolşisine yanıtlı olan hastaları, p2 sağlıklı

kontrol ile kolşisin dirençli hastaları, p3 kolşisine yanıtlı olan hastalar ile kolşisine dirençli olan hastaları karşılaştırmaktadır. *p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. CRP: C-reaktif protein, ESH: sedimentasyon,VKİ:vücut kitle indeksi, Hb:hemoglobin, WBC: lökosit, Kre:kreatinin, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, ALP: Alkalen fosfataz

4.5 FMF hasta gruplarının laboratuvar sonuçları ile IL- 37 arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Tüm FMF hasta grubunun laboratuvar değerleri ile IL-37 arasında sadece sedimantasyon hızı ile negatif yönlü korelasyon tespit edildi (r: -0,31; p:0,015) (tablo 4.5).

Kolşisine dirençli grupta; platelet değerleri ile IL-37 arasında negatif yönlü korelasyon tespit edildi (r:-0,4 p:0,02). Ayrıca kolşisine dirençli grupta kreatin değerleri ve ALP değerleriyle IL-37 arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edildi (r:0,46 ; p:0,01) (r:0,4 ; p:0,03).

Kolşisine yanıtlı grubun laboratuvar değerleri ile IL-37 arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı (tablo 4.5).

Tablo 4.5 FMF hasta grubunun laboratuvar sonuçları ile IL- 37 arasındaki korelasyon

	IL-37 Düzeyi, ng/L					
Laboratuvar parametreler	**Tüm FMF hastaları (n=58)**		**Kolşisin yanıtlı (n=29)**		**Kolşisin dirençli (n=29)**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
ESH, mm/saat	**-0,31***	**0,015**	-0,29	0,12	-0,26	0,16
CRP, mg/L	-0,06	0,65	-0,21	0,27	0,13	0,5
Hb, g/dL	0,07	0,57	0,08	0,6	-0,01	0,9
WBC x,10^3 /mm3	-0,01	0,7	-0,12	0,5	0,04	0,8
Nötrofil,x10^3/mm3	-0,04	0,45	-0,23	0,23	0,08	0,6
Platelet, x10^3 mm3	-0,1	0,45	0,2	0,28	**-0,4***	**0,02**
Lenfosit,x10^3/mm3	-0,01	0,4	0,04	0,8	-0,3	0,06
Kreatinin, g/dl	0,06	0,13	-0,3	0,06	**0,46***	**0,01**
Albumin, g/dL	0,13	0,33	0,2	0,31	0,02	0,8
ALT, U/L	-0,03	0,8	-0,06	0,7	-0,04	0,8
AST, U/L	0,15	0,25	0,09	0,6	0,12	0,5
ALP, U/L	0,18	0,15	0,07	0,7	**0,4***	**0,03**

CRP: C-reaktif protein, ESH: sedimentasyon,VKİ:vücut kitle indeksi, Hb:hemaglobin, WBC: lökosit, Kre:kreatin, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, ALP: Alkalen fosfataz

*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık, r= korelasyon katsayısı = önem düzeyi

4.6 Tüm FMF hastalarının klinik özellikleri ile IL-37 arasındaki ilişki

Tüm FMF hasta grubunun klinik özellikleriyle IL-37 düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; artrit atakları, erezipeloid eritem ve myalji atakları geçiren grupta geçirmeyen gruba göre anlamlı olarak IL-37 düzeyinin düşük olduğu bulundu (p<0,05).

Diğer klinik özelliklerin varlığı veya yokluğu arasında IL-37 düzeyi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (tablo 4.6).

Tablo 4.6 FMF hastalarının (n=58) klinik özellikleri ile IL-37 arasındaki ilişki

Atak tipi n(%)	**IL-37, ng/L düzeyi** Median(IQR)		
	Yok	**Var**	**p**
Ateş	116 (342)	55 (170)	0,15
Peritonit	44(314)	85(205)	0.99
Plörit	111(287)	62(168)	0.22
Artrit	119(396)	53(164)	**0.03***
Erezipeloid eritem	102(360)	54(130)	**0.05***
Myalji	147(364)	53(84)	**0.05***
İnflamatuar bel ağrısı	54(314)	74(163)	0.64
Kronik inflamasyon	54(264)	95(196)	0.9
Proteinüri	90(267)	47(126)	0.26

*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık, IQR: Inter Quantile Range

5. TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) en sık görülen monogenik periyodik ateş sendromudur. FMF tekrarlayan ateş, serozit (peritonit ve plörit), artrit ve erizipel benzeri döküntü ile karakterize bir otoinflamatuar hastalıktır (1).

IL-37; enflamatuar ve bağışıklık sistemlerinin doğal bir inhibitörü olarak işlev gören IL-1 sitokin ailesinin eşsiz bir üyesidir. İmmün ve non-immün hücreler proenflamatuar uyaranları takiben IL- 37 öncüsü üretir. Kaspaz- 1 ile IL-37 öncülü aktive olduktan sonra olgun IL- 37 olarak hücre çekirdeğine taşınır ve pro-enflamatuar genlerin transkripsiyonunu bastırır. Ayrıca hem prekürsör hem de olgun IL-37 hücre dışı alanda da salgılanır. Burada IL-37, IL-18 reseptörünün veya IL-18 bağlayıcı proteinin (IL-18BP) a-alt birimine katılır ve bu proteinlere bağlanması IL-18 supresyonunu artırarak hücre dışı inflamasyonu baskılar (8, 9).

FMF patogenezinde MEFV geni mutasyonu sonucunda inflammazon yapısında sensör işlevi gören pyrin proteinin regülasyonu bozulmukta ve kaspaz-1 aktifleştirilmektedir. Neticede kaspaz-1 tarafından aktifleştirilen IL-1β' nın neden olduğu febril inflamatuar ataklar ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışma kontrol sağlıklı, kolşisine yanıtlı ve kolşisine dirençli FMF hasta grupları arasında IL-37 arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile FMF hasta grupları arasında IL-37 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. IL-37'nin eritrosit sedimantasyon hızı gibi bazı inflamatuar belirteçlerle korelasyon gösterdiği ve artrit, myalji, erezipeloid döküntü şeklinde kas iskelet sistemi atakları yaşayan bireylerde belirgin olarak düşük düzeyde olduğu görüldü. IL-37'nin bu yöndeki

etkilerini görmek açısından farklı FMF atakları sırasında düzeylerinin görülmesi etkilerinin daha net anlaşılmasını sağlayabilir. Aynı şekilde FMF hastalarının bir kısmında hastalığa bağlı asit, spondilit, kronik artrit gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir. Bu durumlara sahip, özellikle kronik artriti olan hastalarda IL-37 düzeylerinin değerlendirilmesi bu kronik komplikasyonun neden sadece belli bir hasta alt grubunda geliştiğini ortaya koyabilir. Daha önce farklı kronik inflamatuar hastalığı olan ve bazıları FMF ile ilişkili olan psöriyazis, Behçet hastalığı gibi inflamatuar patolojisi olan hastalarda IL-37 düzeyleri değerlendirilmiştir.

Psöriyasiz, dünya nüfusunun % 1'ini etkileyen bir otoimmün hastalıktır ve ciltte iltihaplı, kırmızı ve pullu lekelerin oluşumu ile karakterizedir. Psöriyasizi olan hastaların % 30 kadarı, kronik seronegatif spondiloartropati geliştirir ve klinik olarak spondilit, entezit veya periferik artrit varlığı ile tanımlanır (60). Psöriyasizli hastalarda IL-37'nin kritik rolü, insan ve hayvan modellerinde tanımlanmış ve açıklanmıştır. IL-37; psöriyatik deri lezyonlarında normal bireylerin ciltleri ile karşılaştırıldığında daha az eksprese edildiği saptanmıştır. Bu sonuçlar; IL-37'nin dışarıdan yenilenmesinin, psöriyasizi olan hastalar için umut verici bir terapötik stratejiyi temsil ettiğini göstermektedir (10).

Romatoid artrit, dünya çapında nüfusun yaklaşık % 0,3'ünü etkileyen en yaygın kronik otoimmün eklem hastalığıdır. Diartrodiyal eklemlerin sinoviyal zarının enflamatuar hiperplazisi ve ardından kıkırdak yıkımı ve kemik erozyonları ile karakterizedir (61). Yapılan çalışmalarda veriler sınırlı olmakla beraber IL-37'nin eklem iltihabının önlenmesinde rol oynadığı görülmektedir. Yapılan bir çalışmada artritli farelere rekombinant IL-37 veya human IL-37 içeren

enjeksiyonlar artritli eklemlerine enjekte edilmiş. Bu işlem sonrası, artritli dokulardan üretilen IL-17'nin down-regüle olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca diğer Th17 ile ilişkili sitokinlerin azaldığı ve artritik semptomları giderek hafifleştiği tespit edilmiştir(62).

Romatoid artrit hastalarında gözlemlenen tipik kemik erozyonları osteoklastların aktivasyonundan kaynaklanır ve ağrı ile sakatlığın başlıca nedenidir (63). Tang ve arkadaşları yakın zamanda IL-37'nin osteoklastogenezi inhibe edebileceğini keşfettiler (64). IL-37 bu özelliğinden dolayı RA'nın tedavisinde potansiyel terapötik kullanımı açısından rol alabilir. RA hastalarında plazma ve PBMC'lerdeki IL-37 seviyeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve bu yükseklik hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (65). Bunun aksine RA hastalarının sinoviyumundaki IL-37 ekspresyon seviyesi sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır (66).

Behçet hastalığı veya Behçet sendromu; otoimmün ve otoinflamatuvar sendromlar arasında tekrarlayan oral ve genital mukoza ülserleri, üveit ve deri lezyonları ile karakterize bir hastalıktır (67). Behçet hastalığının patogenezinde IL-26, IL-17 ve IL-23'ün up-regülasyonu ve IL-10 ve TGF-β'nın down-regülasyonunun rolü gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda IL-26 ve IL-37 arasında da önemli bir negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmalar sağlıklı kontrollere kıyasla aktif Behçet hastalarında serum IL-37'nin mRNA ve proteinin azalmış bir ekspresyonunu göstermiştir(68). Paradoksal olarak; Ye ve ark. inaktif Behçet hastaları ve sağlıklı kontroller arasında IL-37 mRNA ekspresyonunun arasında anlamlı bir fark bulamamıştır.(69)

Sistemik lupus eritematosuz; nükleer otoantikorların çoklu sistemik tutulumu ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Mevcut çalışmalar, IL-37 düzeylerinin kontrol grubuna göre SLE hastalarında yüksek olduğunu göstermiştir (70). Özellikle böbrek tutulumu olan SLE hastalarında IL-37 serum düzeyleri daha yüksektir. Bununla birlikte, sistemik lupus erimatosuz hastalık indeksi 6'dan küçük olan inaktif SLE hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu arasında IL-37 ekspresyonu kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu da IL-37'nin yalnızca SLE'nin aktif aşamasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir (71).

Aktif SLE hastalarının serum IL-37 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmesine rağmen bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile FMF hasta grupları karşılaştırıldığında serum IL-37 düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bulundu.

Çalışmamıza çalışma kriterlerini sağlayan toplam 88 kişi alındı. Bu kişilerin 30'u (%34) sağlıklı kontrol grubu, 29'u (%33) kolşisine yanıtlı olan FMF hastaları ve 29'u (%33) kolşisine dirençli FMF hastalarından oluştu. Katılımcıların %45,5'nin erkek ve % 54,5'nin ise kadından oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan hasta grubunun; %36'sinde kronik inflamasyon, %29'inde proteinüri, %24'ünde amiloidoz ve %19'nda kronik böbrek hastalığı bulunmakta olup 9 hasta diyalize girmekteydi.

Tüm FMF hasta grubunun laboratuvar değerleri ile IL-37 arasında sadece sedimantasyon hızı ile negatif yönlü korelasyon tespit edildi (p:0,015 ; r: -0,31). Bunun yanı sıra hastaların wbc, nötrofil, lenfosit, albümin ve CRP gibi

inflamatuar marker değerleriyle IL-37 değerleri kıyaslandığında; aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda romatoid artritli hasta gruplarında hastalığın şiddeti ile serum IL-37 seviyesinin yükseldiği gözlemlenmiştir (65). Ancak Romatoid artritin aksine bizim çalışmamızdaki tüm FMF hastalarında artrit atakları geçiren grupta artrit atakları geçirmeyen gruba göre anlamlı olarak serum IL-37 düzeyinin düşük olduğu bulundu ($p<0,05$).

Psöriyasizli hastalarda IL-37; psöriyatik deri lezyonlarında normal bireylerin ciltleri ile karşılaştırıldığında daha az eksprese edildiği saptanmasına rağmen bizim çalışmamızda artrit, myalji ve erezipel benzeri eritem dışında klinik özelliklerin varlığı veya yokluğu arasında IL-37 düzeyi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (tablo 4.6).

6. SONUÇ

Bizim çalışmamız; FMF hastalarının laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri ile serum IL-37 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmadır.

FMF hastaları ve sağlıklı kontrol grubuyla serum IL-37 seviyelerini karşılaştırdığımız bu çalışmada FMF hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında serum IL-37 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hasta gruplarının laboratuvar değerleri ile serum IL-37 beraber değerlendirildiğinde ise sedimantasyon hızının negatif yönlü bir korelasyonu tespit edilmiştir. Ancak diğer inflamatuar markerlarla IL-37 ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Aynı hasta gruplarının klinik özellikleri ile IL-37 düzeyi arasındaki ilişki araştırıldığında ise artrit, myalji, erezipel benzeri eritem ataklarının sıklığı ile IL-37 düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak; serum lL-37 ile FMF hastalığı arasındaki ilişkilerin daha net ve güçlü ortaya konulabilmesi için FMF hastalarının atak anında, atak dışında ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmanın yapıldığı daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

FİNCAN, A. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SERUM İNTERLÖKİN-37 DÜZEYİ İLE HASTALIĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

FMF hastalığı ataklarla giden otoinflamatuar bir hastalıktır. Ataklar sırasında; ateş peritonit, plörit, artrit ve erezipel benzeri döküntüler görülür. FMF'de atakları tetikleyen başlıca sitokin interlökin 1β'dır. Bunun sonucunda kişide aşırı inflamasyon oluşur. IL-37; enflamatuar ve bağışıklık sistemlerinin doğal bir inhibitörü olarak işlev gören IL-1 sitokin ailesinin bir üyesidir. Planlanan bu çalışmanın amacı; Ailevi Akdeniz Ateşi ile takipli hastalarda serum IL-37 düzeylerine bakarak FMF hastalığı ile IL-37 arasında ilişki olup olmadığını belirlemekti. Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde Tel Hashomer kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış hastalar alındı. Kontrol grubu ise 18-65 yaş arasında ve obezitesi olmayan (vki <30) sağlıklı bireylerden oluştu. Çalışma kriterlerini sağlayan toplam 88 kişi çalışmaya alındı. Bu kişilerin 30'u(%34) sağlıklı kontrol grubu, 29'u(%33) kolşisine yanıtlı olan FMF hastaları ve 29'u (%33) kolşisine dirençli FMF hastalarından oluştu. Tüm gruplar arasında bakılan IL-37 düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bulundu. FMF hastalarında eritrosit sedimantasyon hızı ile serum IL-37 düzeyi arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanmakla birlikte diğer akut faz reaktanları ile IL-37 arasında korelasyon saptanmadı. Serum IL-37 düzeyi; artrit, myalji ve cilt atağı yaşayan ve yaşamayan FMF hasta grubuyla kıyaslandığında aralarında anlamlı fark bulundu ($p \leq 0.05$). Diğer atak tipleri açısından fark bulunmadı. Serum lL-37 ile FMF hastalığı arasındaki

ilişkilerin daha net ve güçlü ortaya konulabilmesi için FMF hastalarının atak anında, atak dışında ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmanın yapıldığı daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), IL-37, inflamasyon

8. ABSTRACT

FİNCAN, A. DETERMINING THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM INTERLOKIN-37 LEVEL AND CLINICAL FEATURES OF THE DISEASE IN FAMILY MEDITERRANEAN FEVER PATİENTS

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized by recurrent episodes of fever, peritonitis, pleuritis, arthritis, and skin rash. The cytokine interleukin-1β (IL-1β) is the principal mediator of inflammatory bursts observed during FMF attacks. IL-37 is a member of IL-1 family and acts as a natural inhibitor of inflammation.. Herein, we aimed to investigate potential association between IL-37 and clinical characteristics of FMF by determining serum IL-37 levels. Patients diagnosed with FMF using Tel Hashomer criteria at the Gazi University Hospital Rheumatology Outpatient Clinic were included in this crossectional studt. The control group included healthy subjects aged between 18 to 65 with a body mass index of < 30 kg/m^2. There was no statistically significant difference in IL-37 levels between FMF patients and healthy subjects. Serum IL-37 levels was negatively correlated with erythrocyte sedimentation rate in FMF patients, but there was no correlation with other inflammatory markers. Serum IL-37 was significantly different in FMF patients with arthritis, myalgia and skin rash compared with those not having these features ($p \leq 0.05$). For better characterization of the role of IL-37 in FMF pathogenesis, studies with large number of patients and measurement of IL-37 during attacks are needed.

Keywords: Familial Mediterranean Fever (FMF), IL-37, inflammation

9. KAYNAKLAR

1. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. Journal of inflammation research. 2016;9:13-20.

2. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1447-53.

3. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879-85.

4. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell. 1997;90(4):797-807.

5. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(26):9982-7.

6. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. Br J Haematol. 2009;146(5):467-78.

7. Jia H, Liu J, Han B. Reviews of Interleukin-37: Functions, Receptors, and Roles in Diseases. Biomed Res Int. 2018;2018:3058640.

8. Dinarello CA, Nold-Petry C, Nold M, Fujita M, Li S, Kim S, et al. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37. Eur J Immunol. 2016;46(5):1067-81.

9. Wang X, Xu K, Chen S, Li Y, Li M. Role of Interleukin-37 in Inflammatory and Autoimmune Diseases. Iran J Immunol. 2018;15(3):165-74.

10. Keermann M, Kõks S, Reimann E, Abram K, Erm T, Silm H, et al. Expression of IL-36 family cytokines and IL-37 but not IL-38 is altered in psoriatic skin. J Dermatol Sci. 2015;80(2):150-2.

11. Endo Y, Koga T, Ishida M, Fujita Y, Tsuji S, Takatani A, et al. Musculoskeletal manifestations occur predominantly in patients with later-onset familial Mediterranean fever: Data from a multicenter, prospective national cohort study in Japan. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):257.

12. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. Presse Med. 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.

13. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32(2):254-60.

14. Aydın F, Çakar N, Özçakar ZB, Uncu N, Başaran Ö, Özdel S, et al. Clinical features and disease severity of Turkish FMF children carrying E148Q mutation. J Clin Lab Anal. 2019;33(4):e22852.

15. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. Clin Rheumatol. 2017;36(8):1707-13.

16. Yaşar Bilge Ş, Sarı İ, Solmaz D, Şenel S, Emmungil H, Kılıç L, et al. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. Turk J Med Sci. 2019;49(2):472-7.

17. Gangemi S, Manti S, Procopio V, Casciaro M, Di Salvo E, Cutrupi M, et al. Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. Clin Genet. 2018;94(1):81-94.

18. Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, Berdeli A, Mutlubas F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype correlations in the Aegean region of Turkey. Rheumatol Int. 2011;31(6):779-84.

19. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(4):635-41.

20. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):553-5.

21. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. Eur J Immunol. 2018;48(2):230-8.

22. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. Blood. 2000;95(10):3223-31.

23. Martinon F, Hofmann K, Tschopp J. The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. Curr Biol. 2001;11(4):R118-20.

24. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. Curr Opin Rheumatol. 2003;15(1):61-9.

25. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. Cell Death Differ. 2007;14(8):1457-66.

26. McDermott MF, Aksentijevich I. The autoinflammatory syndromes. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002;2(6):511-6.

27. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. Immunity. 2004;20(3):319-25.

28. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. Clin Exp Immunol. 2012;167(3):382-90.

29. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. Nat Immunol. 2009;10(3):241-7.

30. Cassel SL, Sutterwala FS. Sterile inflammatory responses mediated by the NLRP3 inflammasome. Eur J Immunol. 2010;40(3):607-11.

31. Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. Nature. 2015;526(7575):660-5.

32. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1β activation and severe autoinflammation in mice. Immunity. 2011;34(5):755-68.

33. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. Nature. 2014;513(7517):237-41.

34. Petrushkin H, Stanford M, Fortune F, Jawad AS. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever-An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. Ocul Immunol Inflamm. 2016;24(4):422-30.

35. Skendros P, Chrysanthopoulou A, Rousset F, Kambas K, Arampatzioglou A, Mitsios A, et al. Regulated in development and DNA damage responses 1 (REDD1) links stress with IL-1β-mediated familial Mediterranean fever attack through autophagy-driven neutrophil extracellular traps. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(5):1378-87.e13.

36. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashiardes S, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. Hum Mol Genet. 2002;11(8):961-9.

37. Hachim MY, Khalil BA, Elemam NM, Maghazachi AA. Pyroptosis: The missing puzzle among innate and adaptive immunity crosstalk. J Leukoc Biol. 2020;108(1):323-38.

38. Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. Cytokine. 2015;76(1):25-37.

39. Malik A, Kanneganti TD. Function and regulation of IL-1α in inflammatory diseases and cancer. Immunological reviews. 2018;281(1):124-37.

40. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. Cell. 2010;140(6):821-32.

41. Gross O, Yazdi AS, Thomas CJ, Masin M, Heinz LX, Guarda G, et al. Inflammasome activators induce interleukin-1α secretion via distinct pathways with differential requirement for the protease function of caspase-1. Immunity. 2012;36(3):388-400.

42. Liu X, Zhang Z, Ruan J, Pan Y, Magupalli VG, Wu H, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. Nature. 2016;535(7610):153-8.

43. Bochner BS, Luscinskas FW, Gimbrone MA, Jr., Newman W, Sterbinsky SA, Derse-Anthony CP, et al. Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin 1-activated human vascular endothelial cells: contributions of endothelial cell adhesion molecules. J Exp Med. 1991;173(6):1553-7.

44. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. Methods Mol Biol. 2018;1803:57-79.

45. Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, Palmer BE, Bufler P, Dinarello CA. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. Nat Immunol. 2010;11(11):1014-22.

46. Tete S, Tripodi D, Rosati M, Conti F, Maccauro G, Saggini A, et al. IL-37 (IL-1F7) the newest anti-inflammatory cytokine which suppresses immune responses and inflammation. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012;25(1):31-8.

47. Kumar S, Hanning CR, Brigham-Burke MR, Rieman DJ, Lehr R, Khandekar S, et al. Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN-gamma production. Cytokine. 2002;18(2):61-71.

48. Abulkhir A, Samarani S, Amre D, Duval M, Haddad E, Sinnett D, et al. A protective role of IL-37 in cancer: a new hope for cancer patients. J Leukoc Biol. 2017;101(2):395-406.

49. Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, O'Neill L, et al. IL-1 family nomenclature. Nat Immunol. 2010;11(11):973.

50. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. Medicine (Baltimore). 1998;77(4):268-97.

51. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1-11.

52. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med. 1967;43(2):227-53.

53. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum. 1996;26(3):612-27.

54. Kaşifoğlu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. Intern Med. 2009;48(7):523-6.

55. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet. 1998;351(9103):659-64.

56. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M, editors. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism; 1997: Elsevier.

57. Ben-Chetrit E, Levy M, editors. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. Seminars in arthritis and rheumatism; 1991: Elsevier.

58. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, Polat A, Peru H, Karaoglu A, et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? Rheumatology (Oxford). 2012;51(4):743-8.

59. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gul A, Ozdogan H, et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(6):1051-6.

60. Li S, Rouphael N, Duraisingham S, Romero-Steiner S, Presnell S, Davis C, et al. Molecular signatures of antibody responses derived from a systems biology study of five human vaccines. Nat Immunol. 2014;15(2):195-204.

61. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(7):1316-22.

62. Ye L, Jiang B, Deng J, Du J, Xiong W, Guan Y, et al. IL-37 Alleviates Rheumatoid Arthritis by Suppressing IL-17 and IL-17-Triggering Cytokine Production and Limiting Th17 Cell Proliferation. J Immunol. 2015;194(11):5110-9.

63. Tang R, Yi J, Yang J, Chen Y, Luo W, Dong S, et al. Interleukin-37 inhibits osteoclastogenesis and alleviates inflammatory bone destruction. J Cell Physiol. 2019;234(5):7645-58.

64. Goldring SR. Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis: what is really happening? J Rheumatol Suppl. 2002;65:44-8.

65. Ragab D, Mobasher S, Shabaan E. Elevated levels of IL-37 correlate with T cell activation status in rheumatoid arthritis patients. Cytokine. 2019;113:305-10.

66. Cavalli G, Koenders M, Kalabokis V, Kim J, Tan AC, Garlanda C, et al. Treating experimental arthritis with the innate immune inhibitor interleukin-37 reduces joint and systemic inflammation. Rheumatology (Oxford). 2016;55(12):2220-9.

67. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. Autoimmun Rev. 2012;11(10):687-98.

68. Bouali E, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Interleukin-37 expression is decreased in Behçet's disease and is associated with inflammation. Immunol Lett. 2015;167(2):87-94.

69. Ben Dhifallah I, Borhani-Haghighi A, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Decreased Level of IL-37 Correlates Negatively with Inflammatory Cytokines in Cerebrospinal Fluid of Patients with Neuro-Behcet's Disease. Iran J Immunol. 2019;16(4):299-310.

70. Song L, Qiu F, Fan Y, Ding F, Liu H, Shu Q, et al. Glucocorticoid regulates interleukin-37 in systemic lupus erythematosus. J Clin Immunol. 2013;33(1):111-7.

71. Ye L, Ji L, Wen Z, Zhou Y, Hu D, Li Y, et al. IL-37 inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: its correlation with disease activity. J Transl Med. 2014;12:69.

ETİK KURUL FORMU

ÖZGEÇMİŞ